

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 52 N°3 año 2022

ISSN: 2469-1119

RECORDATORIO

294 En memoria del profesor Osvaldo Manuel Tiscornia
María Inés Vaccaro, Fabiana López Mignorance

SECCIÓN EVIDENCIAS

297 Ensayos clínicos de no inferioridad
Rodolfo Pizarro

EDITORIAL

303 Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de *Helicobacter pylori* en América Latina
Arnoldo Riquelme, Margarita Pizarro

REVISIONES

306 Estrategias actuales en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales
María Josefina Sobrero, María Josefina Etchevers

322 Tratamiento actual de la enfermedad inflamatoria intestinal
María Eugenia Linares, Claudia Fuxman, Maricel Bellicoso

334 Medicina de precisión en la enfermedad inflamatoria intestinal
Alejandro Mínguez, Pilar Nos

344 Colestasis neonatal: revisión narrativa del grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
Marcela Godoy, Carola López, Felipe Álvarez Chavez, Raquel Borges Pinto, Verónica Botero Osorio, María Valentina Dolz Aguilar, Michelle Higuera, Reynaldo de Jesús Michel Aceves, Gloria Ríos Marcuello, Lorena Rodríguez González, Claudia Rojo Lillo, Humberto E Soriano, Mirta Ciocca

IMAGEN DEL NÚMERO

355 Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático
Paula Marinhas, Nebil Larrañaiga, Víctor Polanco, Marina Bustamante, Germán Espil, Shigeru Kozima

MANUSCRITOS ORIGINALES

356 Utilidad de la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva refractaria a inhibidores de la bomba de protones
Mercedes Manresa, Tatiana Uehara, Harumi Hashimoto, Juan Montero, Esteban González Ballerga, Adriana Tevez

367 Evaluación nutricional de pacientes con cirrosis hepática hospitalizados y el impacto en el pronóstico de la enfermedad: estudio de corte transversal
Denise Veissetes, Andrea González

378 Jóvenes con megacolon crónico: características epidemiológicas, clínicas y manométricas
Daniela Milito, Juan Pablo Stefanolo, Irina Riccobene, Agustina Pascual Russo, Marina Furia, Vanina Forestier, María Paz Lacudra, Miguel Lumi, Horacio Vázquez, Lucila Facio

385 Biopsias duodenales: ¿toma de muestra individual o de muestras múltiples?
Carlos A Rettally, Milantia Roy

388 Derivación biliar parcial externa en colestasis intrahepática familiar progresiva y síndrome de Alagille: serie de casos
Fabian Salgueiro, Carol Lezama Elecharri, Marcela Galoppo, Micaela Wisniacki, María Solaegui, Alejandra Pedreira, Sabrina Torres, Elena De Matteo, Miguel Palmeiro, Pablo Volonté, Cristina Galoppo

CASOS CLÍNICOS

395 Colitis isquémica y amiloidosis: un desafío diagnóstico
Florencia Benitez, Yéssica Pontet

402 Compromiso gástrico en la enfermedad injerto contra huésped aguda: presentación de un caso clínico
Micaela Chitussi, Juliana Bajo, Claudio Girotti

SOLUCIÓN DE CASO

407 Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático
Paula Marinhas, Nebil Larrañaiga, Víctor Polanco, Marina Bustamante, Germán Espil, Shigeru Kozima



COMITÉ EDITORIAL



EDITOR EN JEFE

Jorge A. Olmos

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

EDITORES ASOCIADOS



Julieta Argüero

Hospital Italiano de Buenos Aires. Maestría en Investigación Clínica. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA



María Marta Piskorz

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA



Juan Pablo Stefanolo

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA



Rodolfo Pizarro

Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica, CABA

Los integrantes del Comité Editorial acreditan formación en Edición y Corrección de Publicaciones Científicas. Universidad de Valencia, España
Para la evaluación y preparación de los manuscritos, se siguen los requerimientos del [COPE](#) y el [ICMJE](#).

SECRETARIA

Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Carlos Daniel Casuscelli

CORRECTORES

María N. Avendaño / Esperanza Janeiro / Gabriela Churla

PUBLICIDAD

Establecer contacto con: Secretaría Revista Acta: actasage@gmail.com
o Sociedad Argentina de Gastroenterología: sagesecretaria@gmail.com
Tel.: 4816-9396/9391

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



/actagastro



/ACTA_Gastro



/actagastro



**COMISIÓN DIRECTIVA
SAGE - PERÍODO 2022**

PRESIDENTE

Alfredo E. Currás

VICEPRESIDENTE

Oscar Laudanno

SECRETARIA

Josefina Etchevers

PROSECRETARIA

Josefina Sobrero

TESORERO

Martín Toro

PROTESORERO

Alejandro Nieponice

VOCALES TITULARES

Gustavo Fabián Benito
Juan Manuel Marini
María Lucía Petruzzi

VOCALES SUPLENTE

Betiana Pucci
Florencia Dulcich
Astrid Rausch

**CONSULTOR
EXPRESIDENTE**

Fabio Nachman

**CONSULTOR
EXPRESIDENTE**

Fabio Nachman
Edgardo Smecuol
Jorge Olmos
Ubaldo Gualdrini
Sonia Niveloni



**COMISIÓN DIRECTIVA
SGU - PERÍODO 2022-2024**

PRESIDENTE

Virginia López

1º VICEPRESIDENTE

Ximena Rodríguez

2º VICEPRESIDENTE

Alberto Sanguinetti

SECRETARIA

Yéssica Pontet

TESORERO

Sergio Vázquez

SECRETARIA DE ACTAS

Inés Trucco

**ENCARGADO DE ASUNTOS
INTERNACIONALES**

Carolina Olano

**ENCARGADO DE
PROGRAMACIÓN NACIONAL**

Susana Kohen

VOCALES

Ana Brito
Marie Howe

Suplentes preferenciales
Adriana Raggio
Viviana Nachmann
Laura Reyes

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Daniel Taullard

José Pedro Ibarгойen

Andrea Maucione

Suplentes

Beatriz Iade

María Cristina Dacolli

Elena Trucco

REVISORES NACIONALES

Ana Adet

Valentina Araya

Fernando Barreyro

Sandra Basso

Maricel Bellicoso

Axel Beskow

Claudia Bestani

Román Bigliardi

Jorge Bosch

Maximiliano Bun

Fernando Cairo

Federico Cassella

Juan Pablo Campana

María C. Cañero Velasco

Marcela Carballido

Cecilia Carraro

Mariano Cartier

Cecilio Cerisoli

Karina Collia

Luis Colombato

Mónica Contreras

Florencia Costa

Andrea Curia

Cecilia Curvale

Jorge Daruich

Juan Andrés De Paula

Judith Doweck

Lucila Facio

José L. Fernández

Estanislao Gómez

Andrea González

Ramiro González Sueyro

Verónica Gorodner

Ubaldo Gualdrini

Silvia Gutiérrez

Mauricio Guzmán

Hui Jer Hwang

Nadia Kujta

Matías Lafage

Oscar Laudanno

Mariano Loureiro

Carlos Miguel Lumi

Manuel Mahler

Mercedes Manresa

Eduardo Mauriño

Ezequiel Matías Mauro

Dolores Matoso

Lucas McCormack

Guillermo Mendez

Daniela Milito

Alejandro Moreira

María Laura Moreno

Fabio Nachman

Adrián Narvaez

Alejandro Nieponice

Juan Manuel O'Connor

Juan Ignacio Olmos

Agostina Pascual Russo

Analia Verónica Pasqua

Florencia Pollarsky

Margarita Ramonet

Alejandro Rey

Ana Rocca

Andrés Ruf

Judith Cohen Sabban

José María Sanguinetti

Fran Schlottmann

Alberto Seehaus

Edgardo Smecuol

Luis Soifer

Silvia Susana Soler

Eduardo Sosa

Juan Spina

Hugo Tanno

María del Carmen Toca

Lucio Uranga

Carlos Vaccaro

María Inés Vaccaro

Amanda Varela

Mariano Villarreal

Mariano Volpacchio

Marta Wagener

Daniel Wainstein

Andrés Wonaga

Florencia Yamasato

David Zagalsky

Natalia Zamora

Hugo Zandalazini

Cecilia Zubiri

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos

Henry Cohen

Nicolás González

Angel Lanas

Xavier Llor

Natalie Nabon

Carolina Olano

Julio Carlos Pereira Lima

Mario Reis Alvares da Silva

José M. Remes-Troche

Arnoldo Riquelme

Carlos Robles Medrana

Roque Saenz

Asadur Jorge Tchekmedyan

Marcelo Vela

Elena Verdú

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual Nº 231736

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores.



RECORDATORIO	En memoria del profesor Osvaldo Manuel Tiscornia <i>María Inés Vaccaro, Fabiana López Mignorance</i>	294
<hr/>		
SECCIÓN EVIDENCIAS	Ensayos clínicos de no inferioridad <i>Rodolfo Pizarro</i>	297
<hr/>		
EDITORIAL	Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en América Latina <i>Arnoldo Riquelme, Margarita Pizarro</i>	303
<hr/>		
REVISIONES	Estrategias actuales en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales <i>María Josefina Sobrero, María Josefina Etchevers</i>	306
<hr/>		
	Tratamiento actual de la enfermedad inflamatoria intestinal <i>María Eugenia Linares, Claudia Fuxman, Maricel Bellicoso</i>	322
<hr/>		
	Medicina de precisión en la enfermedad inflamatoria intestinal <i>Alejandro Mínguez, Pilar Nos</i>	334
<hr/>		
	Colestasis neonatal: revisión narrativa del grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica <i>Marcela Godoy, Carola López, Felipe Álvarez Chavez, Raquel Borges Pinto, Verónica Botero Osorio, María Valentina Dolz Aguilar, Michelle Higuera, Reynaldo de Jesús Michel Aceves, Gloria Ríos Marcuello, Lorena Rodríguez González, Claudia Rojo Lillo, Humberto E Soriano, Mirta Ciocca</i>	344
<hr/>		
IMAGEN DEL NÚMERO	Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático <i>Paula Marinbas, Nebil Larrañaga, Víctor Polanco, Marina Bustamante, Germán Espil, Shigeru Kozima</i>	355
<hr/>		
MANUSCRITOS ORIGINALES	Utilidad de la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva refractaria a inhibidores de la bomba de protones <i>Mercedes Manresa, Tatiana Uehara, Harumi Hashimoto, Juan Montero, Esteban González Ballerga, Adriana Tevez</i>	356
<hr/>		
	Evaluación nutricional de pacientes con cirrosis hepática hospitalizados y el impacto en el pronóstico de la enfermedad: estudio de corte transversal <i>Denise Veissetes, Andrea González</i>	367
<hr/>		

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



MANUSCRITOS ORIGINALES	Jóvenes con megacolon crónico: características epidemiológicas, clínicas y manométricas	378
	<i>Daniela Milito, Juan Pablo Stefanolo, Irina Riccobene, Agostina Pascual Russo, Marina Furia, Vanina Forestier, María Paz Lacuadra, Miguel Lumi, Horacio Vázquez, Lucila Facio</i>	
	<hr/>	
	Biopsias duodenales: ¿toma de muestra individual o de muestras múltiples?	385
	<i>Carlos A Rettally, Milantia Roy</i>	
	<hr/>	
	Derivación biliar parcial externa en colestasis intrahepática familiar progresiva y síndrome de Alagille: serie de casos	388
	<i>Fabian Salgueiro, Carol Lezama Elecharri, Marcela Galoppo, Micaela Wisniacki, María Solaegui, Alejandra Pedreira, Sabrina Torres, Elena De Matteo, Miguel Palmeiro, Pablo Volonté, Cristina Galoppo</i>	
	<hr/>	
CASOS CLÍNICOS	Colitis isquémica y amiloidosis: un desafío diagnóstico	395
	<i>Florencia Benitez, Yéssica Pontet</i>	
	<hr/>	
	Compromiso gástrico en la enfermedad injerto contra huésped aguda: presentación de un caso clínico	402
	<i>Micaela Chitussi, Juliana Bajo, Claudio Girotti</i>	
	<hr/>	
SOLUCIÓN DEL CASO	Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático	407
	<i>Paula Marinhas, Nebil Larrañaga, Victor Polanco, Marina Bustamante, Germán Espil, Shigeru Kozima</i>	
	<hr/>	

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



In Memoriam	In Memory of Professor Osvaldo Manuel Tiscornia <i>María Inés Vaccaro, Fabiana López Mignorance</i>	294
<hr/>		
EVIDENCE SECTION	Non-Inferiority Clinical Trials <i>Rodolfo Pizarro</i>	300
<hr/>		
EDITORIALS	Efficacy of Dual Therapies vs. Quadritherapies in the Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in Latin America <i>Arnoldo Riquelme, Margarita Pizarro</i>	303
<hr/>		
REVIEWS	Current Strategies in the Diagnosis and Follow-up of Inflammatory Bowel Diseases <i>María Josefina Sobrero, María Josefina Etchevers</i>	306
<hr/>		
	Update on the Treatment of Inflammatory Bowel Disease <i>María Eugenia Linares, Claudia Fuxman, Maricel Bellicoso</i>	322
<hr/>		
	Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease <i>Alejandro Mínguez, Pilar Nos</i>	334
<hr/>		
	Neonatal Cholestasis: A Narrative Review of the Working Group of the Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition <i>Marcela Godoy, Carola López, Felipe Álvarez Chavez, Raquel Borges Pinto, Verónica Botero Osorio, María Valentina Dolz Aguilar, Michelle Higuera, Reynaldo de Jesús Michel Aceves, Gloria Ríos Marcuello, Lorena Rodríguez González, Claudia Rojo Lillo, Humberto E Soriano, Mirta Ciocca</i>	344
<hr/>		
IMAGE OF THE ISSUE	Rare Complication in a Liver Transplant Patient <i>Paula Marinhas, Nebil Larrañaga, Víctor Polanco, Marina Bustamante, Germán Espil, Shigeru Kozima</i>	355
<hr/>		
ORIGINAL ARTICLES	Usefulness of Mean Nocturnal Basal Impedance in Patients with Suspected Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors <i>Mercedes Manresa, Tatiana Uehara, Harumi Hashimoto, Juan Montero, Esteban González Ballerga, Adriana Tevez</i>	356
<hr/>		
	Nutritional Evaluation of Hospitalized Patients with Hepatic Cirrhosis and the Impact on the Prognosis of the Disease: a Cross-Sectional Study <i>Denise Veissetes, Andrea González</i>	367
<hr/>		

ORIGINAL
ARTICLES**Chronic Megacolon in Young Patients: Epidemiological, Clinical, and Manometric Characteristics** 378

Daniela Milito, Juan Pablo Stefanolo, Irina Riccobene, Agostina Pascual Russo, Marina Furia, Vanina Forestier, María Paz Lacuadra, Miguel Lumi, Horacio Vázquez, Lucila Facio

Duodenal Biopsies: Individual or Multiple Samples? 385

Carlos A Rettally, Milantia Roy

Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome: A Case Series 388

Fabian Salgueiro, Carol Lezama Elecharri, Marcela Galoppo, Micaela Wisniacki, María Solaegui, Alejandra Pedreira, Sabrina Torres, Elena De Matteo, Miguel Palmeiro, Pablo Volonté, Cristina Galoppo

CASE REPORTS

Ischemic Colitis and Amyloidosis: A Diagnostic Challenge 395

Florencia Benítez, Yéssica Pontet

Gastric Involvement in Acute Graft-Versus-Host Disease: A Case Report 402

Micaela Chitussi, Juliana Bajo, Claudio Girott

SOLUTION
OF THE CASE**Rare Complication in a Liver Transplant Patient** 407

Paula Marinhas, Nebil Larrañaga, Víctor Polanco, Marina Bustamante, Germán Espil, Shigeru Kozima

En memoria del profesor Osvaldo Manuel Tiscornia (16 de noviembre de 1927 - 11 de julio de 2022)

María Inés Vaccaro^{1, 2}  · Fabiana López Mignorance^{1, 2} 

¹ Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL-UBA-CONICET).

² Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas José de San Martín, Programa de Estudios Pancreáticos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):294-296

Recibido: 24/08/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.247>

La noche del 11 de julio, a los 94 años, partió el profesor Osvaldo Manuel Tiscornia. Nos dejó su legado de ideas de incansable pensador, su pasión por el conocimiento, sus enseñanzas profesionales y sus consejos de vida. Lo recordaremos con mucho cariño, como uno de los grandes maestros de la Medicina, Profesor de la Cátedra de Anatomía, fue un excelente gastroenterólogo y científico. El Dr. Tiscornia creó y dirigió hasta su último día el Programa de Estudios Pancreáticos del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires. Allí, sus discípulos aprendimos mucho de sus innumerables aportes científicos y descubrimientos sobre la fisiopatología de las enfermedades pancreáticas. Osvaldo Tiscornia fue, por sobre todas las cosas, un médico sumamente humano, querido y admirado por sus discípulos y colegas. Lo extrañaremos.

Desde el primer día en la Universidad de Buenos Aires, Osvaldo se destacó como un excelente alumno. Aprobó el examen de ingreso con el Prof. Bernardo Houssay, quien luego ganaría el Premio Nobel. Ingresó al curso de anatomía del Prof. Cirio y rápidamente fue designado ayudante de cátedra, distinguiéndose tanto en la disección como en la representación en láminas de las regiones anatómicas para su estudio. Desde el inicio, en los sucesivos exámenes obtuvo las máximas calificaciones, logrando como promedio final de su carrera 9,57. Fue

practicante en el antiguo Hospital de Clínicas, donde hoy se sitúa la Plaza Houssay. Luego estuvo a cargo de la sala 1 del mismo hospital y allí fundó el primer “laboratorio de exploración gástrica”, siguiendo el concepto de que el tipo de gastrectomía que se empleaba debía ser el fruto de una exploración funcional secretoria. Obtuvo una beca de la Universidad de Buenos Aires entre 1953 y

1962, que le permitió obtener su doctorado en Medicina en 1958 con el trabajo “Cáncer de Páncreas”, sobre la base de 150 casos del Instituto de Clínica Quirúrgica. Entre 1958 y 1960 logró también el título de Médico Legista y, consecutivamente, el título de Médico Laboral.

En 1962 ganó una beca externa de la Universidad de Buenos Aires que le dio la oportunidad,

apadrinado por el Dr Marcelo Royer, de incorporarse al equipo de David Dreiling en el Hospital Mount Sinai de Nueva York. Allí, como fellow in experimental surgery, dirigió el laboratorio de exploración funcional gástrica y pancreática donde se desarrolló el test de secreta para la exploración de la función pancreática. Este estudio fue por mucho tiempo el ensayo de oro para evaluar la función pancreática exocrina. En el Mount Sinai, Tiscornia inició la experimentación en caninos. Las primeras experiencias en animales fueron realizando trasplante de páncreas. Con la llegada del equipo de microcirugía, iniciaron estudios para la reconstrucción del



Profesor Osvaldo Manuel Tiscornia

conducto excretor pancreático, lo que permitió recuperar la capacidad secretora del páncreas, recolectando en la luz intestinal el jugo pancreático, incluso, en algunos casos, a cifras por encima de los valores controles. Estos resultados fueron presentados con gran éxito por Tiscornia, Dreiling y Thomas (el creador de la cánula que lleva su nombre) en la Academia de Cirugía de Nueva York.

Posteriormente, su carrera como investigador lo llevo a Europa en la década de 1970. En su exitosa estadía en Francia, trabajó en el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) - Unité de Recherches de Pathologie Digestive, de Marsella, dirigido por el profesor Henri Sarles. Allí participó en la identificación de los precipitados proteicos en páncreas de pacientes con pancreatitis crónica calcificante, cuyos resultados fueron publicados en 1974.

A inicios de la década de 1980, Tiscornia regresó varias veces al Mount Sinai de Nueva York. Tuvo la oportunidad de participar de la primera reunión de la International Association of Pancreatology junto con David Dreiling, Orlando Bordalo y Parviz M. Pour. Ya en Buenos Aires, en abril de 1985, Tiscornia y su destacado colega y amigo Luis Colombato convocaron a los médicos, cirujanos y científicos argentinos que “amaban el páncreas” para formar el Club del Páncreas de la República Argentina y, en noviembre de ese mismo año, tuvo lugar la primera reunión oficial, cuya comisión organizadora estuvo integrada por los doctores Luis Colombato, Luis Gramatica, Clemente Morel, Jorge Moroni y Osvaldo Tiscornia.

Buenos Aires desde 1984. **María Inés Vaccaro**

Conocí al Dr. Osvaldo Manuel Tiscornia en 1984. *Ha-cía relativamente poco que el Dr. Tiscornia había vuelto de Francia al servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas, luego de haber trabajado en el Hospital Santa Margarita de Marsella. Fue apasionante escuchar sus relatos sobre las investigaciones realizadas junto con el Dr. Sarles. Nos contaba cómo lograron demostrar los acúmulos o precipitados de proteínas en los conductos pancreáticos que explican la fisiopatología de la pancreatitis crónica. Estos conceptos son considerados un punto de inflexión en el conocimiento de la patología pancreática. Sentirse parte de sus muchísimas anécdotas, tanto científicas como humanas, era un gusto y a la vez un aprendizaje. Acá en Buenos Aires, el Dr. Tiscornia volvió a ejercer como médico asistencial, a la vez que seguía siendo científico y profesor de Anatomía. Su actividad era intensa por las mañanas en el Hospital de Clínicas y por las tardes en el Instituto de Gastroenterología Dr. Jorge Pérez Compañ. Osvaldo Tiscornia fue mi director en el ingreso a la carrera de investigador científico del CONICET. Fue una*

experiencia tremenda elaborar los proyectos de investigación básica en patología pancreática exocrina a su lado. Su actividad científica y clínica permitían un abordaje traslacional que en ese momento no se conocía en el ambiente científico nacional. Hasta 1994 tuve el privilegio de desarrollar mi carrera científica en su laboratorio. Es así como, además de conocerlo como científico, pude también saber con qué dedicación, deferencia, delicadeza y respeto trataba a sus pacientes, quienes lo consideraban un genio, con toda razón. Aprendí mucho de la relación entre el profesional de la salud y el paciente, solo escuchando sus consejos. Pero su saber no era simplemente por conocer las técnicas de comunicación médico-paciente: Osvaldo Tiscornia conocía profundamente la naturaleza humana.

Asimismo, las largas charlas sobre anatomía, fisiología y neuroendocrinología no tenían desperdicio. Quien quisiera y realmente apreciara su saber podía reunirse con el maestro en uno de sus cafés preferidos a conversar sobre biología, anatomía, medicina, psicología o sociología. Puedo asegurar que Osvaldo Tiscornia era una persona brillante, extraordinariamente inteligente. Lo excepcional de su inteligencia era sus múltiples dimensiones. Tiscornia fue el último anatomista; su conocimiento y comprensión de la anatomía humana y comparada eran únicos, pero también se destacaba como gastroenterólogo, como científico y especialmente como ser humano. Tuve la dicha de homenajear su trayectoria entregándole el “Lifetime Achievement Award” otorgado por la International Association of Pancreatology y el Latin American Pancreatic Study Group durante la reunión conjunta Páncreas 2017.

Tiscornia se mostraba como una persona solitaria y callada. Sin embargo, disfrutaba conversar y contar sus experiencias, y agradecía profundamente el afecto de sus pares, de sus discípulos y de sus pacientes.

Reconozco y recordaré al Dr. Osvaldo Tiscornia como mi mentor, quien guio mis investigaciones y alentó mi trabajo para formar un equipo multidisciplinario de estudios pancreáticos de relevancia internacional. Al querido Dr. Tiscornia todo mi agradecimiento; que en paz descanses.

Buenos Aires, desde 2001. **Fabiana López Mignorance**

Conocí al Dr. Tiscornia cuando aún era estudiante; me apasionaba la investigación y él me dio la oportunidad de transitar mis primeros pasos asistiéndolo en las cirugías experimentales, en el programa de Estudios Pancreáticos del Hospital de Clínicas. Su mente brillante buscaba dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de las patologías pancreáticas reproduciéndolas a nivel experimental. Su investigación dio lugar a presentaciones en congresos, publicaciones en revistas internacionales y muchas tesis doctorales, entre ellas, la mía. Comprobó los efectos benéficos de distintas denervaciones y

demonstró la eficacia de instilar anestésicos locales en el esfínter de Oddi para cateterizar el conducto pancreático. Su cara se iluminaba cada vez que contaba sobre su trabajo en Francia con el equipo del Dr. Sarles, buscando dilucidar un mecanismo que explicara la pancreatitis crónica. Narraba con mucha emoción:

“...Sentí una inmensa alegría cuando vimos que, por la sonda, salían los ‘bouchon de protéine’”, ¡tan esperados! ¡Sarles finalmente había comprobado su teoría! Nos invitó a todo el laboratorio, lo seguimos por esos hermosos caminos de la ‘provance’ hasta un restaurante en un pueblito donde festejamos un hito en la historia del estudio del páncreas...”.

Tenía múltiples habilidades e intereses, amaba la música clásica, Huracán tenía un lugar en su corazón, dibujaba con excelencia el sistema digestivo, y en particular el páncreas, realizaba los dibujos a mano alzada de todas sus publicaciones. Cuando daba clases de Anatomía era un lujo ver su arte con tiza en el pizarrón.

El Dr. Tiscornia era una eminencia como médico e investigador y un ejemplo en el trato humano que daba a sus

pacientes. Para él era un desafío descubrir el entorno que rodeaba a la patología que aquellos presentaban. La anamnesis es la clave, explicaba, para obtener un diagnóstico certero.

Fue un honor formarme con el Dr. Tiscornia, quien, junto con Dr. Negri, compartieron la dirección de mi tesis doctoral. Les estoy muy agradecida a ambos por los proyectos compartidos, por estudiar la interrelación entre el páncreas endocrino-exocrino, por enseñarnos que distintas disciplinas pueden trabajar juntas cuando hay un fin común. Gracias por alentarnos siempre a seguir adelante. Lo recordaré con mucho cariño al profesor Tiscornia, que Dios lo acompañe.

En 2017, durante la reunión conjunta de la International Association of Pancreatology y el Latinamerican Pancreatic Study Group que se realizó en Buenos Aires. El profesor Tiscornia fue homenajeado por su trayectoria con el “Lifetime Achievement Award”. Dr. Osvaldo Manuel Tiscornia, que en Paz descanse.

Ensayos clínicos de no inferioridad

Rodolfo Pizarro 

Jefe de Cardiología Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):297-299

Recibido: 15/08/2022 / Aceptado: 16/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.236>

Los ensayos clínicos de no inferioridad se llevan a cabo cuando se considera que el tratamiento experimental no es mejor que el estándar, sino que ofrece ventajas adicionales, tales como menos efectos secundarios, mejor perfil metabólico, más fácil administración, menos controles y costos menores.

La naturaleza de la investigación y las respuestas son diferentes, ya que en este tipo de ensayos nos preguntamos si el tratamiento experimental es al menos tan eficaz como el estándar.

O bien puede ser al menos tan eficaz como el estándar (hipótesis alternativa) o es menos eficaz que el estándar (hipótesis nula).

Considerar el valor de la p en estudios de no inferioridad es importante dado que debemos especificar *a priori* qué consideramos como al menos tan eficaz o no inferior. Para esto debe definirse un margen mínimo de no inferioridad.

Por lo tanto, consideremos los estudios de no inferioridad bajo la siguiente hipótesis:

- Diferencia tratamiento experimental - tratamiento estándar $>$ margen de no inferioridad (hipótesis nula).

- Diferencia tratamiento experimental - tratamiento estándar $< =$ margen de no inferioridad (hipótesis alternativa), es decir, la diferencia entre el tratamiento experimental y el control activo no supera el margen de no inferioridad.

La siguiente pregunta responde cómo establecer el margen mínimo de no inferioridad:

1. Mediante estudios previos que establezcan los límites inferiores de la intervención estándar vs. placebo.

2. Estableciendo un límite porcentual previo para el nuevo tratamiento del 50% u 80% del efecto de la intervención clásica.

Si bien esto que comentamos anteriormente es crucial para este tipo de estudios, hay que *establecer el límite de inferioridad a priori* para que no se preste a manipulaciones posteriores.

Un ejemplo es el estudio de la warfarina en la reducción de la incidencia de eventos embólicos respecto del placebo con un riesgo relativo de 0,38 (IC 95%: 0,28-0,52).

Primero cambiamos la categoría de riesgo para el placebo (1/0,38) lo que significaría un RR: 2,63 (IC 95%: 1,92-3,57), pudiendo considerar el margen mínimo de no inferioridad en 1,92. Sin embargo, en este caso se buscó una mayor exigencia, con un 50% del efecto de la warfarina, y se estableció en 1,46. Este valor se fijó como límite de no inferioridad.

Es decir que el límite superior del IC 95% del efecto del nuevo tratamiento con respecto a la warfarina no podía superar el 1,46.

Otro ejemplo es el estudio ONTARGET que fue

Correspondencia: Rodolfo Pizarro
Correo electrónico: rodolfo.pizarro@hospitalitaliano.org.ar

diseñado para demostrar la no inferioridad del telmisartán (80 mg al día) vs. ramipril (10 mg al día) con un punto final combinado de muerte CV, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio u hospitalización por falla de bomba.

Para determinar el margen de no inferioridad se recurrió al estudio HOPE que evaluó el ramipril versus placebo con un punto final combinado similar al ON-TARGET.

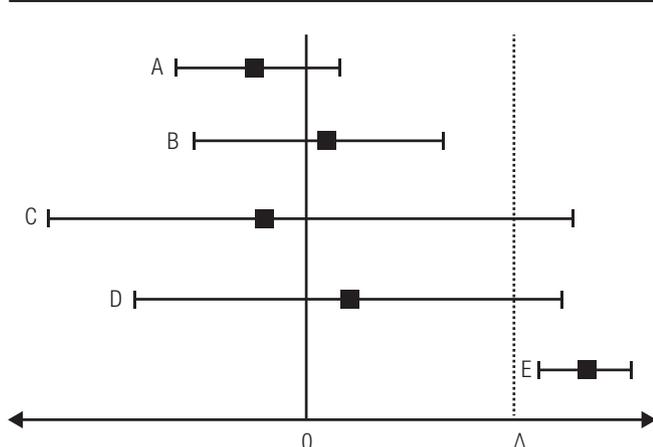
En este estudio la relación de riesgo fue a favor del ramipril, con un RR 0,78 (IC 95% 0,70-0,86); esto fue transformado para un exceso de riesgo para el placebo (1/0,78) de 1,26 y se estableció un límite de no inferioridad de 1,13 (50% del efecto del ramipril para el telmisartán en el estudio ONTARGET).

Los resultados de este estudio determinaron que el telmisartán en relación con el ramipril demostró un RR 1,01 (IC 95%: 0,94-1,09) $p < 0,0033$, lo que es menor al límite de no inferioridad de 1,13.

Se consideró al telmisartán como no inferior al ramipril, sumando algunas ventajas a considerar: la discontinuación del estudio fue mayor para el ramipril (7,2%) que para el telmisartán (5,1%).

Gráficamente podemos determinar los estudios de no inferioridad en el siguiente esquema de la Figura 1 (Δ : límite de no inferioridad preestablecido):

Figura 1. Posibles resultados de no-inferioridad



A y B: no-inferior; C y D: no concluyente; E: inferior

A continuación, citaremos otro ejemplo, esta vez de temas relacionados con gastroenterología, titulado: “A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate 20/800 mg in Patients with Nonerosive Gastroesophageal”.

Contexto del estudio

La enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) es el fenotipo más frecuente (60-70%). El objetivo terapéutico es mejorar los síntomas con una estrategia a demanda. Es decir, darle al paciente la mínima dosis con la que se encuentre asintomático. En este sentido, hay que enfatizar que los inhibidores de bomba de protones (IBP) de primera generación deben administrarse con el estómago vacío y asociarse con una comida posterior para no retrasar la adecuada absorción y, en consecuencia, su biodisponibilidad. Para mejorar esta situación actualmente se dispone de drogas combinadas (IBP + bicarbonato de sodio). Dicha formulación permitiría sortear la degradación de la droga por el pH gástrico, tener una absorción más rápida y, con ello, una mejoría sintomática. Además, la presencia de bicarbonato es un estimulante de la secreción de gastrina ya que disminuye el pH gástrico; por ende, no sería una condición la ingesta posterior a la toma para la liberación de dicha hormona.

El estudio que mencionábamos anteriormente evaluó la eficacia y la seguridad del esomeprazol/bicarbonato 20/800 mg de sodio versus el esomeprazol 20 mg.

Describiremos las características metodológicas relevantes para su comprensión:

Diseño: Ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo en fase 4. Ensayo de no inferioridad.

Objetivo: Evaluar la asociación esomeprazol/bicarbonato de sodio vs. la práctica habitual con solo esomeprazol en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo.

Población: Pacientes con reflujo gastroesofágico no erosivo con episodios de pirosis de inicio por lo menos 3 meses previos y con una frecuencia de 2 o más días en la semana previa a la aleatorización.

Punto final primario: Resolución completa de la pirosis a las 4 semanas de tratamiento.

Metodología: En la búsqueda del límite de no inferioridad los autores estimaron que en trabajos previos la relación esomeprazol vs. placebo para la resolución completa a las 4 semanas fue de 41% vs. 11%, respectivamente, es decir una diferencia de un 30% entre los grupos. Para establecer el límite de no inferioridad tomaron el 50% de esta diferencia, es decir, el 15% (0,15) como límite (sería el límite superior del IC 95%).

Resultados: La proporción de pacientes sin pirosis a las 4 semanas fue similar en los grupos, esomeprazol vs. combinado (33,3 vs. 35%, $p = 0,737$), y el intervalo de confianza de la diferencia fue de -0,08 a 0,11. Este límite superior es menor al 0,15 (15%) que estimaron

los autores; por lo tanto, se considera a la medicación combinada como no inferior.

A su vez, se evaluaron los puntos de seguridad en los que los eventos adversos no fueron diferentes entre los grupos.

Conclusión: La combinación de esomeprazol/bicarbonato de sodio no fue inferior al esomeprazol no combinado para suprimir la acidez en la semana 4 de tratamiento en pacientes con reflujo gastroesofágico no erosivo.

Análisis de los resultados

El punto limitante del trabajo es la determinación del límite de no inferioridad, que se estimó en relación con trabajos previos en los que la diferencia entre el placebo y el esomeprazol fue del 30%. Esta es una de las fortalezas del estudio, ya que se tomaron referencias de estudios validados previamente.

Una segunda consideración es que la resolución de la pirosis del esomeprazol vs. placebo fue del 41% y, en este trabajo, un 35%, menor que lo estimado previamente.

Si hiciéramos la diferencia vs. placebo del 35% vs. 11% (24%) y estimáramos el límite de no inferioridad con el 50% de esta diferencia, este sería del 12%, dentro del límite de inferioridad del 11,39% del trabajo.

Otro punto que considerar es la seguridad de la combinación vs. la droga aislada, ya que es relevante en los estudios de no inferioridad tener en cuenta que una nueva droga eficaz tiene que ser también segura para su uso clínico, tal como lo expresan los resultados de este estudio.

Los autores comentan también que la combinación con bicarbonato de sodio tendría ventajas farmacodinámicas y farmacocinéticas que favorecen el perfil de la droga.

Consideraciones finales

1. En los ensayos de no inferioridad se prueba si el nuevo tratamiento es no inferior al control activo.

2. Los ensayos de no inferioridad fueron diseñados con el objetivo de evaluar ventajas adicionales del nuevo tratamiento respecto del estándar en aspectos de importancia tales como: costo, disponibilidad, efectos adversos, ser menos invasivo y tener ventajas farmacológicas tales como farmacocinética y farmacodinamia.

3. La definición de un margen de no inferioridad *a priori* es de esencial importancia (identificando la fuente que determinó este margen y sus intervalos de confianza) así como analizar los resultados por intención de tratar o por protocolo en este tipo de ensayos. La no inferioridad se sostiene solo si con estos dos análisis se mantiene el efecto en forma coordinada.

4. La demostración de la no inferioridad no implica la superioridad del nuevo tratamiento. Los ensayos de superioridad tienen como hipótesis alternativa que el nuevo tratamiento es mejor al tratamiento activo o al placebo y se analiza a dos colas ($p < 0,05$), a diferencia del ensayo de no inferioridad que se analiza a 1 cola ($p < 0,025$).

5. Los ensayos de no inferioridad son necesarios en situaciones en las que no es ético evaluar el nuevo tratamiento vs. placebo.

Propiedad intelectual. El autor declara que los datos y la figura presente en el manuscrito son originales y se realizaron en su institución perteneciente.

Financiamiento. El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Pizarro Rodolfo. Ensayos clínicos de no inferioridad. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52 (3):297-299. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.236>

Referencias

- Pluchino S. Estudios clínicos de no-inferioridad y de equivalencia: metodología, análisis e interpretación de los resultados Avances Cardiol. 2009;29:76-81.
- Ferreira - González I. Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. Rev Esp Cardiol 2014;67:432-435.
- Ciapponi A. Ensayos aleatorizados de no inferioridad y de equivalencia. Evid Act Pract Ambul 2013;16:92-94.
- Leung JT, Barnes SL, Lo ST and Leung DJ. Non-inferiority trials in cardiology: what clinicians need to know. Heart 2020;106:99-104.
- Park SH, Lee KN, Lee OY, *et al.* A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate 20/800 mg in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease. Gut and Liver; 22 de junio de 2022.

Non-Inferiority Clinical Trials

Rodolfo Pizarro 

Head of Cardiology, Hospital Italiano de Buenos Aires. Master in Clinical Effectiveness.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):300-302

Received: 15/08/2021 / Accepted: 16/09/2021 / Published online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.236>

Non-inferiority clinical trials are conducted because the experimental treatment is not considered to be better than the standard treatment, but it offers additional advantages, such as: fewer side effects, better metabolic profile, easier administration, less controls and minor costs.

The nature of the research and the answers are different, as in this type of trials we ask whether the experimental treatment is at least as effective as the standard.

It can either be at least as effective as the standard (alternative hypothesis) or less effective than the standard (null hypothesis).

Considering the *p*-value in non-inferiority studies is important, since we must specify *a priori* what we consider to be at least as effective or non-inferior. For this, a minimum margin of non-inferiority must be defined.

Therefore, let us consider non-inferiority studies under the following hypothesis:

- Difference in experimental treatment - standard treatment > margin of non-inferiority (null hypothesis).

- Difference in experimental treatment - standard treatment < = margin of non-inferiority (alternative hypothesis), that is, the difference between the experimental treatment and the active control does not exceed the margin of non-inferiority.

The following question answers how to set the minimum non-inferiority margin:

1. Through previous studies that establish the lower limits of the standard intervention vs. placebo.
2. Establishing a previous percentage limit for the new treatment of 50 or 80% of the effect in the classic intervention.

Although what we discussed above is crucial for this type of study, *the inferiority limit must be established a priori* so that it does not lend itself to subsequent manipulations.

An example is the study of warfarin in reducing the incidence of embolic events compared to placebo with a relative risk of 0.38 (95% CI: 0.28-0.52).

First, we changed the risk category for the placebo (1/0.38) which would mean a RR: 2.63 (95% CI: 1.92-3.57), being able to consider the minimum margin of non-inferiority to be 1.92. However, in this case, a higher requirement was sought, with 50% of the effect of warfarin, and it was established at 1.46. This value was set as the non-inferiority limit.

That is to say the upper limit of the 95% CI of the effect of the new treatment, with respect to warfarin, could not exceed 1.46.

Correspondence: Rodolfo Pizarro
Email: rodolfo.pizarro@hospitalitaliano.org.ar

Another example is the ONTARGET study that was designed to demonstrate the non-inferiority of telmisartan (80 mg per day) vs ramipril (10 mg per day) with a combined endpoint of CV death, stroke, myocardial infarction, or hospitalization for pump failure.

To determine the margin of non-inferiority, the HOPE study was used, which evaluated ramipril versus placebo with a combined endpoint similar to ONTARGET.

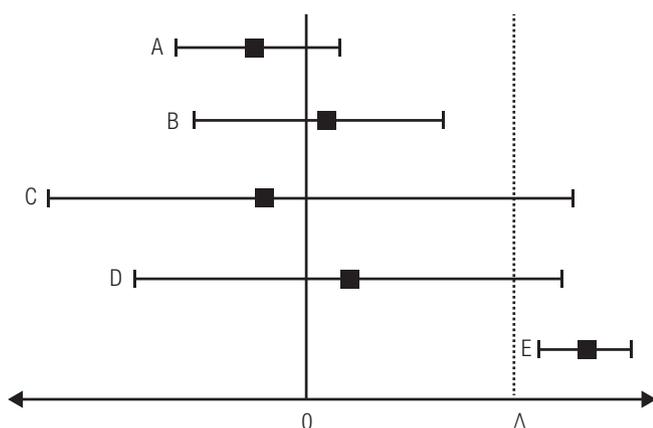
In this study, the hazard ratio was in favor of ramipril, with a RR of 0.78 (95% CI 0.70-0.86); this was transformed to an excess risk for placebo (1/0.78) of 1.26, and a non-inferiority limit of 1.13 (50% effect of ramipril for telmisartan in the ONTARGET study) was established.

The results of this study determined that telmisartan compared to ramipril showed a RR of 1.01 (95% CI: 0.94-1.09) $p < 0.0033$, which is lower than the non-inferiority limit of 1.13 .

Telmisartan was considered non-inferior to ramipril, adding some advantages to consider: study discontinuation was higher for ramipril (7.2%) than for telmisartan (5.1%).

Graphically we can determine the non-inferiority studies in the following scheme of Figure 1 (Δ : pre-established non-inferiority limit):

Figure 1. Possible non-inferiority results



A and B: non-inferior; C and D: non-conclusive; E: inferior.

Next, we will cite another example, this time on topics related to gastroenterology, entitled: "A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Noninferiority, Multi-center, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate 20/800 mg in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease".

Study Context

Non-erosive reflux disease (NERD) is the most frequent phenotype (60-70%). The therapeutic goal is to improve symptoms with an on-demand strategy. That is, to give the patient the minimum dose with which he/she is asymptomatic. In this sense, it must be emphasized that first-generation proton pump inhibitors (PPIs) must be administered on an empty stomach and associated with a subsequent meal so as not to delay adequate absorption and, consequently, their bioavailability. To improve this situation, combined drugs (PPI+sodium bicarbonate) are currently available. Said formulation would make it possible to avoid the degradation of the drug due to the gastric pH, to have a faster absorption and, with it, a symptomatic improvement. In addition, the presence of bicarbonate is a stimulant of gastrin secretion since it lowers gastric pH; therefore, post-meal intake would not be a condition for the release of the hormone.

The aforementioned study evaluated the efficacy and safety of esomeprazole/sodium bicarbonate 20/800mg vs. esomeprazole 20mg.

We will describe the relevant methodological characteristics for its understanding:

Design: Randomized, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Non-inferiority trial.

Objective: To evaluate the association esomeprazole/sodium bicarbonate vs. standard practice with esomeprazole alone in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease.

Population: Patients with non-erosive gastroesophageal reflux with episodes of heartburn starting at least 3 months before and with a frequency of 2 or more days in the week prior to randomization.

Primary endpoint: Complete resolution of heartburn at 4 weeks of treatment.

Methodology: In the search for the non-inferiority limit, the authors estimated that in previous studies the esomeprazole vs. placebo ratio for complete resolution at 4 weeks was 41 vs. 11%, respectively, that is, a difference of 30% between the groups. To establish the non-inferiority limit, they took 50% of this difference, that is, 15% (0.15) as the limit (this would be the upper limit of the 95% CI).

Results: The proportion of patients without heartburn at 4 weeks was similar in the groups, esomeprazole vs. combined (33.3 vs. 35%, $p = 0.737$) and the confidence interval for the difference was -0.08 to 0.11, this upper limit is lower than the 0.15 (15%) estimated by

the authors, therefore combined medication is considered non-inferior.

In turn, the safety points were evaluated, and adverse events were not different between groups.

Conclusion: The combination of esomeprazole/sodium bicarbonate was not inferior to the non-combined esomeprazole in suppressing heartburn at week 4 of treatment in patients with non-erosive gastroesophageal reflux.

Analysis of the Results

The limiting point of the work is the determination of the non-inferiority limit, which was estimated in relation to previous studies where the difference with placebo of esomeprazole was 30%. This is one of the strengths of the study since references were taken from previously validated studies.

A second consideration is that resolution of heartburn with esomeprazole vs. placebo was 41% and in this study 35%, lower than previously estimated.

If we made the difference between the 35% placebo vs. 11% (24%) and if we estimate the non-inferiority limit with 50% of this difference, this would be 12%, within the 11.39% inferiority limit of the study.

Another point to consider is the safety of the combination vs. the isolated drug, since it is relevant in non-inferiority studies to consider that a new effective drug must also be safe for clinical use, as expressed by the results of this study.

The authors also comment that the combination with sodium bicarbonate would have pharmacodynamic and pharmacokinetic advantages that favor the profile of the drug.

Final Considerations

1. In non-inferiority trials it is tested whether the new treatment is non-inferior to the active control.

2. The non-inferiority trials were designed with the objective of evaluating additional advantages of the new treatment with respect to the standard, in important aspects such as: cost, availability, adverse effects, being less invasive and having pharmacological advantages such as pharmacokinetics and pharmacodynamics.

3. The definition of an *a priori* non-inferiority margin is of essential importance (identifying the source that determined this margin and its confidence intervals) as well as analyzing the results by intention-to-treat or by protocol in this type of trials. Non-inferiority holds only if these two analyses maintain the effect in a coordinated way.

4. The demonstration of non-inferiority does not imply superiority of the new treatment. The superiority trials have as an alternative hypothesis that the new treatment is better than the active treatment or placebo and are analyzed at two tails ($p < 0.05$), unlike the non-inferiority trial that is analyzed in one tail ($p < 0.025$).

5. Non-inferiority trials are necessary in situations where it is not ethical to evaluate the new treatment vs. placebo.

Intellectual Property. *The author declares that the data and tables that appear in this manuscript are original and were made in his belonging institution.*

Funding. *The author states that there were no external funding sources.*

Conflict of interest. *The author declares that he has no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2022 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Pizarro Rodolfo. Non-inferiority Clinical Trials. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(3):300-302. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.236>

References

- Pluchino S. Estudios clínicos de no-inferioridad y de equivalencia: metodología, análisis e interpretación de los resultados *Avances Cardiol* 2009; 29: 76-81.
- Ferreira - González I. Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:432-435.
- Ciapponi A. Ensayos aleatorizados de no inferioridad y de equivalencia. *Evid Act Pract Ambul* 2013;16:92-94.
- Leung JT, Barnes SL, Lo ST and Leung DJ. Non-inferiority trials in cardiology: what clinicians need to know. *Heart* 2020;106:99-104.
- Park SH, Lee KN, Lee OY, *et al.* A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esomeprazole/Sodium Bicarbonate 20/800 mg in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*; June 22, 2022.

Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de *Helicobacter pylori* en América Latina

Arnoldo Riquelme¹  · Margarita Pizarro² 

¹ Gastroenterólogo. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Presidente de la Organización Panamericana de gastroenterología (OPGE).

² Bioquímica. Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):303-305

Recibido: 23/08/2022 / Aceptado: 19/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.246>

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un problema mundial de salud. Su presencia se ha asociado con el desarrollo de patologías digestivas, entre las que se destacan la úlcera péptica y el cáncer gástrico (CG), y extradigestivas, como la púrpura trombocitopénica idiopática, entre otros. Existen indicaciones específicas para su erradicación y, al ser considerado un carcinógeno tipo I por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad se plantea realizar una erradicación masiva como estrategia de prevención primaria, para así lograr disminuir la incidencia y la mortalidad por CG en países con prevalencias intermedias (10-20 por cada 100.000 habitantes) o altas (> 20 por cada 100.000 habitantes). Existen distintos esquemas de erradicación basados en inhibidores de la bomba de protones y la combinación de al menos dos antibióticos, con o sin bismuto, por 14 días.¹

El trabajo de Castaño Llanos y colaboradores² es un estudio prospectivo que compara dos terapias: la terapia dual con altas dosis (TDA) vs. la terapia cuádruple con bismuto (TCBi) por 14 días, en pacientes infectados con *H. pylori* que no han recibido tratamiento previo. El estudio se realizó en tres centros hospitalarios de la ciudad de Medellín, Colombia, país que presenta una de las cargas más altas del mundo de infección por *H. pylori* y una prevalencia intermedia de CG (incidencia anual a nivel nacional de 16,3/100.000 habitantes), por lo que las implicancias de la eficacia de los esquemas de erradicación de *H. pylori* en Colombia son de alto impacto en términos de sus implicancias a nivel de salud pública. La TDA indujo una tasa de erradicación de la infección por *H. pylori* significativamente mayor que la TCBi por análisis por protocolo (96,6% vs. 90,3%) y diferencias no significativas en análisis por intención de tratamiento (88,7% vs. 84,9%), por lo que, por lo menos, se establece la no inferioridad del TDA en comparación con las terapias cuádruples. Este trabajo se destaca dado que son pocos los estudios clínicos aleatorizados y prospectivos en la región, y porque permite evaluar la eficacia de nuevos esquemas, en comparación con el estudio multicéntrico de 2011,³ en el que se evaluaron siete sitios de América Latina, mostrándose que, a diferencia de Europa y Asia, en la región la triple terapia estándar (TTE) por 14 días era más efectiva que la concomitante o la secuencial por 10 días. Lamentablemente, debido al amplio uso de macrólidos, en particular de claritromicina (CLA), la eficacia

Correspondencia: Arnoldo Riquelme
Correo electrónico: a.riquelme.perez@gmail.com

demostrada en los inicios en nuestro continente con TTE ha caído de manera considerable. En un estudio de cohorte prospectivo en Santiago de Chile, se reportó una tasa de erradicación del 63% con TTE y un 26% de resistencia a CLA.⁴ En República Dominicana⁵ se ha confirmado una elevada resistencia a metronidazol y a levofloxacino (LEVO), asociada con mutaciones genéticas; sin embargo, la prevalencia de la resistencia a CLA fue baja, lo que confirma que la TTE basada en CLA sigue siendo útil como tratamiento inicial de la infección por *H. pylori* en algunos países latinoamericanos, reflejándose una realidad heterogénea a nivel continental. En Brasil,⁶ en un trabajo con niños y adolescentes, se mostró que, por la elevada tasa de resistencia a metronidazol y a CLA, estos antimicrobianos deben excluirse en el tratamiento empírico de erradicación, en tanto que la furazolidona y la tetraciclina no presentaron resistencia. En un estudio reciente realizado en México,⁷ se postuló que la resistencia de *H. pylori* a antibióticos en general sería menor en las comunidades nativas, mientras que en mestizos hay un aumento de resistencia a CLA y LEVO, que restringen su uso en esquemas empíricos. En otro estudio, colombiano,⁸ se aislaron cepas de *H. pylori* mostrando resistencia a diferentes antibióticos, y se concluyó que debe existir una vigilancia continua de esta resistencia para establecer regímenes de tratamiento de erradicación adecuados. Todo esto permite hacer énfasis en que el tratamiento de elección depende del lugar en donde será aplicado.

Recientemente, se publicó la nueva versión del consenso de Maastricht y, tanto en la versión actualizada¹⁰ como en la previa,⁹ se recomienda la erradicación con cuadriterapias con o sin bismuto, contemplando condiciones para el uso de esquemas con fluorquinolonas (LEVO), y abandonando el uso de CLA en lugares con resistencia mayor al 15%. En este sentido, los esquemas evaluados en el estudio colombiano cumplen con los requisitos recomendados en el consenso de Maastricht, destacándose el tratamiento con TCBI como prioritario en esquemas de primera línea. Si no están disponibles las sales de bismuto en el país, debe considerarse el uso de la terapia cuádruple concomitante (TCC), sin bismuto. En zonas de baja resistencia a CLA, se recomienda el uso de TCBI o TTE como primera línea de tratamiento.

En el presente estudio se demuestra la alta eficacia de una cuadriterapia con bismuto, aunque el esquema utilizado podría mejorar su tasa de erradicación si se optimiza cada uno de los componentes, incluyendo un aumento de dosis del inhibidor de la bomba de protones y de amoxicilina (3-4 gramos al día o ajuste a 50 mg/ Kg de peso). Cabe destacar que, en el esquema TDA, sí se optimizaron las dosis de inhibidores de la bomba de protones y de

amoxicilina, por lo que en este estudio no puede evaluarse el efecto incremental de LEVO y las sales de bismuto, ya que los pacientes no recibieron dosis homologadas de los componentes comunes. Es destacable el buen rendimiento obtenido por el esquema TDA, porque es un esquema fácil de prescribir, con una potencial mejor adherencia en su aplicación fuera de protocolos clínicos y que utiliza fármacos que no generan inducción de resistencia. Otra ventaja adicional del esquema TDA es que la tasa de eventos adversos fue significativamente inferior (16,5% vs. 36,8%), por lo que sería una excelente opción para tratamientos de erradicación masiva, generando menos cepas resistentes a nivel poblacional.

En el trabajo de Reyes y colaboradores,¹¹ se analizan los cuatro esquemas de primera línea de erradicación de *H. pylori* más usados en Chile, en 242 pacientes: TTE, TDA, TCC y TCBI, evaluándose su eficacia, la adherencia y los efectos adversos. Resultaron más eficaces la TCC y la TCBI que la TTE, con tasas de erradicación mayores al 90%. La tasa de efectos adversos reportados fue de 58,5; 35,4; 22,9 y 63,4% para la TTE, TDA, TCC y TCBI, respectivamente. Las TDA y TCC tuvieron menos efectos adversos en comparación con la TTE. Los hallazgos del registro chileno son consistentes con los resultados del estudio colombiano, habiéndose establecido que el esquema TDA es una opción válida, al compararlo con TCBI.

Las terapias optimizadas que debemos probar en el futuro deberían cumplir con los siguientes criterios: altas dosis de inhibidor de la bomba de protones, idealmente no dependientes de polimorfismos de CYP2C19, ya que influye en su metabolismo; amoxicilina en altas dosis; metronidazol > 1000 mg/día, porque la resistencia a este antibiótico se ha demostrado *in vitro*, pero no *in vivo*. Hay que considerar que, si se usa CLA o LEVO, debe existir una resistencia reportada en el país < 15%; incluir bismuto si se usan dos antibióticos y considerar tetraciclina en segunda línea. En el caso del consenso de Maastricht,¹⁰ se recomiendan esquemas con base en LEVO o rifabutin para esquemas de segunda línea, pero consideramos que los esquemas basados en LEVO, deben ser utilizados con cautela, debido a que su prescripción para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, ha inducido una resistencia creciente, en particular en mujeres mayores de 60 años¹² y, al cabo de unos años de uso masivo, podríamos ver una caída de la tasa de erradicación de *H. pylori* en esquemas basados en LEVO, como sucedió con la TTE con CLA en el pasado.

Se necesitan más estudios aleatorizados, prospectivos y doble ciego, para contar con la mejor evidencia disponible en nuestro continente, por lo que es de alabar el artículo colombiano por su rigurosidad metodológica,

que demuestra que podemos hacer investigación primaria de alta calidad en nuestra región. Por otro lado, estudios clínicos prospectivos o registros a nivel nacional nos permitirán obtener información valiosa para tomar decisiones fundadas en la mejor evidencia. En el futuro cercano, iniciativas como la implementación del registro latinoamericano (Hp-LATAM-Reg), que se basa en el registro europeo de manejo de la infección por *H. pylori* (Hp-EuReg),¹³ nos darán luces respecto de las mejores terapias disponibles, así como la capacidad de monitorizar el desempeño en el tiempo de terapias ya consolidadas y el impacto de nuevas terapias como tratamientos con base en vonoprazan (inhibidor de la bomba de potasio) y nuevos antibióticos, como rifabutina. Este registro se realizará con el apoyo de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), que facilitará el acceso al sistema AEG-REDCap. Hp-LATAM-Reg ya tiene registro de ocho países -Perú, México, Uruguay, Colombia, Costa Rica, Honduras, Argentina y Chile- y cuenta con el apoyo logístico de la Organización Panamericana de Gastroenterología (OPGE), por lo que todos los investigadores clínicos del continente están cordialmente invitados a unirse a este proyecto, dado que el objetivo es crear el registro más amplio posible que funcione como un observatorio prospectivo de las terapias de erradicación de *H. pylori* en Latinoamérica.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo

los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Riquelme A, Pizarro M. Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de *Helicobacter pylori* en América Latina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022; 52(3):303-305. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.246>

Referencias

- Villalón A, Reyes D, Ortiz J, Gándara V, Díaz LA, Chahuán J, Pizarro M y Riquelme A. Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Latinoam.* 2020;31(3):136-46.
- Castaño Llano R, et al. Erradicación de primera línea de *Helicobacter pylori* con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):241-50
- Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. www.thelancet.com Publicado en línea en: www.thelancet.com - DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60825-8
- Arenas A, Serrano C, Quiñones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and metaanalysis. *Sci Rep.* 2019;9:20070.
- Muhammad Miftahussurur et al. Clarithromycin-Based Triple Therapy is Still Useful as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in the Dominican Republic. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(5):1050-9. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0729
- Ogata SK, et al. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):645-8. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828b3669
- Camorlinga-Ponce M, et al. Phenotypic and Genotypic Antibiotic Resistance Patterns in *Helicobacter pylori* Strains From Ethnically Diverse Population in México. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10:539115. DOI: 10.3389/fcimb.2020.539115. eCollection 2020.
- Mannion A, Dzik-Fox J, Shen Z, Piazuolo MB, Wilson KT, Correa P, Peek Jr RM, Camargo MC, Fox JG. *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance and Gene Variants in High- and Low-Gastric-Cancer-Risk Populations. *J Clin Microbiol.* 2021;59(5):e03203-20. DOI: 10.1128/JCM.03203-20
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6-30.
- Peter Malferteiner, Francis Megraud, Theodore Rokkas, Javier P Gisbert et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;0:1-39. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Reyes D., Ortiz J, Fuentes-López E, Budnik S, et al. Terapias cuádruples son superiores a terapia triple estándar en primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile, *Gastroenterología y Hepatología.* Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.11.010>
- González-Hormazábal P, Arenas A, Serrano C, Pizarro M, Fuentes-López E, Arnold J, Berger Z, Mulesh M, Valladares H, Lanzarini E, Jara L, Castro VG, Camargo MC, Riquelme A. Prevalence of *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance among patients recruited in endoscopy units in Santiago, Chile. *Arch Med Res.* 2021;S0188-4409(21)00034-5. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.01.011
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021;70(1):40-54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372

Estrategias actuales en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales

María Josefina Sobrero  · María Josefina Etchevers 

Servicio de Gastroenterología Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):306-321

Recibido: 21/08/2022 / Aceptado: 22/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.242>

Resumen

Las enfermedades inflamatorias intestinales son entidades crónicas con manifestaciones y evolución heterogéneas, por lo que constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico. En los últimos años se han producido cambios trascendentales en el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales, de la mano del mayor conocimiento de su inmunofisiopatología y evolución a largo plazo. A diferencia de otras enfermedades, la clínica no es soberana y debemos respaldarnos en parámetros más certeros de inflamación para la toma de decisiones. Con el advenimiento de nuevas herramientas bioquímicas, de imágenes y endoscópicas, el enfoque actual está dirigido a lograr un menor retraso en el diagnóstico y un monitoreo estrecho de la curación mucosa como una de las metas fundamentales asociada a una evolución favorable. El objetivo de esta revisión es actualizar los nuevos conceptos respecto a estrategias diagnósticas y de monitoreo en las enfermedades inflamatorias intestinales.

Palabras claves. Enfermedad Inflamatoria Intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, biomarcadores, estudios por imágenes, colonoscopia, diagnóstico diferencial, curación mucosa.

Current Strategies in the Diagnosis and Follow-up of Inflammatory Bowel Diseases

Summary

Inflammatory bowel diseases are chronic entities with heterogeneous manifestations and evolution, which is why they constitute a diagnostic and therapeutic challenge. In recent years, there have been transcendental changes in the management of inflammatory bowel diseases, with a better knowledge of its immunophysiopathology and long-term evolution. Unlike other diseases, the clinical manifestations are not always the most important, and we must rely on more accurate parameters of inflammation for decision making. With the advent of new biochemical, imaging and endoscopic tools, the current approach is intended to achieve less delay in diagnosis and close monitoring of mucosal healing as one of the fundamental goals associated with a favorable outcome. The objective of this review is to update the new concepts regarding diagnostic and monitoring strategies in inflammatory bowel diseases.

Keywords. Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biomarkers, imaging studies, colonoscopy, differential diagnosis, mucosal healing.

Correspondencia: María Josefina Etchevers
Correo electrónico: maria.etcchevers@hospitalitaliano.org.ar

Abreviaturas

AGA: American Gastroenterological Association.

ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy.

ANCA-p: Anticuerpo anticitoplasma neutrofilico perinuclear.

Anti-CBir 1: Anticuerpo anti-antígeno tipo flagelina.

Anti-OmpC: Anticuerpo anti-porina C de la membrana externa de *Escherichia coli*.

Anti-I2: Anticuerpo anti *Pseudomonas fluorescens*.

ASCA: Anticuerpo anti *Sacharomises cervisiae*.

CF: Calprotectina en materia fecal.

CDAI: Crohn's Disease Activity Index.

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria.

CM: Curación Mucosa.

CMV: Citomegalovirus.

CU: Colitis Ulcerosa.

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation.

EII: Enfermedades Inflamatorias Intestinales.

EIINC: Enfermedad Inflamatoria Intestinal No Clasificable.

EC: Enfermedad de Crohn.

ESD: Eritrosedimentación.

e-TC: Enterotomografía.

e-RMN: Enterorresonancia.

ID: Intestino Delgado.

IGRA: Prueba de liberación de interferón-gamma.

MEI: Manifestaciones Extra Intestinales.

PCR: Proteína C reactiva MaRIA: Magnetic Resonance Index of Activity.

TBC: Tuberculosis.

Introducción

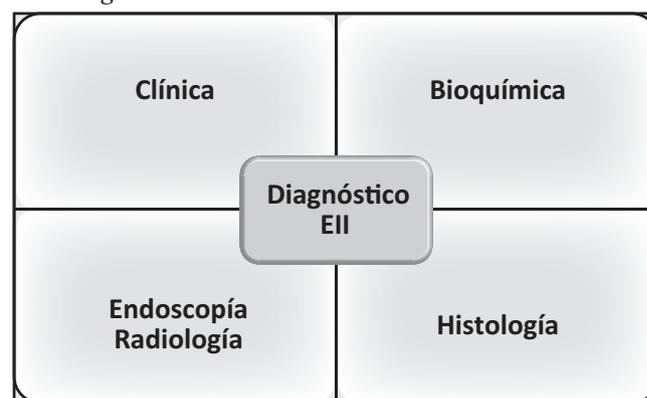
Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son enfermedades crónicas de carácter inmune que presentan inflamación de la mucosa gastrointestinal y se manifiestan con episodios de actividad que pueden alternar con períodos de remisión. Las dos entidades principales son la colitis ulcerosa (CU), caracterizada por la inflamación mucosa del colon que se inicia en forma continua ascendente desde el recto, con extensión variable, y la enfermedad de Crohn (EC), de afectación transmural y con frecuencia segmentaria, pudiendo involucrar desde la boca hasta el ano. Del 10 al 15% de los casos tienen características de ambas, sin encuadrarse en ninguna de las enfermedades descriptas previamente; se las denomina enfermedades inflamatorias intestinales no clasificables (EIINC).¹

Los síntomas típicos de las EII son el dolor abdominal, la diarrea y el sangrado rectal, pero al ser enfermedades heterogéneas, según el sector involucrado y el fenoti-

po individual de cada paciente, pueden presentarse con otros síntomas como náuseas, vómitos, fiebre, pérdida de peso o retraso en el crecimiento.² Alrededor del 50% de nuestros pacientes presentan manifestaciones extraintestinales asociadas (MEI), que incluyen, entre las más frecuentes, artropatía periférica o axial, uveítis, lesiones en piel y aftas orales.³

Las EII constituyen un desafío diagnóstico debido a los múltiples síntomas que pueden presentarse y la diversidad de posibles diagnósticos diferenciales. Al día de la fecha no existe un método de evaluación considerado *gold standard*. El diagnóstico definitivo se alcanza como resultado de la conjunción de características clínicas, bioquímicas, radiológicas, endoscópicas e histopatológicas (Figura 1).

Figura 1. Herramientas diagnósticas en EII. Lo que va a llevar al diagnóstico de certeza es la combinación de parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos



Una vez establecido el diagnóstico debemos utilizar herramientas objetivas para determinar el riesgo de complicaciones en la evolución de cada paciente, definiendo en base a ello el tratamiento necesario. Al establecer el tratamiento se debe acordar con el paciente cómo realizar el monitoreo para lograr los objetivos planteados, vinculados a evitar complicaciones y lograr una adecuada calidad de vida ("tratamiento por objetivos").^{4,5}

El objetivo de esta revisión es presentar una actualización de las herramientas disponibles para un manejo óptimo del paciente con EII, desde el diagnóstico, la estadificación del riesgo, el monitoreo del tratamiento y la evolución de la enfermedad.

Características clínicas

Colitis Ulcerosa

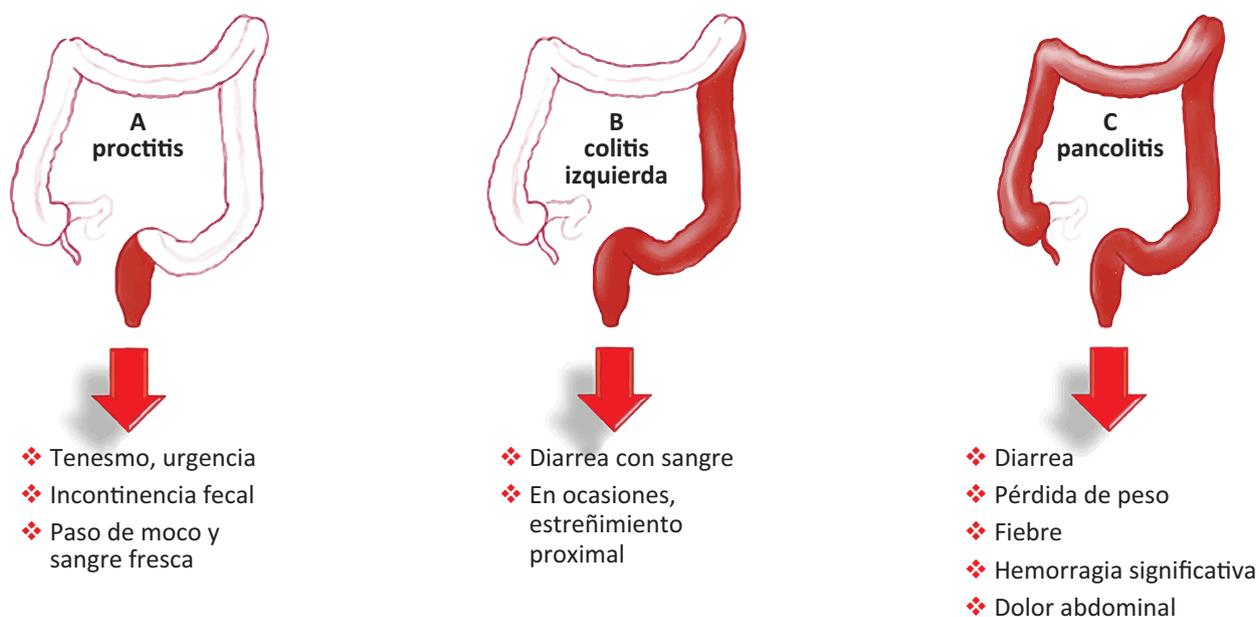
Debido a que la enfermedad está limitada al colon, los síntomas son menos heterogéneos; sin embargo, según la extensión involucrada, se puede presentar un

amplio espectro de manifestaciones.⁶ El tiempo transcurrido entre la aparición de la clínica y el diagnóstico suele ser de semanas o meses, más breve que en la EC, en la que puede demorar años.

La principal característica de la CU es la diarrea por tránsito rápido del contenido intestinal a través del colon inflamado. A menudo es postprandial y también puede ser nocturna. La gravedad de la diarrea está relacionada con la extensión de la inflamación. La inflamación limitada al recto lleva a evacuaciones intestinales frecuentes y de pequeño volumen, y se asocia con el paso frecuente de moco; los pacientes pueden referir constipación, con di-

ficultad en evacuar materia fecal, presentando exclusivamente mucorrea con sangre. A medida que la afectación es más extensa la diarrea va siendo más líquida, de mayor volumen y gravedad. El sangrado se presenta en la mayoría de los pacientes y la severidad aumenta con la extensión y la profundidad de las úlceras (Figura 2). Se observa sangrado severo hasta en el 10% de los casos, y en 1 a 3% hemorragia masiva que puede requerir una intervención quirúrgica. La colitis fulminante o megacolon tóxico se observa en el 15% de los pacientes con CU y puede provocar un sangrado severo o perforación colónica que llega a requerir cirugía de urgencia.⁷

Figura 2. Características clínicas de la CU según la extensión colónica afectada



El dolor abdominal suele ser cólico, pre-evacuatorio o manifestarse como tenesmo rectal. En caso de CU extensas de larga evolución que desarrollan estenosis pueden aparecer síntomas oclusivos; en esos casos siempre, en primer término, debe descartarse malignidad asociada.

Enfermedad de Crohn

Dado que la EC puede involucrar cualquier sector del tracto gastrointestinal, la gravedad y la ubicación de la enfermedad dictan los signos y síntomas asociados, lo que conduce a un amplio espectro de presentaciones clínicas. Las características clásicas de la EC incluyen dolor abdominal, diarrea acuosa y pérdida de peso. El dolor abdominal suele ser cólico y a menudo persiste durante muchos años antes del diagnóstico.⁸ Debido a la predilección de afectación del íleon terminal, el dolor suele localizarse en el cuadrante inferior derecho, por lo que los pacientes

suelen tener varias consultas a Emergencias y el diagnóstico se confunde con apendicitis aguda.⁹

La diarrea es más importante en caso de compromiso colónico y si bien el sangrado es menos frecuente (1-2%) cuando ocurre suele ser muy severo dada la transmuralidad de las úlceras. La disminución de peso es multifactorial, debido a la diarrea, malabsorción, anorexia y temor a ingerir alimentos debido al dolor.¹⁰

Las fístulas intestinales ocurren en un 20% a 40% de los pacientes. Pueden formarse con cualquier estructura adyacente: intestino, vejiga, piel o vagina. Las fístulas enteroentéricas son la forma más común de EC fistulizante. Estas fístulas pueden ser clínicamente asintomáticas y contribuyen a la malabsorción y la diarrea. Las fístulas enterovaginales les siguen en frecuencia y se manifiestan con el paso de materia fecal o gases a través de la vagina. Las fístulas enterocutáneas provocan el drenaje de contenido entérico a través de la piel. Las fístulas enterove-

sicales representan el 3% de todas las fístulas. Los tractos sinusales no siempre conducen a fístulas, pero también pueden resultar en el desarrollo de abscesos intraabdominales o flemones.^{11, 12}

En el fenotipo estenosante se observan estrecheces que pueden ocasionar obstrucción, con dolor abdominal, náuseas, y vómitos. La presentación puede ser aguda o insidiosa. Las estenosis se producen a lo largo del tracto GI, siendo más frecuentes las de intestino delgado, pero también se observan obstrucción de salida, obstrucción colónica y estenosis anal.

Hasta un tercio de los pacientes con EC tienen compromiso perianal (EPA). Las manifestaciones más comunes incluyen fístulas, fisuras, abscesos y papilomas cutáneos. Este fenotipo suele ser una forma más agresiva de la enfermedad y puede requerir diferentes intervenciones médicas y quirúrgicas. La incidencia de fístulas perianales se asocia más con la colitis de Crohn con afectación rectal. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen fístula perianal en el momento de su diagnóstico. La incidencia global de fístulas perianales oscila entre el 17% y el 43%.^{13, 14}

En la Tabla 1 se describe la Clasificación de Montreal, diseñada por los referentes internacionales en EII, desarrollada en el contexto del Congreso Mundial de Gastroenterología del año 2005 con el fin de pautar y homogeneizar definiciones de fenotipo y comportamiento, tanto para EC como CU.¹⁵

Manifestaciones extraintestinales (MEI)

Hasta la mitad de los pacientes con EII, más frecuentemente en la EC de compromiso colónico, presentan al menos una MEI, que puede preceder al diagnóstico de la EII. El riesgo de desarrollar una MEI aumenta con el tiempo de duración de la EII y con la presencia de una MEI previa. En estos casos es imprescindible el manejo interdisciplinario, ya que el compromiso extraintestinal puede impactar gravemente en la calidad de vida o, en algunos casos, en la expectativa de vida, como ocurre con la colangitis esclerosante primaria (CEP) o los eventos tromboembólicos. Las MEI suelen tener un curso paralelo al de la EII, a excepción de la espondilitis anquilosante, la uveítis, la CEP y el pioderma gangrenoso (Tabla 2).^{3, 16}

En EII, la clínica no es soberana y tiene baja seguridad para predecir la presencia de enfermedad activa objetiva, tanto en la CU como en la EC. En el caso de la CU se ha descrito que hasta un 20% de pacientes con sangrado rectal pueden tener CM y, a la inversa, el 50% de los pacientes con actividad endoscópica moderada a severa no tienen sangrado.¹⁷ En EC esto es más notorio, ya que casi la mitad de los pacientes en remisión clínica prolongada presentan úlceras en la endoscopia y hasta un 18% de los pacientes con índices clínicos de severidad (CDAI

> 220) no tienen lesiones en la endoscopia.¹⁸ Conociendo la importancia de la CM como predictor de evolución, debemos utilizar parámetros bioquímicos, endoscópicos y de imágenes objetivos para predecir la actividad y severidad de la EII.

Tabla 1. Clasificación de las EII (Montreal 2005)

Colitis Ulcerosa	
Extensión (E)	
E1: Proctitis ulcerosa: Afección limitada a recto	
E2: Colitis izquierda: limitada a colon izquierdo (no supera el ángulo esplénico)	
E3: Colitis Extensa: Pancolitis. Se extiende más allá del ángulo esplénico	
Gravedad (S)	
S0: Remisión	
S1: Leve: ≤ 4 depos/día, sin fiebre, sin anemia, sin ↑ ESD ni ↑ GB.	
S2: Moderada: criterios intermedios entre leve y grave.	
S3: Grave: ≥ 6 depos/día c/sangre, fiebre, anemia, taquicardia, ↑ ESD, ↑ GB.	
Enfermedad de Crohn	
Edad al diagnóstico (A)	
A1: 16 años o menos	
A2: 17 a 40 años	
A3: mayor a 40 años	
Localización (L)	
L1: Íleon terminal	L1+L4 (íleon terminal + tracto digestivo alto)
L2: Colon	L2+L4 (colon+ tracto digestivo alto)
L3: Ileocólica	L3+L4 (ileocólica + tracto digestivo alto)
L4: Tracto digestivo alto	
Patrón clínico (B)	
B1: Inflamatorio	B1p (inflamatorio + afección perianal)
B2: Estenosante	B2p (estenosante + afección perianal)
B3: Fistulizante	B3p (fistulizante + afección perianal)

Tabla 2. Manifestaciones extra-intestinales (MEIs) asociadas a la EII

MEI	Paralelas al curso de la EII	Separadas del curso de la EII	Pueden o no ser paralelas al curso
Artropatía axial		✓	
Artropatía periférica	✓(Tipo 1)	✓(Tipo 11)	
Eritema nodoso	✓		
Pioderma gangrenoso			✓
Síndrome de Sweet	✓		
Úlceras-aftas orales	✓		
Epiescleritis	✓		
Uveítis			✓
CEP		✓	

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria.

Adaptado de Vavricka y col.³

Biomarcadores

Los biomarcadores tienen la particularidad de medir objetivamente y evaluar procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. El biomarcador ideal debería contar con ciertas características como ser no invasivo, aceptable por el paciente, accesible, económico, específico, reproducible, seguro, preciso, estandarizado, con umbrales definidos (positivo/negativo, leve/moderado/severo), rangos dinámicos (que permitan definir distintos grados de inflamación), rápidos de obtener y con resultados sensibles al cambio en el estado inflamatorio. En EII hay descritos numerosos biomarcadores en sangre y materia fecal que apoyan el diagnóstico de EII ante la sospecha clínica y endoscópica (Tabla 3), pero al ser inespecíficos su mayor utilidad consiste en diferenciar enfermedad orgánica versus funcional, estimar el grado de inflamación en forma no invasiva, predecir el riesgo de complicaciones y monitorizar la respuesta a los tratamientos.^{19, 20} En esta revisión nos referiremos específicamente a los más utilizados en la actualidad.

Tabla 3. Biomarcadores actuales en el monitoreo de la EII

SANGRE	Reactantes de fase aguda	ESD
		PCR
		Hipoalbuminemia
		Leucocitosis
		Trombocitosis
		B2 microglobulina
		Ferritina, transferrina
		Haptoglobina
		Ceruloplasmina
		Fibrinogeno
Citoquinas	IL 1B-6-8-10 / TNF	
	Autoanticuerpos	ASCA, ANCA, Anti-CBir 1, Ant i-12, Anti -OmpC
MATERIA FECAL	Disrupción epitelial	SOMF
		Clearence a-1 antitripsina
	Inflamación	Calprotectina
		Lactoferrina
		Mieloperoxidasa
	Metalloproteinase-9 Neopterin	

Adaptación de Sands BE y col.¹⁸

Proteína C Reactiva (PCR) y Eritrosedimentación (ESD)

Tanto la PCR como la ESD son marcadores reactantes de fase aguda producidos en respuesta a las citoquinas inflamatorias. Entre ambas se aconseja la medición de la PCR, ya que la ESD se eleva más tardíamente, no es útil

en la colitis distal y no tiene valor pronóstico. La PCR tiene una vida media más corta (19 horas).²¹ En la EC se ha demostrado la correlación entre los niveles elevados de PCR con la actividad clínica, endoscópica e histológica, así como un mayor riesgo de hospitalización; sin embargo, hasta un 30% de pacientes con actividad endoscópica no elevan el valor de la PCR, con lo cual su fortaleza es su valor predictivo negativo.²² En la CU la PCR adquiere gran relevancia como predictor en brotes graves que requieren hospitalización: la falta de descenso de la misma al tercer día de tratamiento esteroideo endovenoso es pronóstico de alto riesgo de colectomía en más del 70% de los casos.²³⁻²⁵ Al tener una vida media corta tiene la ventaja de disminuir rápidamente cuando hay buena respuesta a los tratamientos instaurados.

Calprotectina en materia fecal (CF)

La CF es quizás el marcador fecal más estudiado y con mayor consistencia a la fecha de su potencial rol en el manejo de la EII. Es una proteína mayor fijadora de calcio y zinc, que se encuentra en el citoplasma de las células inflamatorias y es un marcador directo de la inflamación intestinal. Es una proteína estable con valores constantes durante 4 a 7 días a temperatura ambiente.²⁶ Existen un número importante de condiciones que pueden aumentar su valor, (Tabla 4) por lo que su mayor utilidad se presenta en el algoritmo diagnóstico inicial de aquellos pacientes con sospecha de EII (por clínica, antecedentes familiares, MEI asociadas) y no para el *screening* en la po-

Tabla 4. Condiciones no EII asociadas a Calprotectina Fecal (CF) elevada²⁶

Infecciones	<i>Giardia lamblia</i> Disenteria bacteriana Gastroenteritis viral Gastritis por <i>H. pylori</i>
Malignidades	Pólipos avanzados /Cáncer colo-rectal Linfoma intestinal
Drogas	AINES /IBP
Alergias alimentarias	
Otras enfermedades gastrointestinales	Reflujo Gastroesofágico erosico Fibrosis quística Enfermedad celíaca no tratada Enfermedad diverticular Proctitis actínica Enteropatía perdedora de proteínas Colitis microscópica Cirrosis hepática
Otros	Obesidad Sedentarismo

AINES: Anti-inflamatorios no esteroideos, IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

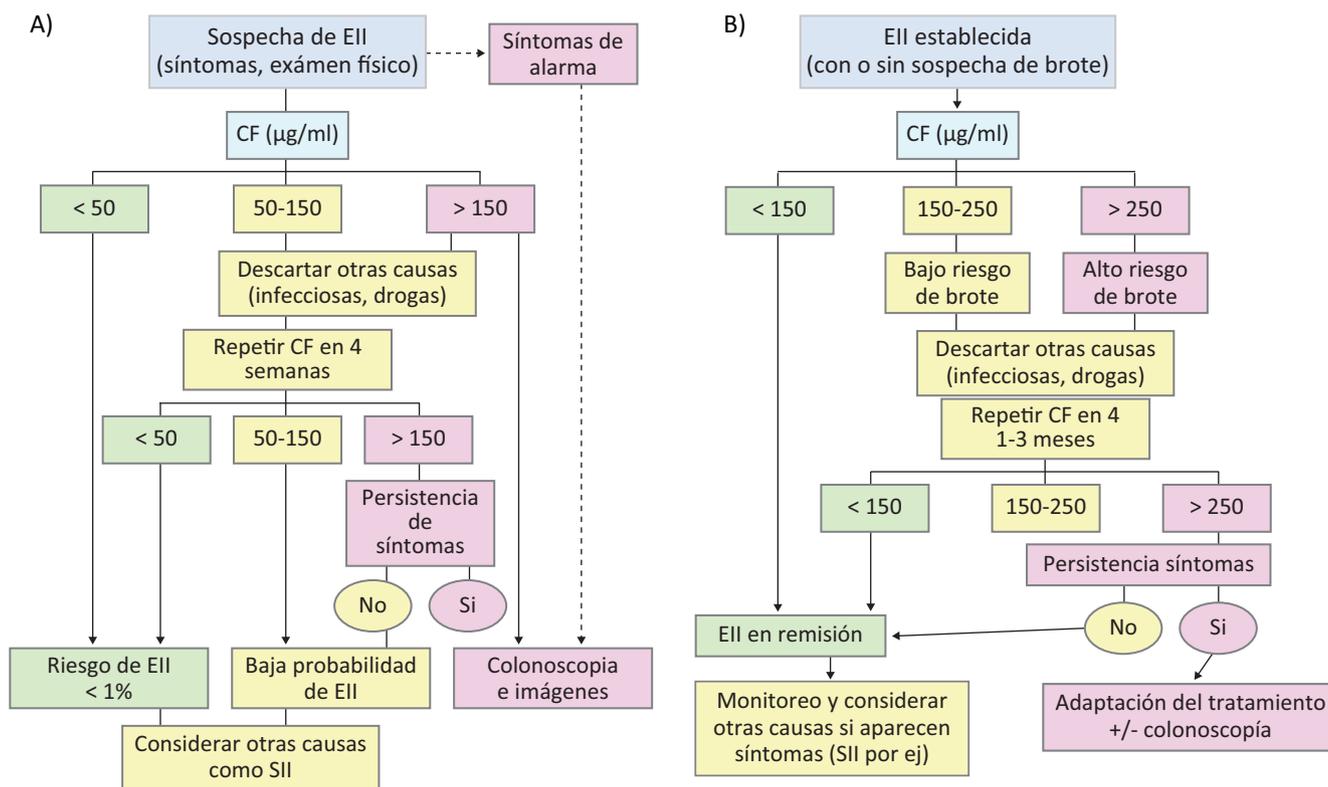
blación general asintomática.^{27, 28} Si bien se han descrito distintos puntos de corte, se considera que los niveles de CF inferiores a 50-100 $\mu\text{g/g}$ probablemente representen un síndrome de intestino irritable asociado o una enfermedad inactiva, niveles superiores a 250 $\mu\text{g/g}$ sugieren inflamación, y niveles intermedios de 100-250 $\mu\text{g/g}$ son indeterminados y requieren a repetir el dosaje.²⁹

En la EC, los valores de CF se correlacionan con la actividad clínica y endoscópica y la predicción de recaída; en la CU se ha descrito también la correlación con la curación histológica.^{30, 31, 32} En términos generales se pueden considerar valores menores de 150 $\mu\text{g/ml}$ como predictores de curación endoscópica (e histológica en CU) y valores mayores de 250 $\mu\text{g/ml}$ como predictores fuertes

de recaída. *Jukic y col.*²⁹ proponen algoritmos muy útiles respecto al uso e interpretación de la CF tanto en pacientes con sospecha de EII como en caso de EII confirmada (Figura 3).

A pesar de sus beneficios, la CF fecal no puede considerarse una alternativa absoluta para reemplazar la colonoscopia con el fin de evaluar la actividad endoscópica de la EII. Sin embargo, bajo algunas condiciones, como el embarazo y la pandemia de COVID-19, o como monitoreo intermedio con el fin de evitar estudios invasivos frecuentes, es de gran utilidad. Estudios futuros deben centrarse en evaluar también la eficacia de la CF para predecir eventos evolutivos de relevancia, tales como requerimiento de esteroides, hospitalización y cirugía.

Figura 3. Algoritmos propuestos para el manejo de la EII en base a la CF (28), según sea en el contexto de sospecha de EII (A) o en EII confirmada (B)



Síntomas de alarma: Sangrado, fiebre, pérdida de peso. CF: Calprotectina fecal, SII: Síndrome de intestino irritable.

Autoanticuerpos en sangre

Incluyen una amplia variedad de autoantígenos microbianos. No está claro su rol en la patogénesis de la EII. Su significado podría estar vinculado a la pérdida de tolerancia inmune a organismos comensales y/o al aumento de la permeabilidad intestinal con exposición a antígenos microbianos. Sus ventajas incluyen que son

fáciles de obtener, no son invasivos y permiten una cuantificación objetiva. En otras enfermedades autoinmunes los anticuerpos tienen un valor crucial en el diagnóstico, en EII esto es más discutido ya que la sensibilidad y especificidad son moderadas a bajas. Los más utilizados y disponibles son el ASCA (Anticuerpo anti *Sacharomises cerevisiae*) y el ANCA-p (anticuerpo anticitoplasma neu-

trofílico perinuclear).^{33, 34} Varios estudios han analizado la utilidad diagnóstica de estos anticuerpos: respecto al ANCA-p, su positividad se da en 60 a 70% de los casos de CU y en 10% de los casos de EC. El ASCA tiene una especificidad global del 80% para EC con una sensibilidad variable de 30% para EC de colon y 60% para EC de intestino delgado, mientras que se presenta en 10% de CU. Esta sensibilidad subóptima les resta valor para excluir la enfermedad cuando el resultado es negativo. La utilidad más importante se obtiene para el diagnóstico diferencial entre CU y EC en colon, en el cual la combinación de ASCA (+) /ANCA-p (-) tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 84% para EC y la combinación ASCA (-) /ANCA-p (+) un VPP de 84% para CU.^{35, 36} Existen otros anticuerpos relacionados de menor disponibilidad en la práctica clínica, como el anti antígeno tipo flagelina (Anti-CBir 1), el anti *Pseudomonas fluorescens* (Anti-I2) y el anti porina C de la membrana externa de *Escherichia coli* (Anti-OmpC).³³

En cuanto al valor predictivo de evolución de estos anticuerpos, existen estudios en pediatría que han demostrado que con un nivel mayor de anticuerpos positivos hay mayor probabilidad de tener complicaciones estenosantes o fistulizantes en EC.³⁷ En CU a mayor nivel de ANCA-P (+) se encontró un mayor riesgo de pouchitis tanto aguda como crónica post coloproctomía con confección de pouch ileoanal.³⁸

Estudios por imágenes

Si bien la enfermedad colónica e ileal pueden detectarse por medio de la ileocolonoscopia, la ausencia del compromiso en estos segmentos no excluye la EC cuando la sospecha es elevada.³⁸ Para la evaluación del intestino delgado (ID) la enterotomografía (e-TC), la enterorresonancia (e-RMN), la ecografía doppler intestinal (ecodoppler) y el ya en desuso tránsito de ID con doble contraste proveen información complementaria tanto en el diagnóstico como en el monitoreo de complicaciones, actividad inflamatoria y respuesta a los tratamientos.³⁹ Si bien no permiten la toma de biopsias, son menos invasivas y mejor toleradas que la ileocolonoscopia, visualizan todo el ID a la vez que evalúan el espesor total de la pared intestinal y pueden detectar complicaciones extraentéricas de suma importancia en EC. En la Tabla 5 se mencionan la ventajas y desventajas de los distintos métodos. El tránsito doble contraste de ID con bario ha dejado de utilizarse ya que es laborioso, emite radiaciones y no permite determinar actividad.

Tanto la e-TC como la e-RMN son modalidades aceptables para diagnosticar inflamación del ID en la EC. Ambas requieren que el paciente se prepare con laxantes

Tabla 5. Métodos por Imágenes en EII

	BARIO	ECOGRAFÍA	TC	RM
Mucosa	+++	++	+++	+++
Transmural	-	++	+++	+++
Fístula	+	++	+++	++++
Absceso	-	++	+++	+++
Estenosis	++	++	+++	+++
Operador independiente	++	++++	+	+
Imágenes estandarizadas	+	+	++++	++++
Irradiación	SI	NO	SI	NO

Ref: + valor débil, ++ valor moderado, +++ valor moderado fuerte, ++++ valor muy fuerte.

previamente y beba un gran volumen de contraste neutro, que se utiliza para distender el intestino y resaltar trastornos intraluminales como inflamación, estenosis y úlceras. También permiten identificar hallazgos extraluminales como fístulas y engrosamiento mesentérico. Hasta el 50% de los casos de EC con colonoscopia normal tienen anomalías en las imágenes, lo que destaca su utilidad en el diagnóstico de EC.³⁹ Un metaanálisis incluyendo 913 pacientes mostró que la sensibilidad y la especificidad para diagnóstico de EC en ID fueron 87% y 91% respectivamente para la e-TC, y 86% y 93% respectivamente para la e-RMN.⁴⁰ Al determinar qué modalidad de imagen es mejor para un paciente individual, es importante tener en cuenta las fortalezas y debilidades de cada una.

Debido a que la radiación acumulada resultante de exposiciones repetidas puede entrañar un mayor riesgo de cáncer,⁴¹ se sugiere preferir la RMN si está disponible, sobre todo teniendo presente que los pacientes con EII suelen ser jóvenes con requerimiento de varios estudios a lo largo de su vida. El uso actual de la TC está vinculado principalmente a situaciones de urgencia, ya que es un método rápido cuyo uso se sugiere ante la sospecha de complicaciones, punción guiada de colecciones o cirugía urgente altamente probable a la brevedad. La e-RMN es el método actual de elección por lo antes mencionado, sin embargo el paciente debe estar alertado de que el estudio dura más de 1 hora y requiere que el paciente permanezca quieto en un lugar muy cerrado, lo cual es muy difícil de lograr en algunos casos. La e-RMN tiene la ventaja asociada de poder realizar cortes de pelvis, fundamentales para la evaluación de la enfermedad perianal con un 97% de sensibilidad y un 96% de especificidad en el diagnóstico de fístulas anales.⁴²

Dentro de los cambios murales que pueden detectarse con la e-RMN se encuentran el engrosamiento de la

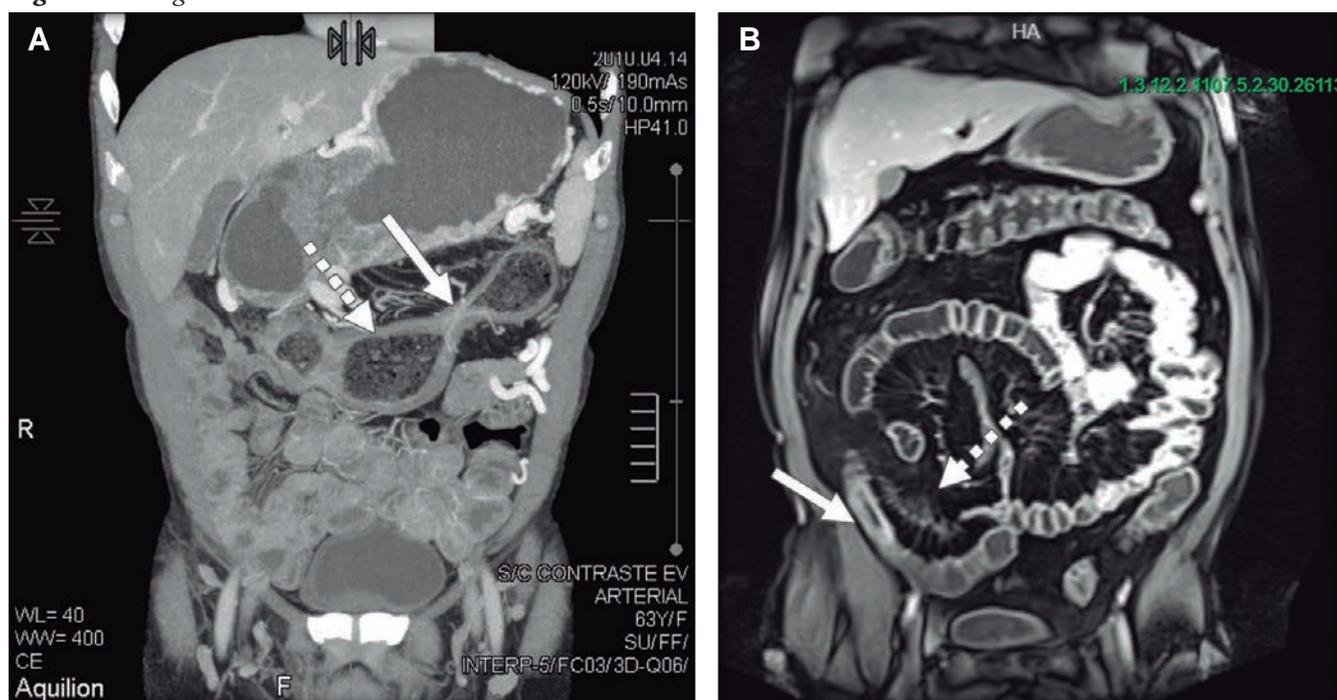
pared, la captación del contraste endovenoso en la mucosa inflamada, úlceras, edema de la pared, estenosis, dilataciones e infiltración grasa de la pared. Los hallazgos extramurales incluyen fístulas, tractos sinusales, abscesos, “signo del peine” -que traduce la ingurgitación de los vasos que irrigan la pared inflamada-, adenopatías y proliferación grasa en el mesenterio. Figura 4.

Existen varios scores para monitoreo de actividad y respuesta a los tratamientos guiados por e-RMN. El primero y mejor validado es el Índice de Resonancia Magnética de Actividad (MaRIA), calculado a partir de predictores independientes tanto de la presencia de inflamación endoscópica (engrosamiento de la pared, realce de contraste mural) como de la presencia de ulceraciones endoscópicas (edema mural y ulceración detectada por RMN). Una puntuación MaRIA ≥ 7 indica enfermedad activa y ≥ 11 indican enfermedad grave (ulcerosa).⁴³ Sin embargo, calcular la puntuación MaRIA lleva tiempo debido a que requiere la medición de la intensidad de la señal de la pared intestinal colocando manualmente múltiples regiones de interés. Además, los segmentos normales contribuyen a la puntuación MaRIA global y en pacientes con segmentos resecaos se produce una subestimación de la puntuación global. Estos inconvenientes llevaron al desarrollo de la puntuación MaRIA simplificada (sMaRIA), que requiere mucho menos tiempo de cálculo y donde los segmentos normales no cuentan en la puntuación global. El sMaRIA

también ha sido validado contra estándares endoscópicos de referencia.^{44, 45}

La ecografía doppler intestinal es una metodología poco empleada a pesar de ser de suma utilidad para la evaluación de la enfermedad ileal. Tiene grandes ventajas, como ser poco invasiva, no requerir preparación con laxantes, no emitir radiaciones, ser económica y muy aceptada por los pacientes. Sus principales limitaciones son la incapacidad de evaluar todo el ID y la necesidad de entrenamiento para su realización, ya que es muy dependiente del operador. Una combinación de contraste de microburbujas intravenosas y modo de imagen de índice mecánico bajo o Doppler de potencia aumentan su sensibilidad. Permite medir vascularización e índices de resistencia; la medición del flujo en la arteria mesentérica superior aumenta la sensibilidad y especificidad.⁴⁶ Sus principales utilidades son: determinar la presencia de actividad, diferenciar estenosis por fibrosis de estenosis por edema inflamatorio, evaluar la respuesta terapéutica y detectar una recidiva post-quirúrgica en EC. La ecografía ha mostrado una sensibilidad del 89% y una especificidad del 94,3% en la evaluación de los pacientes con EC conocida, pero es menos precisa para detectar lesiones proximales. Respecto al monitoreo del tratamiento, aunque no se ha establecido una definición definitiva de CM, algunos autores sugieren que la misma debería incluir el concepto de “transmuralidad”, sobre todo en EC, más

Figura 4. Imágenes en EII



A) EnteroTC: paciente con EC estenosante de larga evolución, estenosis (flecha continua) con dilatación pre-estenótica (flecha punteada); B) EnterRMN: paciente con EC de reciente diagnóstica, extensa con hipercaptación del contraste en las áreas inflamadas (flecha continua) e ingurgitación de los vasos mesentéricos (“signo del peine”, flecha punteada).

estricto aún que la cicatrización de la mucosa.⁴⁷ Allocca y col. demostraron que los pacientes con cicatrización endoscópica, pero con actividad ultrasónica residual tienen un mayor riesgo de un curso negativo de la enfermedad, incluido un aumento de las tasas de cirugía, hospitalización y necesidad de escalar el tratamiento.⁴⁸

Existen otros métodos por imágenes en desarrollo o en período de evaluación de aplicabilidad real en la práctica diaria, como elastografía, medición de la motilidad (por eco o RMN), difusión como detección de actividad inflamatoria e inteligencia artificial con *radiomics* aplicado a la RMN que se correlaciona con la histología.⁴⁴

Podemos concluir que los métodos por imágenes juegan un papel vital en el manejo de pacientes con EII y superan las limitaciones de la endoscopia, con la que se complementan. Está demostrada la utilidad de las imágenes para el diagnóstico, estadificación, evaluación de la actividad inflamatoria y clasificación de gravedad. Además, a medida que los objetivos del tratamiento van evolucionando hacia el logro de una remisión profunda sostenida, la RMN y la ecografía doppler son de suma importancia como herramientas objetivas para el seguimiento de la enfermedad y como determinantes de la respuesta transmural y la curación. La importancia de la curación en las imágenes es una prioridad de investigación actual.

Endoscopia

La endoscopia en la EII cumple múltiples funciones, en distintos momentos evolutivos del curso e historia de la enfermedad. Su rol combinado permite la evaluación mucosa directa y la toma de muestras para estudio histopatológico, y ha posicionado a la endoscopia como elemento indispensable dentro de las estrategias disponibles para el diagnóstico y seguimiento.⁴⁹

Endoscopia en el diagnóstico de la EII:

Frente a la sospecha diagnóstica de EII la ileocolonoscopía con toma de biopsias es una de las principales intervenciones a implementar, ya que permite:⁵⁰⁻⁵²

- Establecer el diagnóstico
- Diferenciar EC de CU
- Caracterizar extensión y severidad
- Excluir diagnósticos diferenciales

Establecer el diagnóstico: considerando que no existen hallazgos patognomónicos que permitan identificar un patrón endoscópico inequívoco de EII, múltiples hallazgos con la combinación de otras metodologías diagnósticas permiten arribar a un diagnóstico. La ileocolonoscopía está recomendada como una de las evaluaciones iniciales ante la sospecha de EII, ya que permite la visualización mucosa directa y la descripción de los hallazgos

mucosos iniciales, además de ser la única técnica diagnóstica que tiene la capacidad de obtener material para estudio histopatológico. La toma de muestras de biopsias debe realizarse en los 5 segmentos anatómicos (íleon - ascendente - transversal - descendente y recto) extrayendo al menos 2 muestras de cada segmento, ya sea que estén sanos o afectados.⁵³

La metaplasia de células de Paneth en colon distal, la depleción severa de mucina, un infiltrado inflamatorio denso, la distorsión y atrofia de las criptas con abscesos crípticos son hallazgos histológicos sugestivos de CU. En la EC suelen encontrarse: infiltrado inflamatorio segmentario, inflamación crónica de la lámina propia, preservación de mucina, criptitis focal o en parches. Los típicos granulomas no caseosos epitelioides no asociados a injuria críptica de la EC sólo se encuentran en 10 a 30% de las biopsias endoscópicas y en el 50% de las piezas quirúrgicas.⁵⁴

Diferenciar EC de CU: determinadas características de los hallazgos endoscópicos pueden contribuir a la diferenciación entre ambos tipos de EII. La intensidad de los hallazgos guarda relación con la severidad de la actividad mucosa (Tabla 6).

Tabla 6. Patrones endoscópicos diferenciales entre CU y EC

COLITIS ULCEROSA	ENF. DE CROHN
<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso ascendente, continuo y simétrico de inicio en recto • Límite neto con mucosa sana • Pérdida del patrón vascular • Granularidad fina • Friabilidad • Erosiones superficiales hasta úlceras profundas en sacabocado • Sangrado difuso y al roce 	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso segmentario y asimétrico • Recto preservado • Úlceras heterogéneas (aftoides, profundas, serpinginosas) • Aspecto en empedrado • Afección del íleon terminal • Identificación de orificios fistulosos • Enfermedad anal o perianal

Foto 1. Compromiso asimétrico de la EC



Foto 2. Colitis Ulcerosa severa con segmentos de mucosa desnuda

Caracterizar extensión y severidad: las manifestaciones clínicas de las EII pueden ser poco representativas del grado de extensión a nivel luminal del tubo digestivo. La heterogeneidad asociada a los fenotipos complejos de la Enfermedad de Crohn o la sintomatología intensa asociada al compromiso distal en la colitis ulcerosa hacen indispensable la caracterización de su extensión y severidad en forma objetiva. El grado de actividad debe expresarse con una descripción detallada que incluya los indicadores requeridos para la confección de los scores elegidos. La posibilidad de tomar muestras para estudio histopatológico permitirá definir histológicamente la extensión.

Excluir diagnósticos diferenciales: Los patrones clínicos, endoscópicos e histológicos de las EII no son específicos y múltiples patologías pueden simular una EII. Esto destaca no sólo la heterogeneidad de estas enfermedades, sino también la dificultad para determinar un diagnóstico de certeza. El diagnóstico diferencial incluye un amplio espectro de enfermedades inflamatorias que simulan EII u otras que pueden complicar la EII existente. Frente a la evaluación inicial, es preciso considerar variables adicionales: epidemiológicas, clínicas, familiares, antecedentes de otras patologías, tratamientos previos, estado inmune. Los diagnósticos diferenciales son muy diversos y de etiologías variadas y requieren de un enfoque multidisciplinario y exámenes complementarios adicionales.^{55, 56}

Dentro de las enfermedades infecciosas cabe destacar la tuberculosis intestinal (TBC) que suele mimetizar a la EC ileocecal. La TBC es endémica en nuestra región y solo 15 a 30% de los casos se acompañan de compromiso pulmonar. La ausencia de compromiso perianal y la presencia de úlceras transversales con compromiso de

pocos segmentos son características a favor de la TBC. El diagnóstico diferencial suele ser dificultoso, ya que la reacción de Mantoux es positiva en un 50% de los casos, la presencia de bacilos en las biopsias de colon es poco sensible (5-35%) al igual que la PCR (sensibilidad 44%, especificidad 95%) y el cultivo suele demorar 3 a 8 semanas. El método más útil pero no disponible en nuestro país es la prueba de liberación de interferón-gamma (IGRA) con una sensibilidad y especificidad del 80%.^{57, 58} Otra causa infecciosa a descartar es la amebiasis intestinal, de alta incidencia en Centroamérica, que suele presentarse con dolor abdominal, fiebre y diarrea con sangre.⁵⁹

La afectación por ciertas drogas suele ser un desafío y se han descrito lesiones similares a EII causadas por antiinflamatorios y algunos medicamentos inmunosupresores como el micofenolato. Muchas veces el diagnóstico de certeza es dado por la desaparición de las lesiones al suspender las drogas.^{60, 61} Los nuevos tratamientos oncológicos inmunológicos denominados “inhibidores del control inmune” merecen una mención especial, ya que por un lado potencian el propio sistema inmune contra las células tumorales pero por el otro pueden generar -hasta en un 40% de los pacientes- efectos adversos inmunomediados indistinguibles de una EII; en estos casos sólo el antecedente del tratamiento permitirá llegar al diagnóstico, ya que las manifestaciones y el manejo clínico son iguales a los de la EII.⁶²⁻⁶⁴

La colitis isquémica es quizá la principal causa vascular que debe ser diferenciada de la EII. Debemos sospecharla en pacientes añosos, con aparición súbita de los síntomas y con colonoscopia que evidencia afectación de un sector bien definido, con úlceras lineales, signos de cianosis y recto conservado.^{65, 66} Entre otros diagnósticos a considerar debemos tener presente también la colitis peridiverticular, la proctitis actínica y la úlcera rectal solitaria.

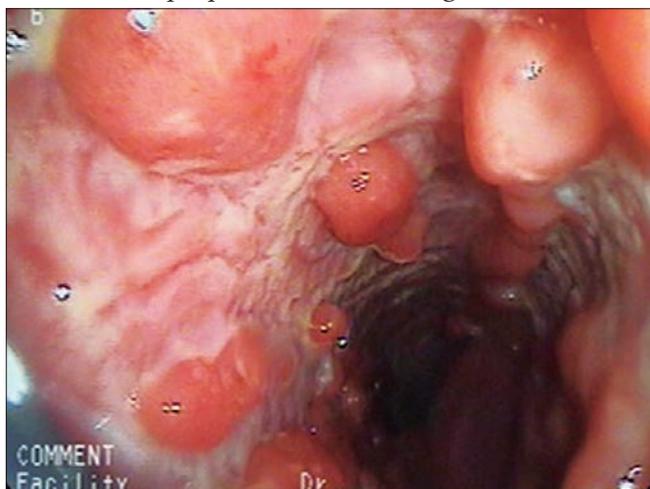
Endoscopia en el seguimiento de las EII:

- Reevaluar extensión, severidad
- Respuesta al tratamiento
- Curación mucosa
- Detección de displasia

Reevaluar extensión y severidad: el curso remitente y recidivante de las EII obliga a la reevaluación frente a alteraciones clínicas o de los exámenes complementarios en las enfermedades ya establecidas. Durante una reactivación luminal, la visualización directa permite reevaluar el grado de actividad, obtener material indispensable para la detección de infecciones concomitantes asociadas al brote (CMV por ejemplo) o reevaluar la extensión. La utilización de los múltiples scores disponibles permite trasladar a una clasificación objetiva información sujeta a

la influencia subjetiva del operador; sin embargo estas clasificaciones no reemplazan la correcta y completa descripción de los hallazgos endoscópicos. Muchos de los scores disponibles cuentan con la ventaja de ser ampliamente difundidos o sencillos, pero algunos no han recibido la validación externa necesaria. Es indispensable para el endoscopista familiarizarse con su uso.⁶⁷ Al momento de la evaluación endoscópica en el contexto de un brote de EII es preciso considerar en la descripción endoscópica aquellos hallazgos relevantes o con valor pronóstico: tamaño y profundidad de las úlceras⁶⁸ y progresión en la extensión del compromiso⁶⁹ o la presencia de pseudopólipos, definidos como islotes de mucosa remanente entre grandes extensiones de ulceración.

Foto 3. Pseudopólipos en colitis ulcerosa grave



Respuesta al tratamiento: frente a modificaciones de esquemas terapéuticos, la visualización directa aporta información objetivamente comparable de la respuesta y alcance de los objetivos deseados. En ocasiones el daño cicatrizal en forma de tractos lineales longitudinales o confluentes o la presencia de pólipos post inflamatorios (estructuras sésiles o digitiformes con superficie y coloración similar a la mucosa circundante) hacen evidente el daño previo, impidiendo el retorno de la mucosa a la normalidad pero evidenciando hallazgos secuelares no activos.

Curación mucosa: la confirmación del control de la actividad inflamatoria a nivel mucoso se ha posicionado como objetivo terapéutico, ya que representa un parámetro objetivo que permite equilibrar la toma de decisiones estratégicas, identificando pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad, subtratados con enfermedad activa oligosintomática, de pacientes en riesgo de eventos adversos asociados al sobretratamiento innecesario. La curación mucosa está asociada a una disminución significativa del riesgo de recaídas, hospitalizaciones y cirugías.⁷⁰

Foto 4. Pólipos post inflamatorios en CU en remisión con patrón vascular conservado

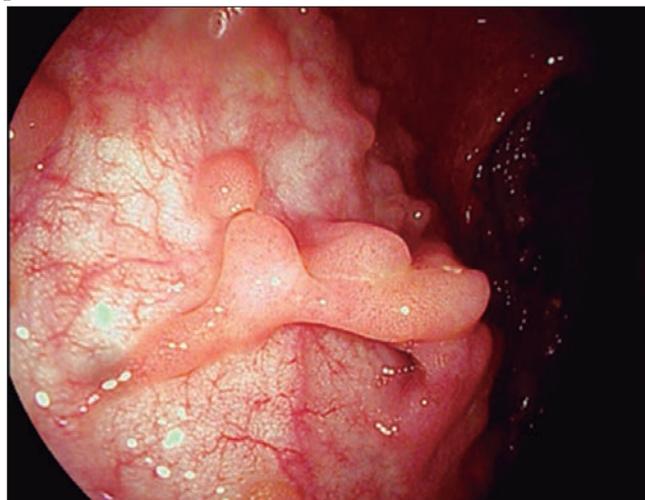
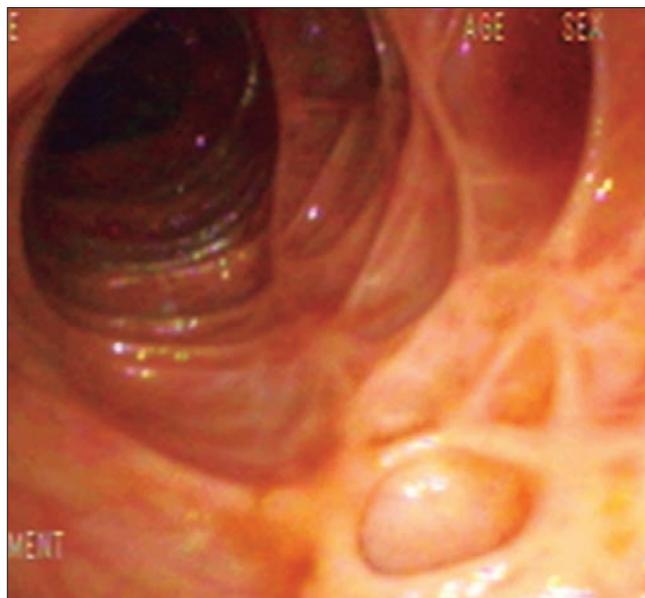
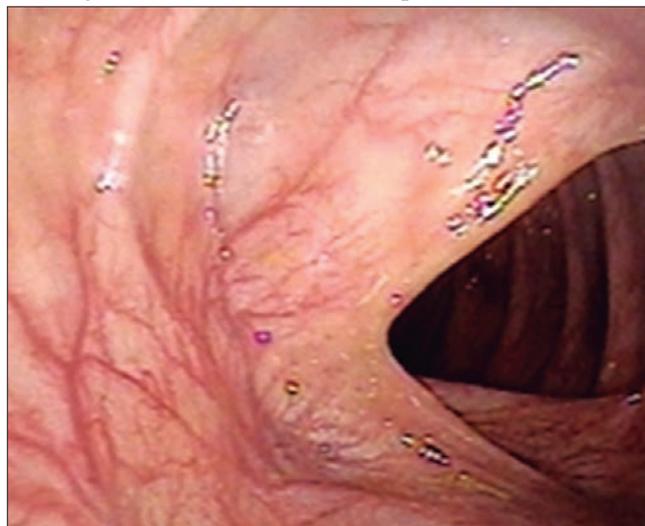


Foto 5 y 6. Curación mucosa endoscópica en Colitis Ulcerosa



Detección de displasia: la actividad inflamatoria mucosa está claramente relacionada con el riesgo de desarrollo de displasia y cáncer colorrectal, por medio de un efecto directo a través de una vía de carcinogénesis distintiva y también como un factor confundidor para la interpretación de los hallazgos histológicos.⁷¹⁻⁷³ Sin embargo, la evidencia ha mostrado que este riesgo es mayor que en la población general, aunque no tan elevado como evidenciaban los metanálisis publicados a principios de los años 2000, posiblemente debido a la optimización de los tratamientos farmacológicos y la generalización de los programas de pesquisa y vigilancia.⁷⁴⁻⁷⁶ Con las técnicas endoscópicas actuales, la mayoría de las lesiones displásicas son visibles, lo que permite su caracterización y eventual resección endoscópica. El reconocimiento de los factores de riesgo en la EII para el desarrollo de displasia y las estrategias de pesquisa y terapéutica recomendadas han avanzado significativamente en los últimos años.

Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de displasia, es fundamental identificarlos, ya que su presencia impacta en el inicio, intervalo y estrategias de pesquisa, siendo los más relevantes:^{77, 78}

1. Antecedente familiar de cáncer colorrectal
2. Antecedente personal de displasia colónica
3. Colangitis esclerosante primaria (CEP) y trasplante hepático
4. Edad temprana de debut de la enfermedad
5. Severidad de la inflamación
6. Extensión del compromiso
7. Presencia de estenosis, pólipos postinflamatorios

Distintas guías coinciden en el inicio de la pesquisa a los 8 a 10 años del debut de la enfermedad o al momento del diagnóstico en pacientes con CEP, ajustando los intervalos según los hallazgos y antecedentes (Tabla 7).

Tabla 7. Esquema de seguimiento colonoscópico de la EII recomendado según riesgo individual del paciente

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Estenosis	Colitis extensa leve a moderada	Sin ninguno de los otros factores
Displasia previa	Pólipos post inflamatorios	
CEP	Antecedente familiar 1° ≥ 50	
Colitis extensa severa		
Colonoscopia anual	Colonoscopia cada 2 - 3 años	Colonoscopia cada 5 años

Una vez identificadas las poblaciones objetivo, la optimización de la técnica de pesquisa radica en la mejora de la calidad de los procedimientos endoscópicos por medio de la utilización de técnicas adecuadas para la detección y caracterización de lesiones y su adecuada descripción. Tanto los consensos de AGA/ASGE⁷⁹ y ECCO⁵⁰ coinciden en la necesidad de utilizar endoscopios de alta definición, sugiriendo la cromoendoscopia con colorantes vitales como adyuvante para aumentar la tasa de detección de lesiones; la evidencia científica más reciente avala la utilización de cromoendoscopia virtual con el mismo objetivo.⁸⁰ Frente a la imposibilidad de contar con endoscopios de alta definición o técnicas endoscópicas avanzadas virtuales, cobran mayor relevancia recursos tales como la cromoendoscopia con colorantes vitales o los protocolos de biopsias al azar.

El objetivo de la pesquisa radica en identificar lesiones potencialmente reseables para proceder a la terapéutica endoscópica. Actualmente se avala la utilización de la Clasificación de Paris modificada para la descripción de lesiones visibles endoscópicamente. En caso de detección de displasia en muestras anatomopatológicas al azar (no relacionados a una lesión visible endoscópicamente) se sugiere la confirmación por medio de un endoscopista entrenado con utilización de técnicas avanzadas.

La elección de la terapéutica apropiada para las lesiones reseables diagnosticadas estará relacionada con diferentes variables:⁸¹

- Programar la terapéutica en el momento óptimo alcanzando el control de la inflamación, minimizando el uso de esteroides sistémicos y con preparación óptima.
- Elegir la técnica endoscópica más adecuada para el sitio y lesión a resear (polipectomía convencional, disección submucosa o resección mucosa endoscópica) intentando la resección en bloque.

Videocápsula

Frente a determinadas situaciones donde las endoscopías convencionales no han permitido arribar a un diagnóstico preciso, la videocápsula cobra relevancia para la evaluación del intestino delgado en pacientes con sospecha de EC, para la confirmación de actividad o remisión mucosa, o ante el sangrado digestivo. Luego de una ileocolonoscopia negativa en un paciente sin síntomas de obstrucción, la realización de una videocápsula puede ser el medio para obtener información indispensable que guíe las decisiones terapéuticas. Si los hallazgos fueran negativos o el paciente presentara síntomas obstructivos, la sistemática de estudios deberá basarse en el diagnóstico por imágenes.⁵³

Conclusiones

Las EII son un desafío diagnóstico y terapéutico dada su heterogeneidad en presentación y evolución. El diagnóstico se realiza principalmente con endoscopia e imágenes que evidencian la inflamación intestinal. Idealmente la histología, junto con el patrón de la enfermedad, confirma la EC o la CU. Un diagnóstico cuidadoso es crítico para el manejo apropiado de cada paciente.

La presentación clínica no es suficiente para controlar la efectividad de los tratamientos. Debemos plantearnos metas precisas e ir controlando en forma periódica el cumplimiento de las mismas en pos de lograr una óptima calidad de vida y disminuir la discapacidad que pueden generar estas enfermedades. En la actualidad disponemos de novedosos y certeros métodos bioquímicos, de imágenes y endoscópicos que nos permiten realizar una evaluación objetiva de la inflamación y un manejo óptimo de nuestros pacientes.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Sobrero M J, Etchevers M J. Estrategias actuales en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(3):306-321. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.242>

Referencias

- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology [Internet]. Vol. 369, *The Lancet*. 2007. p. 1627-40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60750-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60750-8)
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003 Nov;88(11):995-1000.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1982-92.
- Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel J, *et al.* Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease [Internet]. Vol. 13, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. p. 1042-50.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.006>
- Plevris N, Lees CW. Disease Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving Principles and Possibilities. *Gastroenterology.* 2022 Apr;162(5):1456-75.e1.
- Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):673-92.
- Pellino G, Sciaudone G, Riegler G, Canonico S, Selvaggi F. Surgical Treatment of Ulcerative Colitis [Internet]. *Ulcerative Colitis - Treatments, Special Populations and the Future.* 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/26268>
- Aniwan S, Park SH, Loftus EV Jr. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):463-80.
- Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, *et al.* Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Mar;18(3):496-505.
- Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jan;31:12(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12020372>
- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Scott Harmsen W, Zinsmeister AR, *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota [Internet]. Vol. 122, *Gastroenterology.* 2002. p. 875-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.32362>
- Louis E, Collard A, Oger A, Groote E, Belaiche J. Location and behavior of Crohn's disease according to Vienna classification evolution over the course of the disease [Internet]. Vol. 120, *Gastroenterology.* 2001. p. A141-A141. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.49.6.777>
- Tozer PJ, Whelan K, Phillips RKS, Hart AL. Etiology of perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Oct;15(10):1591-8.
- Safar B, Sands D. Perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2007 Nov;20(4):282-93.
- Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [Internet]. Vol. 55, *Gut.* 2006. p. 749-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1118-32.
- Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D'Haens G, Robinson AM, Wang W, *et al.* Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov;42(9):1082-92.

18. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
19. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Vol. 149, *Gastroenterology.* 2015. p. 1275-85.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.003>
20. Alghoul Z, Yang C, Merlin D. The Current Status of Molecular Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Jun 24;10(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071492>
21. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, *et al.* C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study [Internet]. Vol. 57, *Gut.* 2008. p. 1518-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.146357>
22. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Aug;11(8):707-12.
23. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, *et al.* Predicting outcome in severe ulcerative colitis [Internet]. Vol. 38, *Gut.* 1996. p. 905-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.38.6.905>
24. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Oct;10(10):831-5.
25. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, *et al.* Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery [Internet]. Vol. 19, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004. p. 1079-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x>
26. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, *et al.* International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J.* 2021 May;9(4):451-60.
27. Mari A, Baker FA, Mahamid M, Yacoub A, Sbeit W, Khoury T. Clinical utility of fecal calprotectin: potential applications beyond inflammatory bowel disease for the primary care physician. *Ann Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;32(5):425-30.
28. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2010 Jul 15;341:c3369.
29. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut.* 2021 Oct;70(10):1978-88.
30. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, *et al.* Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1221-9.
31. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease [Internet]. Vol. 119, *Gastroenterology.* 2000. p. 15-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.8523>
32. Hart L, Chavannes M, Kherad O, Maedler C, Mourad N, Marcus V, *et al.* Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan 1;14(1):46-52.
33. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, *et al.* ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis.* 2016 Mar 16;34(1-2):90-7.
34. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jul;18(7):1340-55.
35. Solberg IC, Lygren I, Cvancarova M, Jahnsen J, Stray N, Sauar J, *et al.* Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Mar;15(3):406-14.
36. Cioffi M, Rosa AD, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Feb 15;6(1):13-22.
37. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Fariori S, *et al.* Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101(2):360-7.
38. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, Fleshner NE, Gaiennie J, Abreu-Martin MT, *et al.* High level perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut.* 2001 Nov;49(5):671-7.
39. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN, *et al.* Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Nov;10(11):1253-9.
40. Liu W, Liu J, Xiao W, Luo G. A Diagnostic Accuracy Meta-analysis of CT and MRI for the Evaluation of Small Bowel Crohn Disease. *Acad Radiol.* 2017 Oct;24(10):1216-25.
41. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
42. Sahni VA, Ahmad R, Burling D. Which method is best for imaging of perianal fistula? *Abdom Imaging.* 2008 Jan;33(1):26-30.
43. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, *et al.* Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Aug;17(8):1759-68.
44. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease [Internet]. *Gut.* 2022. p. gutjnl - 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326562>
45. Ordás I, Rimola J, Alfaro I, Rodríguez S, Castro-Poceiro J, Ramírez-Morros A, *et al.* Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):432-9.e1.
46. Karoui S, Nouira K, Serghini M, Ben Mustapha N, Boubaker J, Menif E, *et al.* Assessment of activity of Crohn's disease by Doppler sonography of superior mesenteric artery flow. *J Crohns Colitis.* 2010 Sep;4(3):334-40.
47. Christian M, Giovanni M, Torsten K, Mariangela A. Ultrasonography in inflammatory bowel disease - So far we are? *United European Gastroenterol J.* 2022 Mar;10(2):225-32.

48. Allocca M, Craviotto V, Bonovas S, Furfaro F, Zilli A, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Predictive Value of Bowel Ultrasound in Crohn's Disease: A 12-Month Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr;20(4):e723-40.
49. Chan G, Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012 Jun;41(2):271-90.
50. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):649-70.
51. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, 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. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3-25.
52. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019 Mar;114(3):384-413.
53. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019 Feb 1;13(2):144-64.
54. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol.* 1998 Feb;93(2):201-6.
55. Gece KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;3(9):644-53.
56. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):21-46.
57. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, *et al.* Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 28;25(4):418-32.
58. Lee Y, Yang SK, Byeon JS, Myung SJ, Chang HS, Hong SS, *et al.* Analysis of Colonoscopic Findings in the Differential Diagnosis Between Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease [Internet]. Vol. 38, *Endoscopy.* 2006. p. 592-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-924996>
59. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, Schiller A, Torrent J, Gascon J, *et al.* Entamoeba Histolytica: Updates in Clinical Manifestation, Pathogenesis, and Vaccine Development. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec 2;2018:4601420.
60. Kurahara K, Matsumoto T, Iida M, Honda K, Yao T, Fujishima M. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):473-80.
61. Calmet FH, Yarur AJ, Pukazhendhi G, Ahmad J, Bhamidimarri KR. Endoscopic and histological features of mycophenolate mofetil colitis in patients after solid organ transplantation. *Ann Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jul;28(3):366-73.
62. Barquín-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, García-Palos D, Carrato A, Alonso-Gordo T. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med.* 2019 Aug;66:1-8.
63. Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, *et al.* Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut.* 2018 Nov;67(11):2056-67.
64. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-6.
65. Doulberis M, Panagopoulos P, Scherz S, Dellaporta E, Kouklakis G. Update on ischemic colitis: from etiopathology to treatment including patients of intensive care unit [Internet]. Vol. 51, *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2016. p. 893-902. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2016.1162325>
66. Vodusek Z, Feuerstadt P, Brandt LJ. Review article: the pharmacological causes of colon ischaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jan;49(1):51-63.
67. Lee JS, Kim ES, Moon W. Chronological Review of Endoscopic Indices in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* 2019 Mar;52(2):129-36.
68. Carbone F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, *et al.* Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci.* 1994 Jul;39(7):1550-7.
69. Qiu Y, Chen B, Li Y, Xiong S, Zhang S, He Y, *et al.* Risk factors and long-term outcome of disease extent progression in Asian patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jan 10;19(1):7.
70. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, *et al.* STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1570-83.
71. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases [Internet]. Vol. 126, *Gastroenterology.* 2004. p. 1634-48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.025>
72. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, *et al.* Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2007 Oct;133(4):1099-105; quiz 1340-1.
73. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal Inflammation and Cancer [Internet]. Vol. 140, *Gastroenterology.* 2011. p. 1807-16.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.057>
74. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001 Apr;48(4):526-35.
75. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;10(6):639-45.
76. Terg R, Sambuelli A, Coronel E, Mazzucco J, Cartier M, Negreira S, *et al.* Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis and the risk of developing malignancies. A large prospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2008 Mar;38(1):26-33.

77. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):746-74, 774.e1-4; quiz e12-3.
78. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, *et al*. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):1-33.
79. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, *et al*. SCENIC International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Vol. 148, *Gastroenterology*. 2015. p. 639-51.e28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.031>
80. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Sep;161(3):1043-51.e4.
81. Shen B. Interventional IBD: The Role of Endoscopist in the Multidisciplinary Team Management of IBD [Internet]. Vol. 24, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018. p. 298-309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izx058>

Tratamiento actual de la enfermedad inflamatoria intestinal

María Eugenia Linares¹  · Claudia Fuxman²  · Maricel Bellicoso³ 

¹ Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

² Fundación Favaloro, Hospital Universitario.

³ Inmunología Buenos Aires.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):322-333

Recibido: 21/08/2022 / Aceptado: 21/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.244>

Resumen

Las enfermedades inflamatorias intestinales, incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, son enfermedades crónicas, progresivas e inmunomediadas, que hasta el momento no tienen cura. Pueden causar una morbilidad significativa y dar lugar a complicaciones como estenosis, fístulas, cirugías, infecciones y cáncer. Es una patología heterogénea, con una severidad que varía de leve a grave, y síntomas que van de leves a debilitantes. El diagnóstico temprano y la pronta institución del tratamiento son las piedras angulares para maximizar los resultados y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En la última década, se han aprobado varias terapias nuevas con diferentes mecanismos de acción para el manejo de las enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

Aunque el arsenal terapéutico está creciendo, un porcentaje importante de pacientes no responde a los tratamientos. Las decisiones sobre la terapia farmacológica óptima son complejas, con orientación limitada sobre la eficacia comparativa y la seguridad de los diferentes tratamientos, lo que lleva a una considerable variabilidad en la práctica. La estratificación del riesgo de la gravedad de la enfermedad, basada en factores pronósticos, puede guiar la elección del tratamiento de primera línea. Después de iniciar la terapia adecuada, es importante confirmar la remisión mediante objetivos preestablecidos (T2T o estrategia de tratamiento por objetivos), a través de un control en forma continua de la inflamación con ajuste de la terapia. El objetivo de esta revisión es proporcionar una descripción general orientada del tratamiento actual de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn en adultos.

Palabras claves. Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento personalizado, objetivos terapéuticos.

Update on the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Summary

Inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease and Ulcerative Colitis, are chronic, progressive, immune-mediated.

Correspondencia: María Eugenia Linares
Correo electrónico: docmarialinares@gmail.com

ated diseases that have no cure until now. Inflammatory bowel disease can cause significant morbidity and lead to complications such as strictures, fistulas, surgery, infections, and cancer. Inflammatory bowel disease is highly heterogeneous, with severity ranging from mild to severe and symptoms ranging from mild to debilitating. Early diagnosis and prompt institution of treatment are the cornerstones for maximizing outcomes and improving quality of life. In the last decade, several new therapies with different mechanisms of action have been approved for the management of inflammatory bowel disease. Although the therapeutic arsenal is growing, a significant percentage of patients do not respond to the established treatments. Decisions about optimal drug therapy in inflammatory bowel disease are complex, with limited guidance on comparative efficacy and safety of different treatments, leading to considerable practice variability. Risk stratification of disease severity, based on prognostic factors, can help guide selection of first-line therapy. After starting appropriate therapy, it is important to confirm remission using objective end points (treat to target) with continued control of inflammation with adjustment of therapy (tight control). In this review we provide a physician-oriented overview of clinical management of ulcerative colitis and Crohn's disease in adults.

Keywords. *Ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, treatment, personalized therapy, therapeutic goals.*

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo heterogéneo de condiciones que afectan el tracto gastrointestinal, siendo la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) las dos principales entidades reconocidas. El curso de la enfermedad es variable, ya que en algunos pacientes es indolente con largos períodos de remisión, mientras que, en otros, se presenta como de manera mucho más agresiva.¹

Por lo tanto, es esencial como primera medida luego del diagnóstico poder estratificar el riesgo pronóstico, que va a permitir seleccionar la estrategia de tratamiento más adecuada. Ciertas características clínicas están asociadas con un curso más agresivo de la enfermedad y con un mayor riesgo de progresión y complicaciones.

Por otro lado, en las últimas décadas, se ha producido un gran avance en las terapéuticas disponibles, siendo clave la evaluación de los riesgos, beneficios y alternativas de tratamiento para desarrollar un plan terapéutico individualizado para cada paciente.

Si pudiéramos predecir los subgrupos de pacientes con más probabilidades de tener una peor evolución y, además, identificar a quienes obtendrían el mayor beneficio de los tratamientos disponibles, podríamos seleccionar y adaptar la estrategia de tratamiento y seguimiento más adecuada para cada caso. Este enfoque minimizaría la toxicidad, maximizaría la eficacia y conduciría a un uso más eficiente de los recursos disponibles.

Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo es un elemento clave para determinar la selección inicial del tratamiento de la EII. Es importante diferenciar como primera medida la actividad de la severidad de la enfermedad. La actividad se refiere a la carga inflamatoria en un momento dado, y la severidad tiene en cuenta el fenotipo y el curso de la enfermedad y es útil para determinar el pronóstico y predecir complicaciones.² Por ejemplo, un paciente con baja actividad de la enfermedad podrá presentar escasos o mínimos síntomas y marcadores inflamatorios bajos, pero, en realidad, puede tener una gran severidad, debido a un fenotipo o comportamiento de la propia enfermedad que aumente el riesgo de progresión, y deberá entonces manejarse de forma más proactiva.

Para evaluar la actividad de la enfermedad en un punto en el tiempo fueron desarrollados diferentes índices clínicos tanto para EC como para CU, algunos de ellos representados en la Tabla 1.³

La actividad puede definirse como leve, moderada y grave, según las herramientas anteriores.⁴

Si la terapia eficaz se reserva hasta que la enfermedad activa, de moderada a grave, sea evidente, perderemos la oportunidad de tratar con éxito a los pacientes para lograr la remisión. Para mirar más allá de los síntomas y reconocer mejor a los pacientes con mayor riesgo debido a su EII, se han identificado algunos atributos claves que contribuyen a la severidad general de la de la patología.⁴

En este sentido, en la EC hay determinados factores que se asocian con un mayor riesgo de recaída o un curso de la enfermedad más agresivo o complicado. Estos son: la edad temprana al diagnóstico, el tabaquismo, el compromiso anatómico extenso, el compromiso ileal o ileocolónico, la enfermedad perianal y/o rectal grave, el comportamiento penetrante o estenosante, las ulceraciones profundas en la endoscopia⁵ y determinados marcadores de laboratorio (hemoglobina baja, albúmina baja, PCR alta y niveles altos de calprotectina fecal).⁶⁻⁹

Tabla 1. Definiciones internacionales de actividad de la enfermedad en la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa

Enfermedad de Crohn (definiciones internacionales basadas en parámetros CDAI)					
	Remisión Sintomática	Leve-moderada	Moderada-grave	Grave/fulminante	
ACG	CDAI < 150 Asintomático. Pueden haber respondido a tratamientos médicos o quirúrgicos y no tener ninguna enfermedad residual activa. Sin corticoides.	CDAI 150-200 Ambulatorio. Capaz de tolerar alimentación oral, sin manifestaciones de: deshidratación, toxicidad sistémica, sensibilidad abdominal, masa dolorosa, obstrucción intestinal o > 10% de pérdida de peso.	CDAI 220-450 No respondió al tratamiento para la enfermedad leve moderada o tiene síntomas más prominentes de fiebre, pérdida significativa de peso, dolor abdominal, náuseas o vómitos intermitentes (sin signos obstructivos) o anemia significativa.	CDAI > 450 Síntomas persistentes a pesar del tratamiento con corticoesteroides / biológicos como pacientes ambulatorios o posee fiebre elevada, vómitos persistentes, obstrucción intestinal, signos peritoneales significativos, caquexia o pérdida de peso.	
	Remisión Sintomática	Leve	Moderada	Grave	
ECCO	CDAI < 150	CDAI 150-200 Ambulatorio, alimentación por vía oral < 10% pérdida de peso. Sin obstrucción, fiebre, deshidratación o masa abdominal PCR con un aumento por encima del Límite valor normal (lvn).	CDAI 220-450 Vómitos intermitentes o pérdida de peso > 10%. Tratamiento para enfermedad leve ineficaz o masa dolorosa. Sin obstrucción manifiesta PCR con un aumento por encima del lvn.	CDAI > 450 Caquexia o evidencia de obstrucción/absceso. Síntomas persistentes a pesar de tratamiento intensivo. PCR aumentado.	
Colitis Ulcerosa (Definiciones internacionales basadas en criterios de Truelove-Witts)					
	Remisión Sintomática	Leve	Moderada	Grave	Fulminante
ACG		< 4 deposiciones/día (con o sin sangre) sin signos sistémicos de toxicidad. ERS normal.	> 4 deposiciones por día. Mínimos signos de toxicidad.	≥ 6 deposiciones con sangre/d. Signos de toxicidad (fiebre, anemia, taquicardia). ERS aumentada.	≥ 10 heces/día. Sangrado continuo/toxicidad. Distensión/dolor abdominal. Requerimiento de transfusiones. Dilatación colónica.
	Remisión Sintomática	Leve	Moderada	Grave	
ECCO	< 4 deposiciones/día sin sangrado ni urgencia.	< 4 deposiciones con sangre/día. Pulso < 90 lpm. Temperatura < 37.5 °C. Hemoglobina > 11.5 g/dL. ERS < 20 mm o pcr normal.	≥ 4 deposiciones con sangre/día pulso ≤ 90 lpm. Temperatura ≤ 37.8 C. Hemoglobina ≥ 10.5 g/dL. ERS ≤ 30 mm/h o pcr ≤ 30 mg/dL.	≥ 6 deposiciones con sangre/día. Pulso > 90 lpm. Temperatura > 37.8° C. Hemoglobina < 10.5 g/dL. ERS > 30 mm/h o pcr > 30 mg/dL.	

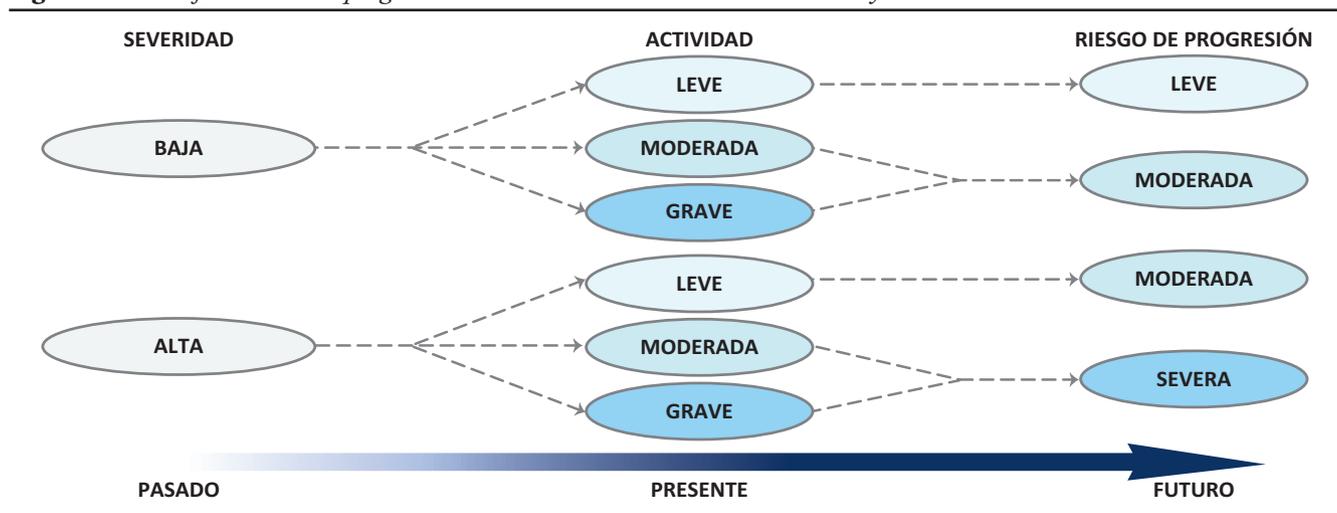
Adaptado de Peyrin-Biroulet L, Clin Gastroenterol Hepatol. 2016.

ACG: American College of Gastroenterology. ECCO: European crohn's and colitis organization. ERS: Eritrosedimentacion. PCR: proteina c reactiva.

En relación con la CU, los predictores asociados con un curso más agresivo, mayor riesgo de colectomía y/u hospitalización son: el diagnóstico a una edad temprana (< a 40 años), la colitis extensa, la actividad endoscópica severa (presencia

de úlceras profundas), los brotes frecuentes que necesitan esteroides u hospitalización,¹⁰ las infecciones agregadas por citomegalovirus y *Clostridium difficile*⁵ y la progresión de la enfermedad de distal a extensa o pancolitis ¹¹ (Figura 1).

Figura 1. Estratificación de la progresión de la EII sobre la base de la severidad y la actividad



A la izquierda se observa la severidad de acuerdo con los factores pronósticos y, a la derecha, la actividad de acuerdo con los índices de actividad. Adaptado de Agrawal M, Gastroenterology 2021.

Con este mismo fin, la Organización Internacional para el Estudio de las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (IOIBD, por sus siglas en inglés) seleccionó, con base en la opinión de expertos en un panel Delphi modificado, los factores más importantes de severidad de la EII, y los clasificaron en orden de importancia y luego crearon un índice de severidad. En pacientes con EC, los factores más importantes que sugieren una alta severidad de la enfermedad, en orden de pesos relativos, basados en una combinación de daño estructural, carga inflamatoria e impacto de la calidad de vida, son: lesio-

nes mucosas grandes o profundas en la endoscopia o las imágenes, presencia de fístulas y/o abscesos perianales, resecciones intestinales, particularmente de segmentos mayores a 40 cm. Teniendo en cuenta la presencia o no de todos los factores seleccionados, puede clasificarse a los pacientes en alta o baja severidad (Tabla 2).⁴ En la CU, los factores considerados más importantes fueron: la presencia de úlceras mucosas, seguido del impacto en las actividades diarias, la proteína C reactiva elevada y el uso previo de biológicos.⁴ Sin embargo, estos índices aún no han sido validados.

Tabla 2. Índice de severidad de Enfermedad de Crohn

	Enfermedad de Crohn de alto riesgo	Enfermedad de Crohn de bajo riesgo
Daño estructural	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones mucosas grandes o profundas. • Fístula y/o absceso perianal. • Resecciones intestinales previas, particularmente de segmentos > 40 cm. • Presencia de estenosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras aftosas o pequeñas superficiales. • Ausencia de fístulas, abscesos o estenosis. • Sin cirugías intestinales previas.
Carga inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad extensa (afectación ileal > 40 cm o pancolitis). • Proteína C reactiva elevada. • Albúmina baja. 	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso anatómico limitado. • Proteína C reactiva normal. • Albúmina normal.
Impacto en la calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de ostoma. • > 10 deposiciones desligadas o blandas/semana. • Ausencia de mejoría sintomática con exposición previa a productos biológicos y/o agentes inmunosupresores. • Impacto significativo de la enfermedad en actividades de la vida diaria. • Presencia de síntomas anorrectales (dolor, urgencia intestinal, incontinencia, tenesmo). • Anemia. • Dolor abdominal diario. • Uso de corticosteroides en el último año. 	<ul style="list-style-type: none"> • Impacto modesto de la enfermedad en las actividades diarias. • Sin exposición previa a agentes biológicos y/o inmunosupresores. • Sin hospitalización previa relacionada con la enfermedad en el último año. • Síntomas ausentes o levemente activos.

Adaptado: Nguyen NH. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019.

Al comparar la EC y la CU, la severidad general de la EC se asocia más con la acumulación de daño intestinal, en contraste con la gravedad general de la CU, que depende más de los síntomas y el impacto en la vida diaria. Esto es consistente con cómo se aborda a los pacientes en la práctica real. Por ejemplo, cuando un paciente con EC es evaluado por el médico, aunque los síntomas actuales son tenidos en cuenta, la carga previa de la enfermedad (por ej., cirugías, fístulas, etc.) se pondera más alto que los síntomas del día a día al momento de considerar un tratamiento a largo plazo. En cambio, en la CU, la inflamación es más manifiesta sintomáticamente y el daño intestinal es menos evidente, por lo que se abordará de manera diferente.

Objetivos del tratamiento

La elección de la terapia inicial debería ir acompañada de un enfoque o estrategia que implique la identificación de un objetivo predefinido a alcanzar con el tratamiento, seguido de la optimización de este y de un seguimiento regular hasta que se logre ese objetivo, fundamental para prevenir resultados adversos a largo plazo.

En los últimos años los objetivos del tratamiento fueron modificándose, pasando del mero control sintomático a la curación mucosa.¹² En este sentido, el programa STRIDE-I, iniciado por la IOIBD, publicó una declaración de consenso en el año 2015 sobre estrategias de tratamiento por objetivo (*treat to target* o T2T), en donde la meta terapéutica principal fue la remisión clínica y endoscópica. Para la CU, la remisión clínica/PRO (resultados informados por el paciente) se definió como la resolución del sangrado rectal y diarrea/alteración del hábito intestinal, con remisión endoscópica, descrita como aquella con resolución de la friabilidad o la ulceración (puntuación endoscópica de Mayo de 0-1). En el caso de la EC, la remisión clínica/PRO se identificó por la resolución del dolor abdominal y diarrea/alteración del hábito intestinal, con endoscopia en remisión, definida como la resolución de las ulceraciones en la ileocolonoscopia o resolución de los hallazgos de inflamación en los estudios por imágenes. Este enfoque puesto en la curación de la mucosa de las recomendaciones del STRIDE fue apoyado por la evidencia indirecta de su asociación con un menor riesgo de recaída, menos cirugías y hospitalizaciones, y el descenso exitoso de esteroides.¹²

Este consenso se actualizó en 2020 (STRIDE-II) y estableció objetivos ordenados en forma cronológica: la respuesta clínica, la remisión y la normalización de la proteína c reactiva (PCR) son objetivos inmediatos y a corto

plazo; la reducción de la calprotectina a un rango aceptable (100-250 ug/g) se ha agregado como un objetivo intermedio formal de tratamiento, y la restauración de la calidad de vida y la ausencia de discapacidad se sumaron a la curación mucosa como objetivos a largo plazo. Asimismo, se introdujo el tiempo esperado para los diferentes tratamientos iniciados para alcanzar estos objetivos.¹³

Manejo terapéutico de la CU

El manejo de un paciente con diagnóstico de CU dependerá de la actividad y la extensión de la enfermedad. La actividad desde el punto de vista clínico podemos dividirla, según los criterios de Truelove y Witts adaptados,¹⁴ en leve, moderada y grave (Tabla 1). Con respecto a la extensión, podemos dividirla, de acuerdo con la clasificación de Montreal, en proctitis (E1), colitis izquierda (E2) y colitis extensa (E3), según si afectan solo el recto, el colon hasta el ángulo esplénico o más allá del ángulo esplénico, respectivamente.¹⁴⁻¹⁵

Las drogas utilizadas en el tratamiento de la CU incluyen los 5-aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores, fármacos biológicos y, más recientemente, las pequeñas moléculas.

Enfermedad leve a moderada

Las drogas que habitualmente se utilizan de inicio para inducir remisión en la mayor parte de los brotes leves a moderados son los salicilatos, los corticoides de acción tópica y los corticoides sistémicos. Se dispone de formulaciones orales y tópicas.¹⁴

Uno de los primeros medicamentos efectivos para tratar la CU son los 5-aminosalicilatos (5-ASA), que incluyen a la sulfasalazina y la mesalazina, y se consideran drogas extremadamente seguras. Aunque el arsenal terapéutico para la CU se encuentra en permanente expansión, el 5-ASA sigue siendo el pilar del tratamiento para la CU en los pacientes con un brote leve a moderado.¹⁶

La sulfasalazina, que consta de 5-ASA ligado a sulfapiridina, fue el primero en ser desarrollado, pero se indica con menor frecuencia de forma rutinaria debido a los efectos secundarios de la sulfapiridina. La mesalazina oral está disponible en diferentes formulaciones (comprimidos, gránulos) con distintas características de liberación, todas con una eficacia similar.¹⁶ En cuanto a la forma de administración, una dosis única diaria vía oral es al menos tan eficaz como las dosis repartidas, favoreciendo una mayor adherencia de parte del paciente.¹⁴ Además de las formulaciones orales, la mesalazina también se presenta para el uso tópico, en forma de supositorios, espuma o enema. La elección de

una u otra formulación dependerá de la extensión de la enfermedad y de la aceptación por parte del paciente. Los supositorios son útiles en la afectación rectal; la espuma en la localización recto-sigmoidea, y el enema en lesiones que abarquen hasta el ángulo esplénico.¹⁴ En líneas generales, podemos indicar supositorios de mesalazina en la proctitis, y mesalazina oral y/o tópica en la proctosigmoiditis, mientras que en la colitis extensa siempre debe recibirse mesalazina oral.¹⁶ En este último escenario, si el paciente presenta síntomas rectales intensos podemos ofrecer un tratamiento combinado (oral y tópico). Sin embargo, dada la especial incomodidad de la vía de tratamiento, la opinión de cada paciente es importante.¹⁴ La mesalazina oral generalmente actúa en 2-4 semanas.¹⁶

Si los síntomas del paciente no mejoran, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides orales. Estos proporcionan un beneficio a corto plazo para los pacientes que no responden a los 5-ASA, o bien que presentan de inicio una actividad moderada de la enfermedad, pero no son útiles para el mantenimiento de la remisión y producen efectos secundarios clínicos significativos. Por lo tanto, una meta importante del tratamiento es lograr la remisión libre de corticosteroides.¹⁷ Una vez iniciados los esteroides, deben retirarse lentamente reduciendo en forma gradual la dosis hasta su suspensión, y el tratamiento no debería extenderse más allá de las 12 semanas. También existen formulaciones de corticoides tópicos (enemas, espumas); sin embargo, no son más efectivos que los preparados tópicos de mesalazina.¹⁸

Los corticoides son drogas efectivas en la inducción de la remisión, pero no para el mantenimiento ni pacientes que se comportan como corticodependientes (definidos como aquellos en los cuales no es posible reducir la dosis al equivalente a 10mg/día de prednisolona, o que presentan recaída dentro de los tres meses de haber suspendido la medicación),¹⁸ en quienes será necesario escalar en el tratamiento.

Las tiopurinas se utilizan a menudo para mantener la remisión inducida por esteroides. Sin embargo, un 30-40% de los pacientes son no respondedores, incluyendo un 10-20% de casos en los que no se toleran. Además, la remisión clínica libre de esteroides se alcanza en un 30-50% de los pacientes y la curación mucosa en un tercio de ellos.¹⁹ El comienzo de la acción lenta de las tiopurinas impide su uso durante el brote de la enfermedad. La aparición de efectos adversos lleva a la retirada del fármaco en el 10-20% de los pacientes que reciben tiopurinas.²⁰

Para CU moderada o moderada severa que presenta respuesta inadecuada, intolerancia a la terapia convencional o corticorrefractariedad (definida en el paciente ambu-

latorio como la enfermedad activa a pesar de recibir prednisolona hasta 0,75 mg/kg/día o su equivalente durante 4 semanas),¹⁸ contamos con las drogas biológicas: anti-TNFs (infliximab [IFX], adalimumab [ADA], golimumab, vedolizumab [VDZ] y ustekinumab [UST]), y con las pequeñas moléculas, (tofacitinib). El número de terapias biológicas disponibles está aumentando y hay muchos estudios en los que se evalúan la eficacia y la seguridad de cada terapia por separado. Sin embargo, la falta de ensayos directos dificulta la elección de la mejor terapia para un paciente específico entre las opciones disponibles.²¹

En el ensayo VARSITY, el único ensayo directo de dos productos biológicos en CU (n = 769), VDZ fue superior a ADA para lograr la remisión clínica (31,3 % frente a 22,5 %; $p = 0,006$) y la mejoría endoscópica (39,7% frente a 27,7%; $p < 0,001$) en la CU de moderada a grave.²²

En las guías americanas,²³ sobre la base del metaanálisis de Singh, se recomiendan todas las opciones de biológicos y pequeñas moléculas como primera línea de tratamiento, aunque se sugiere IFX o VDZ antes que ADA. En las europeas,²⁴ de forma similar a las americanas, recomiendan las mismas opciones en primera línea de tratamiento, aunque no realizan sugerencias sobre su posicionamiento. Sin embargo, las guías son una orientación o lineamiento, pero no pueden ni deben sustituir el criterio clínico;¹⁴ es el médico tratante quien considerará las características individuales de cada paciente, tales como la edad, sus preferencias y las comorbilidades, así como los costos en el momento de elegir el primer biológico.²¹

Cabe recordar, en un escenario de falla terapéutica, la posibilidad de la cirugía electiva como una opción de tratamiento.¹⁴

Enfermedad grave

El tratamiento farmacológico del brote grave se basará, en la mayoría de los casos, salvo contraindicación absoluta por toxicidad grave o situación de urgencia quirúrgica, en la administración de corticoides endovenosos. Esta terapia sigue siendo la primera opción en el brote grave de CU, ya que reduce claramente (de > 20% a < 2%) la mortalidad en este escenario clínico.¹⁴

En caso de falla, se trata de un paciente corticorresistente, definido en el paciente internado con falta de respuesta luego de 3-5 días de corticoides endovenosos.¹⁸ En este punto, disponemos de tres opciones: ciclosporina, infliximab o cirugía. En relación con el tratamiento médico, solo hay suficiente evidencia para recomendar IFX. La alternativa al IFX es la ciclosporina, sin diferencias en cuanto a la tasa de colectomía.²⁵ Cuando se usa ciclosporina como inducción, es necesario un tratamiento de

mantenimiento diferente. Tradicionalmente, las tiopurinas fueron los fármacos utilizados para el mantenimiento; sin embargo, hay pruebas recientes que respaldan la utilidad de algunos biológicos.¹⁴

En caso de falla al tratamiento médico, la opción en la CU grave es la cirugía. Otras causas de cirugía de urgencia mucho menos frecuentes son el megacolon tóxico, la perforación del colon y la hemorragia masiva.²⁶ Una vez que se ha tomado la decisión de someter al paciente a una cirugía de urgencia, la colectomía subtotal seguida del pouch ileoanal es el procedimiento de elección.²

Manejo terapéutico de la EC

En el pasado, estos pacientes eran tratados con 5-aminosalicilatos, corticoides y agentes inmunosupresores, con el objetivo de mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad.

Como ya mencionamos, el enfoque del tratamiento ha evolucionado en los últimos años, debido a un mejor entendimiento de la importancia de modificar la historia natural de la enfermedad, y con la introducción temprana de terapias avanzadas, altamente efectivas.²⁷

Desde un punto de vista práctico, para hablar del tratamiento de los pacientes con EC, nos basamos en los factores de severidad propuestos por IOBD (Tabla 2), que los divide en alto riesgo y bajo riesgo de progresión de la enfermedad.

Bajo riesgo

Los tratamientos mejor evaluados en este escenario son los aminosalicilatos y la budesonida.²⁷

La mesalazina, incluso en dosis altas, no fue efectiva para inducir la remisión sintomática ni en el mantenimiento en pacientes con EC leve a moderada. Sin embargo, hay trabajos que sugieren que la sulfasalazina es eficaz para inducir la remisión sintomática en pacientes con EC de colon, aunque es discutible su eficacia para inducir respuesta endoscópica. Teniendo en cuenta estos datos, las guías clínicas del American College of Gastroenterology y la European Crohn's and Colitis Organization desaconsejan el uso de mesalazina en pacientes con EC activa; se sugiere considerar la sulfasalazina para el tratamiento de la EC leve a moderadamente activa con compromiso colónico.^{28,29}

El uso de 5-ASA tópico (enema o supositorio) para el tratamiento de la EC no se ha estudiado en ensayos clínicos.²⁹

Con respecto a la budesonida, se recomienda su uso para la inducción de la remisión clínica en pacientes con

EC con actividad de leve a moderada limitada al íleon y/o colon ascendente.²⁹

Los antibióticos como el metronidazol y la ciprofloxacina, entre otros, no demostraron eficacia para inducir la remisión clínica o la cicatrización de la mucosa en comparación con el placebo. Por otro lado, sus eventos adversos limitan su uso.^{29,30}

Hay estudios que sugieren que las terapias dietéticas en adultos, incluidas las dietas elementales, semielementales y definidas, pueden ser efectivas en algunos pacientes con EC, con reducción de los indicadores objetivos de inflamación de la mucosa. Estos beneficios no son duraderos y los síntomas y la inflamación activa reaparecen cuando se reanuda una dieta sin restricciones. Por lo tanto, las terapias dietéticas pueden considerarse como complemento de otras terapias en la inducción.²⁸

Asimismo, como parte de la estrategia de tratamiento, a todos los pacientes con EC se les debe aconsejar el cese del hábito tabáquico. El tabaco está claramente asociado a una peor evolución y es el único factor de riesgo modificable.²⁸

Alto riesgo

El manejo de estos pacientes requiere seleccionar una terapia inmunosupresora para uso a corto (corticoides, biológicos) y largo plazo (tiopurinas, metotrexato [MTX], biológicos) para lograr la remisión y disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad.²⁷

En pacientes con EC de moderada a grave, se sugiere el uso de corticosteroides sistémicos a corto plazo, para aliviar los síntomas (inducción de la respuesta y remisión clínica).^{28,29} En dos estudios que incluyeron a 267 pacientes, se concluyó que los corticosteroides eran dos veces más efectivos para inducir la remisión clínica que el placebo (RR: 1,99; IC 95%: 1,51-2,64).³¹ Los esteroides convencionales no logran la cicatrización de la mucosa de manera consistente y deben usarse con moderación debido a sus eventos adversos.²⁸

Con respecto a las tiopurinas (6 mercaptopurina, azatioprina), debido al lento inicio de acción, no se recomiendan para la inducción de la remisión en pacientes con EC activa de moderada a grave.³² Son efectivas y deben considerarse para el tratamiento de mantenimiento de la remisión de estos pacientes.²⁸

Con respecto al MTX, en las guías ECCO, no hubo consenso sobre la recomendación de su uso en la inducción de la remisión clínica. Sin embargo, el MTX parenteral, pero no el oral, puede ser eficaz para mantener la remisión clínica, y se lo puede considerar como una opción para el mantenimiento en pacientes corticodependientes

con enfermedad de moderada a grave, cuando no pueden utilizarse otras opciones.^{29, 33}

Como parte del arsenal terapéutico de este grupo de pacientes, se encuentran los biológicos: anti TNFs (IFX, ADA y certolizumab [CTZ]), anti Integrinas (VDZ) y anti Interleukinas (UST) (Tabla 3).

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el

TNF- α son agentes antiinflamatorios potentes y de acción rápida. Se recomienda su uso para inducir la remisión y para su mantenimiento en pacientes con EC de moderada a grave que no han respondido a la terapia convencional (corticoides e inmunosupresores).²⁸

Hay estudios que informan que los anti-TNFs podrían ser más efectivos si se introdujeran en forma tem-

Tabla 3. Arsenal terapéutico en enfermedad inflamatoria intestinal

	Droga	Indicación	Inducción	Mantenimiento	Dosis y posología
5-ASA	Mesalazina	CU	x	x	3 – 4,8 g/d
	Sulfasalazina	CU/EC	x	x (solo en CU)	3 - 6 g/d
Corticoides	Budesonida	CU/EC	x		9 mg/d
	Prednisona	CU/EC	x		0,75 - 1 mg/kg/d
Inmunosupresores	Azatioprina	CU/EC		x	2 – 2,5 mg/kg/d
	6-Mercaptopurine	CU/EC		x	1 – 1,5 mg/kg/d
	Metotrexato	EC		x	10 - 25 mg/semanal. IM o SC.
Biológicos:					
Anti TNF	Infliximab Infusión	CU/EC	x	x	Dosis: 5 mg/kg Inducción: 0 - 2 - 6 semanas Mantenimiento: C/8 semanas
Anti TNF	Adalimumab Subcutáneo	CU/EC	x	x	Dosis 40 mg Semana 0: 160 mg Semana 2: 80 mg Semana 4: 40 mg Mantenimiento: 40 mg/cada 2 semanas
Anti TNF	Certolizumab Pegol Subcutáneo	EC	x	x	Dosis: 400 mg Inducción: 0 - 2 - 4 semanas Mantenimiento: 400 mg cada 4 semanas
Anti TNF	Golimumab Subcutáneo	CU	x	x	Inducción: 0: 200 mg 2 sem: 100 mg Mantenimiento: > 80 kilos: 100mg c/ 4 semanas. < 80 kilos: 50 mg c/ 4 semanas
Anti Integrina	Vedolizumab Infusión	CU/EC	x	x	Dosis: 300 mg Inducción: 0 - 2 - 6 semanas Mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas
Anti Interleukina	Ustekinumab Infusión y subcutánea	CU/EC	x	x	Dosis: aproximadamente 6 mg/kg ≤ 55 kg: 260 mg (2 viales) > 55 kg a ≤ 85 kg: 390 mg (3 viales) > 85 kg: 520 mg (4 viales) 90 mg subcutáneo: 8 semanas después de la dosis intravenosa. Continuar con 90 mg cada 8 o 12 semanas, según criterio médico.
Pequeñas moléculas	Tofacitinib Oral	CU	x	x	Inducción: 10 mg dos veces al día durante 8 semanas. Mantenimiento: 5 mg administrados dos veces al día.

Adaptado de J Torres, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020; adaptado de Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2022. IM = intramuscular; SC = subcutáneo.

prana, durante los primeros dos años desde el diagnóstico, influyendo en la prevención de complicaciones.³⁴ Esta estrategia suele utilizarse en la práctica diaria.

Un tema ampliamente discutido es la comboterapia (anti-TNF α más inmunosupresores) versus la monoterapia con anti-TNF α . Varios trabajos han demostrado la superioridad de la comboterapia, específicamente la combinación de infliximab y tiopurinas, en pacientes con EC activa de moderada a grave. La terapia combinada de IFX y tiopurina fue superior a la monoterapia con IFX y a la monoterapia con tiopurina para lograr la remisión clínica sin corticosteroides y la remisión endoscópica.³⁵ El beneficio observado de la terapia combinada se adjudica, al menos en parte, al logro de una mayor concentración del biológico y una menor inmunogenicidad en comparación con la monoterapia con biológicos.²⁷ Los anti-TNF α han significado un gran avance en el tratamiento de la EII, así como en la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, hasta 1/3 de los que reciben anti-TNF α no responden (falla primaria del tratamiento), falla definida como falta de respuesta al tratamiento de inducción (entre las 8 y 12 semanas desde su inicio).^{36,37} Otros experimentan falla secundaria, definida como la respuesta inicial a un fármaco biológico que luego presenta una disminución o una menor duración de esta en el tiempo,³⁷ o bien una intolerancia al tratamiento. Estos escenarios suponen un reto terapéutico para los gastroenterólogos. Hasta hace pocos años, se utilizaba un segundo fármaco anti-TNF α cuando el primero había fracasado, independientemente de si el paciente era un no respondedor primario, no respondedor secundario o intolerante. La eficacia de un segundo anti-TNF α en pacientes con EC, en general, es menor y depende, en gran medida, de la causa del cambio.³⁶

Por tales motivos, fue necesario el desarrollo de nuevos tratamientos para la EII, dirigidos hacia otras dianas terapéuticas.³⁸ Así, surgieron moléculas como el VDZ y el UST. VDZ es un anticuerpo monoclonal IgG1 que actúa bloqueando la integrina $\alpha 4\beta 7$, lo que resulta en una actividad antiinflamatoria selectiva en el intestino. UST es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la subunidad p40 compartida por las interleukinas proinflamatorias 12 y 23. Las guías recomiendan el uso de ambos para la inducción de la remisión y mantenimiento en pacientes con EC moderada a grave con respuesta inadecuada a la terapia convencional y/o a la terapia anti-TNF α .^{28, 29}

Hay pocos estudios que comparan en forma directa biológicos entre sí. Uno de ellos es el SEAVUE que compara UST vs ADA. Incluyó a 386 pacientes con EC de moderada a grave durante un año. Ambos fármacos fueron altamente efectivos, sin diferencias estadísticamente

significativas a la semana 52, en remisión clínica (65% y 61% con UST y ADA, respectivamente), remisión libre de esteroides, respuesta clínica y remisión endoscópica. Las infecciones fueron más frecuentes con ADA (34% frente a 40,5%), pero las infecciones graves ocurrieron en una tasa similar (2,1% y 2,6%).³⁹

La elección del tratamiento biológico es compleja y depende de las características y preferencias del paciente, de la enfermedad, la accesibilidad y los costos.²⁹ En este sentido, las guías europeas recomiendan, para los pacientes con EC de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional, el uso de anticuerpos monoclonales (IFX, ADA, CTZ, UST, VDZ). Todos estos agentes son efectivos tanto en poblaciones con EC sin experiencia biológica previa (*naive*), como con experiencia.²⁹

Las guías americanas (AGA) recomiendan, en pacientes *naive*, el uso de IFX, ADA o UST sobre certolizumab pegol para la inducción de la remisión, y sugieren VDZ sobre certolizumab pegol en estos pacientes.⁴⁰

Situaciones especiales

Si bien excede a los objetivos de esta revisión, hay determinadas circunstancias que merecen una mención especial.

Crohn ileal o ileocecal

La EC puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, siendo las localizaciones más frecuentes la afectación ileal aislada, presente en hasta un tercio de los pacientes, y la afectación ileocecal.⁴¹

Se considera el tratamiento médico como terapia de primera línea en la EC, y se reserva la cirugía para el fracaso o la intolerancia a este, o para el tratamiento de fenotipos estenosantes o perforantes. Sin embargo, el advenimiento de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y la subespecialización de cirujanos colorrectales han permitido que la cirugía se posicione como una alternativa a considerar de inicio frente al tratamiento médico, en ciertas ocasiones.⁴² Es así, que al tratamiento quirúrgico se lo reconoce en la actualidad como una opción de primera línea en la enfermedad ileocecal localizada, la cual es definida como aquella cuyo compromiso ileal es menor de 40 cm.⁴³

El estudio LIRIC (Laparoscopic Ileocolic Resection Versus Infliximab Treatment of Distal Ileitis in Crohn's Disease), un ensayo que compara IFX versus resección ileocólica laparoscópica en pacientes adultos con enfermedad ileal terminal localizada, no encontró entre los dos grupos diferencias en seguridad o medidas de calidad de vida al año.⁴³

Crohn estenosante

Se ha informado que las tasas acumulativas de complicaciones en pacientes con EC oscilan entre el 48% y el 52% a los 5 años, y entre el 69% y el 70% a los 10 años después del diagnóstico.⁴⁴

La estenosis es la complicación más común de la EC y ocurre en aproximadamente un tercio de todos los pacientes con esta condición. Puede presentarse en cualquier segmento del tubo digestivo, con una localización preferente en el íleon terminal y en las anastomosis ileocólicas.^{44, 45} Aproximadamente el 40% de los pacientes necesitará cirugía después de 10 años de enfermedad.^{44, 45}

Es sabido que las estenosis no son puramente fibróticas ni inflamatorias, sino que suelen tener un patrón mixto. Si lo que predomina es el componente inflamatorio, estas tienen más posibilidades de responder al tratamiento médico. Por el contrario, las de predominio fibrótico (evaluado con endoscopia, calprotectina fecal y ausencia de realce mural en la entero RM) y en las estenosis que son cortas en pacientes *naive* de cirugía, se consideran una indicación para tratamiento quirúrgico.⁴⁶

Si una estenosis fibrótica es menor a 4 cm, podría intentarse la dilatación endoscópica y, si es mayor a 4 cm, la estricturoplastia. En caso de ser más larga, debería resecarse la resección quirúrgica del segmento.^{44, 45}

Crohn fistulizante

En esta revisión no se incluyó la EC perianal, ya que este tópicos requiere de una revisión exclusiva.

El tratamiento precoz con anti-TNFs es un factor importante para el manejo de la EC fistulizante. Los pacientes que tienen síntomas debido a la presencia de fístulas entre asas intestinales o hacia órganos vecinos presentan un alto porcentaje de refractariedad al tratamiento médico (anti TNF y/o IMM). Sin embargo, el hallazgo incidental en una técnica de imagen (entero -TC o entero-RM) de una fístula interasas asintomática no constituye *per se* una indicación quirúrgica.⁴⁷

Ante la presencia de abscesos intraabdominales, debe tenerse una conducta más conservadora, con antibióticos y/ o drenaje percutáneo. A pesar de que esta opción sea exitosa, en algunas series se recomienda la cirugía resectiva de forma electiva.⁴⁸ El tratamiento quirúrgico estaría indicado también en pacientes que presentan estenosis concomitante o fístulas enterocutáneas.

Debido a la complejidad del cuadro, se requiere un equipo interdisciplinario (gastroenterólogo, cirujano, imagenólogo, nutricionista y, en ocasiones, infectólogo) para un manejo integral de estos pacientes.

Conclusión

Las decisiones sobre la terapia farmacológica óptima en la EII son complejas. En la actualidad, determinamos la estrategia a seguir teniendo en cuenta la actividad y la severidad de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento, todavía queda un gran grupo de pacientes que no responde adecuadamente a las drogas disponibles. Además, si bien existen estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de cada terapia por separado, la falta de ensayos directos dificulta la elección de la mejor terapia para un paciente específico entre las opciones disponibles. Estamos entrando en una era de medicina de precisión y hemos comenzado a explorar los factores que predicen la respuesta o su falta. En el futuro, es probable que las terapias para la EII se utilicen de manera más selectiva en función de la evaluación del riesgo/beneficio específico de cada paciente individual.

Aún no podemos determinar selectivamente si un individuo responderá a un tratamiento en particular.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son veraces. Asimismo, dieron reconocimiento al autor original de cada tabla y figura.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Linares M E, Fuxman C y Belli-coso M. Tratamiento actual de la enfermedad inflamatoria intestinal. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(3):322-333. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.244>

Referencias

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol. 2010;105:289-97.

2. Agrawal M, Spencer EA, Colombel J-F, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;47-65. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.063
3. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:348-54.e17.
4. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, Feagan B, Sands B, Loftus EV Jr, et al. Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*. 2018;67:244-54.
5. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobatón T, Micic D, Zerónio M, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1385-94.
6. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, et al. High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1647-54.
7. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol*. 2012;18:3806-13.
8. Mao R, Xiao Y-L, Gao X, Chen B-L, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1894-99.
9. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:391-405.
10. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology*. 2015;149:238-45.
11. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1320-5.
12. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38.
13. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Deter-mining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gas-troenterology*. 2021;1570-83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031
14. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterología y Hepatología*. 2020;43:1-57.
15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
16. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0
17. Tripathi K, Dong J, Mishkin BF, Feuerstein JD. Patient Preference and Adherence to Aminosalicylates for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:343-51.
18. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/2/1/1/443275>
19. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41:205-21.
20. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485-9.
21. Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gomollón F. How to Choose the Biologic Therapy in a Bio-naïve Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med Res*. 2022;11. doi:10.3390/jcm11030829
22. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel J-F, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1215-26.
23. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450-61.
24. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Anness V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2-17.
25. Singh S, Andersen NN, Andersson M, Loftus EV Jr, Jess T. Comparison of Infliximab and Adalimumab in Biologic-Naïve Patients with Ulcerative Colitis: A Nationwide Danish Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1218-25.e7.
26. Aseni P, De Carlis L, Mazzola A, Grande AM. Operative Techniques and Recent Advances in Acute Care and Emergency Surgery. Springer. 2019.
27. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1268-79.
28. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;481-517. doi:10.1038/ajg.2018.27
29. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4-22.
30. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661-73.
31. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006792.
32. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD000545.pub5
33. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD006884.

34. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, *et al.* Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:213-21.
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
36. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gas-sull M, Chowers Y, *et al.* The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *American Journal of Gastroenterology*. 2011;199-212. doi: [10.1038/ajg.2010.392](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.392)
37. Paredes JM, Moreno-Osset E. Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2016;96-103. <https://doi.org/10.1016/j.eii.2016.04.004>
38. Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016;411-23. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.017>
39. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao L-L, Gasink C, *et al.* Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399:2200-11.
40. Schmidt E, Ho EY, Feuerstein JD, Singh S, Terdiman JP. Spotlight: Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2511.
41. Chaparro M, Gisbert JP. Actualización del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;217-26. DOI: [10.1016/j.med.2016.02.018](https://doi.org/10.1016/j.med.2016.02.018)
42. Bemelman WA, Allez M. The surgical intervention: Earlier or never? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014;497-503. doi: [10.1016/j.bpg.2014.04.013](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.013)
43. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, *et al.* Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:785-92.
44. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;62:1072-84.
45. Vrabie R, Irwin GL, Friedel D. Endoscopic management of inflammatory bowel disease strictures. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4:500-5.
46. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;28-62. doi: [10.1016/j.crohns.2009.12.002](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002)
47. Sánchez, Rodríguez. Tratamiento médico versus quirúrgico en la estenosis ileal como debut de enfermedad de Crohn estenosante. *Rev Andal Med Deport*. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6758902>
48. Groof EJ de, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA. Abdominal Abscess in Crohn's Disease: Multidisciplinary Management. *Digestive Diseases*. 2014;103-9. doi: [10.1159/000367859](https://doi.org/10.1159/000367859)

Medicina de precisión en la enfermedad inflamatoria intestinal

Alejandro Mínguez  · Pilar Nos 

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):334-343

Recibido: 22/08/2022 / Aceptado: 23/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.245>

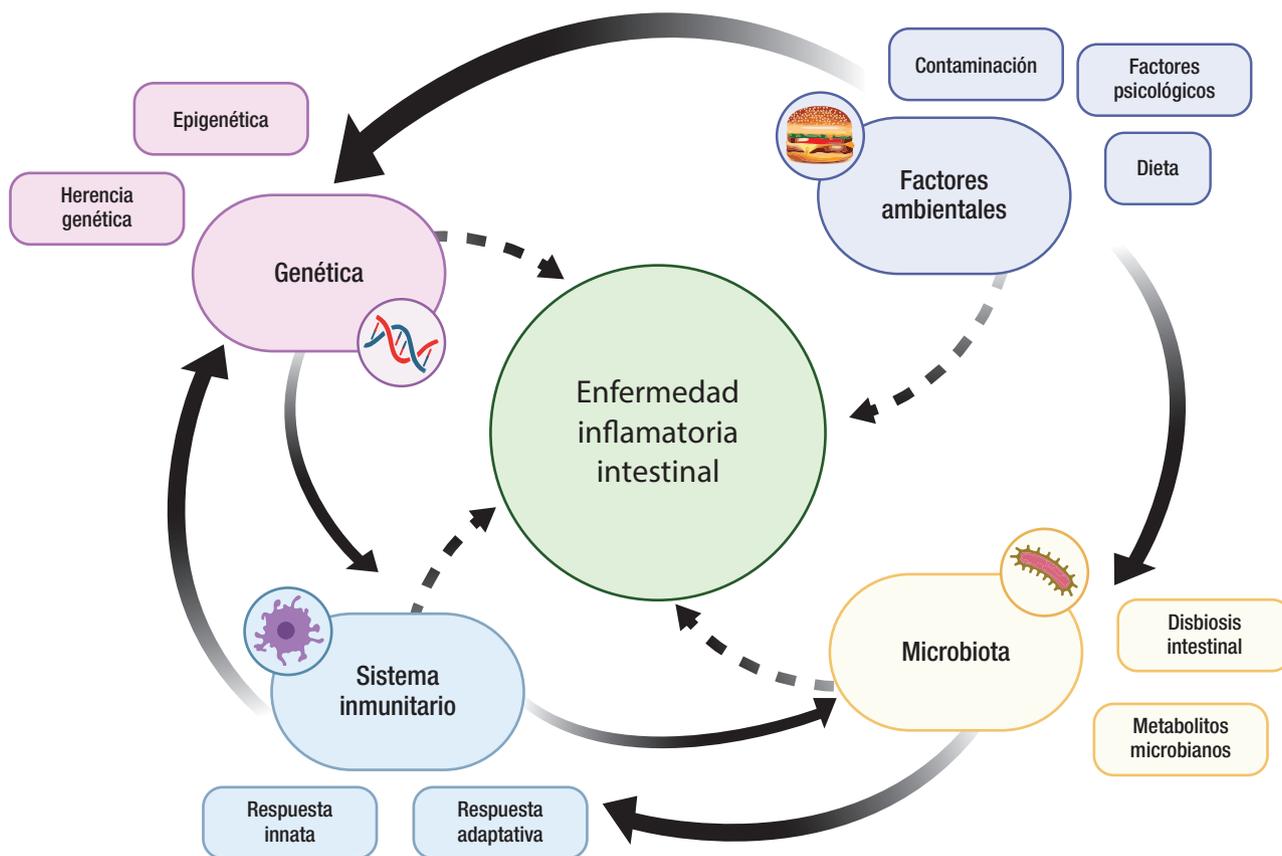
La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de trastornos crónicos del tracto gastrointestinal caracterizados por presentar fases de actividad inflamatoria que alternan con otras de remisión de la enfermedad. La EII tiene un curso evolutivo difícil de predecir, sin tendencia a la curación espontánea.^{1,2} Existen 3 subtipos principales: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis pendiente de clasificar. En la EC la localización más frecuente es la ileocecal y normalmente presenta al inicio un patrón inflamatorio que evoluciona hacia un patrón estenosante o fistulizante, dado su carácter transmural, con necesidad de cirugía hasta en el 80% de los pacientes. La CU, limitada a la mucosa y submucosa del colon, suele presentarse con lesiones superficia-

les y se extiende desde el recto proximalmente. La colitis pendiente de clasificar presenta características de ambas entidades y no es posible definir su naturaleza.³

La etiopatogenia es compleja y multifactorial, y en ella participan cuatro pilares principales: el sistema inmunológico alterado, la susceptibilidad genética del huésped, la microbiota intestinal y los factores ambientales.⁴ En la Figura 1 se representa la etiopatogenia de la EII. A pesar de los importantes avances logrados en los últimos años en esos campos, todavía existe mucha controversia y desconocimiento de los determinantes y los predictores de la enfermedad.⁵ La inflamación del tracto gastrointestinal está mediada fundamentalmente por una respuesta inmune descontrolada, que provoca una alteración en las vías de señalización y síntesis de citoquinas pro y antiinflamatorias. De hecho, la mayoría de las terapias actuales de la EII (fármacos biológicos y moléculas pequeñas) consisten en el bloqueo de estas moléculas o sus mecanismos intermedios. Algunos ejemplos de ello son el infliximab, que es un anti-factor de necrosis tumoral α ; el vedolizumab, cuya diana es la integrina $\alpha 4\beta 7$ del tubo digestivo, impidiendo la migración linfocitaria hacia el tejido intestinal evitando la unión a MAdCAM-1 y reduciendo así la inflamación; el ustekinumab, que bloquea la acción de las proteínas proinflamatorias IL-12 e IL-23; y el tofacitinib en la CU que bloquea las proteínas JAK y sus vías de señalización. Están en desarrollo nuevas moléculas con mayor selectividad para estas vías de señalización (V565, filgotinib, upadacitinib, ozanimod, guselkumab, brakizumab, mirikizumab, risankizumab o etrolizumab, entre otros).

Correo electrónico: Alejandro Mínguez Sabater
Correo electrónico: alejandromsab11@gmail.com

Figura 1. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal



A pesar de que en la última década se ha producido una revolución en el arsenal terapéutico de la EII, entre un 10-40% de los pacientes no responden a la pauta de inducción de la remisión (lo que se conoce como no respuesta o fracaso primario) y, entre los pacientes respondedores, hasta un 30-40% perderá la respuesta durante el tratamiento de mantenimiento (no respuesta secundaria o fracaso secundario). Por tanto, a largo plazo, solamente un tercio de los pacientes acabará respondiendo a estos fármacos.⁶ Las causas clásicas de estos fallos primario y secundario al fármaco son: el fracaso farmacocinético (niveles bajos de fármaco en sangre sin presencia de anticuerpos anti-fármaco en sangre), el farmacodinámico (no se produce el efecto deseado del fármaco con niveles adecuados en sangre) y el inmunogénico (niveles bajos del fármaco en presencia de anticuerpos anti-fármaco).^{7,8}

Existen diferentes abordajes terapéuticos para la EII. Inicialmente se abogaba por una estrategia *step-up* basada en la escalada progresiva del tratamiento hacia fármacos en principio más eficaces, pero no exentos de efectos adversos. Posteriormente hubo una inclinación, especialmente en la EC, hacia la estrategia *top-down*, en la que se propuso un tratamiento precoz más ambicioso para

lograr la remisión rápida de la enfermedad.⁹ El objetivo de esta estrategia es evitar complicaciones a largo plazo y mortalidad, previniendo la lesión intestinal permanente. De hecho, actualmente se aboga por seguir una estrategia *“treat to target”*, donde se proponen diferentes objetivos terapéuticos y plazos temporales para conseguirlos. La curación mucosa sería el objetivo principal y, como objetivos aún más ambiciosos, podría estar la curación histológica y la curación transmural en la EC. En todas estas estrategias, no obstante, estaríamos realizando un tratamiento que podríamos catalogar *“de grupo”* cuyas consecuencias podrían ser el sobretreatmento o el infratreatmento de un subgrupo de pacientes, en función de la estrategia seleccionada.

El arsenal terapéutico del que disponemos actualmente para la EII es extenso y, como ya se ha comentado previamente, se espera la aprobación de un gran número de nuevos fármacos biológicos y moléculas pequeñas en los próximos años. En general, el tratamiento de la EII se selecciona en función de la gravedad de los síntomas, las características de la enfermedad (subtipo, localización), las características del paciente (edad, comorbilidades) y los antecedentes de tratamientos previos. Podemos obtener

todos estos datos de la clínica, analítica, los estudios de imagen y endoscópicos y los antecedentes del paciente. No obstante, conforme avanza el conocimiento de la fisiopatología de la EII, vamos obteniendo más datos (epidemiológicos, genéticos, moleculares y microbiológicos) que probablemente nos permitirán elegir el fármaco adecuado para cada paciente en cada momento.¹⁰ Los estudios patogénicos parecen indicar que las alteraciones inmunológicas podrían ser diferentes entre pacientes, e incluso ser secuenciales, según los tratamientos administrados. Por ello, para el futuro del manejo de las EII, un objetivo importante es el desarrollo de una medicina individualizada y personalizada, que pueda determinar qué alteración inmunológica prevalece en un individuo concreto, con el fin de seleccionar el tratamiento más adecuado.¹¹

En este contexto aparece el concepto de Medicina de Precisión (MP) en la EII, con la finalidad de trasladar los avances en biología molecular a la práctica clínica.¹² Aunque se trata de una estrategia de tratamiento que en nuestra especialidad se encuentra en sus fases iniciales, la realidad es que ya lleva establecida mucho tiempo en otras especialidades médicas, siendo la Oncología la más representativa.⁵ Debemos diferenciar la MP de la medicina personalizada, ya que son dos conceptos similares que pueden llegar a confundirse. En primer lugar, la medicina personalizada se refiere a los tratamientos dirigidos a pacientes individualmente, desde una perspectiva clínica, mientras que la MP identifica subgrupos de estratificación de riesgo mediante información biológica, molecular y de biomarcadores, que van más allá del individuo aislado.¹³

En la MP es fundamental una visión global e interconectada de todos los componentes de la enfermedad. El sufijo -oma (genoma, proteoma, microbioma) hace referencia a todos los constituyentes que son considerados colectivamente, mientras que el sufijo -omica (genómica, proteómica, microbiómica) se refiere al estudio en profundidad de estos constituyentes considerados en conjunto, para comprender la función de los componentes combinados en un proceso biológico.^{14, 15} La interacción de los diferentes -omas entre sí es de utilidad para comprender por qué una persona está sana y otra desarrolla una enfermedad, o por qué un paciente responde adecuadamente a un tratamiento y otro no. El concepto de interactoma define una red biológica en la que múltiples -omas interactúan para alcanzar un resultado biológico particular.¹⁶ Este interactoma se encuentra en homeostasis en las personas sanas, pero los pacientes con enfermedades como la EII, pueden tener -omas dominantes que desarrollen o mantengan la enfermedad.¹⁷

Actualmente disponemos de predictores subóptimos del curso de la enfermedad. Los biomarcadores pronós-

ticos ideales serían los que pueden ser evaluados al diagnóstico o lo más cerca posible del mismo para maximizar la ventana de oportunidad que existe precozmente en esta enfermedad, antes de que acontezca un daño intestinal relevante. Al contrario, el valor pronóstico de los biomarcadores disminuye cuanto más se aleja del momento del diagnóstico, como por ejemplo en la EC, donde la inflamación sostenida ya ha podido causar daños irreversibles.⁵ A continuación describiremos los predictores del curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento de los que disponemos actualmente.

1. Predictores clínicos

Respecto a los predictores clínicos del curso de la enfermedad, dentro de los más utilizados en la práctica clínica actual, se encuentra el tabaquismo. Es el más conocido y ampliamente estudiado, en el que se ha visto una clara relación con el empeoramiento del curso clínico de la EC. Sin embargo, en el curso de la CU parece que podría aliviar la sintomatología. De hecho, es habitual encontrar un primer brote o una recaída de la enfermedad tras el cese del hábito tabáquico en pacientes con CU.¹⁸

En la EC, la enfermedad perianal, el fenotipo fistulizante/estenotante,¹⁹ el diagnóstico temprano, la afectación alta y la necesidad de corticoides también son predictores de mal pronóstico.^{20, 21} En la CU destacan como predictores clínicos las ulceraciones profundas en la endoscopia y herramientas predictivas clásicas como el Índice de True-love Witt's.^{22, 23} El Índice de Oxford evalúa la proteína C reactiva (PCR) y el número de deposiciones sanguinolentas al tercer día para decidir iniciar un tratamiento de rescate en un brote grave de CU.²⁴ Los principales factores clínicos predictores del curso evolutivo se expresan en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores clínicos predictores en enfermedad inflamatoria intestinal

Factores clínicos	EC	CU
	Curso evolutivo	
Tabaquismo	Desfavorable	Favorable
Fenotipo fistulizante	Desfavorable	---
Enfermedad perianal	Desfavorable	---
Diagnóstico en edad temprana	Desfavorable	---
Necesidad de corticoides temprana	Desfavorable	---
Úlceras profundas	---	Desfavorable
PCR elevada en recidiva	---	Desfavorable

EC: enfermedad de Crohn. CU: colitis ulcerosa. PCR: proteína C reactiva.

Respecto a los predictores clínicos de respuesta al tratamiento, en todos los fármacos biológicos, aunque particularmente con vedolizumab, se ha demostrado mayor respuesta al anti-TNF en el paciente *naive*.²⁵ De hecho, se ha desarrollado un modelo tanto en EC como en CU para predecir la remisión libre de corticoides con vedolizumab basado en la ausencia de exposición previa a un fármaco anti-TNF, la albúmina basal y otras características específicas de cada subtipo de EII, validado posteriormente con adecuada capacidad predictiva y pronóstica.²⁶ Además, en EC se han identificado predictores de respuesta al tratamiento con ustekinumab, como por ejemplo no presentar ninguna cirugía previa y un fenotipo de la enfermedad no complicada (características, no obstante, que reflejan un curso más agresivo de la enfermedad).²⁷

Estos predictores no sirven para seleccionar subgrupos de tratamiento ni para guiar las decisiones terapéuticas, ya que en realidad se trata de asociaciones débiles entre el factor de riesgo y un curso evolutivo desfavorable, más que de verdaderos factores predictivos. Por tanto, no existen modelos predictivos validados de estratificación de riesgo en EII.²⁸

2. Predictores genéticos

La genética está implicada en la susceptibilidad para desarrollar una EII, pero también puede influir en el fenotipo de la enfermedad, en el curso clínico y en la respuesta al tratamiento.^{5, 29} El peso de la genética es mucho mayor en la EC que en la CU.³⁰

En las últimas décadas, debido en gran parte al desarrollo de análisis y secuenciación pangenómicos que han permitido el diseño de estudios de asociación del genoma completo, *genoma-wide association studies* (GWAS), se han identificado numerosos *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) implicados en la EII.^{31, 32} Así, las mutaciones de la oligomerización por unión de nucleótidos que contienen la proteína 2, *nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 2* (NOD2) o dominio reclutador de caspasa 15 (CARD15), se han relacionado con una mayor susceptibilidad a padecer EC y a un peor pronóstico.³³ Por su parte, también se han encontrado otros SNPs relacionados con la CU.^{34, 35}

Todos estos hallazgos nos han ayudado a comprender mejor la participación etiopatogénica genética en la enfermedad. No obstante, aunque se pensaba que a más variantes de susceptibilidad o alelos de riesgo, más grave podría ser la enfermedad, no se han detectado resultados satisfactorios en los estudios realizados.³⁶ Por tanto, la experiencia preliminar con predictores genéticos en EII no ha sido la deseada.

Es en la farmacogenética donde la genética ha podido

asentarse como herramienta predictiva en la EII. Respecto a los predictores genéticos de respuesta al tratamiento, ya es habitual en la práctica clínica que se analice el genotipo de la tiopurin metil transferasa (TMPT) o su actividad enzimática antes de iniciar un tratamiento con tiopurinas. El motivo de realizar este cribado pretratamiento es la mielosupresión grave que ocurre en 1 de cada 300 pacientes aproximadamente tratados con tiopurinas.³⁷ Mientras un 90% de caucásicos presentan una actividad TMPT normal (forma salvaje homocigota), un 10% tienen una actividad intermedia (heterocigotos) y un 0,3% no presentan actividad enzimática. Es en este último grupo donde ocurre la mielosupresión grave con el tratamiento con tiopurinas. Sin embargo, dado que existe una fuerte correlación entre el genotipo de la TMPT y su fenotipo (la actividad enzimática), y que se han dado casos de mielosupresión grave en pacientes con forma salvaje homocigota y heterocigota, actualmente se prefiere medir la actividad enzimática en lugar de realizar el cribado genético.³⁸ Aunque no se respalda el cribado genético o enzimático de la TMPT en las guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas (ECCO, AGA, CAG), la FDA sí recomienda realizarlo antes del inicio del tratamiento.³⁹ Recientemente se ha encontrado otro SNP en el gen NUDT15 que se asocia a la mielosupresión inducida por tiopurina.⁴⁰

Con respecto a los fármacos anti-TNF, los resultados del estudio PANTS⁸ demostraron que la variante HLA-DQA1*05, típica de la celiaquía, se asociaba a una mayor formación de anticuerpos anti-fármaco (inmunogenicidad). La determinación pretratamiento de la variante mencionada podría tener importantes implicancias para seleccionar un tratamiento concreto o proponer un tratamiento combinado con inmunosupresores para disminuir la inmunogenicidad, a cambio de un mayor riesgo de eventos adversos.

Otro estudio de farmacogenética identificó 3 SNPs en Fas ligando-843 C/T, Fas-670 G/A y caspasa9 93 C/T que influían en la respuesta a infliximab en la EC. Los 3 SNPs combinados con factores clínicos y bioquímicos formaron un modelo predictivo de respuesta baja, media o alta a infliximab en la primera infusión del fármaco.⁴¹

3. Factores ambientales

A pesar de la implicación de la genética en la EII, las variantes genéticas solamente contribuyen a explicar la heredabilidad de la EC y de la CU en un 26 y 19% respectivamente.⁴² Dentro de la ingente información sobre los mecanismos epidemiológicos, recientemente lo que ha conseguido centrar más el interés es la participación de la dieta. Determinados antígenos alimentarios específicos

pueden provocar inflamación intestinal. Estudios recientes han demostrado que los cambios ambientales pueden modular la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos.^{43, 44} Los principales predictores epigenéticos implicados en la EII son la metilación del DNA, la modificación de histonas y la acción de RNA reguladores. Todos estos factores están actualmente en constante proceso de revisión y merecerían un capítulo completo pese a la escasa aplicabilidad clínica actual.

4. Factores inmunológicos

Clásicamente, las citoquinas producidas por los linfocitos T helper tipo 1 (Th1) se relacionaban con la alteración inflamatoria en la EC mientras que las citoquinas producidas por los linfocitos T helper tipo 2 (Th2) se han relacionado más con la CU. Las IL-23, IL-21, IL-17 y los linfocitos T helper tipo 17 (Th17) juegan un papel esencial en la EII.⁴⁵ Los linfocitos Th1 y Th17 crean citoquinas proinflamatorias que superan a las antiinflamatorias liberadas por los LT reguladores (Treg). Los niveles de IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26 están hiperregulados en la mucosa intestinal de los pacientes con EC.⁴⁶ Por otra parte, IL-12 e IL-23 se encuentran involucradas en la activación y diferenciación de células Natural Killer y linfocitos TCD4+. La invasión y reclutamiento de antígenos bacterianos anormales en las células epiteliales intestinales desencadena la estimulación de los linfocitos Th1 y Th17, que secretarán IL-12, IL-23, IL-6, y TNF-alfa, ocasionando daño inflamatorio crónico y disfunción de la barrera endotelial.

En cuanto a los predictores inmunológicos de la respuesta al tratamiento, existen diversas publicaciones que se han centrado en el estudio de las principales poblaciones linfocitarias y las interleuquinas más relacionadas con la EII, especialmente cómo aumentan o disminuyen sus concentraciones con el tratamiento seleccionado. La mayoría de las vías inflamatorias son inducidas por activación de las células T intestinales a través de mediadores inflamatorios. Se ha demostrado que los pacientes con buen pronóstico de la enfermedad presentan una disminución de los linfocitos TCD8+⁴⁷ y en los pacientes con peores resultados y más recaídas los linfocitos TCD8+ aumentan.⁴⁸ Hay estudios que han investigado la posibilidad de medir la IL-22 (reguladora de la cascada de señalización de la IL-23, y por tanto relacionada con la actividad de la enfermedad inflamatoria) como predictor de respuesta inmunológica, con resultados prometedores.⁴⁹ En un estudio de pacientes con EC activa en tratamiento con ustekinumab, se evaluaron 25 citoquinas en las semanas 8, 16, 32 y 52 y se compararon los pacientes respondedores con los no respondedores al tratamien-

to.⁵⁰ Solo la IL-17, principal citoquina de los linfocitos Th17, se asoció con la respuesta al tratamiento. No se realizaron análisis multivariados por no encontrar otras citoquinas implicadas.

Otro estudio que se realizó en 30 pacientes *naive* al anti-TNF, con EC activa, en los que se utilizó infliximab con pauta de inducción estándar (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas), se propuso determinar el valor predictivo de respuesta en un perfil de citoquinas. Se seleccionaron 15 citoquinas y se definió la respuesta al tratamiento como una caída de la calprotectina fecal (CF) desde la semana 0 hasta la semana 14, mediante valores comparados en escala logarítmica. Demostraron que los niveles de TNF-alfa disminuidos y los de IL-13 elevados se asociaron a una buena respuesta bioquímica en la semana 14, mientras que una IL-13 elevada y una IL-7 disminuida predijeron una adecuada respuesta tras el periodo de inducción. Finalmente, los niveles de oncostatina M y TNF-alfa aumentados predijeron una falta de respuesta primaria al fármaco.⁵¹

La IL-12 y el α inducen la diferenciación de linfocitos Th1 y el factor de crecimiento β , mientras que la IL-23 y otras citoquinas proinflamatorias (IL-1b e IL-6) son esenciales para la inducción de los linfocitos hacia la vía Th17. Un estudio que seleccionó prospectivamente pacientes que iniciaban un tratamiento biológico (ustekinumab, infliximab y adalimumab) y cuantificó el perfil de citoquinas antes del inicio y durante el tratamiento biológico objetivó como el ustekinumab actuaba principalmente suprimiendo la vía Th17 y que tras el uso de un anti-TNF aumentaban los linfocitos Treg.⁵² La importancia de la IL-23 en la patogénesis tanto de la EC como de la CU, así como en otras enfermedades autoinmunes, está fuera de toda duda. Terapias dirigidas a la subunidad p40 compartida en IL-12 e IL-23, como el ustekinumab, son útiles en la práctica clínica actual para la EII; recientes estudios de fase 2 respaldan el uso del bloqueo específico de p19 en EC y UC con fármacos más específicos como guselkumab o risankizumab. Es fundamental identificar a los pacientes que se beneficiarían de esta inhibición más selectiva de la vía de señalización mediante biomarcadores.⁵³ Otro estudio demostró como la IL-8 y la MIP-1b disminuyeron en suero durante la inducción con infliximab, mientras que la IL-6 a las 8 semanas tras la inducción puede predecir la respuesta posterior al infliximab en la CU.⁵⁴

Las citoquinas también se han utilizado para evaluar el riesgo de recurrencia en pacientes con EC intervenida. En un estudio en el que se intervinieron 61 pacientes con EC ileocecal, se analizaron las citoquinas y la CF antes y después de la intervención quirúrgica. La combinación de

niveles de CF, IL-6 y e INF- γ a los 6 meses de la cirugía obtuvo un modelo predictivo con un área bajo la curva de 0,90 para predecir la recurrencia precoz.⁵⁵

La proteína de unión a IL-22 disminuye con el tratamiento efectivo anti-TNF, excepto en el fracaso primario con el fármaco⁵⁶ y, aunque no pueda ser un biomarcador predictivo al inicio del tratamiento, puede servir como marcador de eficiencia terapéutica. Por su parte, se ha asociado con ausencia de respuesta a anti-TNF y probablemente a tratamientos frente $\alpha 4\beta 7$, en pacientes tanto con EC como con CU, a una vía de señalización específica del receptor colónico de IL-7.⁵⁷ Ya existen ensayos clínicos que evalúan la terapia combinada de dos fármacos biológicos, como el ensayo que evalúa la terapia con guselkumab (anti IL-23) y golimumab (anti-TNF) en CU, que además de proporcionar datos útiles sobre la eficacia y seguridad de guselkumab, ampliará nuestro conocimiento sobre la eficacia y toxicidad de fármacos biológicos combinados, un campo nuevo y atractivo.⁵⁸

También se han estudiado otros anticuerpos, como los anticuerpos anti-nucleares (ANA) o los anticuerpos citoplasmáticos perinucleares anti-neutrófilo (p-ANCA), como predictores de respuesta a fármacos. Una positividad de ANA pretratamiento con fármacos anti-TNF se asocia a mayor probabilidad de fracaso y a reacciones adversas al fármaco.⁵⁹ Por su parte, los valores de p-ANCA negativos se asocian a una mayor respuesta a fármacos anti-TNF-alfa.⁶⁰

Por otro lado, la oncostatina M, un miembro de la familia de las citoquinas inflamatorias de la IL-6, se ha asociado con mayor actividad de la enfermedad inflamatoria. El aumento del fracaso del tratamiento con anti-TNF se asocia con una mayor expresión de oncostatina M pretratamiento, convirtiéndola en un biomarcador potencial y objetivo terapéutico en EII.⁶¹ La utilización de nuevos biomarcadores predictivos como TREM-1 es prometedora, pero todavía está lejos su aplicación en la práctica clínica.

5. Predictores bioquímicos en suero y heces

Otros predictores del curso de la enfermedad muy utilizados actualmente son la PCR y la CF. Una elevación de la PCR se correlaciona con una mayor necesidad de cirugía e ingresos en pacientes con EC. Sin embargo, es un marcador de inflamación activa no sólo intestinal, sino general, por lo que no sería un biomarcador predictivo ideal para la EII.⁶²

En este sentido, disponemos de la CF, marcador específico de inflamación intestinal que se ha asociado con la cicatrización mucosa y es útil tanto para valorar la actividad inflamatoria como para predecir la recaída y la

respuesta al tratamiento. En la CU valores menores de 50 $\mu\text{g/g}$ predijeron la respuesta endoscópica en la semana 10 en pacientes tratados con infliximab,⁶³ mientras que, en EC, el estudio POCER informó que una concentración de más de 100 $\mu\text{g/g}$ se asociaba con la recurrencia endoscópica (Rutgeerts score \geq i2).⁶⁴ Sin embargo, todavía existen pocos estudios publicados sobre su papel en la predicción del curso de la enfermedad y es un biomarcador con mucha variabilidad entre cohortes e incluso en el mismo paciente.

La albúmina sérica se relaciona con la farmacocinética de los fármacos anti-TNF. Niveles más bajos de albúmina se correlacionan con un aclaramiento más rápido del fármaco y, por tanto, peores resultados clínicos. Una concentración baja de albúmina en suero se ha asociado con el riesgo de colectomía en CU,⁶⁵ mientras que los niveles más altos de albúmina sérica en pacientes con CU se relacionan con una respuesta más alta a fármacos anti-TNF. Esta asociación no se ha encontrado en pacientes con EC.²⁸

Se necesitan más estudios para evaluar el potencial de marcadores bioquímicos fecales para predecir respuesta y remisión en la EII.

6. Predictores microbiológicos

La EII se relaciona con alteraciones cualitativas y cuantitativas del microbiota intestinal. La composición de la microbiota es menos diversa y rica en pacientes con EII y se vuelve más variada en pacientes en remisión.⁶⁶ Es característica una reducción de la proporción de *Firmicutes* y el incremento de la proporción de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*.⁶⁷ Sin embargo, más allá de los cambios puntuales en algunas especies, lo que realmente es importante en la fisiopatogenia de la EII es la disbiosis, un desbalance en toda la población microbiana intestinal. Algunos de los predictores del microbioma del curso de la enfermedad más estudiados son los anticuerpos circulantes contra antígenos bacterianos (anti-L2, anti-ompC, ASCA, pANCA, flagelina anti-CBir1), que se han relacionado con fenotipos más complejos y mayor necesidad de cirugía.^{68, 69} No obstante, no queda claro si están presentes como causa o como efecto de una enfermedad más grave, dado que su seropositividad aumenta con la duración de la enfermedad;⁷⁰ no son útiles entonces para guiar el tratamiento en la EC.⁷⁰ Tampoco queda claro si es una relación causal (la disbiosis causa inflamación) o mera consecuencia o epifenómeno (la inflamación provoca disbiosis).

Por otra parte, se están estudiando como posibles predictores de respuesta al tratamiento con anti-TNF las concentraciones de butirato, un ácido grado de cadena

corta, con resultados prometedores.⁵ Se ha demostrado un incremento en el número de pacientes en remisión, lo cual es consistente con el aumento de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta. No obstante, estos hallazgos podrían únicamente reflejar una menor carga inflamatoria, por lo que debemos ser cautelosos en la interpretación de estos resultados.⁵

7. Niveles del fármaco y anticuerpos

Actualmente el mejor predictor de respuesta a un tratamiento para la EII, ya sea un fármaco inmunosupresor, biológico o una molécula pequeña, se basa en confirmar la adecuada exposición al fármaco empleado, es lo que llamamos monitorización de niveles de fármacos o *Therapeutic Drug Monitorization* (TDM). Medir los niveles del fármaco nos permite minimizar la toxicidad y maximizar la eficacia.⁷¹ Actualmente la formación de anticuerpos anti-fármaco biológico se puede medir mediante 3 técnicas: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA), cromatografía líquida de alta presión basada en el ensayo de cambio de movilidad homogénea y radioinmunoensayo (RIE).

Aunque con los fármacos biológicos tenemos más datos del uso de niveles para guiar el tratamiento, se han publicado trabajos sobre la medición de la 6-tioguanina (6-TG), un metabolito de la 6-MP, para guiar el tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos. Dubinsky col.⁷² demostró que las concentraciones del metabolito 6-TG > 235 pmol/10⁸ glóbulos rojos, respondían con mayor probabilidad al tratamiento que aquellos pacientes con concentraciones bajas del metabolito. Sin embargo, se necesitan más estudios para justificar el uso de la concentración de 6-TG para monitorizar la dosis de las tiopurinas.

El estudio PANTS demostró que el único factor que se asoció en forma independiente con la falta de respuesta primaria a la terapia anti-TNF α fue una baja concentración del fármaco en la semana 14.⁸ Aun así, estos niveles los tenemos una vez que el tratamiento ya se ha iniciado, y además se ha demostrado que la monitorización y optimización prospectiva de la dosis de infliximab en pacientes con EC no mejoraba los resultados clínicos.⁷³ En el estudio SONIC (2010), se demostró claramente que la combinación del fármaco biológico con un inmunosupresor aumentaba los niveles del fármaco en sangre y disminuía los anticuerpos anti-fármaco biológico.⁷⁴

La TDM y la medición de anticuerpos anti-fármaco nos ayudarán a decidir la actitud a implementar ante una pérdida de respuesta secundaria al fármaco biológico.⁷⁵ Los análisis de costo utilidad demostraron que el uso de la TDM es costo-efectiva.⁷⁶

8. Monitorización basada en el paciente en la EII

Finalmente, la gran revolución tecnológica de los últimos años, el aumento de la asistencia sanitaria con un incremento de la incidencia de la EII, la mayor carga laboral y los cambios en la relación médico-paciente hacia la implicación activa del enfermo en la toma de decisiones sobre su propia salud, han promovido el desarrollo de diferentes herramientas que permitan adaptarnos a las expectativas y la demanda sanitaria actual. Algunos ejemplos de ello son la telemedicina y las herramientas de cribado de actividad inflamatoria domiciliario, así como la mayor información para los pacientes disponible en páginas web y congresos de diferentes sociedades científicas.

Así, otro enfoque de la medicina personalizada sería darle más peso al paciente a la hora de realizar el seguimiento activo de su enfermedad. Se han realizado estudios que han demostrado la seguridad y efectividad de esta estrategia de automanejo.⁷⁷

Conclusiones

La explosión de nuevos tratamientos biológicos y moléculas pequeñas para la EII que se ha iniciado en los últimos años y se consolidará en la próxima década, ha impulsado la necesidad de predecir que tratamiento seleccionar para cada paciente individualmente. Necesitamos herramientas predictivas que se puedan emplear antes de iniciar el tratamiento, para utilizar el que tiene mejor capacidad de funcionar en cada subgrupo de pacientes. La mejora de la predicción en la EII es una de las mayores necesidades no cubiertas en el manejo y en el campo de investigación de esta enfermedad.¹⁰

Los biomarcadores han sido reconocidos como un apoyo fundamental para predecir la respuesta terapéutica y mejorar su eficacia y seguridad. A través de la enorme cantidad de datos -ómicos integrados colectivamente se han identificado múltiples biomarcadores posibles. La respuesta terapéutica está influenciada habitualmente por factores ambientales e intrínsecos del paciente, y la incorporación de estos marcadores podría ayudar a construir un modelo predictivo de confianza. Sin embargo, todavía no disponemos de biomarcadores pronósticos y predictivos con una alta sensibilidad y especificidad para los tratamientos biológicos y moléculas pequeñas en la EII.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, la figura y la tabla presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Mínguez A, Nos P. Medicina de precisión en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022;52(3):334-343. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.245>

Referencias

- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1): 3-25.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
- de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):739-749.
- Noor NM, Verstockt B, Parkes M, Lee JC. Personalised medicine in Crohn's disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):80-92.
- Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):30-51.
- Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 Dec;15(12):656-665.
- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):341-353.
- 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 Feb 23;371(9613):660-667.
- Carpio D. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV Edición. GETECCU
- Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018 Jan 10;11:1756283X17745029.
- National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics* 2013;14:55.
- Winkler H. *Verbreitung und Ursache der Parthenogenesis im Pflanzen- und Tierreiche [Distribution and cause of parthenogenesis in plants animal kingdoms]*. Jena, Germany: Verlag Von Gustav Fischer; 1920
- Peina-Šlaus N, Peina M. Only one health, and so many omics. *Cancer Cell Int* 2015;15:64.
- Vidal M, Cusick ME, Barabási AL. Interactome networks and human disease. *Cell*. 2011 Mar 18;144(6):986-98.
- Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al.; IBDMDDB Investigators. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019;569:655-62.
- Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun;115(6):832-840.
- Pittet V, Rogler G, Michetti P, Fournier N, Vader JP, Schoepfer A, et al. Penetrating or stricturing diseases are the major determinants of time to first and repeat resection surgery in Crohn's disease. *Digestion*. 2013;87(3):212-21.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6.
- Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobatón T, Micic D, Zerón-cio M, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016 Dec;10(12):1385-1394.
- Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 1987 Feb;9(1):50-4.
- Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, Saraswat VA, Choudhuri G. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;19(11):1247-52.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996 Jun;38(6):905-10.
- Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):229-239.e5.

26. Dulai PS, Singh S, Castele NV, Meserve J, Winters A, Chablaney S, *et al.* Development and validation of clinical scoring tool to predict outcomes of treatment with vedolizumab in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec;18(13):2952-2961.e8.
27. Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:896-905.
28. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease: from basic science to clinical practice. *Crohns Colitis* 2020;14:694-709
29. Borg-Bartolo SP, Boyapati RK, Satsangi J, Kalla R. Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges. *F1000Res* 2020;9.
30. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988 29:990-996
31. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
32. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20:91-99.
33. Nasir BF, Griffiths L, Nasir A, Roberts R, Barclay M, Gearry R, *et al.* Perianal disease combined with NOD2 genotype predicts need for IBD-related surgery in Crohn's disease patients from a population-based cohort. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Mar;47(3):242-5.
34. Yang SK, Hong M, Zhao W, Jung Y, Tayebi N, Ye BD, *et al.* Genome-wide association study of ulcerative colitis in Koreans suggests extensive overlapping of genetic susceptibility with Caucasians. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:954
35. Juyal G, Negi S, Sood A, Gupta A, Prasad P, Senapati S, *et al.* Genome-wide association scan in north Indians reveals three novel HLA-independent risk loci for ulcerative colitis. *Gut* 2015. 64:571-579.
36. Weersma RK, Stokkers PC, van Bodegraven AA, van Hogezaand RA, Verspaget HW, de Jong DJ, *et al.* Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort. *Gut.* 2009 Mar;58(3):388-95.
37. McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus - implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2002 Jan;3(1):89-98.
38. Donnan JR, Ungar WJ, Mathews M, Rahman P. Systematic review of thiopurine methyltransferase genotype and enzymatic testing strategies. *Ther Drug Monit.* 2011 Apr;33(2):192-9.
39. Booth RA, Ansari MT, Loit E, Tricco AC, Weeks L, Doucette S, *et al.* Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011 Jun 21;154(12):814-23, W-295-8.
40. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, *et al.* A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet.* 2014 Sep;46(9):1017-20.
41. Hlavaty T, Ferrante M, Henckaerts L, Pierik M, Rutgeerts P, Vermeire S. Predictive model for the outcome of infliximab therapy in Crohn's disease based on apoptotic pharmacogenetic index and clinical predictors. *Inflamm Bowel Dis* 2007.13:372-379
42. Cowen L, Ideker T, Raphael BJ, Sharan R. Network propagation: a universal amplifier of genetic associations. *Nat Rev Genet.* 2017 Sep;18(9):551-562.
43. Sedivy JM, Banumathy G, Adamsal PD. Aging by epigenetics - a consequence of chromatin damage? *Exp Cell Res.* 2008;314:1909-17.
44. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007 May 24; 447(7143):396-8.
45. Dige A, Støy S, Rasmussen TK, Kelsen J, Hvas CL, Sandahl TD, *et al.* Increased levels of circulating Th17 cells in quiescent versus active Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Apr;7(3):248-55.
46. Bogaert S, Laukens D, Peeters H, Melis L, Olivier K, Boon N, *et al.* Differential mucosal expression of Th17-related genes between the inflamed colon and ileum of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Immunol.* 2010 Dec 13;11:61
47. McKinney EF, Lee JC, Jayne DRW, Lyons PA, Smith KGC. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature* 2015; 523: 612-16.
48. Allez M, Auzolle C, Ngollo M, Bottois H, Chardiny V, Corraliza AM, *et al.* T cell clonal expansions in ileal Crohn's disease are associated with smoking behaviour and postoperative recurrence. *Gut.* 2019 Nov;68(11):1961-1970.
49. Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, *et al.* Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology.* 2017 Jul;153(1):77-86.e6.
50. Schulte L, Beck A, Hofelich J, Reuther HS, Klaus J. Real-Life Ustekinumab Response and Blood Cytokine Profiles in Patients with Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol Hepatol.* 2020;1(1):1006.
51. Mateos B, Sáez-González E, Moret I, Hervás D, Iborra M, Cerrillo E, *et al.* Plasma Oncostatin M, TNF- α , IL-7, and IL-13 Network Predicts Crohn's Disease Response to Infliximab, as Assessed by Calprotectin Log Drop. *Dig Dis.* 2021;39(1):1-9.
52. Ihara Y, Torisu T, Miyawaki K, Umeno J, Kawasaki K, Hirano A, *et al.* Ustekinumab Improves Active Crohn's Disease by Suppressing the T Helper 17 Pathway. *Digestion.* 2021;102(6):946-955.
53. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J Crohns Colitis.* 2022 May 11;16 (Supplement_2):ii3-ii19.
54. Sato S, Chiba T, Nakamura S, Matsumoto T. Changes in cytokine profile may predict therapeutic efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;30(10):1467-72.
55. Cerrillo E, Moret I, Iborra M, Pamies J, Hervás D, Tortosa L, *et al.* A Nomogram Combining Fecal Calprotectin Levels and Plasma Cytokine Profiles for Individual Prediction of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Sep 18;25(10):1681-1691
56. Pelczar P, Witkowski M, Perez LG, Kempski J, Hammel AG, Brockmann L, *et al.* A pathogenic role for T cell-derived IL-22BP in inflammatory bowel disease. *Science* 2016; 354:358-362.
57. Belarif L, Danger R, Kermarrec L, Nerrière-Daguin V, Pengam S, Durand T, *et al.* IL-7 receptor influences anti-TNF responsiveness and T cell gut homing in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2019;129:1910-1925

58. Parigi TL, Iacucci M, Ghosh S. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J Crohns Colitis*. 2022 May 11;16 (Supplement_2):ii64-ii72.
59. Santos-Antunes J, Nunes AC, Lopes S, Macedo G. The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1101-1106
60. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. pANCA positivity predicts lower clinical response to infliximab therapy among patients with IBD. *South Med J* 2015;108:139-143.
61. Verstockt S, Verstockt B, Vermeire S. Oncostatin M as a new diagnostic, prognostic and therapeutic target in inflammatory bowel disease (IBD). *Expert Opin Ther Targets* 2019;23:943-954.
62. Choi CH, Song ID, Kim YH, Koo JS, Kim YS, Kim JS, *et al*. Efficacy and safety of infliximab therapy and predictors of response in Korean patients with Crohn's disease: a nationwide, multicenter study. *Yonsei Med J* 2016;57:1376-1385.
63. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, *et al*. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep;19 (10):2111-7.
64. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, *et al*. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):938-947.e1.
65. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, *et al*. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 May 15;19(10):1079-87.
66. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, *et al*. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):921-30.
67. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146:1489-99.
68. Choung RS, Princen F, Stockfish TP, Torres J, Maue AC, Porter CK, *et al*. Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jun;43(12):1300-10.
69. Zhang Z, Li C, Zhao X, Lv C, He Q, Lei S, *et al*. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012 Nov;57(11):2944-54.
70. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, *et al*. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13 (2):144-164.
71. Mosli MH, Sandborn WJ, Kim RB, Khanna R, Al-Judaibi B, Feagan BG. Toward a personalized medicine approach to the management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):994-1004.
72. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Théorêt Y, *et al*. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000 Apr;118(4):705-13.
73. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: complexity and variability need integration. *Front Med* 2018;5:75.
74. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al*. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
75. Guerra I, Chaparro M, Bermejo F, Gisbert JP. Utility of measuring serum concentrations of anti-TNF agents and anti-drug antibodies in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab*. 2011 Jul;12(6):594-8.
76. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;11(6):654-66.
77. Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, Burisch J, Dobrzanski C, Andersen NN, *et al*. eHealth: individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Nov;36(9):840-9.

Colestasis neonatal: revisión narrativa del grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Marcela Godoy¹  · Carola López²  · Felipe Álvarez Chavez³  · Raquel Borges Pinto⁴ 
Verónica Botero Osorio⁵  · María Valentina Dolz Aguilar⁶  · Michelle Higuera⁷  · Reynaldo de Jesús Michel Aceves⁸  · Gloria Ríos Marcuello⁹  · Lorena Rodríguez González¹⁰  · Claudia Rojo Lillo¹¹  · Humberto E Soriano¹²  · Mirta Ciocca¹³ 

¹ Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago de Chile. Chile.

² Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo. Uruguay.

³ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco. México.

⁴ Hospital da Criança Conceição do Grupo Hospitalar Conceição. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil.

⁵ Unidad de Trasplantes Fundación Valle de Lili. Cali. Colombia.

⁶ Hospital de Carabineros y Clínica Las Condes. Santiago de Chile. Chile.

⁷ Hospital San José Infantil. Bogotá. Colombia.

⁸ Hospital Central Militar. Ciudad de México. México.

⁹ Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Santiago de Chile. Chile.

¹⁰ Hospital San Juan de Dios y Clínica Alemana de Santiago. Santiago de Chile. Chile.

¹¹ Hospital Regional de Antofagasta y Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile.

¹² Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. Chile.

¹³ Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):344-354

Recibido: 26/11/2021 / Aceptado: 08/08/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.134>

Resumen

La ictericia neonatal requiere el diagnóstico diferencial entre la hiperbilirrubinemia no conjugada o indirecta y la hiperbilirrubinemia directa o conjugada, característica de la colestasis neonatal, que siempre es patológica. Se recomienda en todo recién nacido de 15 días o más de vida con ictericia realizar bilirrubina diferencial para poder detectarla. La colestasis se define por bilirrubina directa > 1 mg/dl

(17 $\mu\text{mol/L}$) y su frecuencia estimada durante el periodo neonatal es de 1:2.500 recién nacidos vivos. Las etiologías más frecuentes son: infecciosas, genéticas/metabólicas, obstructivas, endocrinológicas, tóxicas, inmunológicas. La causa más común es la atresia biliar, que se manifiesta clínicamente por ictericia y acolia, por lo que frente a estos signos siempre debe plantearse este diagnóstico como primera opción a descartar. Es fundamental que el diagnóstico de colestasis neonatal sea precoz para optimizar el manejo en las causas tratables y mejorar su pronóstico. Desafortunadamente, no siempre el diagnóstico es precoz. Es por esto que el Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica realizó esta revisión de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la colestasis neonatal, cuyo objetivo es proporcionar una herramienta útil que permita el diagnóstico temprano y mejorar el pronóstico de los niños con colestasis neonatal.

Correspondencia: Marcela Godoy
Correo electrónico: mmgodoy@gmail.com

Palabras claves. Ictericia, colestasis neonatal, atresia biliar.

Neonatal Cholestasis: A Narrative Review of the Working Group of the Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Summary

Neonatal jaundice requires a differential diagnosis between unconjugated or indirect hyperbilirubinemia and direct or conjugated hyperbilirubinemia, characteristic of neonatal cholestasis, which is always pathological. It is recommended in all newborns of 15 days or older with jaundice to perform differential bilirubin to be able to detect it. Cholestasis is defined by direct bilirubin > 1 mg/dl (17 µmol/L) and its estimated frequency during the neonatal period is 1:2,500 live births. The most frequent etiologies are infectious, genetic/metabolic, obstructive, endocrinological, toxic, immunological. The most common cause is biliary atresia, which is clinically manifested by jaundice and acholia, so in patients with these signs that diagnosis should always be considered as the first option to rule out. An early diagnosis of neonatal cholestasis is essential to optimize management of treatable causes and improve prognosis. Unfortunately, diagnosis is not always early. That is why the Working Group of the Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition carried out this review of diagnosis, treatment and follow-up of neonatal cholestasis, whose objective is to provide a useful tool that allows early diagnosis and improves the prognosis of children with neonatal cholestasis.

Keywords. Jaundice, neonatal cholestasis, biliary atresia.

Abreviaturas

CN: Colestasis neonatal.

AB: Atresia biliar.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

TH: Trasplante hepático.

CIFP: Colestasis intrahepática familiar progresiva.

Introducción

La colestasis neonatal (CN) ocurre como consecuencia de una disminución del flujo y/o excreción biliar, con la consiguiente acumulación de sustancias que normalmente son excretadas por la bilis hacia el intestino. Desde el punto de vista bioquímico, se caracteriza por un nivel de bilirrubina directa en sangre > 1 mg/dl (17 µmol/L).

La CN es un trastorno poco frecuente, con una incidencia estimada de 1:2.500 recién nacidos vivos, siendo mayor en prematuros.

La presencia de ictericia a partir de las 2 semanas de vida obliga a realizar el fraccionamiento de la bilirrubina para diagnosticar si la ictericia es de causa fisiológica o por leche materna (aumento de bilirrubina indirecta) o si corresponde a colestasis.

La ictericia colestática siempre es patológica; de ahí la importancia de realizar un diagnóstico rápido y comenzar precozmente con el tratamiento específico en aquellas etiologías que lo requieran. Del diagnóstico oportuno depende en muchos casos la supervivencia del niño.¹⁻³

Este artículo es el resultado de la revisión realizada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Se destacan los avances alcanzados en los últimos años en un tema muy complejo.

Etiologías de colestasis neonatal

Las enfermedades que causan CN son un grupo muy numeroso y diverso de entidades infecciosas, genético-metabólicas, obstructivas, endocrinológicas, tóxicas (alimentación parenteral, fármacos) e inmunológicas (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de colestasis neonatal

Enfermedad	Clínica	Laboratorio	Genes
OBSTRUCCIÓN ANATÓMICA			
Atresia biliar	Ictericia Deposiciones acólicas/hipocólicas Hepatoesplenomegalia Posibles anomalías congénitas Poliesplenía	Colestasis GGT elevada	
Quiste de colédoco	Ictericia	Colestasis	
Colédocolitis y espesamiento biliar	Antecedente de deshidratación Ictericia	Colestasis	
Colangitis esclerosante neonatal	Ictericia Deposiciones acólicas/hipocólicas	Colestasis	CLDN1

Enfermedad	Clínica	Laboratorio	Genes
ENFERMEDADES METABÓLICAS - HEREDITARIAS			
Síndrome de Alagille	Ictericia Facies típica Prurito Cardiopatía Anomalías esqueléticas Embriotoxón posterior Afectación renal	Colestasis GGT muy elevada Hipercolesterolemia Triglicéridos elevados	JAG1 97 % NOTCH2 < 1%
Colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (CIFP-1)	Ictericia Prurito intenso Retraso de crecimiento Enfermedad multisistémica: diarrea, sordera, pancreatitis	Colestasis Colesterol y GGT normales	ATP8B1
CIFP-2	Ictericia Prurito intenso	Colestasis Colesterol y GGT normales	ABCB11
CIFP-3	Ictericia Prurito leve a moderado Litiasis biliar precoz	Colestasis GGT elevada Colesterol normal o elevado	ABCB4
Deficiencia de alfa-1 antitripsina	Ictericia Deposiciones hipocólicas o acólicas	Colestasis Disminución de alfa-1 antitripsina en suero	SERPINA 1
Tirosinemia tipo 1	Ictericia Falla hepática aguda neonatal, síndrome de Fanconi	Colestasis Alfafetoproteína elevada Insuficiencia hepática	FAH
Galactosemia	Ictericia Vómitos, diarrea Cataratas Hipoglucemia Riesgo aumentado de sepsis (Gram-negativos)	Colestasis Insuficiencia hepática Acidosis metabólica Cuerpos reductores en orina positivos	GALT
Déficit de síntesis de ácidos biliares	Ictericia Hepatitis aguda o insuficiencia hepática Cirrosis	Colestasis Ácidos biliares séricos disminuidos GGT normal	HSD3B7 AKR1D1 (SRD5B1) CYP7B1
Fibrosis quística	Ictericia Deposiciones hipocólicas o acólicas Ileo meconial	Tripsinógeno inmunorreactivo en la pesquisa neonatal ampliada	CFTR

OTRAS CAUSAS DE COLESTASIS

Colestasis neonatal transitoria: representan el 5-10% de las colestasis neonatales. Se asocia a alguna noxa durante el período neonatal: asfixia, sepsis, arritmias, etc

Infecciosas

Virales	Herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus
Bacterias y parásitos	Sepsis, infección urinaria, sífilis, toxoplasmosis, leptospirosis

Tóxicos

Fármacos
Nutrición parenteral total

Endocrinológicas

Hipotiroidismo
Panhipopituitarismo

Al identificar a un recién nacido o lactante pequeño con colestasis, los primeros estudios estarán dirigidos a descartar las causas más frecuentes y tratables. Las causas más comunes son la atresia biliar (AB) 25-45% y una variedad creciente de enfermedades genéticas.²⁻⁴

Las causas más importantes de CN serán revisadas brevemente.

1) Obstrucción anatómica

1.1 Atresia biliar

La AB es la causa tratable más frecuente de CN (25-45%) y es la principal causa de trasplante hepático pediátrico en el mundo. Se estima una prevalencia de entre 1:6000 y 1:19000 recién nacidos vivos, variable según las regiones. Es más común en países asiáticos. Predomina en el sexo femenino.

La AB es el resultado de un proceso fibroinflamatorio progresivo que afecta a los conductos biliares intra y extrahepáticos y culmina en el desarrollo de cirrosis biliar. Ocasiona la muerte antes de los 3 años de vida si no se realiza precozmente la portoenteroanastomosis u operación de Kasai. Se describen las siguientes variantes clínicas de AB: 1) la forma no sindrómica (84%), la más frecuente 2) AB con una malformación, pero sin defectos de lateralidad (6%) y 3) la forma sindrómica con defectos de lateralidad (10%). Los grupos 2 y 3 tienen otras anomalías asociadas, predominantemente cardiovascular (16%) y gastrointestinal (14%).²⁻⁶

La etiología de la AB es desconocida y se han propuesto diferentes teorías patogénicas: genética, infección viral, toxinas, injuria inflamatoria crónica o autoinmune de los conductos biliares.

Las características clínicas de la enfermedad son las siguientes:

- Ictericia progresiva
- Acolia
- Coluria
- Hepatomegalia de consistencia aumentada, acompañada en ocasiones de esplenomegalia.

Al nacimiento los niños suelen tener aspecto normal. Presentan ictericia en forma temprana, pero es común que se confunda con ictericia fisiológica o ictericia por leche materna. La diferencia es que en la AB la ictericia persiste y se asocia a deposiciones hipo o acólicas y hepatoesplenomegalia. La afectación del peso depende del tiempo de evolución de la enfermedad.⁶⁻⁸

Los hallazgos de laboratorio, inespecíficos, son los siguientes:

- Bilirrubina total: 6 a 10 mg/dl.

- Bilirrubina directa: 3 a 8 mg/dl.
- Transaminasas moderadamente aumentadas.
- Gamma glutamil transpeptidasa (GGT) elevada.²⁻⁴

Los siguientes exámenes complementarios van a contribuir al diagnóstico de la enfermedad:

- Ecografía abdominal: realizada con cuatro horas de ayuno permite definir la forma y tamaño de la vesícula. Su ausencia puede sugerir, pero no confirma AB. El área triangular o signo del cordón fibroso (área ecogénica del porta hepatis) tiene una sensibilidad del 70% al 100% y una especificidad del 98% al 100% para el diagnóstico de AB. La ecografía permite, además, diagnosticar la existencia de poliesplenía, vena porta preduodenal, agenesia de la vena cava, etcétera.^{2, 6, 7}
- Biopsia hepática: tiene gran valor diagnóstico (especificidad del 95%), si se realiza con una muestra apropiada (más de 10 espacios porta) y cuando es informada por un patólogo con experiencia pediátrica. La histología se caracteriza por la presencia de proliferación ductular, tapones biliares en los conductos interlobulillares y fibrosis portal. Suele incluirse al realizar la colangiografía intraoperatoria (estándar dorado/*gold standard*) para no demorar el diagnóstico de certeza de AB.^{1, 2, 8, 9}
- Cuantificación en sangre de matrix metaloproteinasa 7. Esta proteasa se asocia a fibrosis en pacientes con AB. Ha demostrado tener buena precisión para diagnóstico de AB por encima de un valor de corte determinado, con un valor predictivo positivo del 92%. Promete una futura aplicación clínica que, se espera, abreviará el algoritmo diagnóstico.^{10, 11}

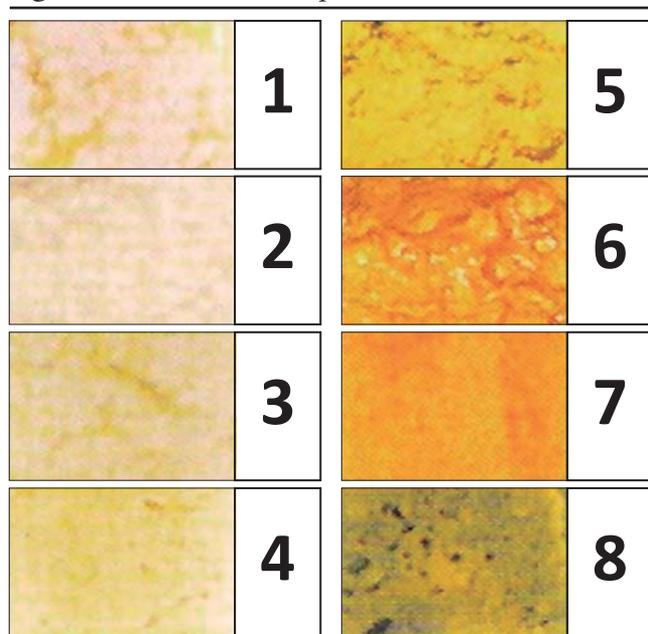
La colangiografía intraoperatoria y la visualización histológica del remanente ductal permiten confirmar el diagnóstico. En alrededor del 20% de los casos, dicho estudio puede sugerir un diagnóstico incorrecto. Esto ocurre en pacientes con hipoplasia del tracto biliar, como en el síndrome de Alagille, fibrosis quística o deficiencia de alfa-1-antitripsina, por lo cual es fundamental la experiencia del equipo quirúrgico. Al confirmarse el diagnóstico de AB se procede a la realización de la operación de Kasai.^{2, 3, 9}

La AB es una urgencia quirúrgica. En la actualidad se aconseja un tratamiento secuencial, inicialmente la cirugía de Kasai, que es una portoenteroanastomosis en Y de Roux. La edad en la que se realiza este procedimiento (idealmente antes de los 45 días de vida) en conjunto con la experiencia del equipo quirúrgico son los factores más importantes para la supervivencia del paciente con el hígado

nativo. Si el Kasai fracasa es necesario indicar un trasplante hepático (TH). Si la ictericia desaparece a los 3 meses después de la cirugía, las tasas de supervivencia sin TH a los 10 años son del 75% al 90%; si la ictericia persiste, la tasa de supervivencia sin TH a los 3 años es del 20%.^{2,3,9}

Dada la frecuencia del diagnóstico tardío, se ha buscado implementar métodos de cribado (*screening*) para AB que permitan llegar a la cirugía antes de los 45-60 días de vida. La detección del lactante icterico con deposiciones acólicas, mediante el método de tamizaje con tarjetas colorimétricas de las deposiciones, es simple, no invasivo y de bajo costo. Su implementación en países con alta incidencia ha disminuido el tiempo de referencia y cirugía en estos niños. La detección la realizan los padres, comparando el color de las deposiciones del recién nacido con los diferentes colores de las imágenes incluidas en la cartilla, que son fotografías de heces acólicas e hipocólicas (asociadas a colestasis) y otras características del niño normal. (Figura 1).¹²⁻¹⁵

Figura 1. Colorimetría de deposiciones



Colores del 1 al 4 acolia - hipocolia, del 5 al 8 normal.

1.2 Otras

Quiste de colédoco, litiasis vesicular, barro biliar, bilis espesa, perforación espontánea del colédoco, colangitis esclerosante neonatal (herencia autosómica recesiva).^{2,3,6}

2) Infecciosas

Considerar infecciones bacterianas (infección urinaria, sepsis, sífilis), virales (citomegalovirus, herpes simple, rubeola, adenovirus, parvovirus, enterovirus, etc.) y parasitaria (toxoplasmosis).^{2,16,17}

3) Enfermedades metabólicas hereditarias

La última década ha revolucionado el abordaje de los pacientes con CN en relación con los nuevos diagnósticos de causas genéticas. Estos han sido facilitados por los avances en bioquímica y biología molecular.

3.1 Deficiencia de alfa-1-antitripsina

Es la causa genética más frecuente de enfermedad hepática. Es una enfermedad autosómica recesiva, en la cual los dos alelos deben estar mutados para que se manifieste. El diagnóstico se realiza con la determinación del fenotipo (normal: MM; anormal: ZZ o SZ; heterocigota: MZ, MS). La proteína anómala se polimeriza y es retenida en el hepatocito. Los niños con fenotipo ZZ y SZ pueden desarrollar enfermedad hepática y entre el 10-15% se presentan con CN. La colestasis suele ser severa y la presencia de heces acólicas puede plantear el diagnóstico diferencial con AB. La ictericia suele desaparecer espontáneamente en la mayoría de los pacientes alrededor del cuarto mes de vida. El nivel sérico de alfa-1-antitripsina suele estar descendido. El estudio del fenotipo es una modalidad diagnóstica confiable. En la biopsia hepática se identifican gránulos PAS (*periodic acid-Schiff*) positivos diastasa-resistentes, en la región periportal, pero pueden no estar presentes antes de los 3 meses de vida. Los pacientes que presentan CN (10-30%) desarrollarán moderada o severa enfermedad hepática durante la infancia y pueden requerir un TH.¹⁷⁻¹⁹

3.2 Síndrome de Alagille

El Síndrome de Alagille es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante con penetrancia variable y pobre correlación genotipo/fenotipo. Se estima que el 15% son mutaciones de novo. La afectación hepática, caracterizada por el patrón histológico de pobreza de conductos biliares interlobulares (ductopenia), se asocia con otras manifestaciones. Representa el 2 al 14% de las CN. La mayoría de los pacientes se presenta con colestasis, hipercolesterolemia, con o sin heces hipo/acólicas y retraso del crecimiento. El diagnóstico incluye facies características (frente amplia, mentón puntiagudo, hipertelorismo), embriotoxón posterior, vértebras en ala de mariposa, enfermedad renal, cardiopatía (más frecuentemente estenosis pulmonar periférica).

La pobreza de conductos biliares está presente solamente en el 60 % de las biopsias hepáticas en menores de 6 meses y la proliferación de conductos biliares es un hallazgo frecuente en estas.^{2,17,20,21}

3.3 Colestasis intrahepática familiar progresiva

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un grupo de enfermedades monogénicas no relacio-

nadas, en las cuales uno de los genes involucrados en el transporte canalicular hepatobiliar ocasiona colestasis progresiva y daño hepático. Este grupo de entidades autosómicas recesivas incluye las CIFP de tipos 1, 2 y 3, las cuales son el resultado de la acumulación de sales biliares dentro de los hepatocitos. Un hallazgo clínico característico de los pacientes con CIFP 1 y 2 (debido a deficiencias de los genes ATP8B1 y ABCB11 respectivamente) es la presencia de GGT normal o disminuida, asociada con colesterol sérico normal o bajo. Son de inicio más temprano y presentan prurito intenso. Los pacientes con CIFP 3 (deficiencia de ABCB4) tienen GGT elevada y grado variable de colestasis, sin prurito.^{2, 17, 20-24}

En los últimos años, se han descrito tres nuevas CIFP. La CIFP 4, vinculada a la deficiencia y hasta a la ausencia de la proteína de unión 2 (*tight junction protein 2*, TJP2 por sus siglas en inglés). La CIFP 5 se produce por deficiencia del gen MYO5B (miosina 5 B). Finalmente, la CIFP 6 se origina por la pérdida de función del receptor farnesoide X (*farnesoid X receptor*, FXR por sus siglas en inglés) a consecuencia de mutaciones en el gen NR1H4. La tres últimas colestasis genéticas se acompañan de GGT normal o disminuida.^{17, 22}

3.4 Errores congénitos de síntesis de ácidos biliares

Los ácidos biliares, uno de los mayores componentes de la bilis, se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios son el ácido cólico y quenodeoxicólico, y los secundarios, los ácidos desoxicólico y litocólico. La síntesis de ácidos biliares se realiza a partir del colesterol y se trata de un proceso complejo que necesita diecisiete enzimas que se expresan en el hígado. Son considerados causas raras de CN, que hay que tener en cuenta cuando se han descartado otras causas más frecuentes. Se asocian a defectos moleculares específicos que conducen a la ausencia de ácidos biliares primarios y la concentración de precursores metabólicos hepatotóxicos. El laboratorio se caracteriza por la presencia de colestasis con GGT normal o baja, y ácidos biliares séricos disminuidos. Inicialmente se aconseja realizar cribado de orina con espectrometría de masa y, posteriormente, las técnicas moleculares que permitirán identificar las mutaciones genéticas específicas.^{2, 3, 22-24}

3.5 Fibrosis quística

La enfermedad hepática vinculada con fibrosis quística afecta a menos del 2% de los niños. Debido a esta baja incidencia, el diagnóstico en los pacientes con CN debe estar reservado para aquellos que hayan evidenciado íleo meconial, detención de la curva de peso a pesar del aporte calórico adecuado y aquellos en los cuales otras causas

de CN fueron excluidas. El diagnóstico se apoya en la pesquisa neonatal con la determinación de tripsinógeno inmuno reactivo. El estándar de oro es el estudio genético y el test del sudor.^{2, 3, 17}

3.6 Galactosemia

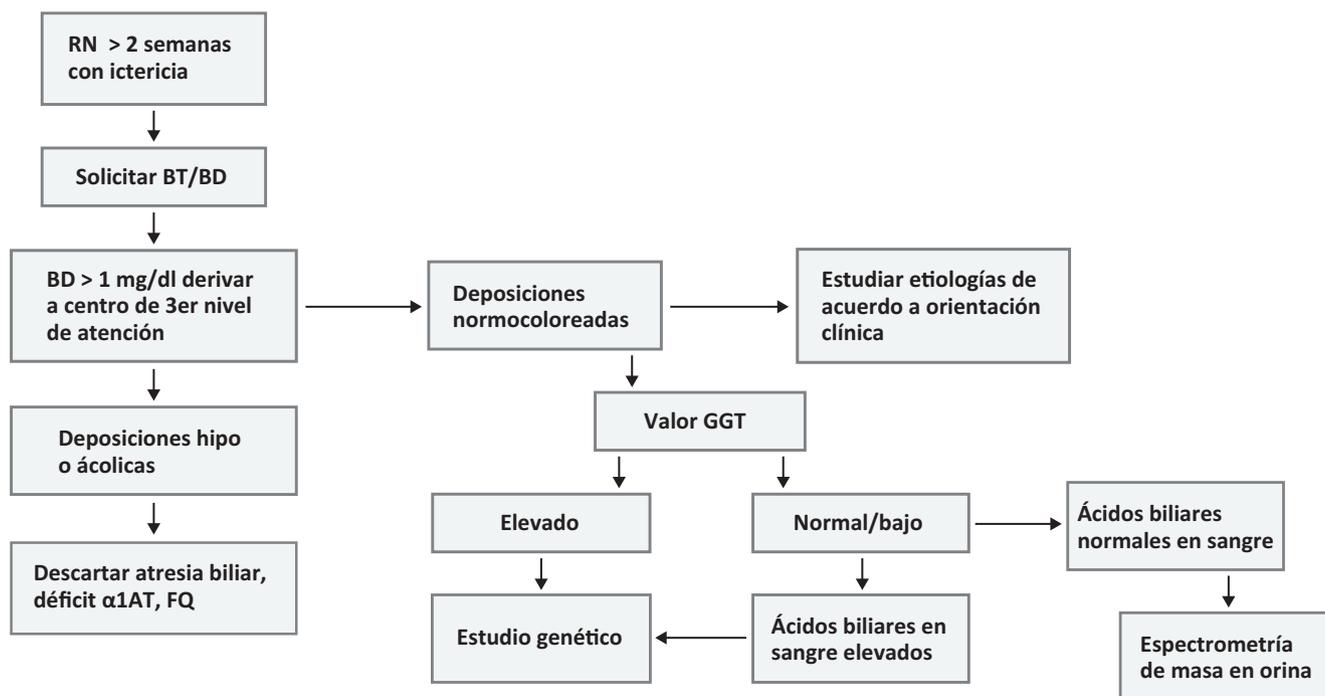
La galactosemia se produce por la incapacidad de metabolización de la galactosa, secundaria a una deficiencia enzimática. La más frecuente es la deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa. Es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1:60 000 nacidos vivos. El defecto metabólico tiene como consecuencia la acumulación de metabolitos tóxicos en el hígado, el cerebro, los riñones y el cristalino ocular. Clásicamente, la enfermedad se presenta a las pocas semanas de vida, luego de que el niño recibe alimentación con leche materna o fórmulas lácteas que contienen lactosa. Los síntomas de presentación incluyen detención del crecimiento, ictericia, vómitos y diarrea. El diagnóstico puede ser sugerido por la presencia de sustancias reductoras en orina; sin embargo, el diagnóstico definitivo necesita la demostración de la ausencia de actividad enzimática, por intermedio de un ensayo realizado en los glóbulos rojos. El tratamiento consiste en la exclusión de alimentos que contienen lactosa y galactosa durante toda la vida.^{2, 6, 17}

3.7 Tirosinemia de tipo 1

La tirosinemia de tipo 1 es una enfermedad metabólica que afecta el metabolismo de los aminoácidos, por deficiencia de la fumarilacetoacetato hidrolasa, enzima responsable del paso final en la degradación de la tirosina. Es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia de 1:100 000. Puede presentarse en forma aguda durante el período neonatal y se incluye en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia hepática aguda neonatal. Puede observarse detención del crecimiento, vómitos, ascitis, coagulopatía, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia. El diagnóstico se apoya en la identificación de succinilacetona urinaria elevada.^{2, 6, 17}

4) Colestasis neonatal transitoria

Las causas de CN son muy numerosas y diversas. Los pacientes en los cuales la búsqueda etiológica resulta negativa han sido diagnosticados de causa idiopática, denominada últimamente como “colestasis neonatal transitoria” (5-10% de las CN). Se caracteriza por colestasis de comienzo temprano, ausencia de causas conocidas de CN, normalización clínica y bioquímica durante el seguimiento y el antecedente de algún episodio durante el período neonatal (asfixia, sepsis, nutrición parenteral total, etc).^{2, 3} A continuación, en la Figura 2, se describe el algoritmo diagnóstico de CN sugerido.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la CN

BT: Bilirrubina total. BD: Bilirrubina directa. FQ: Fibrosis quística. GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

Seguimiento de las colestasis neonatales más frecuentes en su evolución a la cronicidad

El objetivo general del seguimiento es lograr que el paciente con patología crónica alcance un óptimo crecimiento y desarrollo, apoyar su nutrición y detectar precozmente las eventuales complicaciones.

En el seguimiento serán pilares fundamentales:

- Educación: los padres deben conocer la enfermedad, el objetivo de los controles y su frecuencia, y deben saber identificar síntomas y signos de alerta con el fin de pesquisar complicaciones en forma precoz. En muchos casos, se los debe preparar para un TH a corto, mediano o largo plazo.
- Detección de complicaciones: dependiendo de la enfermedad de base.

Atresia biliar

Esta colangiopatía es progresiva. El tratamiento quirúrgico inicial, la operación de Kasai, es, en la mayoría de los casos, un puente hacia el TH, de tal manera que al transcurrir los años irán apareciendo las complicaciones y el deterioro progresivo de la función hepática. Estudios multicéntricos han mostrado que alrededor del 98% de los niños operados de AB que viven con su hígado nativo durante más de 5 años tienen manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de daño hepático crónico.

Las complicaciones más frecuentes son:

- Colangitis: se presenta en el 60-90% de los casos. A veces es recurrente, conduciendo a un mayor daño hepático. Se vincula al restablecimiento total o parcial del flujo biliar. Se caracteriza por cuadro febril, sin otra causa evidente, y puede asociarse a signos de colestasis como ictericia, acompañado de acolia. El laboratorio presenta un aumento de reactantes de fase aguda, leucocitosis y alteración de las pruebas hepáticas. No se requiere un cultivo positivo confirmatorio. Debe tratarse con antibióticos de amplio espectro. En general se presenta durante los dos primeros años de vida, pero también puede ocurrir posteriormente. El uso profiláctico de antibióticos no es una práctica consensuada y se requieren más estudios que avalen la utilidad de esta conducta. En caso de colangitis recurrente, debe buscarse la presencia de quistes hepáticos como factor determinante de las recurrencias.^{17, 25}
- Hipertensión portal: es otra complicación frecuente en los niños con AB. Se presenta hasta en el 49% de los casos y puede manifestarse con esplenomegalia (56%), hiperesplenismo (43%) (recuento de plaquetas < 150.000), ascitis (17%), síndrome hepatorenal, hemorragia por várices esofágicas, síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar. Se

recomienda la detección de varices esofágicas, para lo cual algunos centros realizan endoscopia digestiva alta después del año, especialmente cuando el recuento de plaquetas es menor de 120.000.^{2, 17, 26}

- Síndrome hepatopulmonar: al igual que otras complicaciones, debe buscarse en forma activa, ya que es poco sintomática. Se presenta en el 10-20% de los niños con hipertensión portal. Se caracteriza por hipoxemia y dilatación microvascular pulmonar. Los niños con AB tienen alto riesgo de desarrollarlo.^{2, 3, 17, 27}
- Hipertensión portopulmonar: es menos frecuente, y también requiere una búsqueda activa para un diagnóstico precoz, ya que en estados avanzados contra-indica el TH.⁸
- Nutrición: en niños con ascitis y gran visceromegalia, la evaluación nutricional será con base en el perímetro braquial y pliegues, ya que el peso no será fidedigno en estos casos. Además, es frecuente ver en estos niños fracturas de huesos largos (8-35%). Esto se relaciona con un déficit y falla en la hidroxilación hepática de la vitamina D.^{6, 7, 17}
- Hepatocarcinoma: aunque es poco frecuente, su asociación con AB puede presentarse en cualquier etapa del seguimiento.^{8, 28}

Síndrome de Alagille

Es una enfermedad multisistémica que requiere un seguimiento multidisciplinario. Uno de los problemas más importantes es el prurito, presente en alrededor del 80% de los casos. Comienza en los primeros meses de vida y a veces es tan mortificante que puede ser una indicación de TH. Otro aspecto típico de esta enfermedad son los xantomas, los que pueden disminuir con la edad o post-derivación del flujo biliar. El retraso del crecimiento se ha reportado en el 50-87% de los casos. Las malformaciones vasculares no cardíacas están descritas hasta en un 10%, pudiendo producir accidentes vasculares y hemorragias a distinto nivel y siendo una importante causa de mortalidad. La prevalencia de hepatocarcinoma es baja en relación con las otras enfermedades crónicas; de todas formas, su pesquisa precoz forma parte del seguimiento.^{2, 6, 29}

Déficit de Alfa-1-Antitripsina

Los pacientes PiZZ son los que presentan mayor compromiso hepático (10-15%). La evolución más frecuente es bimodal, presentándose como CN prolongada durante las primeras semanas de vida, mejorando posteriormente. Un 85% tiene pruebas hepáticas normales

a los 12 años, manteniendo una buena calidad de vida. Dentro del seguimiento, debe buscarse en forma dirigida el hepatocarcinoma, aunque su frecuencia es baja en la edad pediátrica.^{18, 19}

Colestasis intrahepática familiar progresiva

La identificación del gen involucrado (ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B) ha permitido realizar un tratamiento y seguimiento individual de estos pacientes. Los pacientes con CIFP1 (ATP8B1) y CIFP2 (ABCB11) pueden presentar colestasis, prurito y retraso pondoestatural con distintos grados de severidad desde las primeras semanas de vida. En su seguimiento es importante optimizar el manejo nutricional y del prurito. En el caso de la CIFP1 puede agregarse diarrea, insuficiencia pancreática y raquitismo, y en un 80% la talla es inferior al percentilo 3. La indicación de TH no responde solamente al grado de insuficiencia hepática, sino también a la calidad de vida. En el caso de la CIFP2 es frecuente la litiasis biliar y un 15% puede desarrollar hepatocarcinoma o colangiocarcinoma tan precoces como desde los 13 meses de edad. En el resto de las CIFP la incidencia es mucho menor, pero de todas formas es mayor que en la población general. Los pacientes con CIFP3 suelen presentarse más tardíamente, con signos de enfermedad hepática crónica.^{20-24, 30}

Vacunación

Otro aspecto importante en el seguimiento de pacientes con colestasis crónica es monitorizar el programa de inmunizaciones. La morbimortalidad de enfermedades inmunoprevenibles tiene especial importancia en este grupo de pacientes, que en general presenta algún grado de disminución de su inmunidad. Es indispensable que tengan su esquema de vacunación al día, incluyendo vacunas del sarampión, varicela, hepatitis A y B, influenza estacional, neumococo 23V, meningococo tipo B y ACWY (previene la enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W e Y). En los pacientes candidatos a trasplante se debe considerar adelantar el esquema de vacunación, teniendo en cuenta que el tiempo mínimo requerido para la administración de vacunas con virus vivos y el trasplante es de al menos 4 semanas y 2 semanas para las inactivadas.³¹

Transición

Finalmente, el seguimiento de los pacientes termina con la "transición a la vida adulta". El niño debe conocer su enfermedad, sus medicamentos y el equipo médico que

lo controla. Es muy importante fortalecer la autonomía y responsabilidad del niño mayor, previniendo la discontinuidad del tratamiento y los controles, que es una causa importante del deterioro de la enfermedad. Por otro lado, es fundamental trabajar en conjunto con los médicos de adultos para que este proceso sea exitoso.^{2,3}

Tratamiento de la colestasis neonatal

Existen causas de CN que mejoran el pronóstico si son tratadas oportunamente. Cuando no se cuenta con un tratamiento específico, implementar un tratamiento médico inmediato y la optimización de la nutrición son de suma importancia para mejorar la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo, así como evitar complicaciones.

Nutrición: la terapia nutricional es esencial para todos los lactantes colestáticos, independientemente de la etiología. En etapas iniciales, los pacientes con grados leves de colestasis o aquellos con portoenteroanastomosis exitosa pueden tener un crecimiento pondoestatural adecuado, mientras reciben lactancia materna o fórmula infantil estándar. Aquellos con colestasis severa requerirán fórmulas infantiles que contengan triglicéridos de cadena media o suplementos con triglicéridos de cadena media, para mejorar la absorción intestinal de lípidos.^{1,2}

Debido a la presencia de esteatorrea y la mayor demanda metabólica, los pacientes con colestasis requieren un objetivo mínimo para la ingesta de energía de entre 125% y 140% del requerimiento calórico recomendado para la edad. La ingesta proteica puede ser de 2-4 g/kg/día, a menos que exista encefalopatía hepática.^{1,2} Cuando los niveles séricos de bilirrubina son > 2 mg/dL, deben suplementarse las siguientes vitaminas liposolubles:

- Vitamina A: 3000-10000 UI/día.
- Vitamina D (colecalfiferol): 800-5000 UI/día o 1,25 (OH) 2 colecalfiferol: 0.05-0.2 µg/kg/día.
- Vitamina E: 15- 25 UI/kg/día.
- Vitamina K: 2.5-5 mg/día de dos veces por semana a todos los días.

Los niveles séricos de vitaminas y el porcentaje de protrombina deben evaluarse, se ajustarán las dosis de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente.^{1-3,6}

En pacientes con colestasis crónica, cuando no se logra una ingesta calórica adecuada por vía oral, la alimentación nocturna mediante sonda nasogástrica por goteo o continua, o la nutrición parenteral, pueden ser necesarias para mantener un estado nutricional óptimo. Esto es im-

portante en los candidatos a TH, ya que se ha demostrado que el estado nutricional preoperatorio es un factor pronóstico importante.^{1-3,6}

Prurito: la causa del prurito en la colestasis no está clara, pero la disminución de los niveles séricos de ácidos biliares ha mostrado una mejoría de los síntomas. Se consideran las siguientes alternativas terapéuticas:

- Ácido ursodesoxicólico: 10-20 mg/kg/día o 600 mg/m²/día, estimula el flujo biliar y, en consecuencia, reduce la gravedad del prurito.
- Rifampicina: 20 mg/kg/día.
- Fenobarbital: 3-10 mg/kg/día.
- Colestiramina: 240 mg/Kg/día, resina quelante de ácidos biliares.
- Hidroxicina (antihistamínico): 2 mg/kg/día.
- Naltrexona: 1-2 mg/kg/día.
- Sertralina: 1-4 mg/kg/día, datos preliminares mostraron que este inhibidor de la recaptación de serotonina es útil en el prurito colestático refractario en pacientes pediátricos.^{1-3,32}

Maralixibat y odevixibat son dos drogas aprobadas recientemente por la Food and Drug Administration U.S. (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y por la UE (Unión Europea), para tratar el prurito en pacientes con Síndrome de Alagille ≥ 1 año de edad y en CIFP ≥ 3 meses respectivamente. Actúan inhibiendo el transporte de ácidos biliares a nivel ileal, lo que conduce a un aumento de los AB excretados en las heces. Se están realizando investigaciones para sus posibles usos en otras patologías.^{33,34}

La derivación biliar parcial externa temprana puede representar una opción en niños con colestasis severa asociada a Síndrome de Alagille y CIFP, pudiendo retrasar el TH. Esta técnica fue reportada por Peter Whittington en 1988 y consiste en interponer un asa yeyunal entre la vesícula biliar y la pared abdominal. De esta forma, la interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares reduce la cantidad total de estos, lo que resulta útil como tratamiento para el prurito. A pesar de estas medidas, el prurito aún puede ser incontrolable y, en esos casos, el TH puede ser la única opción si la calidad de vida se ve afectada, aun cuando la función hepática sea aceptable.^{2,20,21,32}

La identificación temprana y el inicio de la terapia para causas tratables de colestasis son cruciales para limitar el daño hepático progresivo y prevenir las lesiones en otros órganos (Tabla 2).

Tabla 2. Etiologías tratables de colestasis neonatal

Etiología	Tratamiento
Atresia biliar	Portoenteroanastomosis - Trasplante Hepático
Quiste de colédoco	Resección del quiste y anastomosis biliodigestiva
Perforación espontánea de colédoco	Drenaje quirúrgico
Espesamiento biliar, litiasis coledociana	Ácido ursodesoxicólico
Infección	Antimicrobiano correspondiente
Hipotiroidismo	Tratamiento hormonal
Hipopituitarismo	Tratamiento hormonal
Fibrosis quística	Reemplazo de enzimas pancreáticas
Tirosinemia tipo 1	Dieta con disminución de tirosina y fenilalanina más tratamiento medicamentoso con NTBC (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione)
Galactosemia	Dieta libre de galactosa
Defectos en la síntesis de ácidos biliares	Acido cólico, ácido ursodesoxicólico
Colestasis asociada a nutrición parenteral	Modificar emulsión lipídica, evaluar alimentación enteral

Trasplante hepático

La indicación de TH y el momento oportuno de su realización dependerá de la etiología y evolución de la CN. Es fundamental valorar los riesgos y beneficios en forma individual para cada paciente, considerando la edad, las enfermedades asociadas, el pronóstico y el entorno biopsicosocial. Los padres y sus familias deben estar preparados con anticipación para este gran paso.^{1,2}

Conclusiones

La CN es una condición siempre patológica. El diagnóstico precoz permite comenzar en forma temprana y oportuna el tratamiento de aquellas etiologías que responden a un tratamiento específico. Ello determina un importante beneficio para el paciente, ya sea en oportunidad y/o calidad de vida. La AB es reconocida como la causa tratable más frecuente de CN y como la principal causa de trasplante hepático pediátrico en el mundo. Jerarquizar y difundir el conocimiento sobre el diagnóstico de CN, sus etiologías y los estudios y tratamientos posibles podría ofrecer beneficios para los pacientes y la salud pública de los diferentes países, reconociendo la heterogeneidad de situaciones y posibilidades en las diferentes regiones de América Latina.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Godoy M, López C, Álvarez Chavez F y col. Colestasis neonatal: revisión narrativa del grupo de trabajo de la sociedad latinoamericana de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(3):344-354. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.134>

Referencias

- Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. Pediatr Clin North Am. 2017;64(3):621-39.

2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154-68.
3. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(4):150945.
4. Ananth R. Neonatal Cholestasis: A Primer of Selected Etiologies. *Pediatr Ann.* 2018;47(11):e433-39.
5. Cassoti V, D'Antiga L. Liver disease in paediatric medicine: An overview. In: D'Antiga L. *Pediatric Hepatology and liver transplantation.* Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland. 2019:3-19.
6. Götz T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoeming A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front. Pediatr.* 2015;3(43):1-10.
7. D'Amato M, Ruiz P, Aguirre K, Gómez S. Cholestasis in Pediatrics. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(4):409-17.
8. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB, Sokol RJ, Kelly DA, Ure B, Whittington PF, Samyn M, Petersen C. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol.* 2016;65(3):631-42.
9. Schreiber RA: Newborn Screening for Biliary Atresia. *JAMA.* 2020;323(12):1137-8.
10. Jiang J, Wang J, Shen Z, Lu X, Chen G, Huang Y, Dong R, Zheng S. Serum MMP-7 in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Pediatrics.* 2019;144(5):1-9.
11. Yang L, Zhou Y, Xu P, Mourya R, Lei H, Cao G, Xiong X, Xu H, Duan X, Wang N, Fei L, Chang X, Zhang X, Jiang M, Bezerra JA, Tang S. Diagnostic Accuracy of Serum Matrix Metalloproteinase-7 for Biliary Atresia. *Hepatology.* 2018;68:2069-77.
12. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M, Tang J, Ohkubo T, Matsui A. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr.* 2015;166:897-902.
13. Wolfson JP, Shreiber RA, Butler AE, MacFarlane J, Kaczorowski J, Masucci L, Bryan S, Collet JP. Province wide Biliary Atresia Home screen Program In British Columbia: Evaluation of first 2 years. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2018;66:845-49.
14. Mogul D, Zhou M, Intihar P, Schwarz K, Frock K. Cost Effective Analysis for Screening for Biliary Atresia With the Stool Color Card. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2015;60:91-8.
15. Borgeat M, Korff S, Wildhaber BE. Newborn biliary atresia screening with the stool colour card. *BMJ Paediatr Open.* 2018;2(1):e000269.
16. Martin M, Holmes S, Sim J, Hassan M, Mathew R, Bensen R, Barakat M. Foregone Inclusion: Neonatal CMV Hepatitis and Cholestasis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(11): 3092-5.
17. Comité Nacional de Hepatología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(1):S12-S49.
18. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha 1- Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1443-55.
19. Cakir M, Sag E, Islek A, Baran M, Tumgor G, Aydogdu S. Liver Involvement in Children with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Multicenter Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(2):146-53.
20. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):346-60.
21. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):75.
22. Mandato C, Zollo G, Vajro P. Cholestatic jaundice in infancy: struggling with many old and new phenotypes. *Ital J Pediatr.* 2019;45:83.
23. Nicastro E, Di Giorgio A, Marchetti D, Barboni Ch, Cereda A, Iacone M, D'Antiga L. Diagnostic Yield of an Algorithm for Neonatal and Infantile Cholestasis Integrating Next-Generation Sequencing. *J Pediatr.* 2019;211:54-62.
24. Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S. Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing. *J Pediatr.* 2016;171:171-7.
25. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Nature History and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):148-56.
26. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, Mckiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2019;11(5):450-63.
27. Seung Hwan B, Ji-Man K, Kyong I, Seok Joo H, Hong K, Jong Gyun A. The Epidemiology and Etiology of Cholangitis After Kasai Portoenterostomy in Patients with Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:171-7.
28. Sintusek P, Siriporn N, Punpanich D, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Spleen and Liver Stiffness to Detect Esophageal Varices in Children with Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):411-5.
29. Snehavardhan P, Khanna R, Lal BB, Sood V, Sood AK, Alam S. Comparison of Two Diagnostic Criteria for Hepatopulmonary Syndrome—High Prevalence in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:623-7.
30. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):3980-99.
31. Miller K., Leake K., Sharma T. Advances in vaccinating immunocompromised children. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(1):145-50.
32. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:346-60.
33. Sanchez P, Farkhondeh A, Pavlinov I, Baumgaertel K, Rodems S, Zheng W. Therapeutics Development for Alagille Syndrome. *Front. Pharmacol.* 23 de Agosto de 2021 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.704586>
34. Deeks ED. Odevixibat: First Approval. *Drugs.* 2021;81:1781-6.

Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático

Paula Marinhos  · Nebil Larrañaga  · Víctor Polanco  · Marina Bustamante  · Germán Espil  · Shigeru Kozima 

Servicio de Diagnóstico por Imágenes Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):355

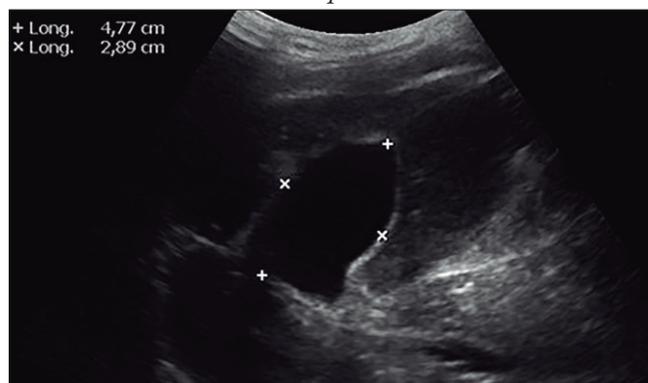
Recibido: 20/07/2022 / Aceptado: 06/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.227>

Caso

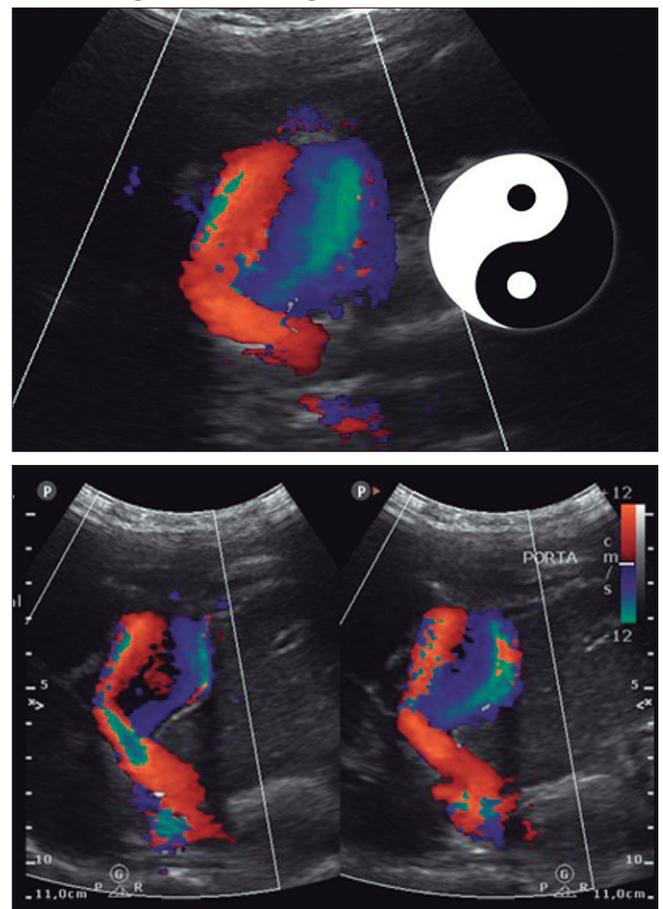
Paciente de 20 años con antecedente de trasplante hepático hace 12 años debido a un fallo hepático fulminante de origen criptogénico. Presentó como complicaciones posquirúrgicas estenosis de la arteria hepática y estenosis biliar, que requirieron cirugía de reconstrucción mediante una hepaticoyeyunoanastomosis.

Actualmente se encuentra recibiendo tratamiento inmunosupresor. Los exámenes de laboratorio muestran un hepatograma normal y serologías negativas. Se le realiza una ecografía abdominal con Doppler como seguimiento de su patología (Figuras 1, 2 y 3).

Figura 1. Ecografía abdominal con transductor convexo. Vena porta permeable en cuya porción intrahepática se observa una dilatación aneurismática de aspecto sacular de 48 x 29 mm



Figuras 2 y 3. Ecografía Doppler color. En la valoración con Doppler color se visualiza a nivel de la dilatación aneurismática el signo del Yin-Yang



Correspondencia: Paula Marinhos
Correo electrónico: paulamarinhos@gmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?
Resolución del caso en la página 407

Utilidad de la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva refractaria a inhibidores de la bomba de protones

Mercedes Manresa¹  · Tatiana Uehara²  · Harumi Hashimoto²  · Juan Montero²  · Esteban González Ballerga²  · Adriana Tevez² 

¹ Sección Neurogastroenterología, Instituto de Gastroenterología Salim. Salta, Argentina.

² Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):356-366

Recibido: 18/08/2022 / Aceptado: 19/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.238>

Resumen

Introducción. Cuando el tiempo de exposición ácida es no concluyente (4-6%), hallazgos complementarios como la impedancia basal nocturna media podrían colaborar en el diagnóstico de la presencia o ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. En este estudio nos planteamos cuál es la utilidad de la impedancia basal nocturna media en la práctica clínica para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. **Objetivos.** Nuestros objetivos fueron comparar la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva

versus controles sanos y en pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida, determinar la correlación entre la impedancia basal nocturna media y las medidas clásicas de la pH-impedanciometría, y explorar el valor diagnóstico agregado de la impedancia basal nocturna media en el área no concluyente del tiempo de exposición ácida. **Materiales y métodos.** Llevamos a cabo un estudio observacional prospectivo en un centro de atención terciaria de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, entre los meses de enero de 2017 y diciembre de 2018. Se incluyeron pacientes consecutivos mayores de 18 años referidos por síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin respuesta a inhibidores de bomba de protones. Se consideró como grupo control a pacientes mayores de 18 años referidos en forma consecutiva por síntomas extraesofágicos, en los que se descartó la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. A todos los pacientes se les realizó una videoendoscopia digestiva alta, una manometría esofágica de alta resolución y una pH-impedanciometría ambulatoria de 24 horas, previa suspensión de los inhibidores de bomba de protones durante 4 semanas. **Resultados.** Se incluyeron 59 pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva refractaria al tratamiento con inhibidores de bomba de protones y 17 controles. En los pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva se encontró una diferencia significativa en la impedancia basal nocturna media entre los 3 grupos de tiempo de exposición ácida analizados. Hubo

Correspondencia: Mercedes Manresa
Correo electrónico: dramercedesmanresa@gmail.com

una correlación negativa moderada entre la impedancia basal nocturna media y el tiempo de exposición ácida, el número de episodios de reflujo y el tamaño de la hernia de hiato. De los 7 pacientes con tiempo de exposición ácida no concluyente, 5 pacientes (71,4%) tenían una impedancia basal nocturna media < 2292 Ohms y respondieron a dosis doble de inhibidores de bomba de protones. Los dos pacientes restantes, con impedancia basal nocturna media > 2292 Ohms, no tuvieron respuesta a doble dosis de inhibidores de bomba de protones. **Conclusión.** Nuestro estudio refleja un enfoque del mundo real en la evaluación y manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Nuestros hallazgos respaldan el uso de la impedancia basal nocturna media en la práctica clínica como elemento complementario para agregar confianza en la evaluación de la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente cuando el tiempo de exposición ácida es no concluyente.

Palabras claves. Impedancia basal, impedancia basal nocturna media, enfermedad por reflujo gastroesofágico, diagnóstico.

Usefulness of Mean Nocturnal Basal Impedance in Patients with Suspected Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors

Summary

Introduction. When the acid exposure time is inconclusive (4-6%), complementary findings such as the mean nocturnal basal impedance could collaborate in the diagnosis of the presence or absence of gastroesophageal reflux disease. In this study we consider the usefulness of mean nocturnal basal impedance in clinical practice for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Objectives.** Our objectives were to compare mean nocturnal basal impedance in patients with suspected non-erosive reflux disease versus healthy controls and in patients with different levels of acid exposure time, to determine the association between mean nocturnal basal impedance and classical impedance-pH measurements, and explore the added diagnostic value of mean nocturnal basal impedance in the inconclusive area of acid exposure time. **Patients and methods.** We conducted a prospective observational study in a tertiary care center in the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina, between January 2017 and December 2018. Consecutive patients older than

18 years referred for typical symptoms of gastroesophageal reflux disease without proton pump inhibitors response were included. Patients older than 18 years of age referred consecutively for extraesophageal symptoms, in whom the presence of gastroesophageal reflux disease was ruled out, were considered the control group. All patients underwent upper digestive video endoscopy, high-resolution esophageal manometry and 24-hour ambulatory pH-impedance measurement, after discontinuing proton pump inhibitors for 4 weeks. **Results.** 59 patients with suspected non-erosive reflux disease refractory to proton pump inhibitors treatment and 17 controls were included. In patients with suspected non-erosive reflux disease, a significant difference was found in mean nocturnal basal impedance between the 3 acid exposure time groups analyzed. There was a moderate negative correlation between mean nocturnal basal impedance and acid exposure time, number of reflux episodes and hiatal hernia size. Of the 7 patients with inconclusive acid exposure time, 5 patients (71.4%) had a mean nocturnal basal impedance < 2292 Ohms and responded to a double dose of proton pump inhibitors. The remaining two patients with moderate negative correlation between > 2292 Ohms did not respond to double-dose proton pump inhibitors. **Conclusion.** Our study reflects a real-world approach to the evaluation and management of gastroesophageal reflux disease. Our findings support the use of mean nocturnal basal impedance in clinical practice as a complementary element to add confidence in the evaluation of the presence of gastroesophageal reflux disease, especially when acid exposure time is inconclusive.

Keywords. Basal impedance, mean nocturnal basal impedance, gastroesophageal reflux disease, diagnosis.

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
 ERE: Enfermedad por reflujo erosiva.
 ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.
 UEG: Unión esófago-gástrica.
 IB: Impedancia basal.
 IIM: Impedancia intraluminal multicanal.
 IBNM: Impedancia basal nocturna media.
 TEA: Tiempo de exposición ácida.
 IBP: Inhibidores de la bomba de protones.
 VEDA: Video endoscopia digestiva alta.
 MEAR: Manometría esofágica de alta resolución.
 IMC: Índice de masa corporal.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define, por consenso, como la presencia de síntomas y/o complicaciones resultantes del reflujo del contenido gástrico en el esófago, la cavidad oral, la laringe y/o los pulmones. Se subdivide en dos fenotipos: la enfermedad por reflujo erosiva (ERE), que presenta soluciones de continuidad en la mucosa esofágica en el examen endoscópico, y la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).^{1,2}

En occidente la prevalencia de ERGE en la población general se encuentra entre el 10% y el 20%, siendo menor en Asia.³ En un estudio poblacional realizado en Argentina la prevalencia de pirosis y/o regurgitación, con periodicidad al menos semanal, fue del 23%.⁴ El 35% de los pacientes tenía ERE, el 60% ERNE y el 5% esófago de Barrett.⁵

La ERGE es una entidad multifactorial en cuya fisiopatología interactúan el contenido gástrico (ácido, pepsina, sales biliares, enzimas pancreáticas), la barrera antirreflujo de la unión esófago-gástrica (UEG) y mecanismos de defensa y reparación del epitelio esofágico. Cuando la barrera antirreflujo se ve superada con tal frecuencia que los mecanismos de defensa se vuelven insuficientes, el paciente desarrolla ERGE.^{6,7}

Es necesario resaltar la importancia fisiopatológica de los mecanismos de defensa de la mucosa esofágica en la ERGE. El primero de los mismos es preepitelial y consiste en la presencia de una capa de agua que tiene capacidad de buffer. Está fina capa está compuesta principalmente de bicarbonato proveniente de la saliva y de las glándulas de la mucosa. El segundo incluye las proteínas de adhesión epiteliales. Estas impiden la difusión de hidrógeno y el paso de otras sustancias lumbales, como los ácidos biliares y la tripsina. Las proteínas intercelulares están disminuidas tanto en los pacientes con ERNE como en aquellos con ERE. El tercer nivel de defensa es el post epitelial, que incluye la neutralización del hidrógeno por el bicarbonato sanguíneo.⁸

En la actualidad no hay discusión sobre el rol que juega la alteración de la integridad de la mucosa en los pacientes con ERE. Hopwood col. describieron por primera vez a fines de 1970 que los pacientes con esofagitis tienen espacios intercelulares dilatados en el epitelio escamoso esofágico, incluso en las zonas no erosionadas.⁹ Esto se confirmó más de 15 años después, y se describió también en pacientes con ERNE.¹⁰⁻¹² Esta anomalía ultraestructural es fácilmente identificable con microscopía electrónica de transmisión y se considera la característica fisiopatológica más indicativa de ERGE.¹³

En estudios animales, la exposición prolongada del epitelio esofágico al ácido luminal afecta la integridad de

la mucosa, resultando funcionalmente en disminución de la resistencia transepitelial y aumento de la permeabilidad paracelular; y estructuralmente en dilatación de los espacios intercelulares.¹⁴⁻¹⁶ En conjunto, estos resultados indican que los espacios intercelulares dilatados pueden ser un marcador de integridad de la mucosa esofágica alterada en pacientes con ERNE, aunque esta hipótesis no se ha demostrado de manera convincente.¹⁷ Esto se debe, al menos en parte, a la falta de un método sencillo para el estudio de la integridad de la mucosa esofágica, ya que la evaluación de los espacios intercelulares requiere un análisis morfológico sofisticado en las biopsias.¹⁸⁻²⁰

Previamente se ha sugerido que la medición de la diferencia de potencial eléctrico transmucoso esofágico *in vivo* proporciona información útil acerca de la integridad de la mucosa esofágica.²¹ Sin embargo, de acuerdo con la ley de Ohm, la diferencia de potencial no solo refleja la integridad del tejido, ya que también pueden ocurrir variaciones cuando se producen cambios en la secreción. En un estudio experimental realizado en esófago de conejo, la resistencia transepitelial fue un marcador más sensible de daño temprano inducido por ácido, bilis o tripsina que la diferencia de potencial.²² A pesar de que nunca se ha informado la medición de la resistencia esofágica en el hombre, hay evidencia de que la técnica de impedancia intraluminal multicanal (IIM) puede ser una herramienta potencialmente útil. Esta técnica mide cambios en la conductividad a una corriente eléctrica alterna entre anillos metálicos presentes en un catéter. La impedancia eléctrica se expresa en Ohms y es el equivalente a la resistencia a la corriente eléctrica directa. En un órgano tubular vacío como el esófago, los anillos metálicos están en estrecho contacto con la mucosa.²³ Los estudios de simulación muestran que el estado de la mucosa tiene el mayor efecto sobre la línea de base de la impedancia esofágica, lo que sugiere que tiene el potencial para reflejar la integridad o el daño de la mucosa. La impedancia basal (IB) medida por IIM esofágica en el sujeto normal está en el rango de miles de Ohms, mientras que, en el esófago distal de pacientes con esofagitis severa, está en el rango de unos pocos cientos de Ohms.^{24,25} Farre y col. encontraron que la IB esofágica en conejos y en personas sanas disminuía en forma significativa luego de la perfusión con una solución ácida. Observaron también que los pacientes con ERGE tenían niveles de IB más bajos que los voluntarios sanos en el esófago distal.²⁶

Frazzoni y col. encontraron una sensibilidad mayor para la impedancia basal nocturna media (IBNM), en comparación con los parámetros de pH-impedancia convencionales, en los diferentes subgrupos de ERGE.

Con un valor de corte de 2.292 Ohms, la sensibilidad de la IBNM fue del 91% en pacientes con ERE y del 72% en pacientes con ERNE, mientras que la sensibilidad del tiempo de exposición ácida (TEA) esofágica fue del 85% en pacientes con ERE y del 53% en pacientes con ERNE.²⁷

El Consenso de Lyon propone que el TEA se considere normal cuando es < 4% y patológico cuando es > 6%, siendo los valores intermedios entre estos límites (4-6%) no concluyentes. Cuando el TEA es no concluyente, los hallazgos complementarios como la IBNM podrían agregar confianza para definir la presencia o ausencia de ERGE.²⁸

En este estudio nos planteamos cuál es la utilidad de la IBNM en la práctica clínica en el diagnóstico de la ERGE. Nuestros objetivos fueron: comparar la IBNM en pacientes con sospecha de ERNE versus controles sanos y en pacientes con diferentes niveles de TEA; determinar la correlación entre la IBNM y las medidas clásicas de la pHimpedanciometría; y explorar el valor diagnóstico agregado de la IBNM en el área no concluyente del TEA.

Materiales y Métodos

Diseño y población

Llevamos a cabo un estudio observacional prospectivo en un centro de atención terciaria de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, (Sección Neurogastroenterología del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín), entre los meses de enero de 2017 y diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes consecutivos mayores de 18 años referidos por síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) sin respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP), administrados en dosis simple por un mínimo de dos meses.

Se consideró como grupo control a pacientes mayores de 18 años referidos en forma consecutiva por síntomas extraesofágicos de ERGE (disfonía, tos crónica, carraspera, globus faríngeo), en ausencia de síntomas típicos (pirosis y/o regurgitación), con video endoscopia digestiva alta (VEDA) sin esofagitis ni esófago de Barrett y pH-impedanciometría con TEA menor a 4%.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de esclerodermia, síndrome de Sjögren, esofagitis severa (C o D de la Clasificación de Los Ángeles), esófago de Barrett > 1 cm, esofagitis eosinofílica, desórdenes con obstrucción al flujo de salida de la UEG (acalasia, obstrucción funcional de la UEG), desórdenes mayores de la peristalsis (espasmo esofágico distal, esófago hipercontráctil, ausencia de contractilidad), cirugía esófago-gástrica pre-

via, fármacos que puedan influir en la función motora esofágica o en la secreción salival (antidepresivos tricíclicos, opioides, neurolepticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, diuréticos, betabloqueantes), pacientes con comorbilidades severas activas (cirrosis hepática, enfermedad oncológica, enfermedades autoinmunes, deterioro cognitivo, enfermedades psiquiátricas), falta de consentimiento para participar del estudio, falta de cumplimiento de los estudios solicitados.

Procedimiento

En la Sección Neurogastroenterología del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín se sigue el siguiente protocolo para el estudio de la ERGE: los pacientes que tienen síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) refractarios al tratamiento con IBP y los pacientes que tienen síntomas extraesofágicos (disfonía, tos, carraspera, globus faríngeo) en ausencia de síntomas típicos, se estudian mediante VEDA, manometría esofágica de alta resolución (MEAR) y pH-impedanciometría. Los pacientes con baja probabilidad pretest de tener ERGE (ausencia de esófago de Barrett, ausencia de esofagitis o presencia de esofagitis grados A-B) se estudian mediante pH-impedanciometría, previa suspensión de los IBP. Los pacientes con alta probabilidad pretest (esófago de Barrett o esofagitis grados C-D) se estudian mediante pH-impedanciometría durante el tratamiento con doble dosis de IBP.

Todos los pacientes que participaron de esta investigación siguieron el protocolo de estudio habitual para los pacientes con diagnóstico presuntivo de ERGE detallado anteriormente.

Se confeccionó una historia clínica digital para cada paciente, donde se consignaron las siguientes variables: sexo, edad, ocupación, antecedentes patológicos, antecedentes quirúrgicos, medicación habitual, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), síntomas, duración de los mismos, síntomas nocturnos. Los síntomas evaluados fueron pirosis, regurgitación, dolor torácico, disfagia, globus faríngeo, disfonía, tos crónica y carraspera. Todos los individuos participantes completaron un cuestionario de ERGE (GerdQ). A todos los pacientes se les realizó una VEDA, una MEAR (Diversatek) y una pH-impedanciometría ambulatoria de 24 horas (ZepHr - Diversatek), previa suspensión de los IBP por 4 semanas. Durante dicho periodo se permitió la ingesta de antiácidos a demanda para aliviar los síntomas.

Todos los trazados de pH-impedanciometría se analizaron de forma manual. Se excluyeron los horarios de las comidas y las caídas aisladas de pH sin correlación con cambios en la impedancia.

Se consideró el TEA total, definido como el porcentaje de tiempo del estudio en que el esófago distal fue sometido a un pH inferior a 4. Siguiendo las recomendaciones del consenso de Lyon, un TEA mayor a 6% se consideró patológico, menor a 4% fisiológico y entre 4-6% no concluyente.²⁸

Se calculó la impedancia basal en los canales distales 5 y 6, localizados a 5 cm y 3 cm del esfínter esofágico inferior respectivamente. Se utilizó el método descrito por Martiniucci y col., el cual implica medir y promediar los valores de impedancia basal de tres períodos nocturnos estables, de 10 minutos cada uno.²⁹ Se utilizó el punto de corte propuesto por el trabajo de Frazzoni y col. de 2292 Ohms.²⁷

En los pacientes con TEA no concluyente se evaluó la presencia de respuesta al tratamiento con doble dosis de IBP, administrados durante 2 meses. La respuesta se definió como al menos un 50% de mejoría en los síntomas típicos de ERGE, utilizando el cuestionario validado GerdQ y una escala analógica visual.

Análisis estadístico

Se comparó la IBNM de los pacientes con TEA menor de 4%, entre 4-6% y mayor de 6%. Se calcularon las correlaciones de Spearman entre IBNM y TEA, número de episodios de reflujo y tamaño de hernia hiatal medida por VEDA. Se realizó una regresión lineal ajustada por confundidores para analizar la relación entre el TEA y la IBNM. En el grupo con TEA entre 4 y 6%, se calculó la proporción de pacientes con IBNM < 2292 Ohms y se describió la respuesta al tratamiento con doble dosis de IBP.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del

Hospital de Clínicas José de San Martín. Se llevó a cabo cumpliendo con los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los individuos que participaron en el estudio.

Resultados

Se incluyeron 59 pacientes con sospecha de ERNE refractaria al tratamiento con IBP y 17 controles (83% mujeres, media de edad 56 ± 13) (Tabla 1). Con respecto a las características demográficas de los dos grupos de estudio, el análisis de sexo, edad e IMC no mostró diferencias significativas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la IBNM de los pacientes con sospecha de ERNE frente a los controles (Gráficos 1a y 1b). En los pacientes consospecha de ERNE se encontró una diferencia significativa en la IBNM entre los 3 grupos de TEA analizados (< 4%, 4-6% y > 6%) (Tabla 2, Gráficos 2a y 2b). Hubo una correlación negativa moderada entre la IBNM y el TEA ($p = 0,000$, $\rho = -0,45$), número de episodios de reflujo ($p = 0,003$, $\rho = -0,38$) y tamaño de la hernia de hiato ($p = 0,0001$, $\rho = -0,48$). En el modelo de regresión lineal se observó una disminución media de 56 Ohms en la IBNM (IC95% -91,69- -21,65; $p = 0,002$) por cada punto de aumento del TEA, ajustado por sexo, edad, IMC y hernia de hiato (Gráfico 3). De los 7 pacientes con TEA no concluyente, 5 pacientes (71,4%) tenían una IBNM < 2292 Ohms y respondieron a dosis doble de IBP. Los dos pacientes restantes con MNBI > 2292 Ohms no tuvieron respuesta a doble dosis de IBP y requirieron moduladores del dolor para el control de los síntomas.

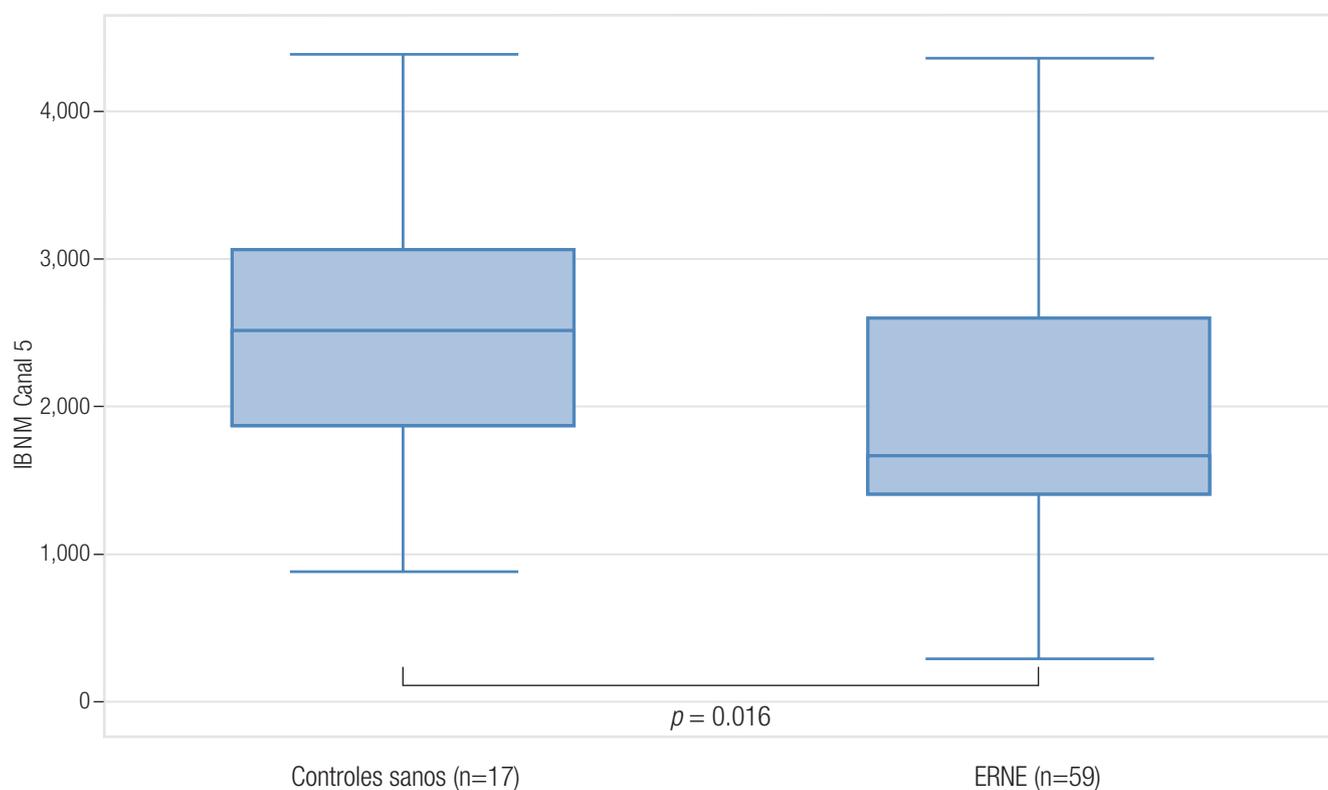
Tabla 1. Características demográficas de pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva versus controles sanos

	Total (n=76)	ERNE (n=59)	Controles (n=17)	Valor de p
Edad (media +/- SD)	56 +/- 13	56 +/- 13	54 +/- 16	0,50*
Sexo femenino (%)	63 (82,9)	15 (88,2)	48 (81,4)	0,40^
IMC (media +/- SD)	26,2 +/- 4,9	26,6 +/- 4,95	25,1 +/- 4,5	0,29*
GerdQ (IQR)	9 (6-11)	10 (8-12)	6 (6-7)	0,000~
Hernia hiatal (%)	18 (23,7)	18 (30,5)	0 (0)	0,005^
UEG tipo I (%)	51 (68)	39 (67,2)	12 (70,6)	0,44^
UEG tipo II (%)	16 (21,3)	11 (19)	5 (29,4)	
UEG tipo III (%)	8 (10,7)	8 (13,8)	0 (0)	

	Total (n=76)	ERNE (n=59)	Controles (n=17)	Valor de p
EEl (mmHg) (IQR)	19,3 (12-26,5)	20 (12-28)	18 (12-25)	0,46~
Motilidad esofágica inefectiva (%)	19 (25,3)	11 (19)	8 (47,1)	0,025^
TEA (%) (IQR)	4,2 (0,6-8,8)	6,6 (1,8-10,6)	0,5 (0,2-1,5)	0,000~
Episodios de reflujo totales (IQR)	46,5 (33,5-69)	54 (42-73)	32 (19-47)	0,0006~
IBNM canal 5 (Ohms) (media +/- SD)	2085,6 +/- 950,3	1945 +/- 914,5	2570,3 +/- 938,1	0,016*
IBNM canal 6 (Ohms) (media +/- SD)	1955,7 +/- 1013,9	1786,8 +/- 983,8	2541,9 +/- 916,9	0,006*

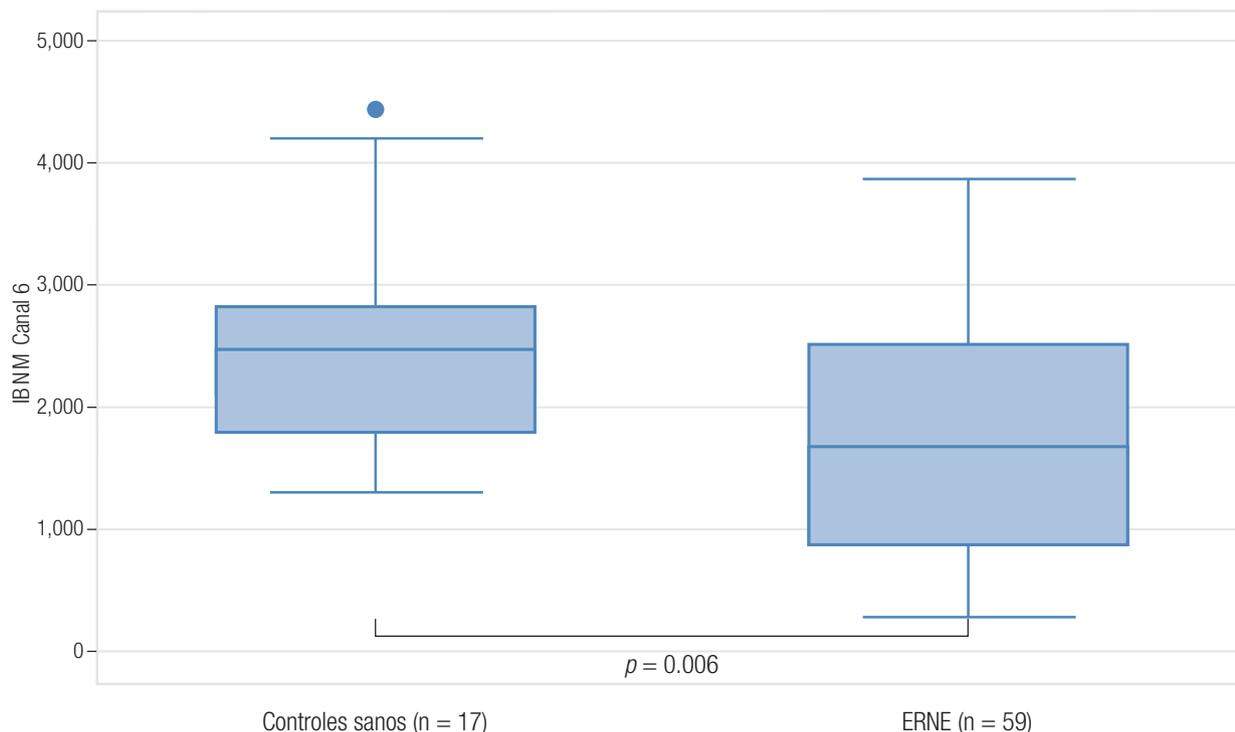
*: T-test; ^: X2; ~: Wilcoxon; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva; SD: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil; UEG: unión esófago-gástrica; EEl: esfínter esofágico inferior; TEA: tiempo de exposición ácida; IBNM: impedancia basal nocturna media.

Gráfico 1a. Impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva versus controles sanos - Canal 5 de impedancia



IBNM: impedancia basal nocturna media; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva.

Gráfico 1b. Impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva versus controles sanos - Canal 6 de impedancia



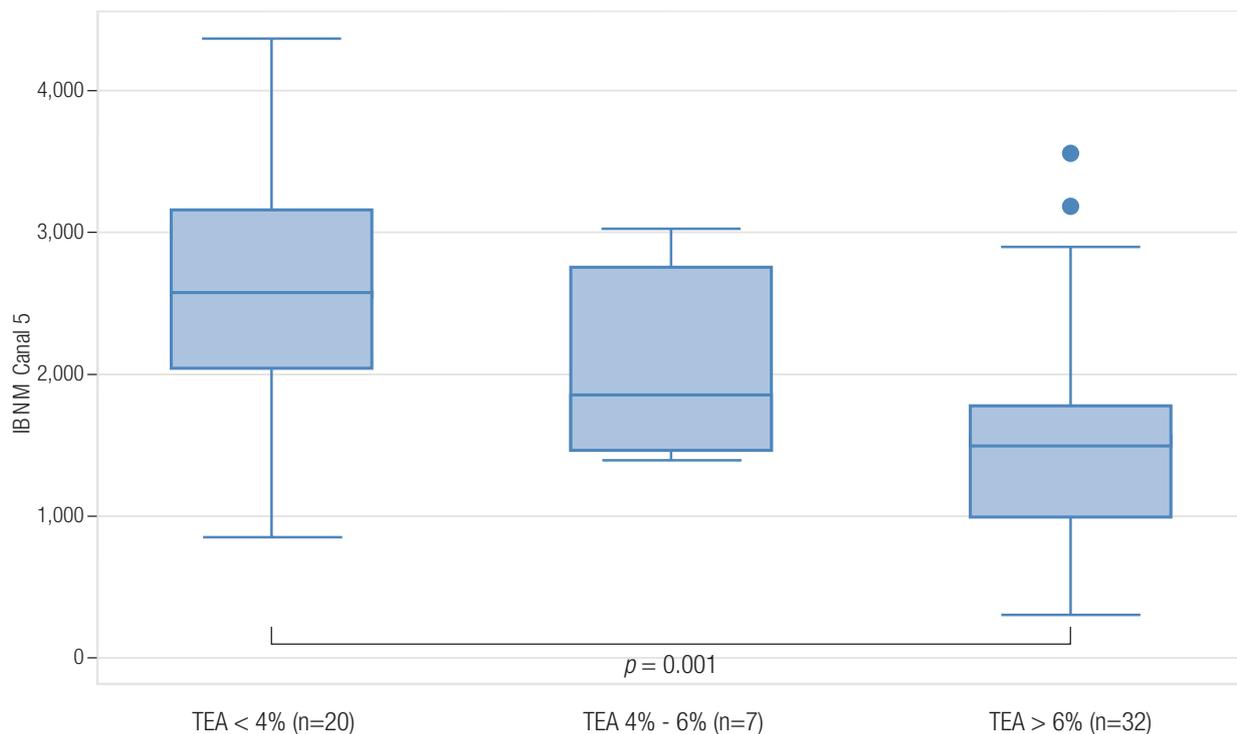
IBNM: impedancia basal nocturna media; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva.

Tabla 2. Características demográficas de pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida (normal, no concluyente y patológico)

	TEA < 4% (n=20 / 33,9%)	TEA 4-6% (n=7 / 11,9%)	TEA > 6% (n=32 / 54,2%)	Valor de p
Edad (años) (IQR)	54 (41-62,5)	56 (50-65)	62,5 (48-66,5)	0,32*
Sexo femenino (%)	17 (85)	7 (100)	24 (75)	0,36^
IMC (IQR)	23,8 (22,2-26,7)	24 (22,4-28,9)	26,4 (24,1-30,1)	0,30*
Hernia hiatal (%)	3 (15)	1 (14,3)	14 (43,8)	0,06^
Episodios de reflujo totales (IQR)	43,5 (20-65)	43 (42-54)	66 (51,5-78)	0,002*
IBNM canal 5 (Ohms) (IQR)	2577,8 (2050-3152,1)	1860,9 (1453-2768,9)	1497 (990,6-1776)	0,001*
IBNM canal 6 (Ohms) (IQR)	2598,3 (1739,4-3402,3)	1527,3 (887,2-2174,3)	1292,2 (752-1818,3)	0,0002*
IBNM < 2292 Ohms (%)	7 (35)	5 (71,4)	25 (78,1)	0,006^

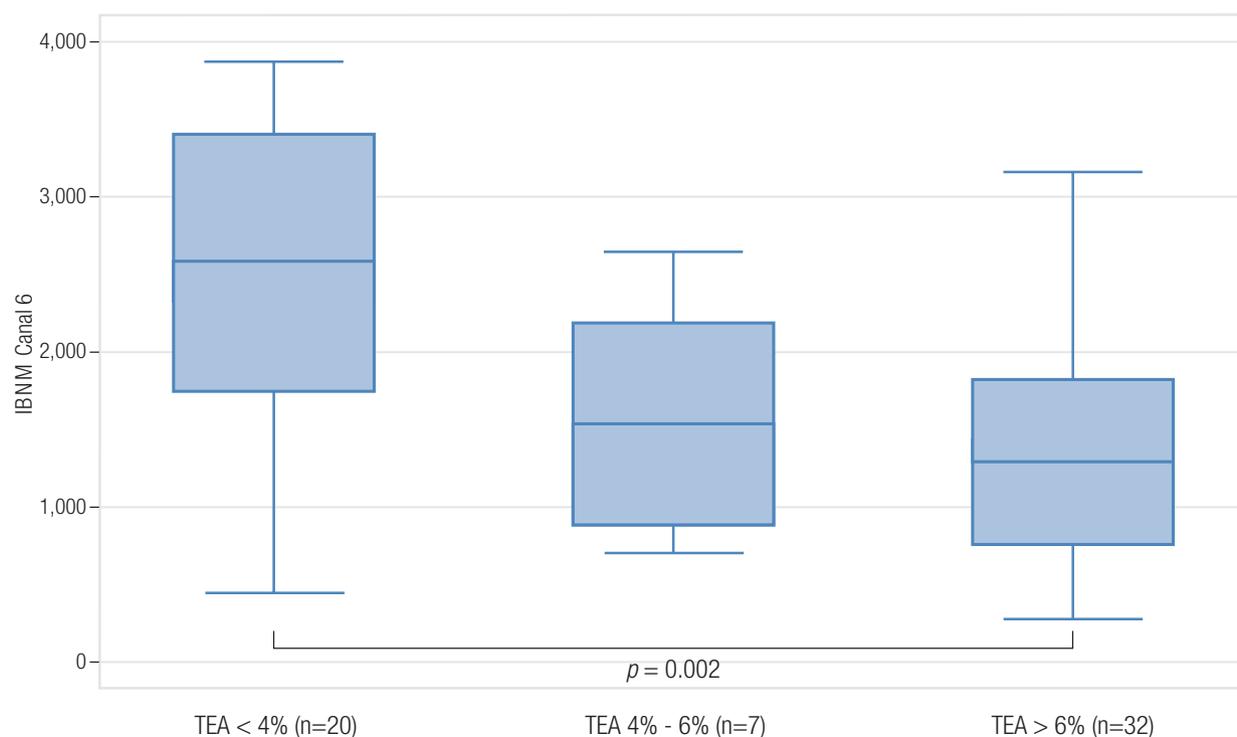
*: Kruskal Wallis; ^: Fisher exact test; TEA: tiempo de exposición ácida; IQR: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; IBNM: impedancia basal nocturna media.

Gráfico 2a. Impedancia basal nocturna media en pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida (normal, no concluyente y patológico) - Canal 5 de impedancia

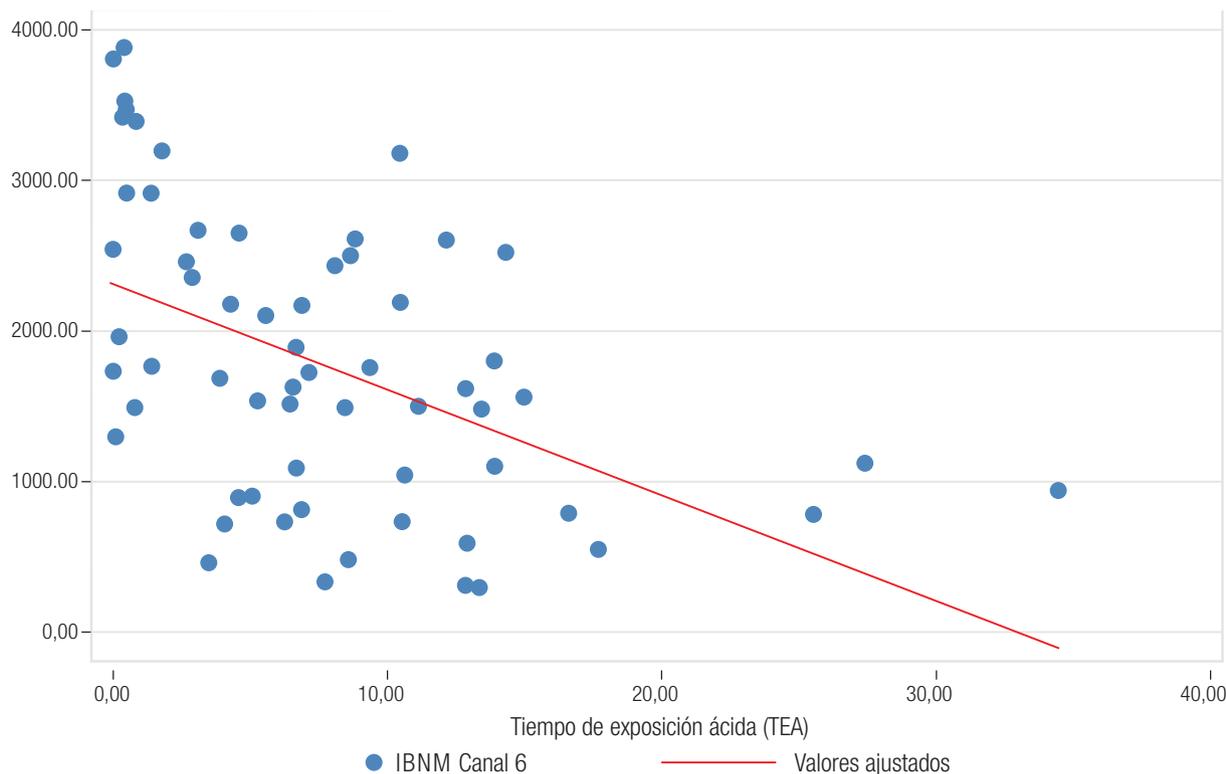


IBNM: impedancia basal nocturna media; TEA: tiempo de exposición ácida.

Gráfico 2b. Impedancia basal nocturna media en pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida (normal, no concluyente y patológico) - Canal 6 de impedancia



IBNM: impedancia basal nocturna media; TEA: tiempo de exposición ácida.

Gráfico 3a. Correlación entre impedancia basal nocturna media y tiempo de exposición ácida

IBNM: impedancia basal nocturna media.

Discusión

En este estudio, que recolectó información de pacientes con sospecha de ERNE, la IBNM fue diferente en las tres categorías de TEA analizadas. En línea con los estudios realizados anteriormente, se evidenció una correlación negativa entre la IBNM y el TEA. Estos hallazgos están de acuerdo con los datos publicados previamente, que muestran la utilidad de la IBNM para identificar a los verdaderos pacientes con ERGE.^{27, 30-31}

La mayoría de los pacientes dentro del área no concluyente del TEA (71%) tenían una IBNM baja, de forma similar a lo observado en el estudio de Rengarajan *et al.* (91%). A su vez, los pacientes con TEA no concluyente que tenían IBNM baja respondieron a la administración de doble dosis de IBP, a diferencia de los que tenían IBNM normal. Ambos hallazgos apoyan la idea de que estos pacientes, ubicados en el área no concluyente del TEA, se encuentran más cerca de la ERGE que del reflujo gastroesofágico fisiológico. Siguiendo la misma línea, en el estudio mencionado del grupo de Rengarajan, la respuesta a la terapia antirreflujo de los pacientes con TEA no concluyente e IBNM baja fue similar a la observada en

los pacientes con TEA patológico (73% vs 76% respectivamente; $p = 0,725$).³⁰

Como se mencionó en la sección procedimiento, en este estudio se utilizó el punto de corte de IBNM propuesto en el trabajo de Frazzoni y col., de 2292 Ohms. Este umbral se basa en un análisis de curva ROC que permite diferenciar a los pacientes con ERGE de los sujetos sanos.²⁷ Sifrim y col. propusieron un punto de corte inferior, de 1500 Ohms. A diferencia del anterior, este umbral representa el percentil 5 de los valores obtenidos en sujetos sanos. Recientemente se identificaron diferencias en los valores de IBNM según el equipamiento utilizado y la región estudiada.³² Es necesario considerar ambos factores a la hora de definir un punto de corte para este parámetro de la impedanciometría y al comparar los resultados de diferentes trabajos. En este estudio, al igual que en el de Frazzoni y col. realizado en Italia, utilizamos un equipo de Sandhill Scientific - Diversatek. Los resultados de este estudio podrían cambiar si la IBNM normal fuera diferente entre Italia y Argentina. En el estudio de Sifrim y col. no se encontraron diferencias significativas en la IBNM de los países occidentales (incluyendo Italia)

con respecto a América del Sur (incluyendo Argentina). El percentil 5 de la IBNM en el canal distal, situado a 3 cm del EEI, fue de 1347 Ohms para los países occidentales y de 1287 Ohms para América del Sur. En cambio, se observaron valores de IBNM superiores en los países asiáticos (1806 Ohms, $p < 0,0001$). Las diferencias regionales en los valores de IBNM podrían deberse a mecanismos genéticos involucrados en la ultraestructura microscópica de la mucosa esofágica.^{27, 32}

Nuestra cohorte de estudio incluyó un tamaño de muestra pequeño recolectado en un único centro. Otra posible limitación de este trabajo es que los controles seleccionados no son sujetos sanos de la población general sino pacientes con síntomas extraesofágicos que fueron derivados para evaluar la presencia de ERGE. Dichos pacientes no tenían síntomas típicos (pirosis o regurgitación) y se descartó la presencia de ERGE a través de los estudios complementarios realizados (VEDA, MEAR y pH-impedanciometría) por lo que fueron considerados como controles sin ERGE.

Una de las fortalezas de este estudio es haber suspendido los IBP 4 semanas antes de realizar el monitoreo ambulatorio de reflujo. Se sabe que los IBP mejoran la integridad de la mucosa esofágica, medida de forma indirecta a través de la IBNM. Sin embargo, no se ha establecido cuál es el tiempo necesario para que el deterioro de la integridad de la mucosa recurra después de la retirada de los IBP. El grupo de Frazzoni postula que el área bajo la curva de la IBNM de su estudio (0,876 - IC 95%: 0,833-0,918) puede haberse visto afectada negativamente por el período de lavado de IBP adoptado de 2 semanas.²⁷ Nuestro grupo decidió adoptar un periodo de lavado de IBP de 4 semanas, a fin de evitar la eventual modificación de los valores de IBNM por el uso reciente de estos fármacos.

Conclusión

Nuestro estudio refleja un enfoque del mundo real en la evaluación y manejo de la ERGE. Nuestros hallazgos respaldan el uso de la IBNM en la práctica clínica como elemento complementario para agregar confianza acerca de la presencia de ERGE, especialmente cuando el TEA es no concluyente.

Se necesitan más estudios que comprometan a los pacientes ubicados en el área no concluyente del TEA a fin de evaluar si es necesario bajar el punto de corte de 6% sugerido por el consenso de Lyon para el diagnóstico de ERGE.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, los gráficos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Manresa M, Uehara T, Hashimoto H y col. Utilidad de la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva refractaria a inhibidores de la bomba de protones. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52(3):356-366. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.238>

Referencias

1. Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-1920.
2. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-328.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005;54:710-717.
4. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:331-342.
5. Olmos JA, Ramos RI, Argonz J, Lozzi RD, Higa R, Gadea O, Perretta CJ, Caro LE, Cerisoli CL, Landoni NA, Salis G. Spectrum of endoscopic findings in patients with symptoms related to gastro-oesophageal reflux disease (GERD) in Argentina. Nationwide epidemiological study. Gastroenterology 2009;136:A489-A490.
6. Boeckxstaens G, El-Serag H, Smout A, Kahrilas P. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014;63:1185-1193.
7. A Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. Gastroenterology 2005;128:771-778.

8. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:783-799.
9. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979;129:161-167.
10. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-1205.
11. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MP, Petitti T, Cicala M. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:629-636.
12. Neumann H, Mönkemüller K, Fry LC, Dombrowski F, Kuester D, Beyer M, Malfertheiner P. Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with GERD. *Dig Dis Sci* 2011;56:1404-1411.
13. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
14. Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981;68:286-93.
15. Carney CN, Orlando RC, Powell DW, Dotson MM. Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus. *Lab Invest* 1981;45:198-208.
16. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.
17. Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C, Lundell L, Orlando RC. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1999;34:454-8.
18. Farre R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut* 2010;59:164-9.
19. Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, *et al.* Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
20. Van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-8.
21. Scarpignato C, Micali B, Galmiche JP. Transmucosal potential difference as an index of esophageal mucosal integrity. *Digestion* 1995;56:51-60.
22. Kidder GW III, Lillemo KD, Harmon JW, Maydonovitch CL, Bunte RM, Johnson LF. Evaluation of in vivo measurement of transesophageal electrical resistance as an indicator or early experimental esophageal mucosal injury. *J Lab Clin Med* 1983;102:477-86.
23. Van Wijk MP, Sifrim D, Rommel N, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Characterization of intraluminal impedance patterns associated with gas reflux in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:825-e55.
24. Al-Zaben A, Chandrasekar V. Effect of esophagus status and catheter configuration on multiple intraluminal impedance measurements. *Physiol Means* 2005;26:229-38.
25. Sifrim D, Zhang X, Emerenziani S, *et al.* Patients with severe esophagitis and Barrett's esophagus have a distinctive low intraluminal impedance. A screening test? *Gut* 2004;53 (Suppl VI): A111. Ref Type: Abstract.
26. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, Mertens V, Pauwels A, Silny J, Jimenez M, Tack J, Sifrim D. Evaluation of esophageal mucosal integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-892.
27. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, *et al.* Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:40-46.
28. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJP *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351-1362.
29. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Piaggi P, Bellini M, Antonelli A *et al.* Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr;26(4):546-55.
30. Rengarajan A, Savarino E, Della Coletta M, Ghisa M, Patel A *et al.* Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates With Symptom Outcome When Acid Exposure Time Is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):589-595.
31. Ribolsi M, Frazzoni M, Marabotto E, De Carlo G, Ziola S, Maniero D *et al.* Novel impedance-pH parameters are associated with proton pump inhibitor response in patients with inconclusive diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease according to Lyon Consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(4):412-418.
32. Sifrim D, Roman S, Savarino E, *et al.* Normal values and regional differences in oesophageal impedance-pH metrics: a consensus analysis of impedance-pH studies from around the world. *Gut* 2020;0:1-9.

Evaluación nutricional de pacientes con cirrosis hepática hospitalizados y el impacto en el pronóstico de la enfermedad: estudio de corte transversal

Denise Veissetes  · Andrea González 

Departamento de alimentación. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):367-377

Recibido: 12/08/2022 / Aceptado: 15/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.235>

Resumen

Introducción. La valoración nutricional en pacientes con cirrosis es compleja, y se recomienda para ello la aplicación del Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA). Por otro lado, la sarcopenia representa un factor de riesgo de mortalidad independiente, siendo difícil su medición en la práctica clínica. Actualmente, se recomienda evaluar la fuerza muscular como predictor de sarcopenia probable.

Objetivos. Describir el estado nutricional mediante el RFH-GA así como la fuerza muscular; y la asociación entre dichas variables con la escala Child-Pugh y las complicaciones de la enfermedad en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática en el Hospital Dr. C. B. Udaondo.

Materiales y métodos. Se recopilaron datos sobre valoración nutricional, dinamometría, Child-Pugh y complicaciones en pacientes con cirrosis, entre enero de 2019 y marzo de 2020. Los análisis estadísticos se llevaron a

cabo utilizando el software STATA (Stata versión 14.0 Corp, College Station, TX, Estados Unidos). **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 129 pacientes (75,2% sexo masculino), mediana de edad: 53 años. Las principales causas de cirrosis fueron el consumo de alcohol (56,6%) y NASH (12,4%). Según escala Child-Pugh, el 50,4% fue B y el 38%, C. El 42% de la muestra tuvo malnutrición y un 37,2%, baja dinamometría. La mediana de dinamometría fue 26,3 kg, siendo menor en el sexo femenino ($p < 0,0001$). Se halló una asociación significativa entre estado nutricional/fuerza de agarre y Child-Pugh ($p = 0,048$ y $p = 0,042$, respectivamente); también se observó una asociación entre estado nutricional y fuerza de agarre ($p < 0,001$). Con respecto a las complicaciones, una baja fuerza de agarre (aOR: 4,53, IC 95%: 1,66-12,41; $p = 0,003$) se asoció con encefalopatía hepática; el sexo masculino (aOR: 3,71, IC 95%: 1,28-10,79; $p = 0,005$), la malnutrición (aOR: 3,77, IC 95%: 1,15-12,32; $p = 0,028$) y child B/C (aOR: 54,2, IC 95%: 6,43-456,81; $p < 0,001$) se asociaron con ascitis; y el sexo masculino (aOR: 3,66, IC 95%: 1,22-11,02; $p = 0,021$) y la malnutrición (aOR: 3,43, IC 95%: 1,39-8,48; $p = 0,008$) se asociaron con peritonitis bacteriana espontánea. **Conclusión.** Sería conveniente combinar ambas herramientas, RFH-GA y dinamometría, para identificar a pacientes con malnutrición y sarcopenia probable, y así iniciar un tratamiento nutricional precoz e individualizado.

Correspondencia: Denise Veissetes
Correo electrónico: lic.denise.136@gmail.com

Palabras claves. Evaluación nutricional, nutrición, malnutrición, cirrosis hepática, sarcopenia.

Nutritional Evaluation of Hospitalized Patients with Hepatic Cirrhosis and the Impact on the Prognosis of the Disease: a Cross-Sectional Study

Summary

Introduction. Nutritional assessment in patients with cirrhosis is complex; the application of the Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA) in this population is recommended. On the other hand, sarcopenia represents an independent risk factor for mortality, and it is hard to measure in clinical practice. Currently, it is recommended to evaluate muscle strength as a predictor of probable sarcopenia. **Objectives.** To describe the nutritional status by using the RFH-GA and muscle strength; its association with Child-Pugh and complications of the disease in hospitalized patients with hepatic cirrhosis at Dr. C. B. Udaondo Hospital. **Materials and Methods.** Data on nutritional assessment, dynamometry, Child-Pugh, and complications in patients with cirrhosis were collected between January 2019 and March 2020. Statistical analyses were performed using STATA software (Stata version 14.0 Corp, College Station, TX, USA). **Results.** A sample of 129 (75.2% male) middle aged patients (53 years old) was obtained. The main causes of cirrhosis were alcohol (56.6%) and NASH (12.4%). According to the Child-Pugh scale, 50.4% were B and 38% C. 42% of the sample suffers from malnutrition and 37.2% low dynamometry. Median dynamometry was 26.3 kg, being lower in females ($p < 0.0001$). A significant association was found between nutritional status/grip strength and Child-Pugh ($p = 0.048$ and $p = 0.042$, respectively); an association between nutritional status and grip strength was also observed ($p < 0.001$). Regarding complications, low grip strength (aOR: 4.53, 95% CI: 1.66-12.41; $p = 0.003$) was associated with hepatic encephalopathy; male (aOR: 3.71, 95% CI: 1.28-10.79; $p = 0.005$), malnutrition (aOR: 3.77, 95% CI: 1.15-12.32; $p = 0.028$) and child B/C (aOR: 54.2, 95% CI: 6.43-456.81; $p < 0.001$) were associated with ascites; and male (aOR: 3.66, 95% CI: 1.22-11.02; $p = 0.021$) and malnutrition (aOR: 3.43, 95% CI: 1.39-8.48; $p = 0.008$) were associated with spontaneous bacterial peritonitis. **Conclusion.** It is convenient to combine both tools, RFH-GA and dynamometry to identify patients with malnutrition and probable sarcopenia and, thus, initiate early and individualized nutritional treatment.

Keywords. Nutritional assessment; nutrition; malnutrition; hepatic cirrhosis; sarcopenia.

Abreviaturas

RFH-GA: Royal Free Hospital Global Assessment.

EH: Encefalopatía hepática.

SAE: Síndrome ascítico- edematoso.

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.

HVC: Hepatitis C.

HVB: Hepatitis B.

VGS: Valoración global subjetiva.

CMMB: Circunferencia media muscular del brazo.

Introducción

La prevalencia de malnutrición en pacientes con cirrosis oscila entre un 20% y 60%.¹ La causa es multifactorial: existe una alteración en la reserva de glucógeno que conduce a un mayor catabolismo muscular, disgeusia por falta de minerales como zinc y magnesio -que generan menor palatabilidad e ingesta-, saciedad precoz secundaria a ascitis y disminución de la ingesta por alteración en la consciencia ante episodios de encefalopatía. Además, las recomendaciones dietéticas brindadas por los profesionales de la salud suelen ser restrictivas, por ejemplo, el control excesivo de sodio, u erróneas, como brindar dietas hipoproteicas. Estos factores contribuyen a disminuir la ingesta del paciente y favorecen aún más el desarrollo de malnutrición.²⁻⁶

La valoración del estado nutricional es compleja, ya que mediciones como el peso corporal o la circunferencia de la pantorrilla no son fidedignas debido a la ascitis. Parámetros bioquímicos como albúmina y prealbúmina pierden validez, mientras que la alteración de la conciencia asociada a encefalopatía dificulta la evaluación durante la estancia hospitalaria.^{3-5, 7, 8} Actualmente, se dispone de una herramienta específica para personas con hepatopatía crónica, el Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA). Dicho instrumento comprende la evaluación de tres parámetros: la estimación del índice de masa corporal a partir del peso seco, la circunferencia media muscular del brazo y la valoración de la ingesta alimentaria.^{3, 4, 8-12} Por su parte, las guías de práctica clínica señalan la importancia de valorar la sarcopenia en personas con cirrosis, ya que es considerada un factor independiente de mortalidad.¹³⁻¹⁵ Al respecto, la última actualización del consenso europeo focalizó sobre la función muscular como el mayor determinante del síndrome.^{2-4, 6, 12, 16-18}

Con respecto al pronóstico de la enfermedad, en varios estudios se establece una asociación entre la presencia de malnutrición y los estadios de la enfermedad más avanzados (Child-Pugh B/C). Sin embargo, está bien documentada la presencia de malnutrición incluso en pacientes con Child A, en los cuales es más difícil pesquisar el riesgo.^{3, 19} De igual manera, la bibliografía describe una asociación entre la presencia de malnutrición y un mayor

riesgo de complicaciones de la enfermedad.²⁰ Al respecto, Takao y col., mediante un análisis multivariado, sostienen que una baja fuerza de agarre está asociada, en forma independiente, a mayor riesgo de encefalopatía hepática (OR: 3,68; 95% CI, 1,93-7,03; $p < 0,001$), lo que coincide con los datos obtenidos por Augustu y col.^{21, 22}

Debido a que la malnutrición es una condición potencialmente modificable mediante una intervención nutricional, los pacientes con cirrosis deberían recibir una valoración nutricional exhaustiva que evalúe su presencia y severidad. Es claro que no existe una herramienta única capaz de valorar integralmente a un individuo con enfermedad hepática avanzada, por lo tanto, se resalta la importancia de combinar diferentes instrumentos, como así también la formación de profesionales capacitados a tal fin, para arribar a diagnósticos nutricionales más certeros. Por todo lo expuesto, los objetivos del presente trabajo son: describir el estado nutricional mediante la aplicación del RFH-GA; evaluar la fuerza muscular a través de dinamometría; describir la relación entre el estado nutricional, la fuerza muscular y la clasificación de Child-Pugh, y, por último, establecer la asociación entre dichas variables y las complicaciones de la enfermedad, en pacientes con cirrosis hepática internados en un Hospital de Gastroenterología.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo con datos de valoración nutricional de pacientes con diagnóstico de cirrosis según su historia clínica, mayores de 18 años, internados en la sala de clínica médica en el Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo, entre enero 2019 y marzo de 2020. Se excluyó a aquellos pacientes en los que no se completó la valoración nutricional, o quienes presentaron otras patologías concomitantes que influyeran en su estado nutricional, por ejemplo, neoplasias, paliativos o en fin de vida.

La información se recolectó en un formulario compuesto por variables agrupadas de la siguiente manera: género, edad, causa de cirrosis, pronóstico de la enfermedad según Child-Pugh (A, B, C); presencia de complicaciones de la enfermedad (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea); estado nutricional según RFH-GA, el cual se categorizó en bien nutrido, malnutrición moderada y severa; y fuerza de agarre, medida con el dinamómetro de CAMRY, modelo EH101, donde se registró el promedio de 3 mediciones con la mano dominante, siendo el punto de corte de normalidad $> 18\text{kg}$ para mujeres, y $> 26\text{ kg}$ para hombres.²³⁻²⁸

Los datos fueron recolectados en una hoja de cálculo,

utilizando el software Excel 2013. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el software STATA (Stata versión 14.0 Corp, College Station, TX, Estados Unidos). Las variables categóricas se informaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas como medianas y rangos intercuartílicos 25%-75% (RIC 25-75). La comparación de variables categóricas entre grupos se realizó mediante la prueba de la Chi2. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó un modelo de regresión logística para determinar si las complicaciones (EH, SAE y PBE) estaban asociadas con el estado nutricional y la fuerza de agarre, ajustando por edad y sexo.

Resultados

La muestra quedó conformada por datos de 129 pacientes (75,2% sexo masculino y 24,8% femenino), mediana de edad: 53 años (RIC 47-60). Las principales causas de cirrosis fueron el consumo de alcohol (56,6%), NASH (12,4%) y Hepatitis C (HVC) (9,3%). El pronóstico de la enfermedad según Child-Pugh fue: A (11,6%); B (50,4%); C (38%). (Tabla 1)

El estado nutricional según RFH GA fue: bien nutrido (58%), malnutrición moderada (38%) y severa (4%). La dinamometría fue normal en el 62,8% y baja en el 37,2%. La mediana de fuerza de agarre fue 26,3 kg (RIC 19,5-31,4) (Tabla 1), siendo significativamente menor en el sexo femenino ($p < 0,0001$) (Tabla 2).

En el Gráfico 1, se compara el estado nutricional con la escala Child-Pugh, observándose una tendencia de asociación ($p = 0,096$), con lo cual se recategorizó la variable estado nutricional, agrupándola en “bien nutrido” y “malnutrición”, esta última comprendiendo la moderada y severa. De esta manera, se observa una asociación significativa entre dichas variables ($p = 0,048$) (Gráfico 2).

En el Gráfico 3, se relaciona la fuerza de agarre (normal/Bajo) con la escala Child-Pugh, observándose igualmente una tendencia de asociación ($p = 0,086$). Por lo tanto, se agrupó la muestra en dos categorías “Child A” y “Child B/C”. Como resultado, se observó una asociación significativa entre variables ($p = 0,042$) (Gráfico 4).

En el Gráfico 5, se describe la asociación significativa entre el estado nutricional y la fuerza de agarre, esta última medida en forma categórica ($p < 0,001$). En la Tabla 3, se observa nuevamente la asociación significativa entre ambas variables, con la diferencia de que la dinamometría fue medida como variable numérica continua ($p = 0,0001$).

Con respecto a las complicaciones de la enfermedad,

Tabla 1. Caracterización de la muestra

n = 129	
Sexo (M) n (%)	97 (75,2)
Edad (Mediana) n RIC (25-75)	53 (47-60)
Causa de cirrosis n (%)	
Alcohol	73 (56,6)
NASH	16 (12,4)
HVC	12 (9,3)
Alcohol + otras (autoinmune, HVB, HVC)	12 (9,3)
Criptogénica	8 (6,2)
Autoinmune	6 (4,6)
HVB	2 (1,6)
Child-Pugh n (%)	
A	15 (11,6)
B	65 (50,4)
C	49 (38)
Valoración nutricional según RFH-GA n (%)	
Bien nutrido	75 (58)
Malnutrición moderada	49 (38)
Malnutrición severa	5 (4)
Fuerza de agarre	
Mediana	26,3 (19,5-31,4)
Normal n (%)	81 (62,8)
Baja n (%)	48 (37,2)
Complicaciones de la enfermedad n (%)	
SAE	93 (72,1)
PBE	44 (47,3)
HADV	36 (28)
EH	29 (22,5)

M: Masculino; RIC: Rango intercuartil; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; HVB: hepatitis por virus B; HVC: hepatitis por virus C.

Tabla 4.

	Encefalopatía hepática			
	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Edad	1,02 (0,98-1,07)	0,23	1,01 (0,97-1,06)	0,457
Sexo (M)	1,34 (0,5-3,67)	0,6	1,88 (0,62-5,66)	0,264
Fuerza de agarre baja	4,65 (1,3-11,21)	0,001	4,53 (1,66-12,41)	0,003
Estado nutricional*	2,41 (0,1-3,5)	0,04	1,19 (0,44-3,20)	0,732

*: Malnutrición, M: Sexo masculino.

Tabla 5.

	SAE			
	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Edad	1,01 (0,98-1,05)	0,481	1,02 (0,98-1,07)	0,340
Sexo (M)	3,85 (1,64-9,00)	0,002	3,71 (1,28-10,79)	0,005
Fuerza de agarre baja	1,26 (0,56-2,84)	0,571	0,55 (0,18-1,70)	0,300
Estado nutricional*	4,23 (1,68-10,62)	0,002	3,77 (1,15-12,32)	0,028
Child-Pugh B y C	58,54 (7,3-469,28)	0,000	54,20 (6,43-456,81)	0,000

*: Malnutrición, M: Sexo masculino.

el 72,1% de la muestra presentó síndrome ascítico- edematoso (SAE), de los cuales un 47,3% tuvo peritonitis bacteriana espontánea (PBE). El 28% presentó hemorragia digestiva variceal (HADV) y un 22,5%, encefalopatía hepática (EH) (Tabla 1). Por medio de un análisis multivariado, se observó que una baja fuerza de agarre se asocia significativamente con un mayor riesgo de EH (aOR: 4,53; $p = 0,003$), independientemente del sexo, la edad y el estado nutricional (Tabla 4). Al analizar SAE, se halló que, en el sexo masculino (aOR: 3,71; $p = 0,005$), la presencia de malnutrición (aOR: 3,77; $p = 0,028$) y el Child B/C (aOR: 54,20; $p < 0,001$) estaban asociados con un mayor riesgo de ascitis, independientemente de la edad y la dinamometría (Tabla 5).

Tabla 2. Mediana de fuerza de agarre según sexo

	Femenino	Masculino
Fuerza de agarre (kg) (RIC)	17,85 (12,8 - 22,45)	28,7 (24-34,2)
$p < 0,0001$		

Tabla 3. Comparación entre estado nutricional y fuerza de agarre

	Estado nutricional según RFH GA		
	Bien nutrido	Malnutrición moderada	Malnutrición severa
Fuerza de agarre en kg (RIC)	29,8 (21,8-35,4)	24 (17,3-26,5)	19,5 (14-26)
$p = 0,0001$			

Coincidentemente, se obtuvieron similares hallazgos respecto de la PBE, donde el sexo masculino (aOR: 3,63; $p = 0,021$) y la malnutrición (OR: 2,94; $p = 0,008$) se asociaron con mayor riesgo de presentar dicha complicación (Tabla 6). Cabe aclarar que, al realizar el análisis multivariado de PBE y EH, no se incluyó la escala Child-Pugh debido a que toda la submuestra de pacientes pertenecía a la categoría Child B/C.

Por otro lado, se realizó un subanálisis para establecer la relación entre el estado nutricional, la fuerza de agarre y la causa de cirrosis. Como se observa en la Tabla 7, el sexo masculino (aOR: 6,76; $p < 0,001$) y la malnutrición (aOR: 2,72; $p = 0,035$) se asociaron en forma significativa con la etiología alcohólica, independientemente de la edad y la fuerza de agarre.

Tabla 6.

	PBE			
	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Edad	1,03 (0,99-1,07)	0,089	1,04 (0,99-1,08)	0,068
Sexo (M)	3,63 (1,29-10,24)	0,015	3,66 (1,22-11,02)	0,021
Fuerza de agarre baja	0,95 (0,44-2,01)	0,886	0,53 (0,20-1,39)	0,200
Estado nutricional*	2,94 (1,38-6,24)	0,005	3,43 (1,39-8,48)	0,008

*: Malnutrición, M: Sexo masculino.

Tabla 7.

	Causa de cirrosis (alcohólica vs otras causas)			
	OR crudo (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Edad	0,97(0,94-1,00)	0,120	0,97 (0,93-1,00)	0,132
Sexo (M)	7,60 (2,97-19,47)	0,000	6,76 (2,56-17,88)	0,000
Fuerza de agarre bajo	0,75 (0,36-1,53)	0,427	0,64 (0,25-1,64)	0,355
Estado nutricional*	2,05 (0,99-4,24)	0,052	2,72 (1,07-6,93)	0,035

*: Malnutrición, M: Sexo masculino.

Gráfico 1. Estado nutricional según Child-Pugh

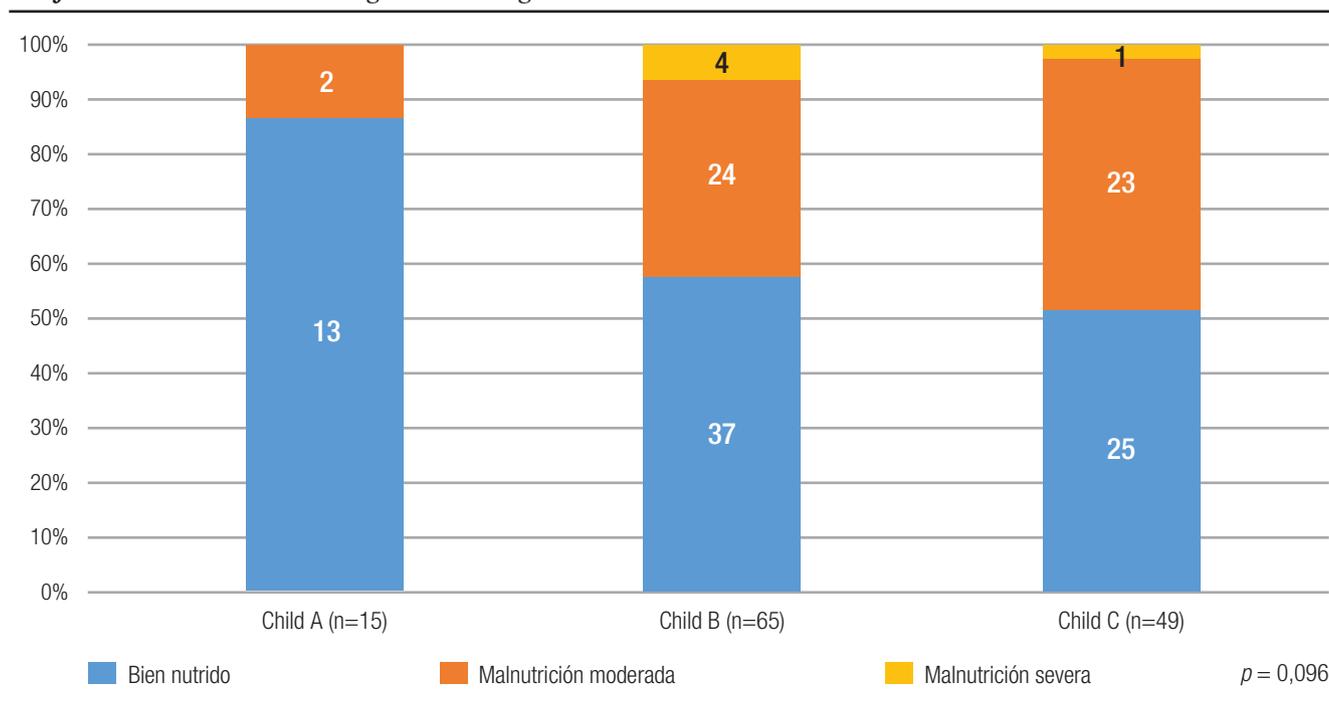


Gráfico 2. Estado nutricional agrupado según Child-Pugh

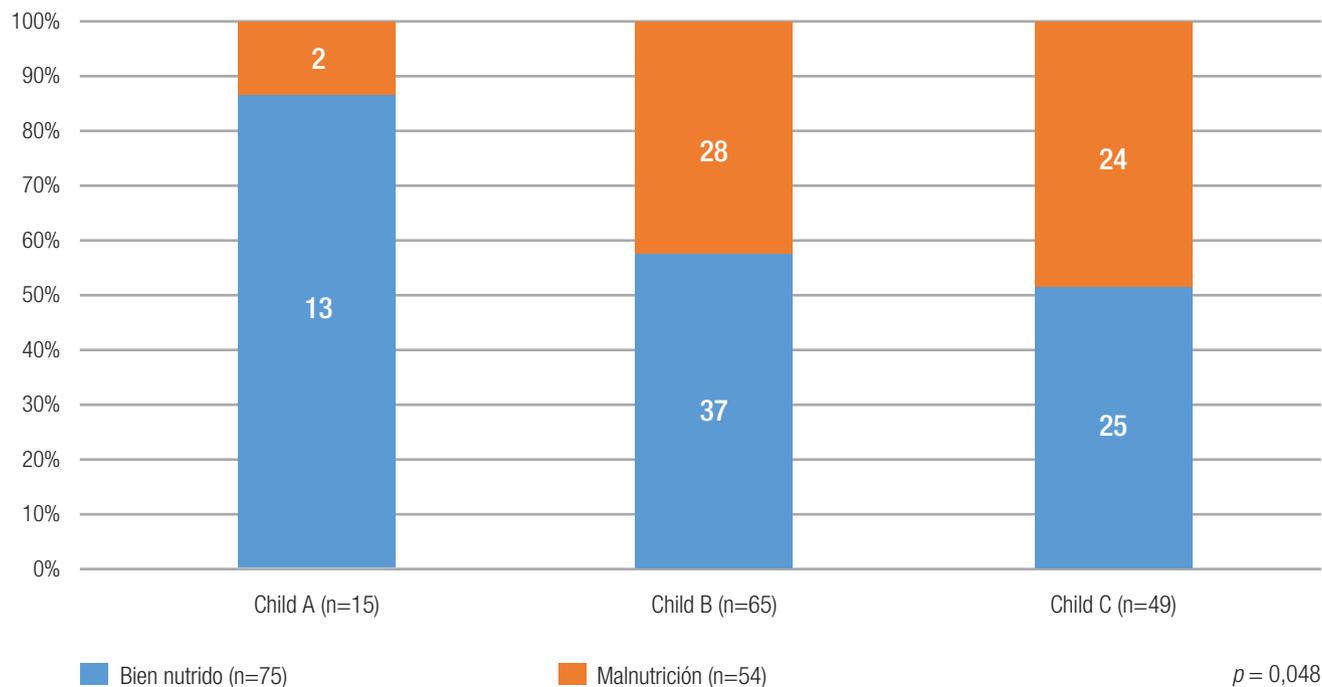


Gráfico 3. Fuerza de agarre según Child-Pugh

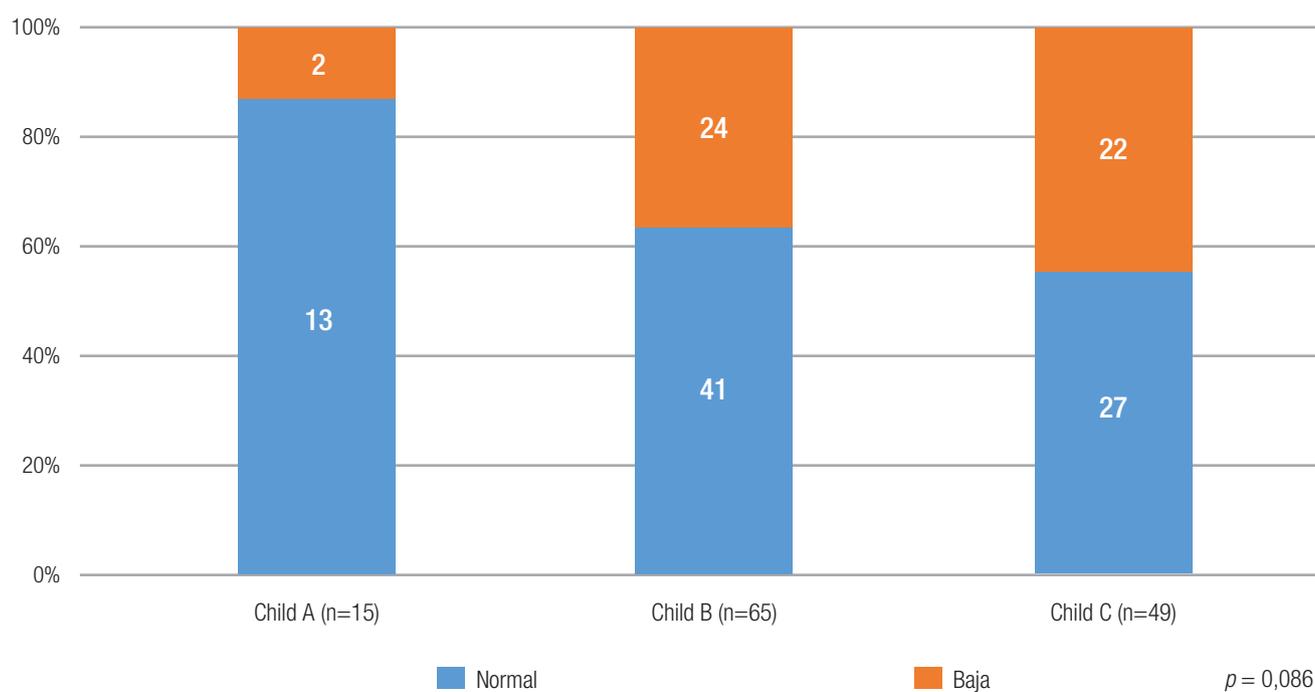
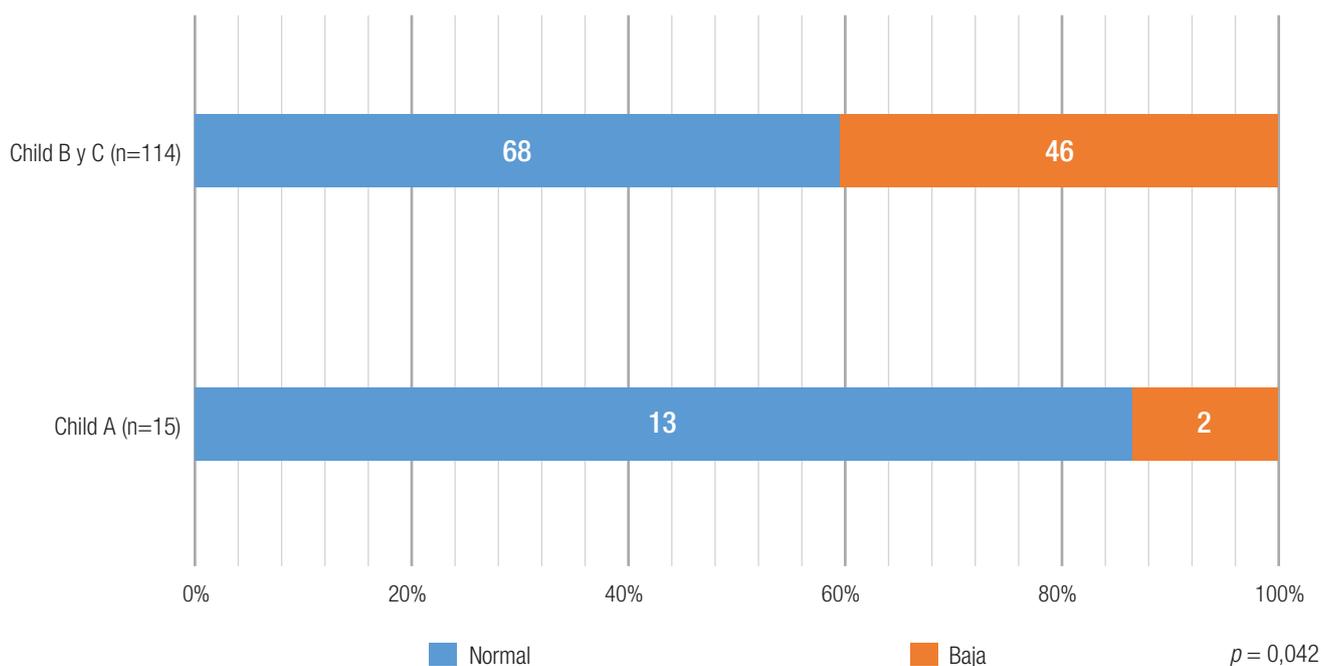
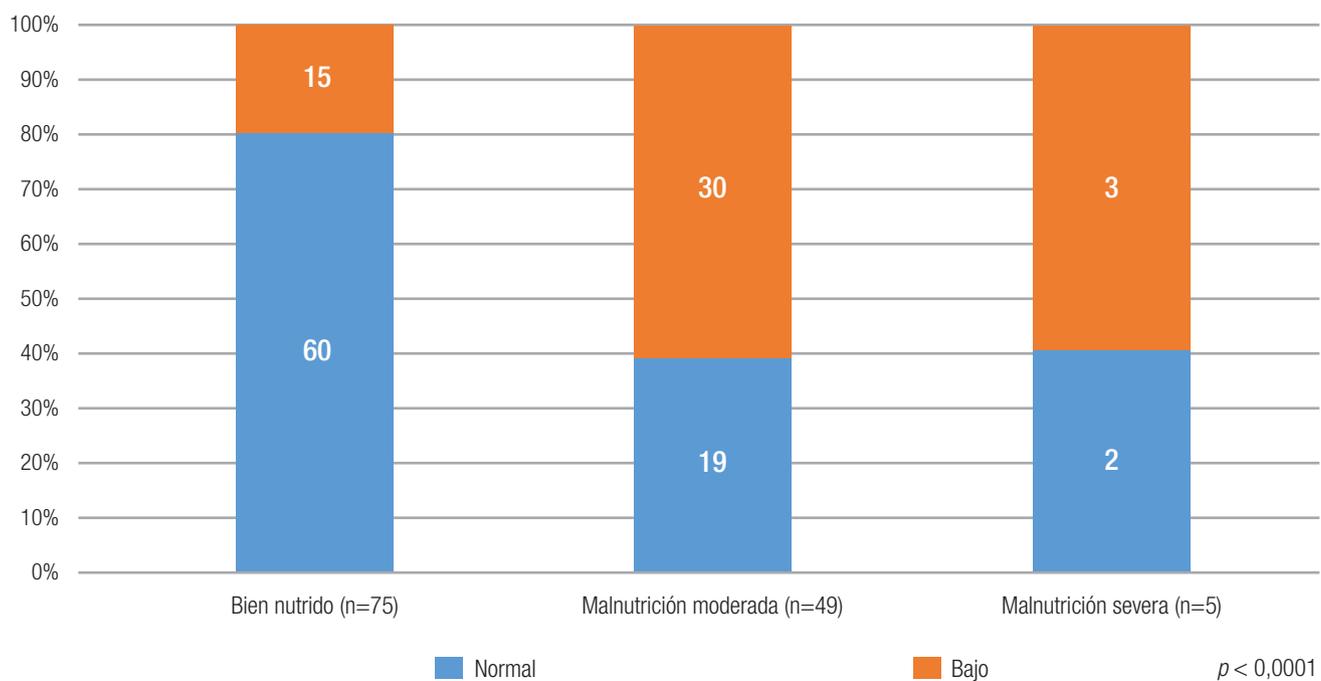


Gráfico 4. Fuerza de agarre según Child agrupado**Gráfico 5.** Comparación entre estado nutricional y fuerza de agarre

Discusión

En la actualidad, la bibliografía disponible sobre la valoración nutricional en cirrosis es limitada. Históricamente, la valoración global subjetiva (VGS) representaba el patrón oro de evaluación nutricional, hasta que, en las

últimas guías de práctica clínica, se recomendó la aplicación del RFH-GA, por ser una herramienta específica para hepatopatía crónica, mientras que la VGS presentaba una baja correlación con otras mediciones objetivas de evaluación nutricional y subvaloraba la pérdida mus-

cular en esta población.^{3, 29-31} Al respecto, Gottschall halló una prevalencia de malnutrición del 84% con el RFH- GA (n = 56), mientras que Gunsar describió, con el mismo instrumento, 57,2% (n = 222).^{12, 32} En el presente trabajo, la prevalencia de malnutrición es del 42%, no hallándose antecedentes estadísticos en la población argentina.

Con respecto a la fuerza de agarre, el valor de la mediana es 26,3 kg. Este hallazgo es similar al descrito en la bibliografía, donde Kumari hace referencia a una media de 25,7 kg (+/- 5,9 kg), mientras que la de Hanai es de 24 kg, representando una fuerza muscular baja en el 40% de su muestra.^{24, 25} Dicho porcentaje fue similar al hallado en el presente estudio, que fue de 37,2%. Según el consenso europeo, la depleción en la fuerza muscular es considerada "sarcopenia probable", lo cual, en pacientes con cirrosis, se utiliza para estratificar a quienes presentan un elevado riesgo de resultados clínicos adversos y progresión de enfermedad.^{18, 33}

Hasta la fecha, no se dispone a nivel nacional de cifras sobre malnutrición ni medición de fuerza muscular en población con cirrosis, con lo cual, el presente estudio contribuye a un diagnóstico de situación local. Como limitación, se menciona la subjetividad de la herramienta utilizada para la evaluación nutricional (RFH- GA). Si bien esta es específica para pacientes con cirrosis hepática, presenta la variabilidad tanto de la medición antropométrica como en la estimación del peso seco y evaluación de ingesta del paciente. En el presente estudio, hubo una asociación significativa entre el RFH-GA y la medición de fuerza de agarre. Esta última es una herramienta objetiva, por lo tanto, se infiere que más allá de la subjetividad del RFH-GA, habría que centrarse en la experiencia de quien aplica dicho instrumento. Al respecto, las guías de práctica clínica hacen hincapié en la formación de profesionales idóneos en el abordaje del paciente con hepatopatía crónica, para mejorar la certeza del diagnóstico nutricional.

Otra limitante del trabajo fue el tipo de dinamómetro, ya que se recomienda el uso del modelo Jamar y en el presente estudio se utilizó el Camry. Por último, se menciona la falta de estándares de referencia nacionales sobre el punto de corte para categorizar la fuerza de agarre. Se utilizaron los recomendados por la Sociedad de Hepatología Japonesa, con la desventaja de ser una población de etnia distinta, con una mayor prevalencia de cirrosis por HVC, a diferencia de la nuestra, que se relaciona con el consumo de alcohol. Según la literatura, el alcohol tendría una mayor influencia en la fisiopatología de pérdida de fuerza muscular; sin embargo, en el presente estudio no se halló una asociación entre la baja dinamometría y la

etiología alcohólica ($p = 0,35$) (Tabla 7). A pesar de dicha limitante, se destaca la similitud en kg de fuerza hallado 26,3 (19,5-31,4) en relación con la bibliografía internacional disponible.^{28, 33}

Como se observa en los Gráficos 1 y 3, al asociar las variables "estado nutricional" y "fuerza de agarre" con la escala Child-Pugh, existe una tendencia en aquellos pacientes con malnutrición moderada/severa y baja dinamometría a un peor pronóstico según Child ($p = 0,096$ y $p = 0,086$, respectivamente). Al respecto, Gunsar y col. observaron una asociación significativa entre el Child y la valoración nutricional, en una muestra de 222 pacientes, en donde la malnutrición moderada/severa estaba asociada con una mayor gravedad de la enfermedad (Child B/C).³² Por lo tanto, se decidió reagrupar las variables (Gráfico 2) en "bien nutrido" y "malnutrición" (esta última comprendiendo la moderada y la severa), hallándose, de esta manera, una asociación significativa ($p = 0,048$). Con respecto a la fuerza de agarre y Child, si bien se utilizaron puntos de corte diferentes, Sharma y col. encontraron, en una muestra de 352 pacientes, que aquellos con Child B/C presentaron una fuerza de agarre significativamente menor.³⁴ Por lo tanto, al observar dicha tendencia en la muestra, se dicotomizaron las categorías de Child en "A" versus "B/C". Como resultado, se halló una asociación significativa entre variables. Es esperable que aquellos pacientes con mayor severidad de la enfermedad (Child C) padezcan malnutrición y sarcopenia. Los autores del presente manuscrito creemos que los esfuerzos deberían centrarse en identificar a los pacientes malnutridos con Child A y B, ya que es más difícil pesquisar el riesgo en estos estadios, siendo los escenarios de mayor importancia para el diagnóstico precoz de malnutrición y el inicio de un tratamiento nutricional temprano.

El hallazgo valioso del presente estudio fue la asociación entre un peor estado nutricional y la sarcopenia probable. Hanai y col. describieron que aquellos pacientes con malnutrición moderada/severa presentaban una media de dinamometría de 22 kg y 20 kg respectivamente, siendo significativamente menor a la media hallada en pacientes normonutridos (26 kg) ($p = 0,007$). En dicho estudio, mediante un análisis multivariado (n = 240), estos autores sostuvieron que el RFH-GA era un predictor significativo de sarcopenia (OR = 2,47; IC 95% 1,15 - 5,33) y estaba asociado de manera independiente con una mayor mortalidad en población con cirrosis (HR = 1,51; IC 95% 1,02 - 2,23).²⁴ Sin embargo, las últimas guías europeas nutricionales específicas para hepatopatía crónica no realizan mención al respecto.^{3, 4} La asociación encontrada podría deberse a que el RFH-GA comprende la medición de la circunferencia media muscular del brazo

(CMMB), la cual presenta una buena correlación con la masa muscular.³ Este hallazgo representaría un gran aporte en la práctica clínica, ya que es bien conocido el valor pronóstico negativo asociado con la presencia de sarcopenia. Sin embargo, una limitante para su medición rutinaria es la necesidad de realizar estudios de difícil acceso (tomografía o resonancia que dispongan de un software específico), lo que limita su viabilidad en la práctica clínica. Si bien la dinamometría mide un solo componente de la sarcopenia, la fuerza, en la actualización del consenso EWSPG tuvo una mayor relevancia su medición, debido a que es un predictor de “sarcopenia probable”.¹⁸ Más allá de la ventaja en la simplicidad de efectuar su medición, está descrito que la alteración en la funcionalidad muscular sucede en forma previa a la depleción anatómica, lo cual es un beneficio para poder pesquisar el deterioro y rápidamente implementar un tratamiento nutricional de reversión. Cabe aclarar que, si bien no es el estándar de oro, podría haberse evaluado la masa muscular mediante la CMMB, y de esa forma obtener un diagnóstico de sarcopenia. De hecho, en nuestra rutina hospitalaria sí utilizamos la CMMB para medir la masa muscular. Debido a que el presente trabajo tuvo como objetivo comparar la asociación entre dos herramientas diferentes, el RFH-GA y la dinamometría, se decidió no diagnosticar sarcopenia mediante CMMB y baja fuerza de agarre. Al incluir la CMMB como componente de sarcopenia, podría interferir en su asociación con el RFH-GA, ya que esta última también incluye la medición de la CMMB.

Por su parte, la fuerza muscular es considerada un predictor de mayor incidencia de complicaciones de la enfermedad, principalmente ascitis, PBE y EH.³⁴ En el presente trabajo, una fuerza de agarre baja se asoció significativamente con un mayor riesgo de presentar EH (aOR: 4,53; $p = 0,003$), independientemente del sexo, la edad y el estado nutricional. Este hallazgo coincide con lo ampliamente descrito en la literatura. En cirrosis, es bien conocido el efecto de la hiperamonemia como desencadenante de EH, debido a que la eliminación de amoníaco vía síntesis de urea se encuentra disminuida. En este escenario, el tejido muscular ocuparía un rol central, por contribuir a la eliminación de amoníaco mediante la síntesis de glutamina. Aunque esta ruta metabólica no da por resultado final la eliminación de amonio, se ha propuesto que la sarcopenia podría tener implicancias relevantes en favorecer la hiperamonemia. Además, el catabolismo proteico muscular generaría mayor glutamina al medio, la cual es drenada a intestino y riñón, contribuyendo aún más al aumento de disponibilidad de amoníaco corporal.^{35, 36} En nuestra experiencia, es una limitante la medición de la fuerza muscular, debido a que las alteracio-

nes cognitivas y motoras características de la EH podrían afectar el resultado de la medición. En el presente estudio, la dinamometría fue efectuada cuando el paciente había resuelto el evento agudo de EH.

Con respecto a la HDA, no se analizó dicha complicación ya que la muestra se encontraba sesgada. En el nosocomio donde se llevó a cabo el estudio, la mortalidad asociada a HDA es elevada. Debido a que los pacientes con sangrado variceal requieren cuidados intensivos, es esperable un alto porcentaje de mortalidad en esta sala. Este dato no es menor, ya que el estudio excluye a los pacientes internados en terapia intensiva. Por este motivo, se decidió evitar las asociaciones al respecto y, en un próximo estudio, incluir a aquellos pacientes internados en salas críticas, para acceder a una muestra representativa.

Por último, se halló una asociación entre SAE y el estado nutricional. Creemos que este hallazgo es esperable, ya que dicha complicación forma parte de la fisiopatología de la malnutrición en cirrosis. Por un lado, el exceso de líquido abdominal genera saciedad precoz y malestar posprandial, lo cual interfiere en la ingesta oral y favorece el déficit calórico proteico. Sin embargo, su tratamiento, que implica paracentesis evacuadora, provocaría pérdidas importantes de nutrientes junto con la remoción del líquido ascítico, contribuyendo aún más a la deuda calórica.³⁷ Con respecto al sexo masculino, no solo el desarrollo de SAE y PBE está asociado a este, sino también la etiología alcohólica. Como se observa en la Tabla 7, la causa alcohólica también se asoció con mayor riesgo de malnutrición. Esto coincide con lo observado en la práctica clínica, donde los pacientes con cirrosis por alcohol, mayormente hombres, presentan un estilo de vida caracterizado por la falta de contención familiar, un bajo nivel socioeconómico y el difícil acceso a una alimentación saludable, sumado al bajo valor nutricional de su dieta, al reemplazar alimentos de calidad nutritiva por bebidas alcohólicas carentes de nutrientes.

Conclusión

Los autores creemos conveniente combinar ambas herramientas, el RFH-GA y la dinamometría, para identificar a aquellos pacientes con malnutrición y sarcopenia probable. La evaluación nutricional en cirrosis desempeña un papel trascendental en el enfoque terapéutico de la enfermedad hepática crónica, debido a su influencia en el pronóstico y en la respuesta al trasplante hepático. Llevar a cabo una valoración nutricional completa y adecuada en esta población puede ser una tarea compleja, por lo que se recomienda un abordaje nutricional exhaustivo y personalizado.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, los gráficos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo

los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Veissetes D, González A. Evaluación nutricional de pacientes con cirrosis hepática hospitalizados y el impacto en el pronóstico de la enfermedad: estudio de corte transversal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022; 52(3):367-377. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.235>

Referencias

- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):64-77.
- Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality: Malnutrition in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1507-13.
- Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):172-93.
- Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*. 2020;39(12):3533-62.
- Vildózola Gonzales H. Etiología y mecanismos de desnutrición en el paciente cirrótico. *An Fac med*. 2020. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/18404>
- Martin E, Stotts M. Nutrition Considerations in the Cirrhotic Patient. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY, SERIES #204* Carol Rees Parrish, MS, RDN, Series Editor. 2020;14-9.
- Wishart E, Taylor L, Lam L, Marr KJ, Stapleton M, Fitzgerald Q, et al. A179 exploring relationships between handgrip strength, mid-upper arm circumference, subjective global assessment and adverse clinical outcomes in cirrhosis: a prospective cohort study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2019;2(Supplement_2):352-3.
- Boulhosa RSB, Lourenço RP, Côrtes DM, Oliveira LPM, Lyra AC, Jesus RP. Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional screening tools. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(6):862-8.
- Sasidharan M, Nistala S, Narendhran RT, Muruges M, Bhatia SJ, Rathi PM. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Trop Gastroenterol*. 2012;33(4):257-64.
- Arora S, Mattina C, Catherine M, O'Sullivan N, McGeeney L, Nina C, et al. PMO-040 The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease: Abstract PMO-040 Figure 1. *Gut*. julio de 2012;61(Suppl 2):A90.1-A90.
- Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1735-43.
- Andreatta Gottschall CB, Feijó Nunes F, Deutrich Aydos ME, Bragança AC, Felix DR, Iraci Rabito E, et al. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Rev Chil Nutr*. 2012;39(4):152-8.
- Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(10):1473-1480.e3.
- Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(2):166-173.e1.
- Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *Journal of Hepatology*. 2014;60(6):1151-7.
- Sinclair M, Chapman B, Hoermann R, Angus PW, Testro A, Scodellaro T, et al. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men with Cirrhosis. *Liver Transpl*. 2019;25(10):1480-7.
- Chapman B, Goh SK, Parker F, Romero S, Sinclair M, Gow P, et al. Malnutrition and low muscle strength are independent predictors of clinical outcomes and healthcare costs after liver transplant. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022;48:210-9.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16-31.
- Patricia M. Vieira DADS y LCMO -. Evaluación nutricional en cirrosis hepática; los parámetros clínicos. *Nutrición hospitalaria*. 2013;(5):1615-21.
- Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;23(11):982-9.

21. Takao Miwa MD. Handgrip strength stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2021.
22. Augusti L, Franzoni LC, Santos LAA, Lima TB, Ietsugu MV, Koga KH, *et al.* Lower values of handgrip strength and adductor pollicis muscle thickness are associated with hepatic encephalopathy manifestations in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*. 2016;31(4):909-15.
23. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child-Pugh Score In Liver Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
24. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, *et al.* Nutritional assessment tool for predicting sarcopenia in chronic liver disease. *JCSM Rapid Communications*. 2021;4(2):150-8.
25. De A, Kumari S, Kaur A, Singh A, Kalra N, Singh V. Hand-grip strength as a screening tool for sarcopenia in males with decompensated cirrhosis. *Indian J Gastroenterol*. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12664-022-01255-2>
26. Bishop C, Bowen P. Norms for nutritional assessment of american adults by upper arm anthropometry. 1981.
27. Frischno A. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*; 1981.
28. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*. 2020;12(1):186.
29. Moctezuma-Velazquez C, Ebadi M, Bhanji RA, Stirnimann G, Tandon P, Montano-Loza AJ. Limited performance of subjective global assessment compared to computed tomography-determined sarcopenia in predicting adverse clinical outcomes in patients with cirrhosis. *Clinical Nutrition*. 2019;38(6):2696-703.
30. Topan MM, Sporea I, Dănilă M, Popescu A, Ghiuchici AM, Lupușoru R, *et al.* Comparison of Different Nutritional Assessment Tools in Detecting Malnutrition and Sarcopenia among Cirrhotic Patients. *Diagnostics*. 2022;12(4):893.
31. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, *et al.* Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score: Malnutrition and post-liver transplant morbidity. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(1):113-21.
32. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, *et al.* Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(4):563-72.
33. Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, *et al.* Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatol Res*. 2019;49(12):1414-26.
34. Sharma P, Rauf A, Matin A, Agarwal R, Tyagi P, Arora A. Handgrip Strength as an Important Bed Side Tool to Assess Malnutrition in Patient with Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017;7(1):16-22.
35. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;9(1):125-30.
36. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, *et al.* Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):281-4.
37. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *WJH*. 2020;12(11):883-96.

Jóvenes con megacolon crónico: características epidemiológicas, clínicas y manométricas

Daniela Milito¹  · Juan Pablo Stefanolo²  · Irina Riccobene¹  · Agostina Pascual Russo¹ 
Marina Furia¹  · Vanina Forestier¹  · María Paz Lacuadra¹  · Miguel Lumi³  · Horacio Vázquez¹  · Lucila Facio¹ 

¹ Grupo de trabajo Motilidad digestiva, Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo.

² Sección Intestino Delgado, Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo

³ Sección Proctología, Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):378-384

Recibido: 09/02/2022 / Aceptado: 11/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.177>

Resumen

Introducción. El megacolon crónico se manifiesta clínicamente como un trastorno de la motilidad que produce en la gran mayoría de los casos, estreñimiento, de difícil manejo. Según su etiología puede ser congénito, adquirido o idiopático. **Objetivo.** Describir las características epidemiológicas, clínicas y manométricas en una población menor de 40 años con megacolon crónico y estreñimiento crónica. **Material y métodos.** Estudio descriptivo de corte transversal. Fueron incluidos 23 pacientes atendidos en el Hospital de Gastroenterología “Dr. Bonorino Udaondo” desde marzo de 2019 hasta marzo de 2021. El diagnóstico de megacolon crónico fue establecido por colon por enema y el de estreñimiento crónica por los criterios de Roma IV. Se recolectaron datos epidemiológicos y clínicos. Los resultados funcionales ano-

rectales fueron obtenidos a través de una manometría convencional. En todos los casos se indicó tratamiento médico para el estreñimiento. **Resultados.** Trece mujeres, mediana de la edad: 21 años (19-30), edad al diagnóstico: 16 años (13-19). Siete pacientes (30,4%) fueron operados. Causas: 14/23 idiopático (60,9%), 6/23 probable enfermedad de Hirschsprung (dos confirmados con biopsia) (26,1%) y secundaria 3/23 (13%). Extensión: 6/21 megasigma (28,6%), 5/21 megarrecto (23,8%) y 10/21 generalizado (47,6%). Los datos manométricos permitieron identificar prevalencia de disinergia del piso pelviano (14/22 pacientes; 60,9%) y de hiposensorialidad rectal (13/22; 56,5%). En cinco pacientes (21,7%) el reflejo rectoanal inhibitorio fue negativo. Complicaciones: vólvulo, 7/23 pacientes (30,4%) y fecaloma 12/23 (52,2%). Tratamiento: polietilenglicol 14/23 (66,7%), linaclotide 5/23 (23,8%), prucalopride 13/23 (61,9%), enemas de Murphy 7/23 (31,8%) y 18/23 (81,8%) tratamientos combinados. El riesgo de presentar un fecaloma fue mayor en el megarrecto que en el megacolon (5/5 vs 3/10 respectivamente, $p < 0,03$). La hiposensorialidad y la disinergia no se asociaron al riesgo de fecaloma ($p=NS$). Al momento de este estudio, sólo una paciente será operada por no responder al tratamiento médico. **Conclusiones.** Todos los pacientes presentan al menos alguna alteración en la manometría. Más de la mitad de los pacientes presentaron al menos un fecaloma. El tratamiento médico en pacientes jóvenes sería eficaz.

Correspondencia: Daniela Milito
Correo electrónico: danielayrt@hotmail.com

Palabras claves. Megacolon, idiopático, jóvenes.

Chronic Megacolon in Young Patients: Epidemiological, Clinical, and Manometric Characteristics

Summary

Introduction. Chronic megacolon manifests clinically as a motility disorder. In the vast majority of cases it causes constipation that is hard to treat. Based on its etiology, it can be congenital, acquired or idiopathic. **Objective.** To describe the epidemiological, clinical and manometric characteristics in a population under 40 years old with chronic megacolon and chronic constipation. **Materials and methods.** Descriptive cross-sectional study. 23 patients treated at Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo from March 2019 to March 2021 were enrolled in the study. The diagnosis of chronic megacolon was made by barium enema, and the diagnosis of chronic constipation was based on Rome IV criteria. Epidemiological and clinical data were collected. Anorectal functional outcomes were obtained by conventional manometry. In all cases, medical treatment for constipation was indicated. **Results.** Thirteen female patients, median age: 21 (19-30); age at diagnosis: 16 (13-19). 7 patients (30.4%) had surgery. Causes: 14/23 idiopathic (60.9%), 6/23 probable Hirschsprung disease (2 patients with diagnosis confirmed by biopsy) (26.1%), and 3/23 secondary (13%). Extent: 6/21 megasigmoid (28.6%), 5/21 megarectum (23.8%), and 10/21 generalized (47.6%). Manometric data allowed to identify a prevalence of pelvic floor dyssynergia (14/22 patients; 64%), and rectal hyposensitivity (13/22 patients; 59%). Five patients (21.7%) showed no rectoanal inhibitory reflex. Complications: volvulus, 7/23 patients (30.4%), and fecaloma, 12/23 patients (52.2%). Treatment: 14/23 polyethylene glycol (66.7%), 5/23 linaclotide (23.8%), 13/23 prucalopride (61.9%), 7/23 Murphy drips (31.8%), and 18/23 combined treatments (81.8%). The risk of fecaloma was higher in patients with megarectum than in patients with megacolon (5/5 vs. 3/10) respectively [$p < 0.03$]. Hyposensitivity and dyssynergia were not associated with risk of fecaloma ($p=NS$). At the time of this study, only one patient will undergo surgery because she is not responding to medical treatment. **Conclusions.** All patients showed at least one abnormal result in the manometry. More than half of the patients showed at least one fecaloma. Medical treatment in young patients would be effective.

Keywords. Megacolon, idiopathic, young patients.

Abreviaturas

EH: Enfermedad de Hirschsprung.

RRAI: Reflejo rectoanal inhibitorio.

Introducción

El megacolon es una patología de prevalencia desconocida en nuestro país que afecta tanto a niños como a adultos, y altera la calidad de vida de los pacientes que la padecen. La complejidad de su diagnóstico y su tratamiento genera un gran desafío para la práctica médica. Se define como la dilatación anormal del colon. Su diagnóstico se basa en que la medición radiológica del segmento colónico comprometido es superior a la normal: el diámetro debe ser mayor a 6,5 cm en la región rectosigmoidea o colon descendente, a 8 cm en el colon ascendente y a 12 cm en el ciego.¹

Según la etiología, el megacolon puede ser congénito, adquirido o idiopático. El megacolon congénito o enfermedad de Hirschsprung (EH) afecta a 1 de cada 5000 nacidos vivos; es más frecuente en hombres (relación 4:1.2-3 La mayoría de los casos se diagnostican en la etapa neonatal. Se caracterizan por la ausencia de las células ganglionares neuronales y de las fibras nerviosas de los plexos mientérico y submucoso en un segmento del intestino que siempre incluye al recto, debido a una falla en el desarrollo del sistema nervioso entérico durante el período fetal.³

Las características clínicas de la EH se deben a la pérdida de la actividad motora peristáltica del colon junto con la ausencia de relajación del esfínter anal interno, que se manifiesta en la manometría anorrectal por la ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio (RRAI). Esto resulta en una obstrucción funcional que genera la dilatación del intestino proximal sano.⁴

La hipoganglionosis y la ganglioneuromatosis intestinales son causas menos frecuentes de megacolon congénito y se deben a desórdenes del sistema nervioso entérico.¹

La causa más frecuente de megacolon adquirido en nuestro país es la enfermedad de Chagas, que causa la reducción en la cantidad de las células intersticiales de Cajal y de los nervios entéricos. El responsable de estas reducciones es el *Tripanosoma cruzi*. Nuestro país carece de registros de la prevalencia de megacolon chagásico y, de acuerdo a la bibliografía vigente, es una entidad poco prevalente en nuestro medio.⁵

El megacolon idiopático debe sospecharse en pacientes con estreñimiento crónico resistente al tratamiento médico asociado a dilatación colónica en ausencia de otras causas. Afecta a ambos sexos por igual y se manifiesta durante la adolescencia o la adultez. Pese a los avances científicos en su investigación, la causa y la fisiopatología siguen siendo desconocidas. Podría desarrollarse debido a anomalías en los plexos nerviosos entéricos, los nervios extrínsecos o el muscu-

lo liso intestinal con la consecuente dilatación y trastornos de la motilidad intestinal.⁶⁻⁷

El objetivo del tratamiento médico del megacolon es mejorar el estreñimiento. Cuando falla el tratamiento médico la cirugía es el tratamiento de elección y se indica en casos de fecalomas a repetición o vólvulos. El tratamiento quirúrgico ideal tiene como fin la resección de los segmentos aganglionares y la preservación del tránsito. La operación de Duhamel y sus modificaciones, y la sigmoidectomía, son las técnicas quirúrgicas con las que se han obtenido mejores resultados desde el punto de vista manométrico y funcional, y un número menor de recidivas.⁸⁻⁹

Las publicaciones nacionales e internacionales sobre megacolon son escasas; más aún en poblaciones jóvenes. Por este motivo, el objetivo de esta investigación es analizar las características epidemiológicas, clínicas y manométricas de una población menor de 40 años de edad con megacolon, con el fin de ampliar nuestros conocimientos sobre el manejo de los pacientes con esta patología no tan frecuente, pero de suma importancia ya que el síntoma principal es uno de los más comunes de la práctica gastroenterológica: el estreñimiento crónico.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y observacional de una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos en el Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo desde marzo de 2019 hasta marzo de 2021. Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaron síntomas de estreñimiento crónico. El diagnóstico de megacolon se hizo usando colon por enema realizado por el Servicio de imágenes de nuestro hospital. El diagnóstico de estreñimiento crónico se basó en los criterios de Roma IV.¹⁰ Los resultados funcionales anorrectales fueron obtenidos a través de una manometría anorrectal con técnica de perfusión. El equipo utilizado se denomina C8; está constituido por una bomba de infusión con perfusión hidroneumocapilar continua a una velocidad de 0,2 ml/min, una sonda de polivinilo de 4 sensores orientados radialmente (estándar anorrectal-4 channel R4B-3-0-0-0), un sistema de registro de presiones y un *software* que permite registrar y analizar los datos obtenidos. Se evaluaron los siguientes parámetros: presión de reposo, presión durante la contracción voluntaria, reflejo tusígeno, maniobra de pujo, reflejo rectoanal inhibitorio, sensorialidad rectal y test de expulsión del balón. Asimismo, se realizó la técnica de retiro lento para obtener las presiones del canal anal (técnica móvil o de *pull-through*).

Se recolectaron datos demográficos, clínicos y de la

función anorrectal medidos por manometría anorrectal. Los estudios radiológicos se evaluaron junto con el Servicio de imágenes para confirmar el diagnóstico de megacolon. Se interrogó sobre: tratamientos recibidos y antecedentes de complicaciones asociadas al megacolon (fecalomas, vólvulos).

Todos los pacientes habían recibido tratamiento médico para los síntomas de estreñimiento.

Análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una hoja de cálculo del software Excel 2013. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software STATA (Stata versión 14.0 Corp, College Station, TX, Estados Unidos). Las variables categóricas se informaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas mediana y rangos intercuartílicos 25% - 75% (RIQ 25-75). Las comparaciones de variables categóricas entre grupos se realizó mediante la prueba de la Chi2. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Fueron incluidos 23 pacientes menores de 40 años de edad, de los cuales, 13 (56,5%) fueron mujeres. La mediana de edad fue 21 años (19-30). La edad al momento del diagnóstico de megacolon crónico fue 16 años (13-19). Todos los pacientes incluidos presentaron estreñimiento crónico según los criterios de Roma IV.

Entre las causas del megacolon, observamos que 14/23 pacientes fueron de origen idiopático (60,9%) y 6/23 (26,1%) pacientes por probable enfermedad de Hirschsprung. El término «probable» lo utilizamos ya que solo dos de ellos fueron confirmados mediante un estudio histopatológico. El megacolon fue de causa secundaria en 3/23 pacientes (13%). Entre estas causas se encontraron la enfermedad de Chagas, una enfermedad neurológica rara con megacolon como patología asociada denominada enfermedad de Laurence-Moon-Biedl y un trastorno neurológico severo.

En cuanto a la extensión del megacolon, 6/21 pacientes (28,6%) presentaron megasigma, 5/21 pacientes (23,8%) presentaron megarrecto y 10/21 pacientes (47,6%) presentaron un megacolon generalizado. En dos pacientes no se logró realizar el colon por enema debido a diferentes cuestiones (Síndrome de Down y un trastorno neurológico severo desde la infancia) pero el diagnóstico de megacolon en estos casos fue confirmado por anatomía patológica postcirugía.

De acuerdo a los datos manométricos identificamos una alta prevalencia de disineria del piso pelviano (14/22 pacientes; 64%) y de hiposensorialidad rectal

(13/22; 59%). Cinco pacientes (22,7%) presentaron el reflejo rectoanal inhibitorio negativo. No se pudo realizar la manometría en el paciente con síndrome de Down.

Al interrogar sobre antecedentes de complicaciones asociadas al megacolon, 7/23 (30,4%) pacientes presentaron un vólvulo (a 5 pacientes le realizaron sigmoidectomía) y 12/23 (52,2%) presentaron al menos un fecaloma antes de ingresar al estudio. Siete pacientes (30,4%) en total fueron operados por antecedente de complicaciones.

Con respecto a los tratamientos recibidos, 14/23 pacientes (66,7%) fueron tratados con polietilenglicol, 5/23 pacientes (23,8%) con linaclotide, 13/23 pacientes (61,9%) con prucalopride; 7/23 pacientes (31,8%) requirieron enemas de Murphy y 18/23 pacientes (81,8%) recibieron tratamientos combinados de dos drogas o más.

El uso de enemas y la necesidad de 2 tratamientos o más fue más frecuente en el sexo femenino (6/13 pacientes (50%) versus. 1/10 pacientes (10%), $p = 0,045$; 10/13 pacientes (83,3%) versus 3/10 pacientes (30%), $p = 0,01$, respectivamente).

Por último, observamos que el megarrecto se asoció al riesgo de presentar un fecaloma comparado con megacolon generalizado (5/5 pacientes versus 3/10 pacientes respectivamente, $p < 0,03$). La hiposensorialidad y la disinergia no se asociaron al riesgo de fecaloma ($p = 0,5$).

Al momento de este estudio, solo una paciente debió ser operada por no responder al tratamiento médico y continuar con estreñimiento severo. Un paciente con estoma falleció por una complicación (peritonitis).

Todos estos datos se resumen en Tabla 1.

Tabla 1.

	n=23	F	M	p
Sexo (F/M)	13/10	13	10	$p=NS$
Edad (Mediana (RIC 25-75))	21 (19-30)	21 (20-30)	20 (17-31)	$p=NS$
Edad al DX de megacolon	16 (13-19)	16 (0-18)	16 (13-25)	$p=NS$
CX relacionadas a patología base	7 (30,43%)	4 (57,14%)	3 (42,86%)	$p=NS$
RAI +/-	17 (73,91)/6 (26,09)	9 (69,23%)	8 (80%)	$p=NS$
Etiología megacolon				
Hirschprung	6 (26,09 %)	4 (30,77%)	2 (20%)	$p=NS$
Chagas	1 (4,35%)	1 (7,69%)	0	$p=NS$
Idiopático	14 (60,87%)	7 (53,85%)	7 (70%)	$p=NS$
Neurológico	1 (4,35%)	0	1 (10%)	$p=NS$
Síndrome Laurence Moon Biedl	1 (4,35%)	1 (7,69%)	0	$p=NS$
Evaluar porcentajes en base a manometrías y test de expulsión del balón realizados				
Relaja	8 (34,78%)	4 (30,77%)	4 (40%)	$p=NS$
Disinérgico	14 (60,87%)	8 (61,54%)	6 (60%)	$p=NS$
Sin manometría	1 (4,35%)	1 (7,69%)	0	$p=NS$
Sensorialidad				
Conservada	6 (26,09%)	4 (30,77%)	2 (20%)	$p=NS$
Hiposensorialidad	13 (56,52%)	7 (53,85%)	6 (60%)	$p=NS$
Hipersensorialidad	3 (13,04%)	1 (7,69%)	2 (20%)	$p=NS$
Sin manometría	1 (4,35%)	1 (7,69%)	0	$p=NS$
Test de expulsión del balón				
Negativo	15 (65,22%)	9 (69,23%)	6 (60%)	$p=NS$
Positivo	4 (17,39%)	1 (7,69%)	3 (30%)	$p=NS$
No realizado	4 (17,39%)	3 (23,08%)	1 (10%)	$p=NS$

	n=23	F	M	p
RRAI				
Negativo	5 (21,74%)	3 (23,08%)	2 (20%)	p=NS
Positivo	17 (73,91%)	9 (69,23%)	8 (80%)	p=NS
No realizado	1 (4,35%)	1 (7,69%)	0	p=NS
Complicaciones				
Vólvulo sigmoideo	7 (30,43%)	3 (23,08%)	4 (40%)	p=NS
Edad al vólculo	16 (15-30)	16 (15-39)	16 (14,5-23)	p=NS
Fecaloma	12 (52,17%)	6 (46,15%)	5 (50%)	p=NS
Cirugía por vólculo	6 (26,09 %)	3 (23,08%)	3 (30%)	p=NS
Tipo de cirugía por complicación				
Duhamel	1 (20%)	0	1 (33,33%)	p=NS
Ostomía	1 (20%)	1 (50%)	0	p=NS
Sigmoidectomía	3 (60%)	1 (50%)	2 (66,67%)	p=NS
Tratamiento				
PEG	14 (66,67%)	9 (75,00%)	5 (50%)	p=NS
Linacotide	5 (23,81%)	4 (33,33%)	1 (10%)	p=NS
Prucalopride	13 (61,90%)	9 (75,00%)	4 (40%)	p=NS
Enema	7 (31,82%)	6 (50,00%)	1 (10%)	0,045*
2 o más tratamientos	18 (81,82%)	10 (83,33%)	3 (30%)	0,01*

Discusión

En este trabajo describimos las características clínicas y funcionales de pacientes jóvenes con megacolon crónico. Fueron incluidos 23 pacientes menores de 40 años de edad atendidos en nuestro hospital durante dos años. Debido a que se trata de una patología rara o poco prevalente, el número de pacientes incluidos en este estudio resulta de gran importancia. No encontramos reportes en la bibliografía con ese número de pacientes atendidos en un corto periodo. Se eligieron pacientes jóvenes a fin de estudiar principalmente a pacientes no chagásicos ya que, epidemiológicamente, esta enfermedad predomina entre adultos mayores.

El principal síntoma que presentan los pacientes con megacolon es estreñimiento. Todos los pacientes en nuestro trabajo cumplían con los criterios de ROMA IV para estreñimiento crónico.

El megacolon crónico puede ser congénito o adquirido. Las causas más frecuentes de megacolon adquirido son la enfermedad de Chagas y el megacolon idiopático.¹⁻⁵

En los últimos años ha habido muchísimos y valiosos avances en el conocimiento del megacolon congénito o la

enfermedad de Hirschsprung. Sin embargo, no ha ocurrido lo mismo con el megacolon idiopático, y su fisiopatología aún continúa siendo desconocida; es por eso que su manejo terapéutico no está estandarizado ni desprovisto de dificultades o resultados insatisfactorios.¹¹

Los síntomas del megacolon congénito o EH difieren del megacolon adquirido, ya sea idiopático o secundario. Las características clínicas de la EH se deben a la pérdida de la actividad motora peristáltica del colon junto con la ausencia de relajación del esfínter anal interno, que se manifiesta en la manometría anorrectal por la ausencia del RRAI, y que resulta en una obstrucción funcional que genera una dilatación del intestino proximal sano. Los pacientes afectados presentan síntomas de dismotilidad intestinal en sus primeras horas de vida: retraso en la eliminación de meconio más allá de las primeras 48 horas de vida, estreñimiento, émesis, dolor, distensión abdominal y, ocasionalmente, diarrea.⁴

En el megacolon adquirido, la mayoría de los pacientes son adultos y se presentan con estreñimiento crónico, distensión abdominal y en ocasiones, con antecedentes de vólculo o de fecalomas como complicaciones.⁷

Una revisión sistemática reciente sobre megacolon adquirido ha intentado establecer criterios diagnósticos para el megacolon idiopático crónico que se presenta en la adolescencia o la adultez. Ellos son: exclusión de enfermedad orgánica, diámetro sigmoideo mayor a 10 cm en estudios radiológicos y la presencia de síntomas de estreñimiento, distensión abdominal, dolor abdominal o malestar por gases.¹² En cuanto a nuestro estudio, todos los pacientes cumplen con el primer y tercer criterio, y más de la mitad [16/23 pacientes (70%)] presentaron megasigma en el estudio radiológico de contraste.

En el pasado, los términos megacolon idiopático, funcional, psicogénico, inercia colónica y hasta estreñimiento crónico se referían a la misma patología.¹³ En la actualidad, sabemos que se tratan de diferentes entidades. Particularmente, el megacolon idiopático se caracteriza por el diámetro aumentado del colon y la consecuente dismotilidad colónica en ausencia de una causa detectable aparente.⁷ Existen series que describen familiares con megacolon idiopático, lo cual sugiere que ciertas alteraciones genéticas podrían estar vinculadas a su desarrollo.¹¹

En nuestra población, el 25% de los pacientes (6/23) presentó una probable EH por ausencia del RRAI en la manometría anorrectal. Solo dos fueron confirmados mediante el estudio histopatológico. Se encuentran pendientes las biopsias de los demás pacientes. La EH del adulto es una patología de baja prevalencia, cercana al 0,02% de la población general. Se han descrito aproximadamente 300 casos en la literatura mundial y se estima que solo el 10% de los pacientes con EH son adultos.¹⁴

No hemos detectado una causa clínica para justificar el megacolon en 14/23 pacientes. Esta prevalencia del 60% de megacolon idiopático en nuestra casuística es similar a la de otras publicaciones. Entre 1999 y 2014, O'Dwyer y colaboradores identificaron 24 pacientes con diagnóstico de megacolon. La causa de megacolon fue idiopática en 16/24 pacientes (67%) y secundaria en 8/24 pacientes (33%).¹

De acuerdo a los datos manométricos identificamos una alta prevalencia de disinergia del piso pelviano (14/22 pacientes; 64%) y el test de expulsión del balón resultó negativo en casi el 80% de los individuos estudiados a través de este método (78,9%). Asimismo, O'Dwyer y col. describieron la presencia de disinergia del piso pelviano en 10/24 pacientes con megacolon crónico.¹

Con respecto al estudio de la sensorialidad rectal, más de la mitad de los pacientes (13/22; 56, 5%) presentaron hiposensorialidad.

Nuestros resultados también concuerdan con los publicados por Camilleri, quien describió los resultados funcionales según la manometría anorrectal de

10 pacientes adolescentes y adultos jóvenes con megacolon idiopático. A diferencia de nuestro trabajo, los pacientes presentaron aumento de la presión de reposo del conducto anal.¹¹

La presencia de disinergia del piso pelviano podría contribuir a los síntomas de estreñimiento de difícil manejo en los casos de megacolon, sumada a la dismotilidad colónica secundaria a la dilatación del colon que presentan estos pacientes. El biofeedback podría ser una herramienta útil para mejorar la dinámica evacuatoria en estos pacientes y debería indicarse siempre antes de una eventual cirugía.

En aquellos casos en los que el tratamiento médico no dé buenos resultados, ya que el paciente persiste con estreñimiento severo y presenta vólvulos o fecalomas a repetición como complicaciones, se optará por la cirugía. En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes presentaron al menos un episodio de fecaloma antes de ser incluidos. Al intentar encontrar factores que predispongan a sufrir complicaciones, hallamos que el megarrecto se asoció al riesgo de presentar un fecaloma comparado con los pacientes con megacolon generalizado con una significancia estadística. (5/5 versus 3/10 respectivamente, $p < 0,03$). En cambio, al contrario de lo sospechado, la hiposensorialidad y la disinergia no se asociaron al riesgo de fecaloma ($p = NS$). Solo 5 pacientes en nuestro estudio habían sido operados debido a una complicación.

La gran mayoría de los pacientes presentó una respuesta adecuada al tratamiento médico con laxantes y proquinéticos. Sin embargo, el 80% recibió un tratamiento combinado de dos laxantes o más. Esto podría tener implicancias no solo en la calidad de vida de los individuos con megacolon sino también en los altos costos del tratamiento. Sería interesante realizar estudios sobre la calidad de vida de los pacientes con megacolon que apoyen esta idea.

Si bien el megacolon constituye una entidad poco prevalente, debe ser sospechado en pacientes con constipación crónica de difícil manejo y, sobre todo, en aquellos que hayan presentado alguna complicación. El método de diagnóstico es el estudio radiológico de contraste, práctica no tan frecuentemente utilizada y disponible en la actualidad. Sería interesante realizar estudios destinados a demostrar la utilidad de otros métodos (colonoscopia virtual) más ampliamente difundidos y sencillos de realizar en este grupo de pacientes.

En cuanto a las limitaciones, nuestro estudio es descriptivo y retrospectivo pero representa una contribución al conocimiento de pacientes con megacolon, cuyo número no es despreciable dentro de la población joven que consulta por estreñimiento. Esto último es importante para optimizar el manejo terapéutico de pacientes con megacolon en el futuro.

Conclusión

Todos los pacientes con megacolon crónico y estreñimiento presentan al menos alguna alteración en su función anorrectal evaluada por manometría. Las complicaciones en pacientes con megacolon son frecuentes y la mayoría responde al tratamiento médico.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en las instituciones en las que trabajan.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Milito D, Stefanolo J P, Riccobene I y col. Jóvenes con megacolon crónico: características epidemiológicas, clínicas y manométricas. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(3):378-384. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.177>

Referencias

- O'Dwyer RH, Acosta A, Camilleri M, Burton D, Busciglio I, Bharucha AE. Clinical Features and Colonic Motor Disturbances in Chronic Megacolon in Adults. *Digestive Disease and Sciences* 2015;60:2398-2407.
- Martucciello G, Pini Prato A, Puri P *et al.* Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: a report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *J Pediatr-Surg* 2005;40:1527-1531.
- Amiel J, Sarnacki S *et al.* Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008;45:1-14.
- Holschneider A. M, Puri P. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. Springer, 2008. https://drive.google.com/open?id=1fl-_6B-crgTSvxqi_gK5cBYud7WBiiP5
- Enfermedades infecciosas. Chagas. Guía para el equipo de salud. Atención del paciente con enfermedad de Chagas. Ministerio de Salud de la Nación, 2006.
- Ohkubo H, Masaki T, Matsushashi N, Kawahara H, Yokoyama T, Nakajima A, Ohkura Y. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:571-580.
- Constantin, A.; Achim, F.; Spinu, D.; Socea, B.; Predescu, D. Idiopathic Megacolon-Short Review. *Diagnostics* 2021,11,2112. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112112>
- Graziano a y Ramirez Rojas; Megacolon. *Cirugía Digestiva*, F. Galindo. www.sacd.org.ar, 2009
- Marc A. Gladman, MRCOG, MRCS (Eng), S. Mark Scott, PhD, Peter J. Lunniss, MS, FRCS, and Norman S. Williams, MS, FRCS, FMedSci Systematic Review of Surgical Options for Idiopathic Megarectum and Megacolon. *Ann Surg* 2005;241:562-574.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
- Karim A, Tang CS and Tam PKH (2021) The Emerging Genetic Landscape of Hirschsprung Disease and Its Potential Clinical Applications. *Front. Pediatr.* 9:638093. DOI: 10.3389/fped.2021.638093
- Wang XJ, Camilleri M. Chronic Megacolon Presenting in Adolescents or Adults: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Genetic Associations. *Dig Dis Sci.* 2019;64(10):2750-2756. DOI: 10.1007/s10620-019-05605-7
- Ehrenpreis T. Megacolon and megarectum in older children and young adults. Classification and terminology. *Proc R Soc Med.* 1967;60(8):799-801.
- Lombana LJ, Domínguez LC Cirugía en la enfermedad de Hirschsprung del adulto. *Rev Col Gastroenterol* 2007;22:231-237.

Biopsias duodenales: ¿toma de muestra individual o de muestras múltiples?

Carlos A Rettally¹  · Milantia Roy² 

¹ Hospital Pacífica Salud, Punta Pacífica.

² Hospital Punta Pacífica, Boulevard Punta Pacífica.
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):385-387

Recibido: 13/05/2022 / Aceptado: 09/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.213>

Resumen

Introducción. Las biopsias duodenales son cruciales para el diagnóstico correcto de múltiples patologías. Por este motivo el patólogo debe contar con la cantidad y la calidad adecuadas de tejido. Aún no está claro cuál es la mejor manera de obtenerlo al realizar una endoscopia. **Objetivos.** Este estudio busca comparar la calidad de las muestras duodenales obtenidas mediante dos protocolos de biopsia distintos. **Materiales y métodos.** Cuatrocientos pacientes remitidos a una endoscopia alta con toma de biopsias duodenales por indicaciones varias fueron separados en dos grupos: «muestras múltiples» y «muestra individual». Se excluyeron a los pacientes sin indicación de biopsia duodenal. **Resultados.** Cuando se tomaron muestras múltiples, el 87% fue adecuado para el análisis histopatológico y cuando se tomó una muestra, el 86,5% fue adecuado. **Conclusión.** Nuestro estudio sugiere que tomar muestras múltiples (dos) o tomar sólo una ofrece material de calidad similar apto para un diagnóstico histopatológico.

Palabras claves. Biopsias, duodeno, endoscopia.

Duodenal Biopsies: Individual or Multiple Samples?

Summary

Introduction. Duodenal biopsies are crucial for appropriate diagnosis of multiple pathologies. For that reason, the pathologist must have the right quantity and quality of tissue. It is not clear yet what is the best way to obtain it while performing the endoscopy. **Objectives.** This study seeks to compare the quality of duodenal samples obtained by two different biopsy protocols. **Materials and methods.** Four hundred patients referred for upper endoscopy with duodenal biopsies indications were separated in two groups: “multiple samples” (two) or “individual sample”. Patients with no indication for duodenal biopsy were excluded. **Results.** When multiple samples were taken, 87% were suitable for histopathological analysis and when individual sample was taken, 86.5% were suitable for histopathological analysis. **Conclusion.** Our study suggests that multiple samples (two) or individual sample both provide specimens of similar quality suitable for histopathological diagnosis.

Keywords. Biopsies, duodenum, endoscopy.

Introducción

La toma de muestras duodenales durante una endoscopia digestiva alta es muy útil para el diagnóstico de múltiples patologías. En escenarios clínicos donde se sospeche la existencia de una enfermedad orgánica, como la enfermedad celíaca y otras, se requiere hacer biopsia.

Aunque la mucosa duodenal tenga apariencia normal

Correspondencia: Carlos A. Rettally
Correo electrónico: crettally@gastroasociados.com

dicho protocolo debe llevarse a cabo para identificar adecuadamente procesos infecciosos o inflamatorios.^{1,2}

El análisis microscópico de la muestra tomada en el duodeno dependerá de la cantidad de biopsias tomadas y el lugar del que se obtengan.¹ Por ejemplo, en el caso del diagnóstico de la enfermedad celíaca, las pautas del American College of Gastroenterology (ACG) recomiendan «hacer biopsias múltiples del duodeno, entre ellas cuatro del duodeno distal y dos del bulbo».² Esta recomendación está basada en evidencia que muestra afectación en parches del duodeno en pacientes con EC, que incluye hasta un 8% de adultos en quienes sólo se encuentra afectado el bulbo.³

Para que las muestras endoscópicas sean adecuadas para una interpretación correcta, el ACG recomienda que se tomen de manera individual aunque admite que dicha recomendación no está basada en evidencia científica sólida.⁴ A pesar de estas recomendaciones, muchos endoscopistas solo toman dos muestras duodenales y utilizan la técnica de muestras múltiples (la pinza pasa una sola vez por el canal del endoscopio) con el fin de ahorrar tiempo durante la realización de la endoscopia.⁵

El presente estudio se realizó con el objetivo de comparar la técnica de toma de muestras múltiples versus individual, y evaluar si la calidad del material resulta óptima para el análisis histopatológico de las condiciones que afectan la mucosa del duodeno.

Materiales y métodos

Participaron 400 pacientes a quienes se les hizo una endoscopia con toma de biopsias por indicaciones varias, tales como dispepsia, anemia y déficit vitamínico. En los primeros 200 pacientes se tomaron muestras sin retirar la pinza de biopsia (**muestras múltiples**) de la siguiente manera: dos muestras de la segunda porción del duodeno seguidas de una muestra más proximal y una muestra del bulbo. A los 200 pacientes restantes se les tomaron cuatro muestras de las áreas duodenales descritas retirando la pinza después de cada muestra (**muestras individuales**). Todas las endoscopías fueron realizadas por un endoscopista (CR) y con la técnica usual (el paciente bajo sedación administrada por un anesestesiólogo). Se tomaron las biopsias según el protocolo correspondiente, con la pinza de biopsia Radial Jaw 4 Large Capacity With Needle (Boston Scientific®).

Las muestras fueron analizadas por un patólogo (MR) que desconocía el protocolo de biopsia utilizado y reportó si la biopsia fue «óptima» o «no óptima» para la evaluación histopatológica según los criterios previamente utilizados por Latorre y col.¹ Los criterios analizados fue-

ron los siguientes: mucosa intestinal que muestra cuatro unidades de cripta y vellosidades totalmente consecutivas, paralelas y visibles.

Las muestras fueron tratadas según la práctica usual de la unidad. No fueron orientadas ni antes ni después de ser colocadas en formalina al 10%. Todas las muestras fueron procesadas según el protocolo estándar con cortes de 3 µm y tinción con hematoxilina y eosina.

En cuanto a las consideraciones éticas del manuscrito, se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes al hacer la endoscopia para tomar biopsias duodenales y hacer el correspondiente análisis histopatológico. Los datos fueron tratados según las pautas establecidas por el Comité de Ética de la institución.

Nuestra unidad de endoscopia realiza unas 12.000 endoscopías digestivas anuales, con lo cual se estimó que para hallar una diferencia que sea estadísticamente significativa entre los protocolos de biopsias, sería necesario realizar el estudio en 373 pacientes (con un margen de error del 5%).

Resultados

La población estudiada consistió en 400 pacientes remitidos a una endoscopia digestiva alta por las indicaciones previamente descritas; la edad media fue 44 +/- 10,15 años y el 56% fueron mujeres. Se excluyó a los pacientes a quienes no se les indicó toma de biopsia duodenal.

El patólogo reportó muestras «óptimas» para la interpretación microscópica en proporciones similares en ambos protocolos (Tabla 1). Cuando se tomaron muestras múltiples, el 87% fue adecuada para el análisis histopatológico y cuando se tomaron muestras individuales, el 86,5% fue adecuada ($p = ns$).

Tabla 1. Muestras óptimas para análisis histopatológico según el protocolo de biopsia

		Total (%)	<i>p</i>
Muestras múltiples	Óptimo	174 (87%)	NS
	No óptimo	26 (13%)	
Muestras individuales	Óptimo	173 (86,50%)	
	No óptimo	27 (13,50%)	

Discusión

El análisis histopatológico correcto de una muestra duodenal depende de la cantidad de biopsias, del sitio de

toma correcto y de la calidad adecuada que permita una interpretación correcta.

Nuestro análisis sugiere que el uso de pinzas de biopsia que permiten tomar dos muestras antes de retirarla del canal de trabajo aporta muestras adecuadas para la evaluación microscópica. Existen estudios que coinciden con nuestros hallazgos. Chu y col. analizaron cuarenta pacientes y notaron que las pinzas de biopsia con estilete permiten tomar más muestras y mejoran la calidad del tejido obtenido.⁶ De la misma forma, Fantin y col. encontraron que la calidad de las muestras obtenidas con el protocolo de muestras múltiples es comparable al uso de fórceps de biopsia individual y ahorra tiempo.⁷

Algunos puntos fuertes de nuestro estudio incluyen la cantidad de pacientes en cada grupo, que el estudio se llevó a cabo en todo tipo de indicaciones, que se limitó al análisis de muestras duodenales, que el patólogo desconocía el protocolo de biopsia realizado y que se asemeja a la práctica usual de gastroenterología en la comunidad. Una limitación de nuestro estudio es que el análisis histopatológico fue realizado por un solo patólogo asignado a los estudios gastrointestinales en nuestra unidad. Sin embargo, esta es la práctica usual en la mayoría de las instituciones, especialmente en centros comunitarios. Otra limitación es que no se evaluó el tiempo utilizado en cada estrategia de toma de muestras; sin embargo en la práctica clínica habitual, los endoscopistas suelen preferir la toma de muestras múltiples por considerarse más rápida.

Conclusiones

Este estudio sugiere que la toma de muestras múltiples sin retirar la pinza del canal de trabajo del endoscopio ofrece un material tan adecuado como la toma única para el diagnóstico histológico de patologías duodenales. Futuros trabajos que ratifiquen estos resultados podrían mejorar el cumplimiento de las pautas existentes sobre calidad de las biopsias duodenales.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y la tabla presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en las instituciones en las que trabajan.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Rettally C A, Roy M. Biopsias duodenales: ¿toma de muestra individual o de muestras múltiples?. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(3):385-387. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.213>

Referencias

1. Latorre M, Lagana SM, Freedberg DE, Lewis SK, Lebwohl B, Bhagat G, et al. Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: one bite or two. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):1228-1233.
2. Rubio-Tapia A, Hill I D, Kelly C P, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-676.
3. Evans KE, Aziz I, Cross SS et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1837-742.
4. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1981- 2002.
5. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:103-9.
6. Chu KM, Yuen ST, Wong WM, et al. A prospective comparison of performance of biopsy forceps used in single passage with multiple bites during upper endoscopy. *Endoscopy* 2003;35:338-42.
7. Fantin AC, Neuweiler J, Binek JS, et al. Diagnostic quality of biopsy specimens: comparison between a conventional biopsy forceps and Multibite forceps. *Gastrointest Endosc* 2001;54:600-4.

Derivación biliar parcial externa en colestasis intrahepática familiar progresiva y síndrome de Alagille: serie de casos

Fabian Salgueiro  · Carol Lezama Elecharri  · Marcela Galoppo  · Micaela Wisniacki 
María Solaegui  · Alejandra Pedreira  · Sabrina Torres  · Elena De Matteo  · Miguel
Palmeiro  · Pablo Volonté  · Cristina Galoppo 

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):388-394

Recibido: 29/07/2022 / Aceptado: 06/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.230>

Resumen

La derivación biliar parcial externa en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva y síndrome de Alagille reduce los niveles sanguíneos de sales biliares modificando su circulación enterohepática. Si esta cirugía es realizada antes de la instalación de la cirrosis, podría mejorar la sintomatología y modificar la progresión de la fibrosis hepática y, con ello, la evolución de la enfermedad, evitando o retrasando la necesidad de trasplante hepático. Presentamos los casos de ocho pacientes a quienes se les realizó una derivación biliar parcial externa: cinco con diagnóstico de colestasis intrahepática familiar progresiva, y tres con síndrome de Alagille y prurito invalidante. En todos ellos se descartó por medio de biopsia hepática la presencia de cirrosis. De los cinco pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, dos se encuentran vivos, con su hígado nativo y escasa sintomatología

a cuatro y veinte años del procedimiento, respectivamente. Los tres pacientes con síndrome de Alagille presentaron una mejoría de la sintomatología, con resolución en dos de ellos.

Palabras claves. Colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Alagille, derivación biliar externa.

Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome: A Case Series

Summary

Partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome reduces plasma bile salt levels by modifying their enterohepatic circulation. When this surgical technique is performed before the onset of cirrhosis, the symptoms may improve. It can also modify hepatic fibrosis evolution and, thus, disease progression by avoiding or delaying liver transplantation. We present eight patients undergoing partial external biliary diversion: five patients were diagnosed with progressive familial intrahepatic cholestasis, and three of them with Alagille syndrome and severe pruritus. Presence of cirrhosis was ruled out in all cases after liver biopsy was performed. Two out of five patients with partial external biliary diversion are alive with their native liver and are almost asymptomatic four and twenty years after the procedure respectively. The three patients with Alagille syndrome improved their symptoms; two of them had complete symptom resolution.

Correspondencia: Carol Lezama Elecharri
Correo electrónico: lezamacarol@hotmail.com

Keywords. *Progressive familial intrahepatic cholestasis, Alagille syndrome; external biliary diversion.*

Abreviaturas

PFIC: *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.*

SA: *Síndrome de Alagille.*

PEBD: *Partial External Biliary Diversion.*

DBPE: *Derivación biliar parcial externa.*

TH: *Trasplante Hepático.*

Introducción

La colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC, por sus siglas en inglés) y el síndrome de Alagille (SA) forman parte de las colestasis genéticas, representando aproximadamente el 25% de estas.¹ La PFIC constituye un grupo de enfermedades de herencia autosómica recesiva, causado por mutaciones en los genes codificantes de proteínas de transporte canalicular.

Fisiopatológicamente, la PFIC1 obedece a la mutación de la proteína FIC1, con función de translocasa de aminofosfolípidos, que mantiene la integridad de la membrana plasmática y el normal funcionamiento de las proteínas insertas en ella, entre las cuales se encuentra la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés).² En la PFIC2 se encuentra alterada la excreción canalicular de ácidos biliares por alteraciones en la proteína BSEP. Como consecuencia, se produce su acumulación dentro del hepatocito, generando daño celular y evolución a la cirrosis.³ En estas dos patologías, la principal manifestación es la colestasis, que se presenta en los primeros meses de vida y está acompañada de prurito de difícil manejo. Con frecuencia, de no mediar tratamiento alguno, la PFIC evoluciona a enfermedad hepática terminal. En el caso de la PFIC 1 y la 2, esto ocurre dentro de los primeros años de vida, representando en la actualidad entre el 10% y el 15% de las causas de trasplante hepático (TH) en la edad pediátrica.³

El SA es una patología multisistémica de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen JAGGED1 y, en menor medida, en el gen NOTCH2, que involucran vías de señalización celular. La principal forma de manifestación es la colestasis neonatal, si bien existe una amplia variedad de presentaciones clínicas que involucran a múltiples órganos, y estas varían desde formas subclínicas el severo compromiso de órganos y sistemas. Como consecuencia de

la colestasis, algunos pacientes presentan un prurito severo y de difícil control, que suele iniciarse entre los 3 y los 5 meses de vida, aun en ausencia de ictericia. En el laboratorio, el patrón de colestasis se acompaña de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, siendo esto último la causa de los xantomas que aparecen en el rostro y superficies extensoras. Respecto del compromiso hepático, entre un 10% y un 20% de los pacientes desarrollan cirrosis y enfermedad hepática terminal;⁴ sin embargo, el prurito y los xantomas desfigurantes pueden constituir indicaciones de trasplante hepático, aun con función de síntesis conservada.

En la actualidad no existen tratamientos curativos para las patologías descritas. En ambos casos, el tratamiento médico tiene como objetivo el abordaje nutricional, y el manejo de las complicaciones de la cirrosis y del prurito. Este último es considerado un síntoma cardinal en ambas patologías y requiere un abordaje multidisciplinario, con esquemas de tratamiento multimodales, ya que su severidad interfiere en la calidad de vida de los pacientes, dado que genera lesiones en la piel, dificultades en el sueño, irritabilidad y déficit de atención.⁴

La derivación biliar parcial externa (DBPE) consiste en la realización de una fístula bilio cutánea que disminuye la recirculación enterohepática de sales biliares y representa una alternativa terapéutica para estos pacientes.

Presentamos los resultados obtenidos con esta técnica quirúrgica en cuanto a las complicaciones quirúrgicas, la evolución de la enfermedad y la modificación del prurito, utilizando la escala de Whittington, en una serie de pacientes con diagnóstico de PFIC1, PFIC2 y SA.

Casos clínicos

Entre los años 2000 y 2018 se realizaron un total de 8 DBPE. En cinco pacientes con PFIC se ofreció la cirugía al diagnóstico como terapéutica de elección, mientras que en tres niños con SA la indicación de DBPE se realizó debido al prurito intenso e inmanejable con el tratamiento médico (categorizado en la escala como 3 o 4). En todos los casos se descartó la presencia de cirrosis por medio de biopsia hepática y se categorizó la fibrosis en leve, moderada o severa.

Se recabaron datos de laboratorio previos al procedimiento y un mes posterior a este, así como el último control realizado. Se registró el grado de prurito resultante de lo manifestado por el paciente, su familia y la valoración médica, y se categorizó utilizando la escala de Whittington (Tabla 1).

Tabla 1. Escala de Whittington

Grado	Manifestación clínica
Grado 0	Ausencia de prurito
Grado 1	Rascado menor sin prestar atención
Grado 2	Rascado activo sin evidencia de abrasión
Grado 3	Abrasión evidente
Grado 4	Hemorragia o cicatriz

Con respecto a la técnica quirúrgica, se realizó el abordaje abdominal mediante una incisión subcostal derecha, para luego aislar un segmento de yeyuno de 10 cm de longitud, preservando su irrigación, aproximadamente a 30 cm del ángulo de Treitz (Figura 1). Posteriormente, se realizó una anastomosis entero-entérica para reconstruir el tránsito intestinal. El segmento aislado y pediculizado se anastomosó en forma isoperistáltica por un extremo al fondo vesicular (Figura 2) y, con el otro, se confeccionó una ostomía terminal exteriorizada en la fosa ilíaca derecha (Figuras 3 y 4).

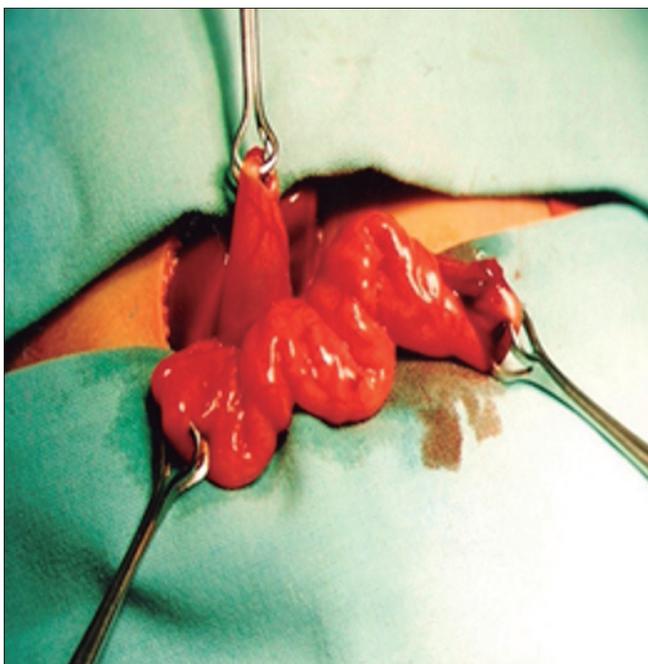
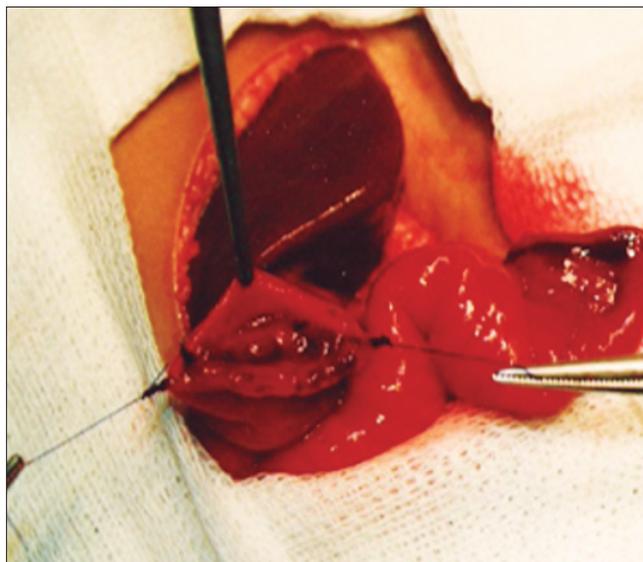
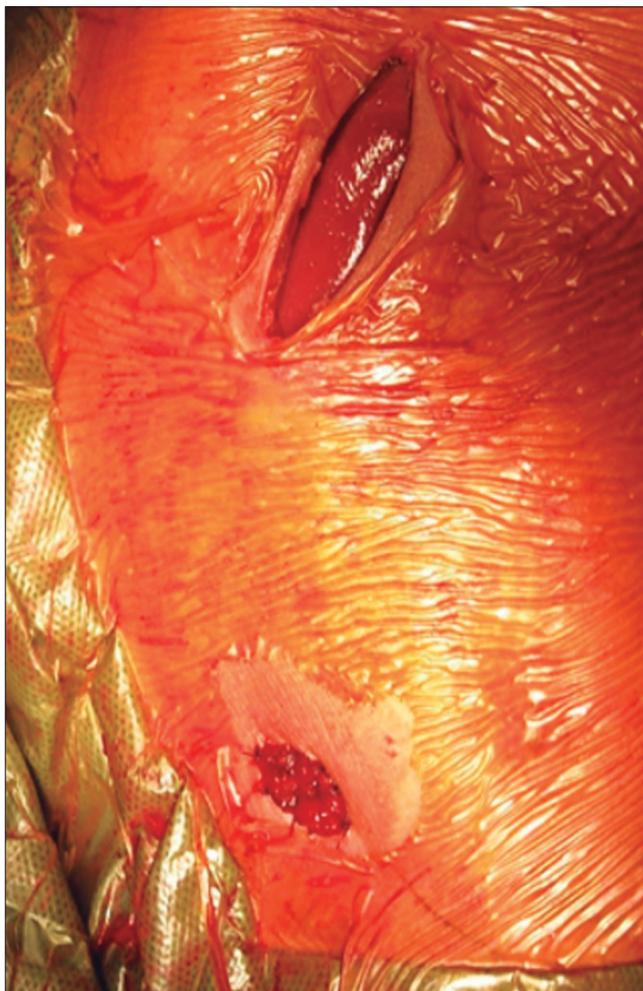
Figura 1. Vesícula biliar y asa de yeyuno aislada para la derivación**Figura 2.** Anastomosis del asa yeyunal al fondo de la vesícula biliar**Figura 3.** Incisión subcostal derecha y ostomía en fosa ilíaca derecha finalizada

Figura 4. Ostomía funcionante drenando solo bilis

El diagnóstico de PFIC se realizó en un paciente por mutación genética compatible con PFIC2 y en los cuatro restantes por las características clínicas, bioquímicas e histológicas, descartándose otras causas de colestasis. En los pacientes con SA se estableció por la presencia de tres o más criterios mayores.

El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 45 días de vida a 6 meses, con una mediana de 2,5 meses (Tabla 2). Siete de los ocho pacientes presentaron colestasis neonatal como manifestación inicial de la patología de base. Todos los pacientes presentaban prurito refractario al tratamiento médico y mal progreso pondoestatural antes del procedimiento.

En los pacientes con PFIC las biopsias hepáticas previas a la cirugía informaron fibrosis severa en dos casos, fibrosis moderada en uno y fibrosis leve en dos. Los pacientes con SA presentaron fibrosis severa en un caso, y leve en los dos restantes.

Todos los pacientes con PFIC fueron sometidos a la DBPE antes del año de vida. En los pacientes con SA la DBPE fue realizada a los 16, 19 y 42 meses de vida, luego de haber fracasado el tratamiento médico para el manejo del prurito.

Ningún paciente presentó complicaciones inmediatas secundarias al procedimiento. Un paciente con diagnóstico de PFIC presentó sangrado por el ostoma, diecinueve años después de la cirugía, cuya causa fue una mucositis erosiva. Una paciente con SA fue reintervenida a los cuatro meses para rehacer la ostomía, debido a que había quedado estrecha.

Dos de los cinco pacientes con PFIC presentaron evolución favorable con mejoría del patrón colestásico en el laboratorio al mes del procedimiento y laboratorios estables hasta la actualidad. Uno de ellos resolvió completamente el prurito a los tres meses de la DBPE y el otro presentó resolución parcial, desde los 14 días posquirúrgicos, pasando de grado 3 a grado 1. Los otros tres pacientes presentaron progresión de la enfermedad, por lo cual se indicó el trasplante hepático a los 13 y 15 meses de realizada la DBPE, respectivamente.

Dos de los pacientes con SA presentaron una buena evolución clínica y bioquímica. El perfil lipídico y el patrón colestásico mejoraron progresivamente entre los tres y cinco meses posteriores al procedimiento. En un solo caso persiste el prurito grado 1, y el único paciente con xantomas previos a la cirugía presentó involución gradual hasta su completa resolución. Ningún paciente con SA requirió trasplante hepático (Tabla 3).

Tabla 2. Características de los pacientes

Pac.	Diagnóstico	Edad DBPE	Biopsia hepática	Evolución postoperatoria
1	PFIC	10 meses	METAVIR F3	Prurito grado 1
2	PFIC	4 meses	METAVIR F3	Fallece en lista de espera de TH
3	PFIC	6 meses	METAVIR F1	Asintomático
4	PFIC	7 meses	METAVIR F1	Trasplante hepático
5	PFIC	8 meses	METAVIR F2	Trasplante hepático
6	SA	16 meses	METAVIR F1	Asintomático
7	SA	19 meses	METAVIR F3	Asintomático
8	SA	42 meses	METAVIR F1	Prurito grado 1

Tabla 3. Evolución clínica y bioquímica. Prurito según escala de Whittington

Px	Laboratorio	BT (mg/dl)	BD (mg/dl)	GGT (U/l)	Colesterol (mg/dl)	Prurito
1	Pre	4,3	3,5	11	100	2
	Post	1,4	0,9	19	106	2
	Último	1,4	0,6	15	107	1
2	Pre	36	35	53	274	-
	Post	31	26	51	186	-
	Último	45,5	37,3	33	211	-
3	Pre	12,9	10,2	45	255	1
	Post	0,3	0,1	51	185	0
	Último	0,6	0,2	15	99	0
4	Pre	6,8	5,5	41	211	1
	Post	9,4	7,3	50	227	0
	Último	17,9	14	56	156	1
5	Pre	21,3	15,3	18	185	3
	Post	7,8	6,1	22	219	3
	Último	21,6	18,2	21	179	2
6	Pre	8,8	4,7	743	582	4
	Post	8,3	8	460	886	1
	Último	5	4	443	405	0
7	Pre	1,5	-	602	451	4
	Post	1,1	-	649	289	2
	Último	1,4	0,9	518	240	1
8	Pre	8,3	7,7	85	498	4
	Post	6,5	5,7	294	327	1
	Último	2,1	1,5	-	155	0

Discusión

La DBPE, descrita por Whittington en el año 1988, es una de las técnicas quirúrgicas que tiene como objetivo realizar una derivación del flujo biliar, con la intención de disminuir la bilis ofertada para la recirculación enterohepática de las sales biliares, evitando así su acumulación en el hepatocito y el consiguiente daño hepático.⁵ Se utilizó inicialmente en pacientes con PFIC 1 y 2, pero su uso se extendió a pacientes con colestasis crónica por SA, con resultados favorables. Esta técnica debe realizarse previo al desarrollo de cirrosis, dado que en pacientes cirróticos no ha mostrado resultados favorables.^{6,7} En los pacientes con PFIC 1 y 2, la DBPE constituye un tratamiento al-

ternativo, ya que demostró mejorar el prurito y los niveles plasmáticos de ácidos biliares, enlentecer el progreso de la enfermedad hepática y mejorar la histopatología en el 85% de los pacientes.⁵ Se postula que el principal efecto de la DBPE en estos pacientes es la modificación del pool de ácidos biliares por una composición mayormente hidrofílica, que genera menor daño celular y la mejoría de la colestasis.^{6,8}

En el caso de nuestros pacientes con PFIC, observamos una evolución variable que no parece correlacionarse con el compromiso histológico previo a la cirugía. De los dos pacientes con fibrosis severa, uno requirió trasplante por progresión de la enfermedad y el otro pre-

sentó buena evolución clínica y luego de 21 años de seguimiento fue derivado a un equipo de adultos. La gran diversidad genética y la presencia de mutaciones homocigotas en los genes involucrados podría ser un factor de peor pronóstico en comparación con pacientes con heterocigosis en estos u otros genes. El paciente con PFIC tipo 2 que tuvo resolución del prurito y normalización del laboratorio presenta una mutación heterocigota del gen ABCB11.

En todos nuestros pacientes con SA, la DBPE demostró mejorar el prurito, el perfil lipídico y los xantomas, en concordancia con lo descrito en la literatura.⁹ La mejoría en la calidad de vida cambia favorablemente el pronóstico de los pacientes, evitando o retrasando la indicación de trasplante hepático.

Es importante destacar que la DBPE no invalida la realización de un trasplante hepático en el caso de ser necesario *a posteriori*. Si bien se han descrito complicaciones de la cirugía, como el prolapso, el sepultamiento del ostoma¹⁰ o el excesivo drenaje de bilis, con la consiguiente malabsorción y alteración electrolítica,⁹ esta cirugía se considera un procedimiento seguro, sin mortalidad reportada,¹⁰ cuyos beneficios permiten definirla como una opción terapéutica. En nuestra serie solo dos pacientes presentaron complicaciones, tal como se mencionó en los resultados.

La fístula biliocutánea (ostomía) suele ser un motivo de rechazo de la cirugía; sin embargo, en nuestra experiencia, observamos que tanto los pacientes como sus familias lograron adaptarse a ella y a sus cuidados, pudiendo mantener su calidad de vida, la escolarización y la socialización. En este sentido, se han desarrollado procedimientos de derivación biliar interna (DBI) en el intento de limitar la recirculación de sales biliares sin la utilización de una fístula cutánea, drenando la bilis al colon, pero, hasta la fecha, no se cuenta con comparaciones concluyentes entre los resultados a largo plazo de ambas técnicas;^{9, 11} se reporta diarrea osmótica o malabsortiva como complicación frecuente de la DBI, y se desconoce el efecto a largo plazo de la exposición colónica a la bilis, e incluso se observó la recurrencia de la sintomatología en algunas series.^{11, 12} También se describe la utilización del apéndice como conducto de derivación, aunque no ha alcanzado aceptación, al igual que los distintos tipos de *by pass* de la región ileocecal.

Actualmente, se encuentran en desarrollo estudios con inhibidores selectivos y reversibles de transportadores de ácidos biliares ileales administrados por vía oral como alternativa de tratamiento farmacológico en pacientes con PFIC 1 y 2, y como tratamiento para el control del prurito en SA de forma no invasiva.¹³ Los resultados de estos

estudios a largo plazo determinarán su seguridad y eficacia con respecto a la mejoría del prurito, la colestasis y la evolución histológica, para poder ser considerados como tratamientos de elección.

Conclusiones

La eficacia de la DBPE en mejorar la calidad de vida y, en algunos casos, enlentecer o detener la progresión de la enfermedad hepática está claramente demostrada en pacientes con PFIC 1 y 2 y SA, y debe ser considerada en ausencia de otro tratamiento alternativo.

La cirugía tiene una baja morbilidad y no impide la realización ulterior de un trasplante hepático, si se lo requiriera.

La DBPE mejoró la calidad de vida y las complicaciones asociadas a la colestasis crónica en la mayoría de nuestros pacientes, evitando el trasplante hepático en cinco de ellos (dos PFIC y tres SA) y difiriéndolo en dos.

Esta alternativa quirúrgica debe ser tenida en cuenta en el manejo terapéutico precoz de pacientes con colestasis genéticas y requiere un manejo multidisciplinario en un centro pediátrico con experiencia en enfermedades hepáticas y cirugía hepatobiliar.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Salgueiro F, Lezama Elecharrri C, Galoppo M y col. Derivación biliar parcial externa en colestasis intrahepática familiar progresiva y síndrome de Alagille: serie de casos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022;52(3):388-394. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.230>

Referencias

- Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever Happened to “Neonatal Hepatitis”? *Clinics in Liver Disease*. 2006;27-53.
- Devit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4(1).
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36:S26-S35.
- Emerick KM, Whittington PF. Partial External Biliary Diversion for Intractable Pruritus and Xanthomas in Alagille Syndrome. *Hepatology*. 2002;35(6).
- van del Woerd WL, Houwen RH, van der Graaf SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(5):763-75.
- Smith Jericho H, Kaur E, Boverhof R, Knisley A, Shneider BL, Verkade HJ, *et al*. Bile Acid Pool Dynamics in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis with Partial External Bile Diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):368-74.
- Srivastava A. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014;4(1):25-36.
- Emerick KM, Elias MS, Melin-Aldana H, Strautnieks S, Thompson RJ, Bull LN, *et al*. Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion. *BMC Gastroenterology*. 2008;8(47).
- Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, *et al*. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology*. 2017;65(5):1645-54.
- Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen Z, Hulscher JBF. Partial External Biliary Diversion in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(2):216-21.
- Jankowska I, Czubkowski P, Kalicinski P, Ismail H, Kowalski A, Ryzko J, *et al*. Ileal Exclusion in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58:92-5.
- Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, Kaminski A, Pawlowska J, Drewniak T, *et al*. Surgical Treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Comparison of Partial External Biliary Diversion and Ileal Bypass. *Eur J Pediatr Surg*. 2003;13:307-11.
- Slavetinsky C, Strum E. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e234185.

Colitis isquémica y amiloidosis: un desafío diagnóstico

Florencia Benitez  · Yéssica Pontet 

*Clinica de Gastroenterología, UdelaR.
Montevideo, Uruguay.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):395-401

Recibido: 30/07/2022 / Aceptado: 23/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.231>

Resumen

La amiloidosis comprende un grupo heterogéneo de enfermedades infiltrativas caracterizadas por el depósito extracelular de fibrillas proteicas insolubles. El tubo digestivo puede afectarse en cualquier sector de forma directa o por infiltración del sistema nervioso autónomo. Los sectores más frecuentemente involucrados son el colon descendente y el sigmoides. El diagnóstico es histológico mediante tinción con Rojo Congo. La colitis isquémica es la patología isquémica más frecuente del tracto gastrointestinal. La mayoría de las veces es transitoria y reversible, siendo el colon izquierdo el sector involucrado con más frecuencia. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen tanto del grado de isquemia como de los sitios afectados. La videocolonoscopia es considerada el patrón oro para el diagnóstico. La distribución topográfica de las lesiones suele ser territorial, segmentaria y parcheada, según los vasos ocluidos. La ausencia de hallazgos patognó-

micos para el diagnóstico de colitis isquémica hace difícil su determinación en el contexto de comorbilidades como la amiloidosis, ya que esta enfermedad puede tener la misma presentación clínica y endoscópica. La isquemia no sólo constituye uno de sus mecanismos fisiopatológicos de lesión intestinal, sino que también puede ser consecuencia de una afectación sistémica independiente de la infiltración colónica. Se describe y discute el caso de un paciente de 60 años con amiloidosis asociada a cadenas ligeras y debut de colitis, que se presenta con sangrado digestivo bajo y dolor abdominal. Debido al diagnóstico en diferido de amiloidosis colónica y sus características similares a la colitis isquémica, discernir entre ambos resultó un desafío diagnóstico.

Palabras claves. *Colitis, amiloidosis, isquemia, hemorragia digestiva.*

Ischemic Colitis and Amyloidosis: A Diagnostic Challenge

Summary

Amyloidosis comprises a heterogeneous group of infiltrative diseases characterized by the extracellular deposition of insoluble protein fibrils. Any sector of the digestive tract can be affected directly or by infiltration of the autonomic nervous system. Descending and sigmoid colon are the most frequently involved sectors. Diagnosis is histological by Congo red staining. Ischemic colitis is the most frequent ischemic pathology of the gastrointestinal tract. Usually it is transient and reversible, with the left colon being habitually involved. Clinical manifestations are nonspecific and depend on the degree of ischemia and the affected sites. The gold standard

Correspondencia: Florencia Benitez
Correo electrónico: florencia.benitez.sturla@gmail.com

for diagnosis is video colonoscopy. The topographic distribution of the lesions is usually territorial, segmental and patchy, depending on the occluded vasculature. The absence of pathognomonic findings for the diagnosis of ischemic colitis makes its determination difficult in the context of comorbidities such as amyloidosis. This disease can have the same clinical and endoscopic presentation. Ischemia not only constitutes one of the mechanisms of intestinal injury, but can also be a consequence of systemic involvement independently of colonic infiltration. The case of a 60-year-old patient with light chain-associated amyloidosis and colitis onset, who presented lower gastrointestinal bleeding and abdominal pain, is described and discussed. Due to the delayed diagnosis of colonic amyloidosis and the similarity with ischemic colitis, distinguishing between the two was a diagnostic challenge.

Keywords. Colitis, amiloidosis, ischemia, digestive hemorrhage.

Abreviaturas

AAL: Amiloidosis asociada a cadenas ligeras.

CI: Colitis isquémica.

HDB: Hemorragia digestiva baja.

VCC: Videocolonoscopia.

Hb: Hemoglobina.

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda.

H&E: Hematoxilina y eosina.

PMN: Polimorfonucleares.

Introducción

El término amiloidosis corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades infiltrativas caracterizadas por el depósito extracelular de fibrillas proteicas insolubles, lo que determina alteraciones en la estructura y función de los tejidos involucrados.¹⁻³ El tubo digestivo puede afectarse en cualquier sector de forma directa o por infiltración del sistema nervioso autónomo.^{4, 5} Los sectores más frecuentemente involucrados son el colon descendente y el sigmoides.⁵ La afectación colónica puede ser inespecífica y suele ser subdiagnosticada.^{1, 5, 6} Los pacientes en general permanecen asintomáticos hasta el desarrollo de complicaciones como obstrucción, estenosis, perforación o hemorragia.^{1, 3} El sangrado de origen intestinal ocurre en 4 a 36% de los pacientes y se vincula a erosiones o úlceras. Puede estar favorecido por desórdenes de la coagulación que se describen en la amiloidosis asociada a cadenas ligeras (AAL) o estar causado por infiltración tisular directa. El sangrado también puede vincularse a alteraciones de la

vasoconstricción, así como a isquemia intestinal localizada como consecuencia de la infiltración de las paredes de los vasos sanguíneos.^{1, 2} Desde el punto de vista endoscópico, el colon afectado presenta hallazgos poco específicos.³ La amiloidosis AL forma típicamente protrusiones polipoides.^{5, 6} El primer paso para avanzar en el diagnóstico es confirmar, mediante el examen histológico, la presencia de depósitos de amiloide, además de valorar el tipo de fibrilla.⁷ La tinción considerada patrón oro para confirmar el depósito es la de Rojo Congo, con la cual el amiloide presenta un aspecto rojo característico bajo luz normal y birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada.^{2, 6}

La colitis isquémica (CI) es la patología isquémica más frecuente del tracto gastrointestinal (75% de los casos).^{8, 9} Su incidencia en la población general se ha estimado en 16 casos cada 100.000 individuos y el diagnóstico es más frecuente en mayores de 65 años.¹⁰ Otros factores de riesgo además de la edad son: hipertensión arterial, hiperlipidemia, enfermedad coronaria y diabetes.¹¹ En la mayoría de los casos ocurre una reducción rápida y transitoria del flujo sanguíneo intestinal de causa no oclusiva, que determina un aporte de sangre insuficiente e hipoxia tisular. En más de la mitad de los casos la enfermedad es transitoria y reversible, siendo el colon izquierdo el sector más frecuentemente involucrado (hasta 75% de los casos).^{8-9, 11-12} Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen del grado de isquemia y los sitios afectados. El dolor abdominal es el síntoma predominante. La hemorragia digestiva baja (HDB) ocurre típicamente luego de 12 a 24 horas de iniciado el dolor.^{8, 10} Otros síntomas frecuentes son diarrea, distensión abdominal, náuseas y vómitos.¹⁰ La tomografía computada es el método de imagen más utilizado.⁹ Los hallazgos más frecuentes incluyen engrosamiento de la pared, edema, dilatación y, en menor medida, imágenes en “huellas dactilares” como resultado de hemorragia subepitelial.^{9, 10} La videocolonoscopia (VCC) es considerada el patrón oro para el diagnóstico. La distribución topográfica de las lesiones suele ser territorial, segmentaria y parcheada, según los vasos ocluidos.⁸ Los hallazgos más frecuentes son: mucosa edematosa y frágil, eritema segmentario, hemorragias petequiales, signo de úlcera longitudinal, atrofia y granularidad de la mucosa. Las principales características histológicas encontradas son: criptas distorsionadas, nódulos hemorrágicos, edema de la mucosa y submucosa, macrófagos con hemosiderina, hiperplasia del tejido de granulación, células fantasma, necrosis y trombos intravasculares.^{8, 10}

En el contexto de comorbilidades como la amiloidosis, la ausencia de hallazgos patognómicos para la colitis isquémica dificulta su diagnóstico. Esta enfermedad puede tener la misma presentación clínica y endoscópica. La

isquemia no sólo constituye uno de sus mecanismos fisiopatológicos de lesión intestinal, sino que también puede ser consecuencia de su afectación sistémica, independientemente de la infiltración colónica. Por lo tanto, ambas entidades pueden superponerse, dificultando la diferenciación diagnóstica.

Se describe y discute el caso de un paciente de 60 años con amiloidosis asociada a cadenas ligeras y que debuta con colitis, manifestada por un sangrado digestivo bajo y dolor abdominal.

Caso clínico

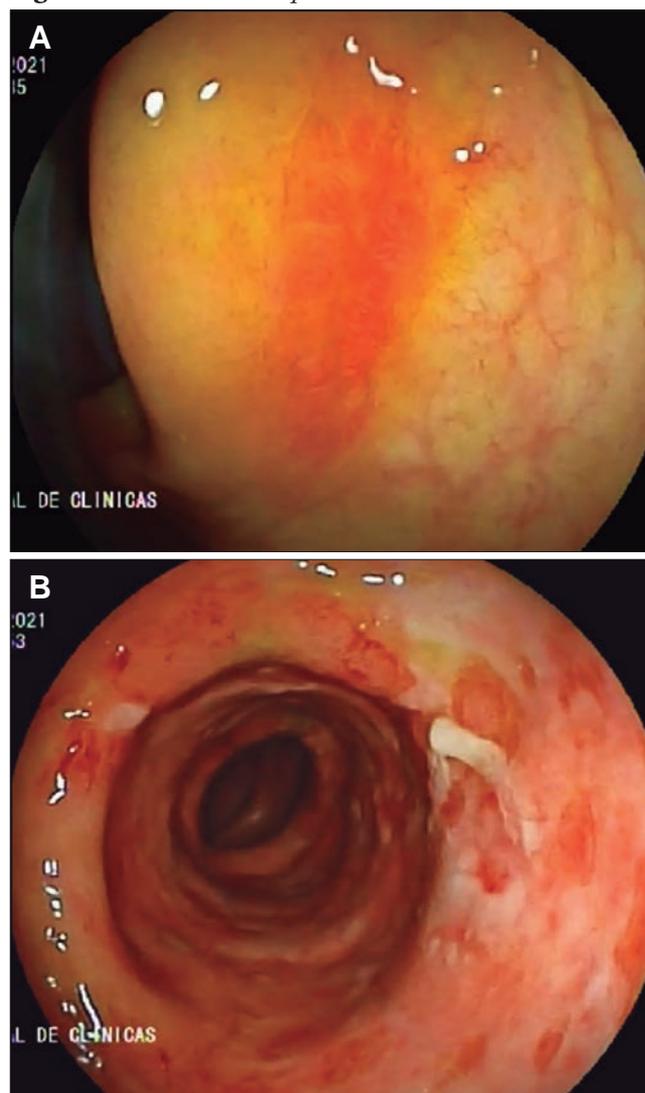
Se presenta el caso de un hombre de 60 años sin antecedentes médico-quirúrgicos conocidos y sin controles previos de salud. Fue hospitalizado debido a una insuficiencia cardíaca global descompensada de etiología incierta, con *flutter* auricular por el que requirió anticoagulación con heparina de bajo peso molecular.

De la evaluación etiológica de su cardiopatía se destacó la presencia de características sugestivas de amiloidosis en la resonancia magnética cardíaca: ventrículo izquierdo con grosor parietal aumentado, dilatación biatrial, derrame pericárdico moderado y depósito focal de gadolinio.¹³ Se efectuaron biopsias de grasa subcutánea abdominal y por xerostomía de glándulas salivales menores, que mostraron depósitos de amiloide. Se realizó diagnóstico de AAL sin elementos definitorios de mieloma múltiple y se inició quimioterapia con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona.

A las 8 horas de iniciada la anticoagulación el paciente presentó un episodio de hemorragia digestiva baja, autolimitada, sin repercusión hemodinámica, que cesó en 24 horas y no se reiteró. También presentó dolor en epigastrio e hipocondrio izquierdo de inicio abrupto, de moderada intensidad, sin irradiaciones ni relación con las ingestas o las deposiciones. El dolor se reproducía al examen físico, sin elementos de irritación peritoneal. No presentó otros sangrados, clínica infecciosa o digestiva ni repercusión general. En los parámetros bioquímicos de laboratorio, se destacó la repercusión hematimétrica, dada por una anemia microcrocítica leve (Hb 10.1 g/dl), leucocitosis de $16400 \times 10^3/uL$ a predominio de neutrófilos, plaquetas de $197000 \times 10^3/uL$, INR 1.7 y tiempo de protrombina de 72%. La amilasemia, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva eran normales. La función renal se encontraba conservada y el hepatograma no presentaba alteraciones a destacar. Frente a este episodio se suspendió la anticoagulación y la administración de los antiinflamatorios no esteroideos. Los exámenes de coprocultivo, coproparasitológicos y detección de *Clostridium* tuvieron resultados negativos.

Se realizó una tomografía de abdomen que mostró, a nivel del ángulo esplénico y parte del colon transversal, engrosamiento parietal difuso (8 mm) de segmento largo con aspecto edematoso. El mismo presentó calibre y realce parietal habitual y alteración de la densidad de la grasa e ingurgitación de vasos mesentéricos adyacentes. Una semana posterior al sangrado se realizó VCC total con ileoscopia. Este estudio mostró en el colon ascendente proximal una lesión plana y eritematosa con centro deprimido, de bordes elevados, informada como úlcera en vías de cicatrización con mucosa circundante sana (Figura 1-a). Desde los 35 a los 60 cm del margen anal se destacó la ausencia de patrón vascular, edema, eritema y úlceras superficiales extensas cubiertas de fibrina. Presentó mayor afectación desde los 50 a los 60 cm, sector que se correlacionó con el ángulo esplénico (Figura 1-b). El resto de la mucosa presentó el aspecto habitual.

Figura 1. Videocolonoscopia realizada al debut



A: Lesión ulcerada en colon ascendente. B: Sector de mayor afectación.

La anatomía patológica reveló, a nivel de la úlcera del colon ascendente, epitelio superficial esfacelado, criptas con leve distorsión arquitectural y disminución de la mucosecreción con exudado linfoplasmocitario. A nivel de la muscularis mucosae se informaron depósitos de material eosinófilo amorfo (Figura 2). En los sectores de mayor afectación se destacó la presencia de ulceración tapizada por exudado fibrino-hemorrágico con polimorfonucleares. Por debajo presentó tejido de granulación con exudado linfoplasmocitario y polimorfonucleares. También se destacó la presencia de material eosinófilo amorfo en el sector más profundo. En las muestras de mucosa rectal se presentó abundante material eosinófilo amorfo que disecaba las fibras de la *muscularis mucosae* y se extendía a la lámina propia. Las células intersticiales mostraban aspecto histiocitario. Con la técnica de tinción Rojo Congo el depósito descrito fue congófilo, pero no mostró dicroísmo verde con la luz polarizada.

Figura 2. Depósito de amiloide en mucosa (Hematoxilina y eosina 10X)



Ante el planteo de colitis isquémica en contexto de AAL se inició tratamiento con mesalazina. Dos meses después se realizó VCC de control. Desde el sector transversal hasta el ciego se observó una afectación circunferencial y continua, dada por pérdida del patrón vascular, edema, eritema, erosiones y úlceras superficiales cubiertas por fibrina, con friabilidad. La mucosa de colon descendente y sigmoideas presentó un patrón vascular preservado, a excepción de escasas áreas con parches eritematosos. En la mucosa del recto no se observaron lesiones. Del informe de anatomía patológica se destacó, en los sectores

de mayor afectación, la presencia de áreas erosivas en el epitelio superficial y leve criptitis, sin abscesos crípticos. La lámina propia se encontró ocupada y distendida por abundantes depósitos de material eosinófilo amorfo, que también se encontró en la submucosa. A ese nivel presentó exudado inflamatorio disperso, linfoplasmocitario y polimorfonucleares junto con eosinófilos. En la mucosa rectal se realizó estudio con Rojo Congo. El material descrito en la lámina propia fue congófilo, identificándose focos con dicroísmo verde con la luz polarizada.

Presentó buena evolución desde el punto de vista digestivo, no reiteró sangrados ni dolor abdominal por lo que se decidió continuar con el tratamiento sistémico de la enfermedad y realizar controles clínicos, endoscópicos e histológicos.

Discusión

Se discute el caso de un paciente con diagnóstico reciente de AAL y debut de colitis. Dado que el diagnóstico de afectación intestinal de la enfermedad fue realizado en diferido, la diferenciación con colitis isquémica fue uno de los principales problemas diagnósticos al inicio.

La AAL es la forma más frecuente de la enfermedad, con una incidencia estimada de 10 a 12 casos por millón.¹ Al igual que en el paciente presentado, la edad media al diagnóstico de 60 años y es más frecuente en varones.^{1, 4} Por su parte, la CI predomina en mujeres, es más frecuente en mayores de 65 años y aumenta su incidencia con la edad, que se considera uno de los principales factores de riesgo. Adicionalmente el paciente presentó insuficiencia cardíaca por infiltración de amiloide, sin otros factores de riesgo descriptos para la enfermedad.^{10, 11}

El tipo de amiloidosis que presentó se asocia a discrasia clonal sanguínea, generalmente sutil, de células plasmáticas o linfoides B.³ Hasta el 15% de los pacientes presentan mieloma múltiple asociado, por lo que es importante investigarlo en todos los casos diagnosticados.⁵ En el caso expuesto, el paciente fue valorado exhaustivamente por hematología y no presentó elementos definitorios para MM a pesar de tener una discrasia sanguínea subyacente.

El paciente presentó en primera instancia compromiso cardíaco y esto coincide con lo reportado internacionalmente: el corazón y los riñones suelen ser los órganos más afectados, seguidos del sistema nervioso autónomo, hígado y tracto gastrointestinal.¹ El compromiso cardíaco ocurre hasta en la mitad de todos los casos.³ Es el principal factor determinante de la supervivencia y confiere mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 4 a 6 meses luego de la aparición de la insuficiencia cardíaca congestiva.^{3, 14} Al igual que en el paciente presentado, se manifiesta como una miocardiopatía restrictiva, con FEVI conserva-

da.³ Se ha descrito que cuando aparecen síntomas el daño tisular suele ser irreversible.¹⁴

Esta forma de amiloidosis es la que afecta en mayor medida el tracto digestivo, frecuentemente en el contexto de enfermedad sistémica.^{6,7} Sin embargo, no está establecida la valoración intestinal de forma sistematizada ante la ausencia de síntomas. Esto determina que en pacientes con afectación gastrointestinal, pero asintomáticos en lo digestivo, se subestime un compromiso que tiene importancia pronóstica. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Lim y cols., que incluyó 24 pacientes con amiloidosis gastrointestinal, se observó que presentaron mayor cantidad de órganos involucrados y enfermedad más avanzada que aquellos sin afectación digestiva.¹⁵

El paciente presentó, en el contexto del debut de la amiloidosis cardíaca y el inicio de la anticoagulación, una colitis que se manifestó como dolor abdominal y HDB. El problema diagnóstico radicó en diferenciar si se trataba de colitis por infiltración intestinal de amiloide, colitis isquémica como mecanismo fisiopatológico de la amiloidosis o colitis isquémica vinculada a otras causas.

La hemorragia digestiva en contexto de amiloidosis puede ocurrir por infiltración difusa de amiloide en la pared intestinal y la formación posterior de erosiones o úlceras.² En estos pacientes, como factor de riesgo adicional para el sangrado se describe una mayor prevalencia de alteraciones de la coagulación, como la deficiencia del factor X. Esta deficiencia no constituye una condición necesaria y no se investigó en este paciente.³ Dado que no se logró comprobar amiloide en las biopsias intestinales iniciales, la colitis secundaria a amiloidosis no fue planteada en primera instancia en este caso como mecanismo de daño predominante.

No existen criterios diagnósticos establecidos para el diagnóstico de colitis isquémica, sino que es una construcción que incluye la exclusión de otras causas de colitis.¹¹ En el caso expuesto se descartaron causas infecciosas subyacentes, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidad.

Dado que se conocía que el paciente era portador de amiloidosis con afectación cardíaca y de glándulas salivales, una hipótesis fue que presentara CI secundaria a compromiso intestinal de su enfermedad sistémica. Está descrito que la amiloidosis es una causa de isquemia oclusiva por enfermedad de pequeños vasos, vinculada a la infiltración de los vasos sanguíneos submucosos con fragilidad vascular secundaria.^{2-3, 8} Este diagnóstico inicialmente también fue desestimado al no comprobarse la presencia de amiloide en la VCC índice.

Como última hipótesis se planteó que la isquemia estuviera vinculada a su enfermedad cardiovascular *per se*, aunque no existieron episodios de hipotensión y el inicio

de la anticoagulación aleja el planteo de una causa tromboembólica de la isquemia.

El paciente presentó dolor abdominal y HDB luego del inicio de la anticoagulación. El dolor abdominal no es frecuente en pacientes con amiloidosis colónica. Los síntomas más habituales se vinculan a desórdenes de la motilidad (constipación o diarrea).² La HDB es un síntoma que ocurre hasta en el 36% de los afectados. Con frecuencia es autolimitada pero recurre si no se realiza el tratamiento de la enfermedad de base.¹

Los síntomas del paciente fueron más compatibles con los descriptos para la CI, que típicamente se manifiesta con dolor abdominal de tipo cólico e inicio agudo, que aumenta luego de la ingesta y se acompaña de urgencia defecatoria.^{8, 10} El dolor se localiza sobre el sector de colon afectado y es seguido de HDB autolimitada, sin repercusión hemodinámica, en las 12 a 24 horas posteriores.^{8, 10, 12} Pese a que el paciente presentó los síntomas descriptos, los mismos no se manifestaron en la secuencia cronológica característica dado que comenzaron de forma conjunta; tampoco se presentó la urgencia defecatoria.

Los estudios por imágenes son de ayuda diagnóstica en ambas patologías y los hallazgos descriptos en la tomografía de abdomen son inespecíficos. El paciente presentó engrosamiento parietal difuso de aspecto edematoso a nivel del colon transversal y el ángulo esplénico, compatible con las dos entidades. Presentó también alteración de la densidad grasa descrita en la literatura para CI. No presentó otros hallazgos descriptos en la amiloidosis intestinal, como son el estrechamiento luminal y la pérdida de haustras.¹ Tampoco se observaron imágenes en huellas dactilares que, pese a estar descriptas en la CI, son infrecuentes.⁹

La VCC es otra herramienta diagnóstica de gran relevancia para ambas patologías.^{3, 8} Los hallazgos endoscópicos en el paciente fueron inespecíficos y las características encontradas eran compatibles con ambas entidades. Los hallazgos sugestivos de amiloidosis fueron la pérdida del patrón vascular, úlceras superficiales y profundas, eritema y edema de la mucosa. Se destaca que no se evidenció el aspecto típico de protuberancias polipoides, como se describe frecuentemente en la AAL.¹⁶

La VCC se considera el patrón oro para el diagnóstico de CI.¹⁰ Los hallazgos endoscópicos, así como los signos histológicos patognomónicos típicos, se observan en general en las primeras 48 horas.¹⁷ En el paciente presentado, la VCC se realizó siete días después del inicio de los síntomas, lo que pudo haber disminuido su rendimiento diagnóstico. Pese a esto, los hallazgos de una mucosa edematosa con fragilidad y eritema segmentario alimentaban la sospecha. No se observaron otros elementos descriptos como petequias, pseudomembranas y el signo endoscópi-

co de "banda única", muy específico y caracterizado por una úlcera lineal solitaria que se extiende longitudinalmente a lo largo de la pared antimesentérica.⁸

Respecto a la distribución topográfica de las lesiones, la afectación sectorial y parcheada del colon se observa en ambas entidades. En la amiloidosis predomina en colon descendente y sigmoides, sectores en los que el paciente presentó mayor preservación.⁵ En lo que respecta al planteo de CI, se destaca que en la VCC inicial se observó mayor afectación a nivel de ángulo esplénico, lo que fue concordante con la topografía del dolor abdominal. Teniendo en cuenta que en esta enfermedad la distribución topográfica de las lesiones se relaciona con los vasos sanguíneos ocluidos, la presencia de una úlcera aislada en el sector ascendente proximal no concuerda. Tampoco fue concordante el cambio topográfico de las lesiones en la VCC de control, donde la mayor afectación se observó en colon derecho.⁸

El estudio histológico de los tejidos implicados es un pilar fundamental para el diagnóstico de ambas patologías. El amiloide se observa en forma de depósitos de material amorfo y eosinófilo en las tinciones con H&E con el típico dicroísmo verde manzana en la luz polarizada bajo Rojo Congo.^{2,6} Las biopsias con mayor rendimiento diagnóstico son de origen renal, hepático, de grasa subcutánea, médula ósea y del tracto gastrointestinal.⁷ Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Freudenthaler y cols. incluyó 542 pacientes con amiloidosis gastrointestinal y observó una frecuencia de depósitos de amiloide en las biopsias de 38% en colon, 23% en estómago, 17% en recto, 16% en duodeno y 6% en yeyuno e íleon.¹⁸ El sitio de depósito de amiloide varía según el tipo de amiloidosis. En la AAL se deposita principalmente en las capas muscular de la mucosa, submucosa y muscular propia en forma de masa.^{1,16} En el paciente discutido se destacó la presencia de depósitos de material eosinófilo amorfo tanto en la mucosa (lámina propia y muscular de la mucosa) como en la submucosa. No se presentó dicroísmo verde en las primeras muestras pero sí en las segundas. En este sentido, es importante tener en cuenta que la sensibilidad de las biopsias de recto para el diagnóstico de amiloidosis es 75 a 94%.³ Las causas de falsos negativos con la tinción de Rojo Congo incluyen una cantidad escasa de tejido examinado, la tinción o el uso del polarizador inadecuados, así como la baja intensidad de la luz. Por esto, si la sospecha de la enfermedad es alta se considera pertinente tomar nuevas muestras de tejido para ser examinadas.¹⁹ En el caso del paciente presentado, la tinción inicial negativa para Rojo Congo determinó el retraso diagnóstico y amplió la búsqueda de diagnósticos diferenciales como CI vinculada a otras causas. Cabe destacar que ninguno

de los hallazgos era sugestivo de enfermedad inflamatoria intestinal por lo que no se avanzó en este sentido.

Las muestras histopatológicas obtenidas por VCC rara vez son diagnósticas de CI. Las características patognomónicas se observan con poca frecuencia.¹⁸ El paciente discutido presentó distorsión arquitectural de las criptas, así como elementos sugestivos de la fase reparadora de la lesión isquémica, como son el tejido de granulación con exudado linfoplasmocitario, PMN e histiocitos.^{8,20}

En lo que respecta al tratamiento, previo a la confirmación histológica de amiloidosis intestinal se inició la administración de mesalazina. Si bien no es un tratamiento descrito en la literatura para ninguna de las entidades, existen reportes de casos de colitis crónica con buena respuesta a la mesalazina, vinculada a la inhibición de radicales de oxígeno y de la síntesis de leucotrieno B₄.²¹ En el caso del paciente, pese a que no reiteró los síntomas, tampoco se objetivó mejoría en la VCC de control. Dado que mediante el estudio histológico en diferido se realizó diagnóstico de amiloidosis colónica, se decidió continuar el tratamiento de la misma, valorando en la evolución la respuesta clínica, endoscópica e histológica. El objetivo en la AAL es suprimir la síntesis de cadenas livianas de inmunoglobinas mediante el tratamiento de la discrasia sanguínea subyacente con quimioterapia.⁶ Como en el caso de este paciente, se administran regímenes combinados con fármacos inhibidores del proteosoma: ciclofosfamida y dexametasona. Las tasas de respuesta completa con este esquema son mayores al 60%.⁷ Pese a esto la AAL se considera una enfermedad con mal pronóstico, donde únicamente su identificación temprana y el tratamiento agresivo pueden conducir a la remisión completa y la respuesta de los órganos involucrados.²²

Conclusión

Los diagnósticos de amiloidosis colónica y colitis isquémica presentan características clínicas y endoscópicas similares que hacen difícil su diferenciación. Es importante tener en cuenta que ambos se pueden intrincar dado que la colitis isquémica puede ser secundaria a la infiltración de amiloide en los vasos sanguíneos de la pared intestinal o secundaria a la afectación cardíaca de la enfermedad.

Se presentó el caso de un paciente con amiloidosis AL cardíaca y colónica. La alta sospecha hizo que se llegara al diagnóstico de esta última en un segundo intento endoscópico. El tratamiento para esta variante se basa en la quimioterapia; el pronóstico es malo. A pesar de la alta sensibilidad de las biopsias de colon para el diagnóstico, es importante tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos, por lo que entender la naturale-

za de la enfermedad y priorizar el contexto es clave para llegar al diagnóstico.

Agradecimientos. Los autores agradecen al Departamento de anatomía patológica del Hospital de Clínicas por la imagen brindada.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Benitez F, Pontet Y. Colitis isquémica y amiloidosis: un desafío diagnóstico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(3):395-401. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.231>

Referencias

- Talar-Wojnarowska R, Jamiroziak K. Intestinal amyloidosis: Clinical manifestations and diagnostic challenge. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2021;30(5):563-70.
- Ellen C, Ebert. Manifestaciones digestivas y hepáticas de las enfermedades sistémicas. En: M. Feldman, S. Friedman, J. Brandt. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.* 10a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.p.579-616.
- Sattianayagam PT, Hawkins PN, Guillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;6:608-17.
- Lado Lado FL, Ferreiro Regueiro MJ, Cabana González B, et al. Amiloidosis. *Med. Integral.* 2000;36(4):137-41.
- Maza I, Vlodavsky E, Eliakim RA. Rectal bleeding as a presenting symptom of AL amyloidosis and multiple myeloma. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(1):44-6.
- Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis, *Am J Gastroenterol.* 2008;103:776-87.
- Syed U, Ching Companioni R, Alkhwam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur. J.* 2016;28:1109-21.
- Doulberis M, Panagopoulos P, Scherz S, Dellaporta E, Kouklakis G. Update on ischemic colitis: from etiopathology to treatment including patients of intensive care unit. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016;51(8):893-902.
- Tadros M, Majumder S, Birk WJ. A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;7(7):605-13.
- Xu Y, Xiong L, Li Y, Jiang X, Xiong Z. Diagnostic methods and drug therapies in patients with ischemic colitis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2020;36:47-56.
- Nikolic AL, Keck JO. Ischaemic colitis: uncertainty in diagnosis, pathophysiology and management. *ANZ J. Surg.* 2017;88(4):278-83.
- Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(48):7302-8.
- García J, Rodríguez C. Amiloidosis cardiaca: estudio de caso y revisión bibliográfica. *Rev. costarric. salud pública.* 2019;28(1):74-82.
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *ASH.* 2020;136(23):2620-27.
- Lim Y, Lee H, Jung S, Gwag HB, Kim DH, Kim SJ, et al. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. *Korean J Intern Med.* 2015;30(4):496-505.
- Iida T, Yamano H, Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: Diagnosis from endoscopic and histological views. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;33:583-90.
- Montoro M, Brandt L.J, Santolaria S, Gomollon F, Sánchez Puértolas B, Vera J, et al. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: Results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand.* 2011;46(2):236-46.
- Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, Behrens HM, Krüger S, Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch.* 2016;468:569-77.
- Yakupova E, Bobyleva L, Vikhlyantsev I, Bobylev AG. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci Rep.* 2019;39(1):1-4.
- Mitsudo S, Brandt, L. J. Pathology of Intestinal Ischemia. *Surg. Clin. North Am.* 1992;72(1):43-63.
- Sano S, Nishimori I, Miyao M, Kawamura K, Fukui Y, Taniki T, et al. Successful Use of Mesalamine in the Treatment of Chronic Segmental Lesion in a Case of Ischemic Colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003;18(7):882-3.
- Rysava R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(9):1460-6.

Compromiso gástrico en la enfermedad injerto contra huésped aguda: presentación de un caso clínico

Micaela Chitussi¹  · Juliana Bajo¹  · Claudio Girotti² 

¹ Hospital Interzonal General de Agudos Dr Rodolfo Rossi.

² Jefe de Servicio de Gastroenterología del Hospital Interzonal General de Agudos Dr Rodolfo Rossi. La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):402-406

Recibido: 20/03/2022 / Aceptado: 08/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.186>

Resumen

El trasplante de células hematopoyéticas constituye uno de los tratamientos más importantes para enfermedades hematológicas malignas y no malignas. Una de las complicaciones más frecuentes y graves del procedimiento es la enfermedad injerto contra huésped, siendo la principal causa de mortalidad. La enfermedad injerto contra huésped puede ser aguda o crónica y se diferencia por su presentación clínica. Ambas formas son importantes por su impacto sobre el pronóstico del paciente. El compromiso gastrointestinal agudo es generalmente el más grave y plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos. El compromiso digestivo alto se encuentra particularmente subdiagnosticado, motivo por el cual presentamos un caso de enfermedad injerto contra huésped agudo con afectación gástrica.

Palabras claves. Enfermedad injerto contra huésped, agudo, trasplante de células hematopoyéticas, tracto gastrointestinal superior.

Gastric Involvement in Acute Graft-Versus-Host Disease: A Case Report

Summary

Hematopoietic cell transplantation is one of the most important treatments for malignant and non-malignant hematological diseases. One of the most frequent and serious complications of the procedure is graft-versus host-disease, being the main cause of mortality. Graft-versus-host disease can be acute or chronic and is differentiated by its clinical presentation. Both forms are important for their impact on the patient's prognosis. Acute gastrointestinal involvement is generally the most severe and poses diagnostic and therapeutic challenges. Upper gastrointestinal involvement is particularly underdiagnosed, which is why we present a case of acute graft-versus-host disease with gastric involvement.

Keywords. Graft-versus-host disease, acute, hematopoietic stem cell transplantation, upper gastrointestinal tract.

Abreviaturas

TCH: Trasplante de células hematopoyéticas.

EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

CMV: Citomegalovirus.

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa.

HLA: Antígeno leucocitario humano.

Correspondencia: Micaela Chitussi
Correo electrónico: chitussimicaela@gmail.com

Introducción

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) constituye uno de los tratamientos más importantes para enfermedades hematológicas malignas y no malignas, realizándose más de 70.000 trasplantes anuales en todo el mundo.^{1,2} Una de las complicaciones más frecuentes y graves del procedimiento es la enfermedad injerto contra huésped (EICH), que constituye la principal causa de mortalidad.

La EICH puede ser aguda o crónica. Tradicionalmente se definió según su tiempo de aparición post-trasplante (menor o mayor a 100 días respectivamente), pero en la actualidad para su diferenciación se utiliza la presentación clínica.

La EICH aguda puede presentarse hasta en un 50% de los pacientes que se someten a TCH, siendo la piel el órgano más comúnmente afectado (75%), seguido por el tracto gastrointestinal (más comúnmente el inferior) y, menos frecuentemente, el hígado (< 20%).³ La afectación de la EICH crónica suele ser multiorgánica (tejido conectivo, piel, membranas mucosas, ojos, hígado, pulmones y sistema musculoesquelético) pero en ese caso la afectación del tracto gastrointestinal suele ser infrecuente.⁴

Ambas formas de EICH son importantes por su impacto sobre el pronóstico del paciente. El compromiso gastrointestinal agudo es generalmente el más grave, planteando por lo tanto desafíos diagnósticos y terapéuticos.

Las lesiones por EICH en el tracto gastrointestinal inferior suelen identificarse fácilmente, y en varios estudios se han reportado hallazgos endoscópicos. Este no es el caso de la EICH con compromiso del tracto gastrointestinal superior, que ocurre en un 10-26% de los TCH.⁴ Presentamos un caso de EICH agudo con compromiso gástrico.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 22 años de edad, derivado a nuestra institución para el estudio de una pancitopenia de reciente aparición asociada a síndrome de repercusión general.

En el laboratorio de ingreso presenta disminución de hemoglobina (5.1 gr/dl, rango normal 12-16 gr/dl), de glóbulos blancos (1700/mm³, rango normal 4100-9800/mm³) y de plaquetas (20000/mm³, rango normal 142000-424000/mm³).

Se realiza punción aspiración de médula ósea, donde se informa aplasia medular severa, por lo que se realiza un trasplante alogénico no relacionado.

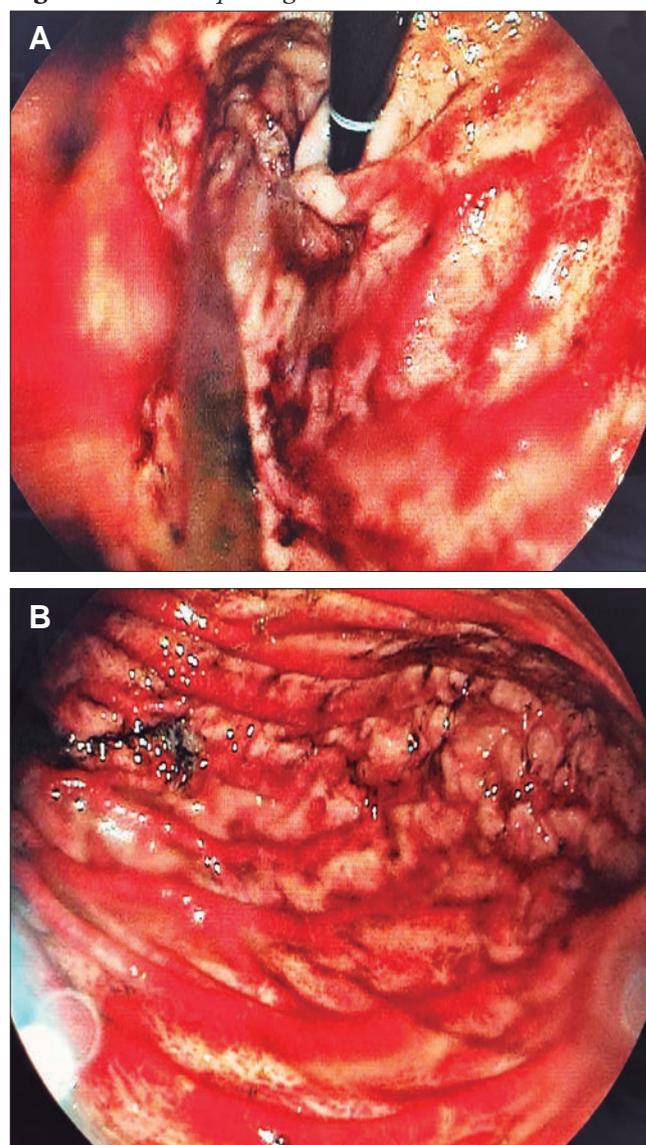
Durante los diez días previos al trasplante el paciente recibe terapia de acondicionamiento no mieloablativa

con fludarabina, ciclofosfamida, gammaglobulina antitumorigénica y melfalán.

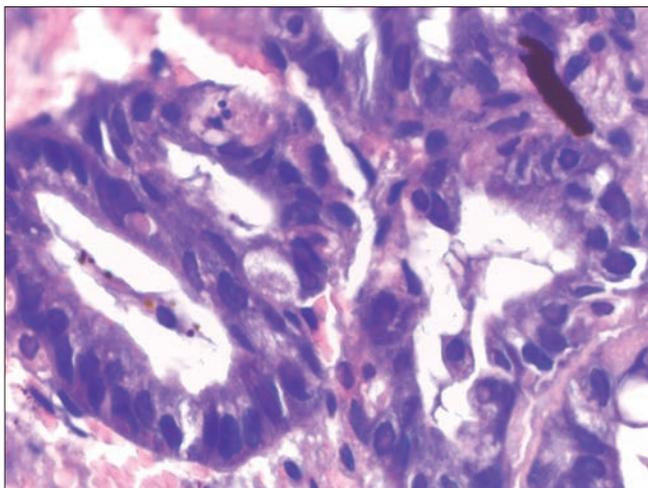
Por presentar factores de riesgo para EICH, como son el trasplante alogénico no relacionado y la terapia no mieloablativa, se decide comenzar con la profilaxis de la enfermedad. Se realiza con ciclofosfamida, micofenolato y tacrolimus cinco días posteriores a la terapia de acondicionamiento.

A los cuarenta días posttrasplante el paciente comienza con vómitos y escasos episodios de diarrea acuosa. Por empeoramiento de los vómitos y con un alto índice de sospecha de EICH debido a los factores ya mencionados se decide realizar una endoscopia digestiva alta (Figura 1) con toma de biopsias para evaluación histológica (Figura 2).

Figura 1. Endoscopia digestiva alta



Fundus (A) y cuerpo gástrico (B) con eritema, sufusiones hemorrágicas, pliegues engrosados y erosiones lineales.

Figura 2. Anatomía patológica

Biopsia gástrica antral: se observa el epitelio de revestimiento con células con núcleos vesiculosos y otras con cromatina condensada; aislados cuerpos apoptóticos y cambios regenerativos (anisocariosis, hiper Cromatismo nuclear, incremento de imágenes mitóticas).

Diagnósticos diferenciales

La EICH se manifiesta de forma variable e inespecífica por lo que se deben plantear numerosos diagnósticos diferenciales. El momento de la aparición de los síntomas gastrointestinales es una herramienta útil para definir los diagnósticos más probables.

La causa más frecuente de síntomas gastrointestinales inmediatamente posteriores al TCH es la terapia de acondicionamiento, especialmente dentro de las primeras tres semanas.⁵ Este no fue el caso de nuestro paciente, que presentó la sintomatología más de un mes después del TCH.

El tratamiento con inmunosupresores, en especial el micofenolato, puede ser responsable de los síntomas gastrointestinales en la mitad de los pacientes tratados. El síntoma predominante es la diarrea, que suele ser acuosa, voluminosa y aparece 2 a 4 semanas luego del inicio del tratamiento. Nuestro paciente no presentó clínica compatible, ya que los episodios de diarrea fueron escasos, predominando los vómitos. Además, el micofenolato debió ser suspendido por microangiopatía trombótica, sin que cediera la sintomatología.

Otra causa a considerar es la infecciosa. El agente etiológico más común es el citomegalovirus (CMV), que puede presentarse clínicamente con vómitos, diarrea y mostrar hallazgos endoscópicos inespecíficos, similares a la EICH. Debido a que los pacientes con infección activa pueden presentar resultados negativos en la PCR sérica, se requiere una biopsia intestinal para el diagnóstico definitivo.⁵

En nuestro caso, el paciente presentó reactivación de

CMV en sangre, aunque no se apreciaron cambios morfológicos que sugirieran acción citopática por dicho agente en la evaluación histológica. Se realizó además inmunohistoquímica con resultados negativos.

Otras causas infecciosas también fueron descartadas con coprocultivo, examen coproparasitológico seriado y PCR para *Clostridium difficile*. Adicionalmente se obtuvo un resultado negativo para *Helicobacter pylori* evaluado mediante biopsia gástrica.

Tratamiento

Una vez que se hayan considerado y excluido las distintas causas de los síntomas gastrointestinales posteriores al TCH y se haya establecido como más probable el diagnóstico de EICH aguda, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento.

El paciente realizó tratamiento con prednisona 1mg/kg/día vía endovenosa.

Evolución y seguimiento

El paciente presentó una buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides y se resolvieron los síntomas gastrointestinales. Sin embargo, falleció 3 meses después luego de múltiples interurrencias infectológicas.

Discusión

La EICH afecta al 50-80% de los pacientes sometidos a TCH.^{3,5} Comienza cuando los linfocitos T del donante reconocen como extraños a antígenos de histocompatibilidad del receptor, destruyendo tejidos del mismo. Previo al TCH, los pacientes deben someterse a una terapia de acondicionamiento (quimioterapia) que proporciona el entorno de inmunosupresión necesario para prevenir el rechazo de las células del donante. La terapia de acondicionamiento tiene una duración aproximada de 10 a 12 días.

Si bien la EICH cutánea es la más frecuente,³ la gastrointestinal es la más difícil de tratar y la que presenta mayor tasa de mortalidad.⁵ Los factores de riesgo son: la edad del paciente, las diferencias en la histocompatibilidad entre el donante y el receptor, el acondicionamiento y la profilaxis de la EICH utilizada.⁵

La afectación gastrointestinal superior se encuentra particularmente subdiagnosticada por múltiples razones. Por un lado, los síntomas sugerentes son inespecíficos. El cuadro clínico puede comenzar con pérdida de apetito, dispepsia y náuseas, progresando a dolor epigástrico, vómitos incoercibles y hemorragia.

Por otro lado, los hallazgos endoscópicos no son patognomónicos de la enfermedad; incluyen mucosa normal, edema, eritema, erosiones, ulceraciones superficiales y desprendimiento de la mucosa.

En un estudio de 34 pacientes se informaron como hallazgos más frecuentes eritema y erosiones, observados en el 65% de los pacientes; se encontró mucosa normal en un 18% de los casos.⁶ Terdiman y col. evaluaron 12 pacientes, en los que el hallazgo más común fue también el eritema y las erosiones.⁷ Algunos estudios han demostrado que la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos endoscópicos son variables, por lo que se requiere de la toma de cuatro biopsias de duodeno, antro, cuerpo y esófago, tanto de mucosa sana como afectada, teniendo en cuenta que el diagnóstico se realiza en base a la sintomatología del paciente: la evaluación anatomopatológica no debe retrasar el inicio de tratamiento si la sospecha diagnóstica es alta.^{4,5}

El hallazgo histológico más común es la apoptosis de las células epiteliales. La afectación mucosa es irregular, por lo que la ausencia de anomalías en la anatomía patológica no debe excluir el tratamiento si la clínica lo sugiere.

La profilaxis de la EICH aguda se basa en la supresión de la respuesta inmune mediada por células T citotóxicas injertadas. Al seleccionar un régimen profiláctico se consideran factores que incluyen la neoplasia maligna subyacente, la quimioterapia utilizada para el acondicionamiento, el grado de discordancia HLA entre el donante y el receptor, la susceptibilidad del paciente a la infección y la necesidad de equilibrar la inmunosupresión del injerto con el efecto injerto contra tumor deseado.

Los regímenes de tratamiento de primera línea consisten en corticosteroides sistémicos u orales (prednisona o metilprednisolona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día en dosis divididas). Los pacientes que demuestran progresión de la enfermedad al quinto día de tratamiento, o que no mejoran al séptimo, se consideran refractarios a los esteroides y es probable que requieran agentes de segunda línea,⁵ cuya efectividad no ha sido ampliamente demostrada.⁵ Desafortunadamente, la falta de respuesta al tratamiento de primera línea es común y como consecuencia, el pronóstico de los pacientes suele ser desfavorable.

Conclusión

La EICH aguda del tracto gastrointestinal superior es una afección que se encuentra subdiagnosticada, principalmente durante la etapa temprana de la enfermedad. Representa un desafío diagnóstico y terapéutico importante. Aunque generalmente son pacientes tratados en unidades especializadas en trasplantes, el papel del gastroenterólogo es fundamental para el correcto diagnóstico y tratamiento de las complicaciones.

A pesar de los avances, la EICH suele ser una com-

plicación frecuente en centros de TCH. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, basándose principalmente en los factores de riesgo, y depende en última instancia de la identificación de las características clínicas y la exclusión de otras causas posibles de sintomatología gastrointestinal, ya que los hallazgos endoscópicos e histológicos no son patognomónicos. Por lo tanto, es de suma importancia el manejo multidisciplinario para el correcto diagnóstico y tratamiento de las complicaciones.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Chitussi M, Bajo J. Compromiso gástrico en la enfermedad injerto contra huésped aguda: presentación de un caso clínico. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(3):402-406. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.186>

Referencias

1. Okamoto S. Current indication for hematopoietic cell transplantation in adults. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017 Dec;10(4):178-183. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.007
2. Éliane Gluckman, Dietger Niederwieser, Mahmoud Aljurf. Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit. A practical guide. Cap 1: Global Perspectives on Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCTs). Springer 2018.

3. David F. Moreno, Joan Cid. Graft-versus-host disease. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(1):22-28.
4. Nomura K. Clinicopathological features of patients with acute graft-versus-host disease of the upper digestive tract. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29 (2014)1867-1872.
5. Naymagon S, Naymagon L, Wong SY, Ko HM, Renteria A, Levine J, Colombel JF, Ferrara J. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):711-726. doi: [10.1038/nrgastro.2017.126](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.126)
6. Roy J, Snover D, Weisdorf S, Mulvahill A, Filipovich A, Weisdorf D. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 1991;51:642-6.
7. Terdiman JP, Linker CA, Ries CA, Damon LE, Rugo HS, Ostroff JW. The role of endoscopic evaluation in patients with suspected intestinal graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Endoscopy* 1996;28:680-5.
8. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990;76:624-9.

Solución del caso: Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático

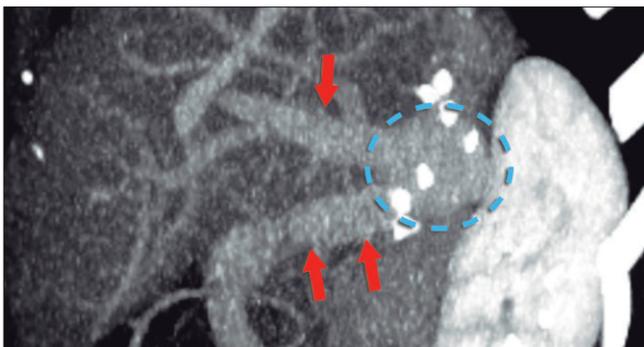
Viene de la página 355

Luego de la visualización de dicho hallazgo se decide completar el estudio mediante una Tomografía Computada con contraste endovenoso, que confirmó la sospecha diagnóstica. En nuestro caso el paciente no estaba anticoagulado ni tenía ningún factor de riesgo, por lo que se realizó colecistectomía por laparoscopia y antibioticoterapia, sin complicaciones posteriores.

Figura 4. TCMD en plano axial con contraste endovenoso en fase venosa. Se observa una dilatación aneurismática sacular de la vena porta intrahepática previa a la bifurcación que mide 40 x 23 mm (flecha roja). La leve dilatación de la vía biliar intrahepática (cabeza de flecha amarilla) en el segmento VI podría corresponder a cambios posquirúrgicos. Clips quirúrgicos a nivel de la VCI (flecha azul)



Figura 5. TCMD en reconstrucción oblicua-sagital con MIP con contraste endovenoso en fase venosa. Las flechas rojas señalan la vena porta, el círculo con líneas punteadas señala la dilatación aneurismática



Diagnóstico

La dilatación aneurismática de la vena porta es una patología poco frecuente que representa solo el 3% de todos los aneurismas del sistema venoso. Se debe considerar como diagnóstico diferencial a los aneurismas de la arteria hepática, entre otros.

Las localizaciones más frecuentes se encuentran en la confluencia venosa espleno-mesenterica, en el tronco de la vena porta y a nivel de las ramas intrahepáticas en el sitio de su bifurcación. En los pacientes no trasplantados o cirróticos un diámetro mayor a 2 cm se considera como dilatación.

Puede encontrarse en forma incidental en pacientes asintomáticos o frente a complicaciones raras, como ruptura del aneurisma debido a trauma o como causa de obstrucción biliar que causa ictericia y colestasis o compresión duodenal.

La ecografía Doppler con color se utiliza para la visualización dinámica de la dilatación y permite caracterizar el flujo mediante el estudio Doppler espectral, al poner en evidencia el signo del *yin-yang* o turbulencia en la zona de mayor calibre.

La tomografía computada (TCMD) con contraste endovenoso nos aporta información sobre la extensión de la dilatación y permite realizar una medición detallada del diámetro de dicho vaso, además de visualizar otras complicaciones.

Si bien las causas más comunes del aneurisma de la vena porta tienen relación con malformaciones congénitas del vaso o enfermedades crónicas, se han documentado casos después de hepatectomías, gastrectomías y colecistectomías laparoscópicas. Por lo tanto, debido a los antecedentes del paciente y los hallazgos encontrados, planteamos que este caso tendría relación con el antecedente posquirúrgico de trasplante hepático.

El tratamiento de los aneurismas de la vena porta dependen de su tamaño, síntomas y complicaciones, en el contexto de la condición clínica del paciente. Se sugiere llevar a cabo una vigilancia expectante mediante la realización de estudios clínicos y de imagen.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Marinhas P, Larrañaga N, Polanco y col. Complicación poco frecuente en un paciente con trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(3):407-408. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.227>

Referencias

1. Priadko K, Romano M, Vitale LM, Niosi M, De Sio I. Asymptomatic portal vein aneurysm: Three case reports. *World J Hepatol* 2021;13(4):515-521.
2. Ma R, Balakrishnan A, See TC, Liao SS, Praseedom R, Jah A. Aneurisma de la vena porta extrahepática: informe de un caso, descripción general de la literatura y algoritmo de manejo sugerido. *Int J Surg Case Rep* 2012;3:555-8.
3. Kimura Y, Tomohide H, Machimoto T, Ito T, Hata T, Kadokawa Y, et al. Portal vein aneurysm associated with arterioportal fistula after hepatic anterior segmentectomy: Thought-provoking complication after hepatectomy. *surg case rep* 4,57 (2018).
4. de Vedia M, Hernández Pinzón J, Larrañaga N, Espil G, Kozima S. Hallazgo incidental tomográfico en el seguimiento por patología oncológica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):79-81.
5. Hissae Motoyama Caiado A, Blasbalg R, Zafred Marcelino A S, et al. Complications of Liver Transplantation: Multimodality Imaging Approach. *RadioGraphics* 2007;27:1401-1417.

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 52 N°3 año 2022