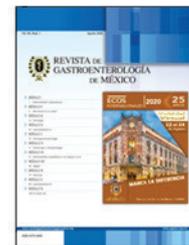




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Trastornos digestivos asociados a infiltración por eosinófilos

F. M. Huerta-Iga

Hospital Ángeles Torreón

Recibido el 14 de mayo de 2020; aceptado el 25 de mayo de 2020

Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales que participan en la patogenia de varios procesos inflamatorios, entre los que figuran las respuestas alérgicas y las infecciones parasitarias como los más importantes. A partir de una acción específica, los eosinófilos se desplazan de la circulación sistémica al sitio donde tiene lugar la inflamación y ahí organizan y modulan diversas reacciones inflamatorias.

Las alteraciones gastrointestinales relacionadas con eosinófilos (AGRE) son un grupo de trastornos clínicos en los que se desarrolla un infiltrado anormal de este tipo de leucocitos en ausencia de una causa conocida de eosinofilia.¹ Entre las presentaciones más frecuentes se encuentran la esofagitis eosinofílica (EoE), gastritis eosinofílica (EoG), gastroenteritis eosinofílica (EoGE), enteritis eosinofílica (EoD) y colitis eosinofílica (EoC).

Nuevas relaciones

Además de las relaciones comunes de la infiltración de eosinófilos en los diferentes segmentos del tubo digestivo, en fecha reciente se ha informado un creciente número de casos de ascitis eosinofílica (AEo) y pancreatitis eosinofílica (PEo). En una revisión sistemática se describió que el 74% de los casos de AEo se vincula con AGRE en una proporción de 1:1, con 49% de hombres y 51% de mujeres, seguida

de causas infecciosas (10%) y síndromes hipereosinofílicos (7%). Un 83% de los pacientes con AEo presentó síntomas digestivos, con 49.1% de dolor abdominal, 40% con náusea y vómito, diarrea en el 39.2% y pérdida de peso en el 9.5%. El 93% tuvo elevación de eosinófilos en sangre periférica, así como en valores de IgE, con cuentas de 860 a 13,800 eosinófilos por milímetro cúbico de líquido de ascitis.² En cuanto a la PEo, se trata de casos muy raros, que muchas veces se presentan como tumoraciones pancreáticas con dolor abdominal e ictericia y que sólo se diagnostican una vez que se analiza el espécimen quirúrgico; suele tener dos presentaciones histológicas principales: infiltrados eosinofílicos septal, acinar y periductal, con flebitis y arteritis, o bien en forma de pseudoquistes.³ Se cree que la PEo está subestimada en la práctica clínica.

Epidemiología

Se reconoce casi siempre que la EoE se presenta en 3 de cada 10 000 adultos, con un 75% de predominio de varones con edad promedio de 38 años. La prevalencia de EoG se calcula en 0.63, la de EoGE en 0.84 y la de EoC en 0.33 por cada 10,000 adultos.⁴ En un estudio transversal realizado en EUA en 302 061 pacientes sometidos a estudios endoscópicos alto y bajo el mismo día se eligió a aquellos cuyas biopsias esofágicas

Correspondencia de autor: Paseo del Tecnológico # 909-350, Col. Residencial Tecnológico, C.P. 27250, Torreón, Coahuila. Tel. 8712225411. Correo electrónico: drhuertaiga@gmail.com (F. M. Huerta-Iga)

tuvieron ≥ 15 eosinófilos por objetivo de mayor aumento (OMA), biopsias gástricas y duodenales con ≥ 30 eosinófilos en cinco revisiones con OMA y biopsias de colon con ≥ 50 eosinófilos en cinco revisiones con OMA. La prevalencia de EoE fue de 9.96, la de EoG de 1.21, la de EoD de 0.03 y la EoC de 0.41. La edad promedio de los pacientes fue de 48.4 ± 16.3 años. La presencia de EoE se relacionó con EoG con una probabilidad (RR) de 3.58, con EoD con una de 40.22 y con EoC con una de 8.12.⁵

Diagnóstico

Se describe un nuevo síndrome clínico vinculado con la EoE denominado FIRE (*food-induced immediate response of the esophagus*) y que se describe como una sensación incómoda o dolorosa en el esófago (urente, sofocante, opresiva) sin nexo con disfagia, que aparece en los primeros cinco minutos tras la ingestión de algunos alimentos. Los autores registran que hasta el 40% de los pacientes con EoE puede tener este tipo de manifestación⁶ y sin mostrar disfagia; se propone mayor investigación al respecto.

Se ha observado que los pacientes con EoE sintomática muestran un aumento del espesor de la capa muscular en el esófago distal en comparación con los pacientes que sufren EoE asintomática (3.8 mm vs. 2.3 mm),⁷ así como también alteraciones en la motilidad esofágica de predominio hipotónico (67%), como peristalsis inefectiva (25%), peristalsis fallida (16.6%), peristalsis fragmentada (16.6%) o peristalsis ausente (8.3%); el 33% de los pacientes con EoE puede tener alteraciones de tipo hipercontráctil en la motilidad esofágica.⁸

Tratamiento

Existen guías clínicas para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con eosinófilos, sobre todo en lo que respecta a EoE; sin embargo, no siempre se utilizan. En un estudio realizado en 697 gastroenterólogos de adultos, sólo el 56% las ha leído y 85% acepta su beneficio potencial. El 88% toma biopsias en los pacientes con disfagia, con un 77% de múltiples sitios en el esófago; el 27% prescribe dietas de eliminación y ante la falla el 72% emplea inhibidores de la bomba de protones (IBP) a altas dosis y 87% usa esteroides.⁹

En cuanto a la dieta de eliminación y la EoE, un estudio retrospectivo conducido en 209 pacientes con eliminación de seis alimentos potencialmente alergénicos, 128 (61%) tuvieron mejoría clínica (55% completa y 6% parcial); de quienes no respondieron de forma inicial, 24 volvieron a llevar la dieta con un 42% de respuesta adicional (25% completa y 17% parcial).¹⁰ En un estudio prospectivo que usó dieta elemental en 21 adultos, de los cuales sólo terminaron 15 (47% hombres, 37 años de edad), 87% de los cuales tenía afectación de varios segmentos del tubo digestivo, se alcanzó el objetivo primario de remisión histológica en el 100% de los casos, con mejoría adicional en síntomas y cambios endoscópicos. Los autores resaltan el papel de los alérgenos en la dieta como causa de estas inflamaciones.¹¹

El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se considera la primera medida terapéutica en la EoE, ya que entre el 25% y 50% de los pacientes mejora con el consumo de estos

medicamentos. El mecanismo puede ser multifactorial e incluye la reparación de la barrera epitelial y efectos antiinflamatorios en ciertas citocinas. Sin embargo, continúan los estudios para definir su verdadero papel.⁴

Los esteroides son todavía la piedra angular en el tratamiento de este tipo de padecimientos y, si bien no hay fármacos específicos aceptados por las instituciones reguladoras, en la práctica clínica se utilizan con frecuencia. Estudios europeos (EOS-2) de formulaciones orales dispersables basadas de budesonida señalan un 69% de remisión clínico-histológica a las seis semanas¹² y 75% a las 48 semanas,¹³ con conservación de la remisión endoscópica en un 75% de los pacientes a las 48 semanas.¹⁴ Por su parte, estudios de EUA que usaron suspensiones a base de budesonida publicaron una mejoría clínica en 52.6% e histológica en 53.1% a las 12 semanas de tratamiento,¹⁵ mientras que otro estudio de fase IIb que empleó fluticasona en tabletas dispersables (APT-1011) a diferentes dosis encontró una disminución de 75% de los episodios de disfagia y una mejoría histológica de 86% para la dosis de 3 mg al día durante 12 semanas.¹⁶ Aunque se informa que los pacientes del sexo femenino pueden tener mejor respuesta clínica e histológica con el uso de esteroides tópicos,¹⁷ en realidad no existen factores que predigan la respuesta en la gran mayoría de los pacientes, excepto tal vez por la intensidad de la inflamación al establecer el diagnóstico,¹⁸ aunque tampoco existe una verdadera correlación entre la mejoría clínica, endoscópica e histológica.¹⁹

Precisamente por todos estos factores y la baja tasa de éxito con los esteroides tópicos, se ha investigado el uso de otras medidas terapéuticas de las AGRE. El anticuerpo anti-siglec 2 (AK002) reduce la cantidad de eosinófilos e inhibe la actividad de las células cebadas. Un estudio realizado en 59 pacientes con uso de diferentes dosis, y en comparación con placebo, incluyó a 23 pacientes con EoGE, 9 con EoG (27 con ambos padecimientos) y 23 con EoE; se demostró una disminución de la infiltración de eosinófilos en el tejido entre 92% y 97%, con mejoría sintomática entre el 49% y 58% y una tasa de respuesta del 68% al 70%.²⁰

Se han diseñado varios cuestionarios para evaluar la respuesta terapéutica y la calidad de vida en los pacientes con EoE; uno de los más útiles es el de la Universidad de Northwestern. Para facilitar el apego y llenado de cuestionarios de síntomas por parte de los pacientes se presentó una gráfica con calificación visual autoadministrada para dar seguimiento de una manera más sencilla a la respuesta al tratamiento y calidad de vida, con muy buena correlación respecto de otras herramientas validadas con anterioridad.²¹ La falta de apego al tratamiento es uno de los problemas más frecuentes en el seguimiento de los pacientes con EoE; el principal factor de riesgo para que esto ocurra es la edad menor de 40 años,²² seguido del consumo de esteroides orales y la dificultad para encontrar citas.²³

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses.

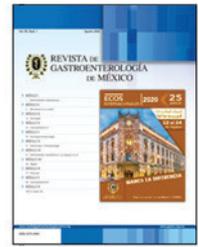
Referencias

1. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
2. Pinte L, Baicus C. Causes of eosinophilic ascites. A systematic review. *Rom J Intern Med* 2019;57:110-24.
3. Manohar M, Verma AK, Singh G, et al. Eosinophilic pancreatitis: a rare or unexplored disease entity? *Gastroenterology Rev* 2020;15:34-8.
4. Gonsalves N. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:272-85.
5. Sonnenberg A, Turner K, Genta RM. Prevalence and comorbid occurrence of esophageal, gastric, duodenal and colonic eosinophilia in the adult population. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1196.*
6. Biederman L, Holbreich M, Atkins D, et al. Food-Induced immediate response in the esophagus - A burning fire in patients with eosinophilic esophagitis. *Orales aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 226.*
7. Muroi K, Miyahara R, Funasaka K, et al. Factors related to subjective symptoms in patients with eosinophilic esophagitis: role of high resolution manometry and EUS. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1206.*
8. Ghisa M, Marinelli C, Della Coletta M, et al. Esophageal motility disorders in eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8 suppl):422.
9. Amil-Días JU, García-Puig R, Gutiérrez-Junquera C, et al. Differences in implementation of guidelines on diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): an overview of current pediatric and adult GI practice in Europe. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8 suppl):52.
10. Krause AJ, Doerfler B, Zalewski A, et al. Outcomes of the six food elimination diet and food reintroduction in a large cohort of adults with eosinophilic esophagitis. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo 1179.*
11. Gonsalves N, Doerfler B, Zalewski A, et al. Results from the element study: prospective study of elemental diet in eosinophilic gastroenteritis nutrition trial. *Orales aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 229*
12. Lucendo AJ, Schlag C, Miehle S, et al. A novel oral budesonide formulation is highly effective for induction of remission in patients with active eosinophilic esophagitis: Results from 6-weeks open-label treatment phase of EOS-2 trial. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8 suppl):54.
13. Straumann A, Lucendo AJ, Miehle S, et al. Budesonide orodispersable tablets are superior to maintain combined clinical and histological remission in adult patients with eosinophilic esophagitis: results from the 48-weeks, double-blind, placebo-controlled pivotal EOS-2 trial. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8 suppl):53.
14. Biederman L, Lucendo AJ, Schlag C, et al. A novel budesonide orodispersable tablet formulation is highly effective to maintain endoscopic inflammatory remission and even complete endoscopic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis: results from the 48-weeks, double blind, placebo-controlled pivotal EOS-2 trial. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8 suppl):52.
15. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, et al. Budesonide oral suspension (BOS) improves endoscopic activity in adolescents and adults with eosinophilic esophagitis: Results and correlation analysis from a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Orales aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 227.*
16. Dellon ES, Falk GW, Hirano I, et al. An episode-based, patient-reported outcome measure of dysphagia accurately captures response to treatment with APT-1011 in a phase 2B, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial in adults with eosinophilic esophagitis. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1182.*
17. Nhu QM, Witmer CP, Nguyen ND, et al. Gender-stratified clinical course and treatment response patterns in eosinophilic esophagitis: a retrospective analysis at two academic centers. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1194.*
18. Hirano I, Katzka DA, Collins MH, et al. Predictors of response to corticosteroids therapy in patients with eosinophilic esophagitis: results from phase 3, randomized, placebo-controlled trial of budesonide oral suspension. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1183.*
19. Cotton CC, Woosley JT, Moist SE, et al. Dysphagia in eosinophilic esophagitis with topical steroid treatment independent of improvement in endoscopic and histologic measures of mucosal inflammation: analysis of a randomized comparative effectiveness clinical trial. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1189.*
20. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, et al. Histologic and symptomatic improvement across multiple forms of eosinophilic gastrointestinal diseases in ENIGMA, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antolimumab (AK002). *Orales aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 932*
21. Guisa M, Laserra G, Marinelli C, et al. Eosinophilic esophagitis - Visual score: a novel pictorial self-administered tool to assess quality of life in patients with eosinophilic esophagitis. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1203*
22. Hillman L, Caldera F, Gumnitz E, et al. Prevalence of nonadherence in maintenance therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo 1216*
23. Chang NC, Eluri S, Tappata M, et al. Frequency and predictors of loss to follow-up in patients after initial diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Carteles aceptados en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1220*



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Enfermedad celiaca y sensibilidad al trigo no celiaca

J. M. Remes-Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz

Recibido el 17 de mayo de 2020; aceptado el 11 de junio de 2020

En este trabajo se revisan los trabajos más relevantes sobre la enfermedad celiaca (EC) y la sensibilidad al trigo no celiaca (STNC), que en esta ocasión se presentaron de forma virtual en el portal de la Semana de las Enfermedades Digestivas 2020 (DDW, *Digestive Disease Week*). Este foro debió celebrarse en la ciudad de Chicago, pero se canceló debido a la pandemia por coronavirus que hoy en día ha infectado a más de 4.5 millones de personas en el mundo entero.

Epidemiología

Se calcula que entre 0.6% y 0.8% de la población mundial padece EC y que existe una proporción considerable de pacientes que permanecen aún sin diagnóstico (grupos de alto riesgo).¹ Por otra parte, el autodiagnóstico de los trastornos relacionados con el trigo se ha incrementado de forma sustancial en los últimos años y es probable que muchos sujetos que creen tener EC, en realidad no la padecen. Con el objetivo de evaluar la prevalencia de EC en familiares de primer grado y pacientes con “sospecha” de ella, este grupo presentó los resultados de un programa de escrutinio que auspició la Asociación Mexicana de Gastroenterología en tres ciudades del centro y norte del país (Durango, San Luis y Pachuca).² Además de determinar la presencia de EC mediante serología (tTG-IGA/DGP-IgG) se analizó la susceptibilidad genética mediante la determinación de los antígenos

HLA DQ2/DQ8 en cuatro grupos: 1, pacientes con autodiagnóstico de EC; 2, sujetos con sospecha diagnóstica por parte de un médico; 3, familiares de primer grado; y 4, individuos con diagnóstico previo de EC. De un total de 289 pacientes evaluados, la seroprevalencia para EC fue de 2.7%, y la más alta se encontró en los familiares de primer grado (4.9%). De manera interesante, sólo el 1.7% de los pacientes que creían tener EC tuvo evidencia serológica de ella. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes expresó con mayor frecuencia el HLA-DQ8 en comparación con el HLA-DQ2. El trabajo resulta muy importante, ya que establece por primera vez el hecho de que la mayoría de los pacientes que creen ser celíacos no lo es y además confirma observaciones previas según las cuales, en poblaciones amerindias como la mexicana, la susceptibilidad genética está determinada en su mayor parte por el HLA-DQ8.

Fisiopatología

Aunque se conoce mucho acerca de la fisiopatología de la EC, existen pocos estudios en relación con la “historia” inmunológica, en particular en las etapas preclínicas de la enfermedad. Al respecto, el grupo de la Clínica Mayo condujo dos extraordinarios estudios que utilizaron una base de sueros de 159 militares estadounidenses a los cuales se les tomó sangre en repetidas ocasiones. En el primer estudio se

Correspondencia de autor: Iturbide SN, Col. Flores Magón, C.P. 91400, Veracruz, Veracruz, México. Tel. (229) 922 32 92, Fax: (229) 202 12 31. Correo electrónico: joremes@uv.mx, jose.remes.troche@hotmail.com (J. M. Remes-Troche)

analizó la inmunorreactividad contra epítopes de la gliadina y su posterior seroconversión (tTG-IgA positivos) a partir de muestras tomadas al momento del diagnóstico de EC, dos años antes y al realizar su servicio militar.³ El resultado más importante fue el hecho de que 25% de los pacientes experimentó seroconversión y la mediana para que esto ocurriera fue de 10.2 años. En consecuencia, la determinación de reactividad contra epítopes de la gliadina se presenta muchos años antes del diagnóstico de EC y podría considerarse un marcador temprano de EC en grupos de alto riesgo. El segundo estudio, que empleó los mismos sueros, evaluó la respuesta inmunitaria adaptativa inducida por la microbiota intestinal de los sujetos en la etapa preclínica (antes del diagnóstico).⁴ Para ello cuantificaron las cifras de IgG de 23 antígenos relacionados con la microbiota intestinal mediante la técnica de microarreglos (cinco antígenos de *Bacteroidetes*, 11 de *Firmicutes*, 5 de *Firmicutes-flagelina* y 7 de *Proteobacterias*). Los autores demuestran que, en pacientes con EC, la seroreactividad para antígenos de *Firmicutes-flagelina* es alta y ocurre en la etapa preclínica (9.2 años antes). Por lo tanto, se abre la posibilidad de que en algunos individuos, los cambios tempranos en la microbiota intestinal jueguen un papel determinante en la fisiopatología de la EC.

Otro estudio que se enfocó en los cambios propios de la microbiota en pacientes con EC fue el de Costa y colaboradores.⁵ Estos autores evaluaron el perfil de la microbiota en 44 enfermos con EC y encontraron perfiles diferentes de acuerdo con la persistencia (n = 19) o no (n = 25) de síntomas. En los sintomáticos se demostró un incremento de *Klebsiella sp.* y *Dorea sp.* y disminución de *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus reuteri*. Estos cambios llevan a pensar que la presencia de síntomas guarda estrecha relación con las alteraciones de la microbiota intestinal.

La intolerancia o STNC es una entidad que hasta el día de hoy carece de un biomarcador preciso, por lo que el diagnóstico se basa en la presencia de síntomas (dolor o distensión abdominal) en relación con la ingestión de trigo y en ausencia de serología consistente con EC. Con base en esta definición, es probable que la STNC se sobreponga al síndrome de intestino irritable (SII), lo cual es casi indistinguible en la práctica clínica. Giancola y colaboradores⁶ realizaron un estudio muy relevante respecto de evaluar la densidad de mastocitos, su relación con las terminaciones nerviosas en el duodeno y los síntomas (dolor/distensión) de pacientes con STNC, EC, dispepsia funcional (DF) y controles sanos. Como era de esperar, los pacientes con STNC tuvieron más síntomas. En los sujetos con EC, DF y STNC, el porcentaje de mastocitos cercanos a las terminaciones nerviosas (< 15 µm) fue mayor que en los controles. En los pacientes con STNC, la infiltración de mastocitos se correlacionó con la distensión abdominal, la intensidad del dolor y el número de síntomas digestivos. Estos hallazgos son similares a los registrados antes por otros autores en SII y mantiene el debate acerca de si la STNC podría formar parte del espectro del SII.

Diagnóstico

Como se mencionó ya, la STNC carece de un biomarcador confiable. El grupo de Barbara en Italia ha propuesto desde

hace algunos años que la determinación de zonulina sérica puede ser útil. En esta ocasión, estos especialistas presentaron un algoritmo diagnóstico basado en esta prueba. Tal algoritmo se aplicó a 25 controles, 59 pacientes con SII con diarrea (SII-D), 86 sujetos con STNC y 15 pacientes celíacos.⁷ Los individuos con STNC y EC tuvieron mayores valores de zonulina en comparación con los otros dos grupos. La capacidad diagnóstica de las cifras de zonulina para diferenciar STNC y SII-D fue del 81%, con sensibilidad y especificidad de 71% y 83%, respectivamente. Al parecer, este algoritmo puede ser útil, pero se necesitan más estudios para su validación.

Tratamiento

Las indicaciones para el uso de probióticos en gastroenterología son múltiples y la evidencia es heterogénea y dependiente de la cepa. En el caso de la EC, aún se evalúa cuáles son las cepas específicas que podrían tener un verdadero efecto terapéutico. Stefanolo y colaboradores,⁸ en un estudio clínico controlado con placebo, evaluaron si el uso de *B. infantis* NLS-SS durante tres semanas producía mejoría sintomática y cambios en la microbiota en 18 pacientes celíacos. En el análisis por protocolo, el probiótico fue mejor que el placebo para lograr mejoría sintomática (p = 0.04; Wilcoxon). Por otra parte, la administración de *B. infantis* se relacionó con un incremento de la abundancia de *Enterobacteriaceae* y disminución de *Ruminococcus sp.*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Streptococcus infantis*. Éste es uno de los primeros estudios en EC en demostrar mejoría clínica y cambios en la microbiota posterior a una cepa específica de probióticos.

Durante años se ha trabajado en el desarrollo de proteínas capaces de degradar prematuramente al gluten y evitar que los péptidos que resultan tóxicos desencadenen la respuesta inmunitaria intestinal. Pultz y colaboradores⁹ presentaron los resultados de un estudio de fase 1 con uso de una endopeptidasa diseñada por computadora (Kuma062 o TAK-062), altamente potente y capaz de activarse y ser resistente al pH gástrico. En este estudio se evaluó a tres grupos de voluntarios sanos que recibieron placebo o diferentes concentraciones de Kuma062 (300 a 900 mg), previa exposición a diferentes concentraciones de gluten (1.3 o 6 g por comida). La capacidad de degradación se midió en el contenido gástrico obtenido por aspiración 20, 35 y 65 min después del fármaco del estudio. El porcentaje de degradación del gluten en promedio fue de 95.5% (DE, 10.60; mediana, 99.3%) en todos los pacientes que recibieron el compuesto activo comparado contra el placebo. Después de consumir 3 g de gluten, el promedio de gluten residual en el estómago fue de 11.7 mg. No se comunicaron efectos adversos ni productos residuales en plasma luego de la administración de las endopeptidasas. Este producto resulta una esperanza muy promisoriosa para los pacientes con EC.

Complicaciones

Dentro de las complicaciones de la EC se ha descrito la probabilidad, aunque baja, de desarrollar adenocarcinoma del intestino delgado. Al respecto, la información prospectiva es muy limitada. El grupo sueco publicó la experiencia de 28

departamentos de patología de 1965 a 2017 y encontró que, de un total de 49,811 pacientes con EC y 246,419 controles durante un seguimiento de 12.5 años, 46 (0.09%) y 43 (0.02%) desarrollaron adenocarcinoma, respectivamente (razón de riesgo de 5.32 [IC 95% = 3.51-8.06]).¹⁰ Este estudio es una de las mejores cohortes para evaluar esta relación hasta el momento.

Financiamiento

El autor no recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

José María Remes-Troche es miembro del Consejo Asesor de Takeda; ha recibido apoyo para la investigación por parte de Sanfer de México y Menarini. Además, es ponente para Takeda, Sanofi, Sanfer, Asofarma, Carnot y Mayoli-Splinder.

Referencias

1. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148(6):1195-204.
2. Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, Hernández FK, et al. Who's out? results of a screening program for celiac disease (cd) in Central/Northern Mexico. Presentación oral en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 757.
3. Choung RS, Krishna K, Marietta E, et al. Immune recognition of epitopes derived from gliadins and tissue transglutaminase precede ttg-iga positivity in people who develop celiac disease. Presentación oral en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 1122.
4. Choung RS, Marietta E, Discepolo V, et al. Seroreactivity to *Firmicutes flagellin* precedes the development of celiac disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 2-5; Chicago, IL. Tu 1465.
5. Costa A, Costante M, Stefanolo JP, et al. Symptomatic and asymptomatic celiac disease patients on long-term gluten-free diet exhibit differences in fecal microbial taxa. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 2-5; Chicago, IL. Tu 1459.
6. Giancola F, Volta U, Repossi R, et al. Mast cell-nerve interactions correlate with bloating and abdominal pain severity in patients with non-celiac gluten / wheat sensitivity. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1456.
7. Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM, et al. Non-celiac gluten sensitivity can be differentiated from irritable bowel syndrome: a diagnostic algorithm. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1473.
8. Stefanolo JP, Smecuol E, Costante E, et al. *Bifidobacterium infantis* NLS-SS shifts fecal microbiota in symptomatic celiac patients on long-term gluten-free diet. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1460.
9. Pultz IS, Leffler D, Liu T, et al. Kuma062 effectively digests gluten in the human stomach: results of a phase 1 study. Presentación oral en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 1125.
10. Emilsson L, Semrad CE, Lebwohl B, et al. Risk of small bowel adenocarcinoma and carcinoids in a large cohort of individuals diagnosed with celiac disease. Presentación oral en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 1124.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Trabajos más relevantes presentados en los últimos congresos internacionales sobre CUCI y enfermedad de Crohn (UEG, ECCO, DDW)

Y. Gutiérrez-Grobe

*Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga*

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 11 de junio de 2020

Nuevas técnicas endoscópicas en EII

La escala PICaSSO (*Paddington International Virtual Chromoendoscopy Score*) se desarrolló con el objetivo de contar con una escala actualizada para la valoración del amplio espectro de cambios mucosos y vasculares, incluida la cicatrización de la mucosa, que ocurre en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).¹ En la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW, *Digestive Disease Week*) se presentaron dos trabajos muy interesantes desarrollados en torno de esta escala. El primero es un estudio multicéntrico internacional prospectivo con el objetivo de validar esta escala y evaluar los desenlaces adjuntos.² El objetivo principal fue investigar las características operativas de la escala endoscópica y el secundario determinar los desenlaces clínicos como el uso de esteroides. Se inscribió a 278 pacientes.

La probabilidad de predecir cicatrización de la mucosa con una puntuación de PICaSSO ≤ 3 para arquitectura vascular y mucosa fue una área bajo la curva ROC (AUROC) de 0.79 (intervalo de confianza [IC] 95%, 0.74-0.85%) y 0.73 (IC95%, 0.68-0.80) con la Escala de Robarts y con el Índice de Nancy AUROC de 0.78 (IC95%, 0.72-0.84) y 0.77 (IC95% 0.71-0.84). Un hallazgo muy relevante fue que el acuerdo interobservador fue alto ($k = 0.879$; IC95%, 0.826-0.924)

comparado con Mayo ($k = 0.815$; IC95%, 0.74-0.881) y con escala de gravedad endoscópica de colitis ulcerosa (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*, UCEIS) ($K = 0.837$; IC95%, 0.769-0.869), que replicó los hallazgos previos y además fue un parámetro muy importante para los endoscopistas. La supervivencia libre de recaída fue significativamente mayor en los pacientes con puntuación de PICaSSO ≤ 3 a 371 días.

El segundo de los estudios presentados en DDW sobre PICaSSO fue un protocolo para evaluar la reproducibilidad mediante imagen de banda estrecha (NBI) y enfoque cercano (Tecnología Near Focus, Olympus, Japón), para lo cual se realizó un estudio prospectivo en 78 pacientes.³ Los resultados fueron los siguientes con un punto de corte de PICaSSO ≤ 3 : sensibilidad de 96.2% (IC95%, 76.9, 100), especificidad 86.5% (IC95%, 67.3, 96.2) y una precisión diagnóstica de 89.7% (IC95%, 77.6, 96.2) para predecir remisión histológica. El área bajo la curva fue de 95.3% (IC95%, 91.1, 99.5).

Ambos trabajos resultaron muy relevantes, ya que existe una gran cantidad de escalas endoscópicas para evaluar la CUCI y una amplia variabilidad interobservador, incluso en las más utilizadas, como Mayo y UCEIS.

Correspondencia de autor: Centro Médico Baja California, Av. Baja California No. 261, 6° piso, Col. Hipódromo, Alc. Cuauhtémoc, C. P. 06100, Ciudad de México. Tel. 15559560. Correo electrónico: draylseggrobe@gmail.com (Y. Gutiérrez-Grobe)

Tratamiento biológico

Estudio SERENE-UC (adalimumab)

El estudio SERENE-UC es un protocolo de fase 3 aleatorizado y multicéntrico que comparó la efectividad y seguridad de la dosis regular contra dosis elevada de adalimumab (ADA) para la inducción y mantenimiento de la CUCI. En el Congreso de Gastroenterología de la Unión Europea (UEG) de 2019 se informaron los datos de la fase de inducción⁴ y en el Congreso de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) de 2020 se publicaron los datos de la fase de mantenimiento.⁵ En la fase de inducción se aleatorizó a los pacientes en dos grupos para recibir en el grupo de dosis alta (HIR): ADA (160 mg) a las semanas 0, 1, 2 y 3 seguidos por ADA (40 mg) en las semanas 4 y 6; y en el grupo con dosis regular (SIR): ADA, 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos por ADA (40 mg) en las semanas 4 y 6. El desenlace primario fue la proporción de población que alcanzó la remisión clínica en la semana 8 (Escala de Mayo completa) y se aleatorizó a 852 pacientes. La respuesta a la exposición se comparó con los resultados del estudio fundamental ULTRA-2.⁶ No se identificaron diferencias significativas en mejoría endoscópica, calprotectina fecal o escalas de calidad de vida. En la fase de mantenimiento, el régimen regular de ADA de 40 mg cada dos semanas se comparó contra 40 mg semanales y contra ADA (40 mg) con vigilancia farmacológica terapéutica. Los resultados mostraron que el mantenimiento de la remisión clínica era mayor en los pacientes que habían logrado la respuesta en la fase de inducción en la semana 8 en el grupo de ADA de 40 mg semanales en comparación con los pacientes con régimen de mantenimiento cada dos semanas (39.5% vs. 29%); sin embargo, la diferencia fue numérica, mas no estadísticamente significativa ($\Delta = 10.5\%$) ($p = 0.069$).

Los resultados del estudio SERENE-UC sugieren que el régimen con dosis elevadas de ADA para la inducción no es superior a la dosis regular; estos resultados indican hasta este momento que el ajuste de ADA a un régimen más frecuente con dosis más elevadas probablemente sólo pueda beneficiar a un grupo de pacientes y no a todos.

Estudio ENTERPRISE (vedolizumab en Crohn fistulizante)

El estudio ENTERPRISE presentado en DDW 2020 y ECCO 2020⁷ es un protocolo de fase 4, doble ciego y aleatorizado, en el cual se evaluaron dos regímenes diferentes de vedolizumab (VDZ) intravenoso en pacientes con EC fistulizante. En este estudio, los pacientes con EC moderada a grave y 1 a 3 fístulas perianales recibieron un régimen de 300 mg IV de vedolizumab a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 o un régimen igual más una dosis adicional a la semana 10 (VDZ + sem 10); el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de estos dos esquemas. Con anterioridad, en el estudio GEMINI 2 se había mostrado que, en los pacientes con VDZ en un régimen intravenoso regular, hasta el 31% de los sujetos lograba el cierre completo de las fístulas perianales.⁸ El desenlace primario en el estudio ENTERPRISE fue la reducción mayor de 50% del número de fístulas perianales con gasto a la semana 30. Se aleatorizó a 34 pacientes, 16 en el grupo de VDZ y 18 en el grupo de VDZ + sem 10; sin embargo, se analizaron los datos de 14 pacientes por cada grupo. En el análisis de las dos poblaciones en conjunto se alcanzó el desenlace primario en el 53.6% de los pacientes

(VDZ 64.3% vs. VDZ + sem 10 2.9%) y no hubo diferencia significativa entre los dos regímenes; a la semana 30, el 42% de la población total del estudio logró el cierre completo de las fístulas, sin diferencias significativas entre los grupos (VDZ 50% vs. VDZ sem 10 5.7%). Los autores observaron respuesta en la reducción de las fístulas tempranamente a partir de la semana dos y la respuesta se logró mantener a la semana 30 en los pacientes que habían logrado cierre temprano de las fístulas. El estudio cuenta con limitaciones muy importantes, como el tamaño de la muestra. Sin embargo, los resultados delinean cambios relevantes en los pacientes con fístula perianal, incluidos aquéllos con tratamiento previo con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), lo cual es un resultado prometedor, si bien se necesitan más evidencias y estudios con mayor población.

STARDUST (ustekinumab en Crohn)

El estudio STARDUST es un protocolo clínico activo cuyo objetivo es evaluar la conducta terapéutica por objetivos (o *treat-to-target*) contra las medidas de cuidado comunes, en pacientes con EC bajo tratamiento con ustekinumab. El protocolo presentado en DDW es un subestudio realizado a las 16 semanas tras el inicio de tratamiento con ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn para evaluar cambios en parámetros de ultrasonido intestinal (USI), incluida la respuesta transmural en la fase de inducción.⁹ Para el estudio principal se aleatorizó a pacientes mayores de 18 años con EC con actividad moderada a grave, con falla previa al tratamiento convencional o un biológico; todos los pacientes recibieron dosis calculada de acuerdo con el peso de 6 mg/kg a la semana 0, luego UST SC de 90 mg a la semana 8; a la semana 16, los pacientes se aleatorizaron en dos grupos, uno con tratamiento por objetivos (*treat-to-target*) y otro con el tratamiento regular. Los criterios de exclusión para incorporarlos en la aleatorización fueron características que impidieran la visualización adecuada mediante USI de los segmentos enfermos del intestino, así como la medición del grosor de la pared normal (≤ 2 mm en íleon terminal; ≤ 3 mm en colon) en el USI basal. A las semanas 4, 8 y 16 se evaluaron mediante USI las siguientes características: reducción $\geq 25\%$ del grosor de la pared en comparación con el basal, cambios en el grosor de la pared, remisión por USI (transmural) y normalización de la señal Doppler a color. Por último, se evaluó la correlación de los hallazgos radiológicos con la respuesta y remisión clínica, con proteína C reactiva y calprotectina fecal, y desenlaces endoscópicos con la escala endoscópica simple de la EC (SES-CD). Este subanálisis incluyó a 82 pacientes y entre los resultados relevantes se encontró que hasta el 26.7% de los sujetos presentaba respuesta radiológica a la semana 4, con cambios en algunos componentes evaluados para la remisión transmural, sobre todo en la vascularidad de 35%, normalización de la estratificación de la pared intestinal de 48.3% y normalización de la grasa mesentérica hasta de 23%.

Éste es el primer estudio intencional para detectar cambios en USI y se identificaron cambios tempranos significativos desde la fase de inducción. Hasta 16% de los pacientes presentó remisión transmural en el colon a la semana 16. Es importante contar con métodos relativamente sencillos de realizar y accesibles para determinar la respuesta a los tratamientos en la EC, efectuar los cambios pertinentes en la terapéutica y mejorar los desenlaces de los pacientes. Este

estudio es un subanálisis de un estudio aún más grande y relevante enfocado en evaluar el tratamiento por objetivos en pacientes con EC tratados con UST.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor es conferencista para Abbvie, Janssen, Takeda y Alfasigma.

Referencias

1. Iacucci M, Daperno M, Lazarev M, et al. Development and reliability of the new endoscopic virtual chromoendoscopy score: the PICaSSO score: Paddington International Virtual Chromoendoscopy Score) in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2017;86:1128-30.
2. Smith SCL, Bazarova A, Shivaji UN, et al. The first real-life multicentre prospective validation study of the electronic chromoendoscopy score PICaSSO and its outcome in Ulcerative Colitis. [abstract] 46. DDW 2020 [Resúmenes aceptados disponibles en la página de internet] Mayo 2020. Disponible en: <https://ddw.apprisor.org/epsAbstractDDW.cfm?pid=51412>
3. Cannatellu R, Nardone OM, Shivaji UN, et al. Reproducibility of PICaSSO Score by using narrow band images (NBI) to assess mucosal and histological healing in ulcerative colitis (UC) patients. [abstract]. Mo1715. DDW 2020 [Resúmenes aceptados disponibles en la página de Internet] Mayo 2020. Disponible en: <https://ddw.apprisor.org/epsAbstractDDW.cfm?pid=52654>
4. Panés J, Colombel JF, D'Haens GR, et al. High versus standard adalimumab induction dosing regimens in patients with moderately to severe active ulcerative colitis: results from the SERENE-UC Induction Study [abstract]. *UEG Journal* 2019; 7 (Suppl. 8): OP216.
5. Colombel JF, Panés J, D'Haens G, et al. Higher vs standard adalimumab maintenance regimens in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the SERENE-UC maintenance study [abstract]. *J Crohns Colitis* 2020;14(Suppl 1):OP01.
6. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.
7. Schwartz DA, Peyrin-Biroulet L, Lasch K, et al. Efficacy and safety of 2 vedolizumab IV regimens in patients with perianal fistulizing Crohn's disease: results of the ENTERPRISE study. [abstract]. 949. DDW 2020 [Resúmenes aceptados disponibles en página de internet]. Mayo 2020. Disponible en: <https://ddw.apprisor.org/epsView.cfm?yglOBw6BfQNoJEslr%2B99%2BjRDBfp9C%2BLFSiWRbhvf4B6uW%2BiY7%2BN%2Byv26QDZGupSBNLHSVgcXmc%3D>
8. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulizing Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohn Colitis* 2018;12:621-6.
9. Kucharzik T, Wilkens R, Maconi G, et al. Intestinal ultrasound response and transmural healing after ustekinumab induction in Crohn's disease: week 16 Interim analysis of the STARDUST trial substudy. [abstract]. 344. DDW 2020. [Resúmenes aceptados disponibles en página de internet.] Mayo 2020. Disponible en: <https://ddw.apprisor.org/epsAbstractDDW.cfm?cid=2>



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Interacción microbiota-huésped en la enfermedad inflamatoria intestinal

A. R. Flores-Rendón

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y Municipios de Baja California ISSSTE CALI, Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Mexicali.

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 3 de junio de 2020

Durante los últimos años se ha tratado de establecer la relación entre el efecto de la microbiota y el desarrollo, la actividad y las complicaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal, sin poder dilucidar por completo la relación exacta de esta interacción.¹ En fechas recientes se han descrito desde modelos experimentales hasta la determinación de la microbiota y el efecto de su manipulación en el paciente. Son múltiples los trabajos informados de la relación que guarda la microbiota con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en los pasados congresos de la Unión Europea de Gastroenterología y la *Digestive Disease Week*. A continuación se revisan los más importantes.

Microbiota y actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal

La actividad de la EII se ha relacionado con la presencia de algunas bacterias. Un estudio holandés de Gacesa² señaló que la presencia de *Klebsiella pneumoniae* es mayor (10%) en una población de pacientes con EII (Crohn 291, colitis ulcerativa 156), en comparación con los 933 controles (2%), con mayor prevalencia en aquellos con pancolitis, colitis grave e individuos que necesitaron intervenciones quirúrgicas. *Fusobacterium nucleatum*, un germen de la cavidad oral que se ha identificado en tejido enteral de los pacientes con EII, fue

objeto de estudio de un grupo de Texas;³ al marcar por inmunofluorescencia se encontró que se adhiere a las células colónicas HT29-MTX y estimula la producción de citocinas como IL-8 y FNT; los roedores tratados con *F. nucleatum* presentaban mayor infiltrado inflamatorio y daño de la mucosa con aumento del FNT.

En relación con la microbiota de la población con riesgo de desarrollar EII, se comunicó desde Francia⁴ un trabajo que analiza la microbiota de 112 pacientes con EC, incluidos 46 familiares de primer grado de pacientes con EC (alto riesgo) y 33 controles; se reconocieron cargas bacterianas similares entre los diferentes grupos. Sin embargo, la riqueza de la microbiota fue mayor en los familiares de pacientes con EC respecto de los pacientes con EC (205.4 vs. 181.7, $p = 0.01$); se encontraron en mayor grado bacterias generadoras de ácidos grasos de cadena corta y también mayor frecuencia de cepas invasoras de *Escherichia coli* (*E. coli*) en comparación con los controles, lo cual sugiere la posibilidad de poder controlar la microbiota como una manera de prevenir la EC.

En poblaciones especiales⁵ se publicó el caso de un grupo de embarazadas con (90) y sin EII (251) y sus hijos (76 de madres con EII y 214 de los controles) en un seguimiento a tres años que realizó mediciones de calprotectina fecal (CF) y determinación de microbiota por secuenciación de RNA. Se registraron valores más altos pero decrecientes de CF conforme avanzaba el embarazo en quienes tenían EII ($p < 0.001$);

Correspondencia de autor: Av. Francisco I. Madero 660-1, Col. Primera Sección, C. P. 21100, Mexicali, BC. Tel. (686) 5542382
Correo electrónico: floresrendon.md@gmail.com (A. R. Flores-Rendón)

los hijos de este grupo mostraban mayores cifras de CF en el seguimiento y la diversidad alfa era inversa a los valores de CF ($r = -0.25$) en madres e hijos ($r = -0.31$, $p = 0.0035$). Los resultados sugieren un efecto benéfico del embarazo y la actividad de la madre en la microbiota inflamatoria del producto.

Microbiota y pronóstico de la enfermedad

Se han descrito los cambios en la microbiota de los pacientes con EII. Un estudio analizó el transcriptoma microbiano⁶ de la mucosa intestinal de pacientes con CU y el curso clínico tras someter a 51 pacientes a colonoscopia con toma de biopsia y evaluar la gravedad con la escala de Mayo (EM); los resultados mostraron que el género *Bacteroides* disminuyó al empeorar la EM, pero el índice de *Enterobacteriaceae* se incrementó ($p = 0.025$) en los pacientes con EM 0-1; la recaída se relacionó con una pérdida de la diversidad alfa en los pacientes con EM 2-3; la pérdida de la diversidad alfa y la diferencia de la diversidad beta se vincularon con intervenciones quirúrgicas.

Otro estudio⁷ realizado en 201 pacientes halló en el tejido intestinal recolectado en colonoscopia u operación que la microbiota de los pacientes posoperados de resección ileocecal juega un papel importante en la recurrencia endoscópica, tras observar que los antibióticos modifican la composición de la microbiota ($p = 0.0001$) y diversidad ($p = 0.006$) y demostrar que los diferentes taxones bacterianos pueden predecir la recurrencia endoscópica al compararla con otras variables con área bajo la curva de 97%.

Se ha comunicado el efecto deletéreo de la ansiedad y depresión en la EII. Lee⁸ estudio a 199 pacientes con EC (199) y CU (80) y observó que los sujetos con EC y ansiedad-depresión ($p < 0.05$) tenían menores cifras de diversidad bacteriana y cambios en la diversidad beta de acuerdo con la gravedad ($p < 0.05$), lo cual sugiere un papel importante de la microbiota en la presencia de ansiedad o depresión en los pacientes con EII.

Predictores de respuesta al tratamiento

Se han descrito varios factores que se vinculan con la respuesta en EII. Un estudio estadounidense⁹ analizó el suero de 115 pacientes con EC activa e inactiva y controles sanos a las semanas 2, 6 y 14 después de iniciar vedolizumab intravenoso. Se detectó que los metabolitos relacionados con respuesta clínica fueron los ácidos glicólico ($p = 0.04$) y glucosodesoxicólico ($p = 0.01$) y el aminoácido modificado prolina ($p = 0.03$) y concluyeron que un abordaje metabólico en suero podría predecir la respuesta clínica al vedolizumab. En fecha reciente se ha observado que los anti-TNF pueden regular el eje IL33/ST2 al igual que la microbiota intestinal. Lopetuso en Italia¹⁰ informó en un grupo de 26 pacientes con CU que los individuos que no responden a anti-TNF tienen valores bajos de verrucomicrobia y firmicutes antes del tratamiento, lo cual se apoya en un estudio finlandés¹¹ de 72 pacientes con EII (25 con EC, 45 con CU y dos indiferenciados) que indicó que los pacientes sin respuesta tenían valores aumentados de verrucomicrobia ($p = 0.004$) y pasteuriales ($p = 0.012$) y cifras disminuidas de clostridiales ($p < 0.0001$) y seudomonadales ($p < 0.0001$). En España, Sanchís¹² señaló que se analizó la microbiota de 27 pacientes

con EC para iniciar terapéutica con anti-TNF, al principio del tratamiento, a los tres y a los seis meses e identificó una relación importante en el índice *Faecalibacterium/Escherichia coli* (área bajo la curva de 0.87) para predecir respuesta a anti-TNF, lo que resultó mejor que el índice de Harvey Bradshaw y la calprotectina fecal.

Un estudio en población pediátrica¹³ de 139 pacientes con EC encontró que la luz enteral basal y la presencia de perfil microbiano de bacterias productoras de butirato se acompañaban de curación transmural.

Modificación de la microbiota en la enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha comunicado la cepa de *Klebsiella pneumoniae* KP2H7 como una posible vía de inflamación¹⁴ por su efecto sobre los linfocitos Th1. Un trabajo en roedores libres de gérmenes y susceptibles a inflamación, sometidos a la inoculación de KP2H7, encontró sobreestimulación hasta cuatro veces mayor de los linfocitos Th1 ($p < 0.0001$), además de que al recibir tratamiento con fagocitos especiales experimentaron disminución hasta de 4 log de la respuesta inflamatoria, lo cual representa una nueva medida de tratamiento. Una de las maneras de manipular la microbiota es el trasplante de microbiota fecal (TMF), el cual ha tenido muy buenos resultados en trastornos como la infección por *Clostridioides difficile* (CDiff). Allegretti¹⁵ publicó la serie más grande de TMF en pacientes con EII e infección por CDiff de 50 pacientes, 14 con EC y 36 con CU. Dentro de estos sujetos, cuatro habían sufrido falla al primer TMF; se reconoció mejoría clínica en el 64% de EC y en el 57% de los pacientes con CU; la microbiota bacteriana más parecida a la del donador se identificó en CU, lo cual propone a este grupo como mejor receptor.

Por otro lado, un metaanálisis de redes y revisión sistemática¹⁶ de 22 estudios controlados con placebo (cinco de TMF) para CU resistente que aglutinó a 4 634 pacientes encontró que el TMF fue superior al placebo en la remisión clínica (OR 2.8; IC95%, 1.46-5.36), respuesta clínica (OR 2.53; IC95%, 1.52-4.23) pero sin diferencias en la remisión endoscópica y fue un tratamiento seguro que no elevó la tasa de efectos adversos.

El grupo de El-Nachef¹⁷ exploró la preparación de intestino antes del TMF para el control de la CU leve a moderada, mediante un TMF de 250 ml por colonoscopia. Antes del TMF, los sujetos se aleatorizaron para a) pretratamiento con neomicina, vancomicina y metronidazol por cinco días más cápsula de TMF de mantenimiento (30 cápsulas/sem por seis semanas); b) sin antibiótico más cápsula de mantenimiento; c) antibiótico más TMF en enema de mantenimiento a 60 ml por semana por seis semanas; d) sin antibiótico más enema de mantenimiento.

Se incluyó a 25 pacientes, el 32% con remisión libre de esteroides ($p = 0.003$), 42% con respuesta clínica ($p = 0.0002$) y 44% con mejoría del dolor ($p = 0.009$). Los pacientes que recibieron antibiótico lograron mayor remisión libre de esteroides (55 vs. 14%, $p = 0.04$) y durante el tratamiento la microbiota se asemejó a la del donador. Lo anterior lleva a concluir que la preparación del intestino con antibiótico de amplio espectro mejora la recepción del injerto.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:573-584. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.88. Epub 2017 Jul 19.
- Gacesa R, Vich-Vila A, Collij V, et al. Strain level analysis of *Klebsiella pneumonia* shows association with Inflammatory bowel disease and disease severity [abstract]. OP125. *United European Gastroenterology Journal* 2019;7 (8 Suppl): 71.
- Engevik MA, Danhof He, Ruan W, et al. *Fusobacterium nucleatum* secretes outer membrane vesicles and promotes intestinal inflammation. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 1024.
- Mondot S, Chevarin C, Cornu M, et al. Specific faecal microbiome features in healthy individuals with higher risk of Crohn's disease onset [abstract]. P0318. *European Gastroenterology Journal* 2019;7 (8 Suppl): 311.
- Kim ES, Tarassishin L, Eisele C, et al. Dynamics of intestinal inflammation and microbial dysbiosis in pregnant women with inflammatory bowel disease and their infants. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 423.
- Nishihara Y, Ogino H, Tanaka M, et al. Transcriptome analysis reveals that microbiota in the intestinal mucosal is related with the severity and clinical course of Ulcerative Colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1265.
- Sokol H, Brot L, Stefanescu C, et al. Prominence of ileal mucosa associated microbiota to predict post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease [abstract]. OP209. *European Gastroenterology Journal* 2019;7 (8 Suppl): 114.
- Lee CK, Gu KN, Ha E, et al. Consistent alterations of specific gut microbial taxa were associated with psychological disorders in patients with inflammatory bowel disease: a preliminary result. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 714.
- Deepak P, Chebroly K, Evans B, et al. Serum metabolomic approach identifies secondary bile acids glycocholic acid and glyoursodeoxycholic acid as predictive of Crohn's disease clinical response to vedolizumab. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 347.
- Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, et al. IL-33/ST2 levels and gut microbiota characterization can predict mucosal response to anti-TNF therapy in ulcerative colitis [abstract]. P0311. *European Gastroenterology Journal* 2019;7 (8 suppl): 308.
- Nissilä E, Ventin-Holmberg R, Sipponen T, et al. Gut microbiota composition as a predictor of infliximab treatment response in inflammatory bowel disease patients *European Gastroenterology Journal* 2019;7 (8 suppl): [abstract P1714].
- Sanchis L, Manresa-Vera S, Martínez JF, et al. Biomarkers response to Anti-TNF treatment in Crohn's disease through the intestinal microbiota. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1900.
- TAA, Ollberding N, Karns R, Haberman Y, et al. Baseline ileal luminal narrowing is associated with specific pre-treatment mucosal gene programs and microbial shifts and subsequent likelihood of transmural healing in pediatric Crohn's disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 1162.
- Matiuhin Y, Weinstock E, Khabra E, et al. Use of a targeted bacteriophage cocktail for the treatment of inflammatory bowel diseases. Sesión oral presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 5.
- Allegretti JR, Hurtado J, Carrellas M, et al. Ulcerative colitis patients achieve more robust engraftment compared to patients with crohn's disease after fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent c. *Difficile* infection. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 121.
- Malandris K, Paschos P, Katsoula A, et al. Comparative assessment of fecal microbiota transplantation and current therapies as induction treatment for active refractory ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis [abstract]. P1785. *European Gastroenterology Journal* 2019;7 (8 suppl): 905.
- El-Nachef N, Smith B, Piceno Y, et al. Antibiotic pretreatment prior to fecal microbiota transplantation increases rates of remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from a pilot randomized clinical trial. Sesión oral presentada en: DDW 2020; mayo 2-5; Chicago, IL. 36.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento endoscópico de las enfermedades inflamatorias de tubo digestivo

O. E. Trujillo-Benavides

IMSS, H. G. Z. 42, Puerto Vallarta, Jalisco

Recibido el 23 de mayo de 2020; aceptado el 3 de junio de 2020

La colonoscopia permite diagnosticar a pacientes asintomáticos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Bezzio y colaboradores estudiaron una base de datos de un programa regional de búsqueda de cáncer colorrectal de personas de 50 a 70 años con sangre oculta en heces. Se analizaron los hallazgos de 3,972 sujetos y se encontraron datos endoscópicos indicativos de EII en 46 individuos (1.16%), 35 de enfermedad de Crohn (EC) y 11 de colitis ulcerosa (CU). Después de un seguimiento promedio de 12 meses se estableció el diagnóstico definitivo de EII en 13 personas (0.33%), 9 con EC y 4 con CU. Los autores concluyeron que el diagnóstico de EII se puede pasar por alto en sujetos asintomáticos y que uno de cada cuatro pacientes con hallazgos endoscópicos indicativos de EII puede diagnosticarse al final con EC o CU.¹

El tratamiento endoscópico en la EII es útil para eliminar focos de displasia en CU y dilatación de zonas de estenosis en EC. En una revisión sistemática de Trasolini y colaboradores se incluyó a 322 lesiones de 295 pacientes con EII. Se reseccionaron 166 lesiones mediante resección endoscópica de la mucosa (REM), 116 con disección endoscópica de la submucosa (DES) y 30 mediante una técnica híbrida. La recurrencia endoscópica fue similar entre DES y REM/híbrida (8.6% vs. 4.6%, $p < 0.219$). La DES tuvo un promedio de resección en bloque significativamente mayor (92% vs. 78%, $p < 0.05$). El promedio

de complicaciones fue similar (DES 6% vs. REM 2%, $p < 0.97$; DES 6% vs. híbrida 6.6%, $p < 1$). Con estos resultados, los autores concluyeron que los informes publicados de resección endoscópica, y de forma específica DES en pacientes con displasia relacionada con EII, muestran un pronóstico favorable en relación con la resección completa, recurrencia baja y un promedio aceptable de complicaciones.²

En un metaanálisis de Mohan y colaboradores se analizaron los resultados de 18 estudios que incluían a 1,037 pacientes con EII sometidos a una resección endoscópica de 1,428 lesiones colónicas. La incidencia de cáncer colorrectal (CCR) fue de 2 por 1,000 pacientes/año de seguimiento (IC95%, 0-3). La incidencia de displasia de alto grado (DAG) fue de 2 por 1,000 pacientes/año de seguimiento (IC95%, 1-3). El promedio de hemorragia notificada después de la resección fue de 2.2% (IC95%, 1.1-4.4), y el promedio de perforación fue de 2% (IC95%, 0.9-4.4). El promedio de pacientes que requirió tratamiento quirúrgico fue de 9.9% (IC95%, 6.5-14.7). Los autores concluyeron que el riesgo de neoplasia (CCR o DAG) después de la resección de la displasia en pacientes con EII parece ser bajo, lo que apoya la conducta actual de resección y vigilancia endoscópica.³

Un tercer metaanálisis de Mohapatra y colaboradores analizó los resultados de 10 estudios que incluían a 474 pacientes con EII con una duración promedio de 15.5 años. El 87.9%

Correspondencia de autor: IMSS, H. G. Z. 42, Avenida Los tules 116. Col. Díaz Ordaz. C. P. 48310. Puerto Vallarta, Jalisco. Tel. 322 225 3440 y 322 225 3445. Correo electrónico: omaredel@hotmail.com (O. E. Trujillo-Benavides)

tenía CU, 10.9% EC y 1.6% colitis indeterminada. El promedio de resección en bloque para DES, REM y DES/híbrida fue de 94% (IC95%, 88-98), 88% (IC95%, 84-91) y 78% (IC95%, 66-88), respectivamente. El promedio de operación después de la resección endoscópica (RE) fue de 4% (IC95%, 2-7) debido a que no hubo elevación de la lesión (0.6%), RE fallida (1%), perforación relacionada con RE (0.4%), cáncer (3.5%) o displasia (1.4%). El promedio de recurrencia focal fue de 6% (IC95%, 4-9) y displasia de 5% (IC95%, 3-8). Los autores concluyeron que la RE avanzada (DES y REM) es segura y efectiva en el tratamiento de la displasia en pacientes con EII y podría considerarse el tratamiento de primera línea cuando esté disponible un endoscopista experto.⁴

La dilatación endoscópica es efectiva en las estenosis secundarias a EC. Tilmant y colaboradores evaluaron los resultados de la dilatación endoscópica con balón (DEB) en estenosis ileocecales de pacientes con EC. Se incluyó a 57 pacientes con 60 zonas de estenosis; 74% (n = 42) tenía una estenosis sintomática. De 161 DEB realizadas, se obtuvo éxito técnico en 123 (76%), con 1 perforación (0.6% por DEB y 2% por paciente). Después de un seguimiento promedio de 4.3 años, 24 individuos (42%) requirieron resección quirúrgica; 9 (16%) tuvieron una estenosis sintomática no franqueable por el endoscopio, 11 (19%) mostraron una estenosis asintomática no franqueable por el endoscopio y 13 (23%) una estenosis asintomática franqueable por el endoscopio. En conclusión, la DEB para la estenosis relacionada con EC es factible, eficaz y segura, y más del 50% de los pacientes pueden evitar una operación.⁵ En una revisión sistemática, Bettenwoth y colaboradores analizaron la seguridad y eficacia de la DEB mediante una enteroscopia asistida con balón, en estenosis de intestino delgado de pacientes con EC, y evaluaron 15 publicaciones con un total de 468 pacientes y 1,194 DEB practicadas. El promedio de éxito técnico fue de 88.1% con una eficacia clínica de 78%. Se presentaron complicaciones mayores (perforación, hemorragia y necesidad de operación) en 3.7% de las DEB. Durante un periodo de seguimiento promedio de 16 meses, el 45.7% de los pacientes experimentó recurrencia sintomática, 38.1% requirió un nuevo procedimiento de DEB y 27.5% intervención quirúrgica. Los autores concluyeron que la enteroscopia asistida con balón para el tratamiento con dilatación de estenosis relacionadas con EC del intestino delgado tiene un alto promedio de éxito técnico y clínico a corto plazo, con un porcentaje aceptable de complicaciones.⁶

El uso de la cromoendoscopia (CE) para la detección de displasia en el seguimiento de pacientes con EII aún es controversial. Grossberg y colaboradores estudiaron el punto de vista de gastroenterólogos sobre el uso de la CE para la vigilancia de pacientes con EII y distribuyeron una encuesta entre miembros de la fundación *Crohn's & Colitis* (obtuvieron respuesta de 57 miembros). Todos respondieron que efectúan un seguimiento endoscópico en pacientes con EII, aunque el 61% consideró que la CE es el método preferido en la vigilancia de displasia y el 72% utiliza luz blanca. Dos tercios de los encuestados señalaron haber recurrido a la CE. Sólo 8 (14%) de los encuestados indicaron emplear CE en la vigilancia de pacientes con EII. Los encuestados consideraron que las barreras que impiden el uso de la CE son un tiempo mayor del procedimiento (75%), falta de un entrenamiento estandarizado en CE (74%) y falta de pago por CE (63%).⁷ En un estudio de cohorte retrospectivo de Naik y

colaboradores se analizó el uso de la cromocolonoscopia (CC) y el uso de luz blanca en colonoscopia (LBC) para comprender el efecto de la CC en la detección de displasia en pacientes de alto riesgo de CCR. Una cohorte consistió en sujetos con EII sometidos a CC (índigo carmín al 0.2%) con biopsias aleatorias de las cuatro paredes cada 10 cm y biopsias dirigidas de lesiones visibles sospechosas. La otra cohorte se integró con los pacientes con EII sometidos a LBC con el mismo protocolo de biopsias. La variable de interés fue la proporción de displasia invisible detectada entre los individuos sometidos a CC respecto de LBC. Se utilizó CC en 62 pacientes y LBC en 40. La duración del procedimiento fue mayor en CC (37.4 vs. 25.7 min, $p < 0.001$) acompañada por una duración mayor del tiempo de revisión en retirada (29.1 vs. 18 min, $p < 0.001$). En el grupo CC, la displasia de bajo grado que permaneció invisible se detectó mediante biopsias aleatorias en el 3.2% de los pacientes y en el 2.5% de los sujetos sometidos a LBC. Los autores concluyeron que, en este pequeño estudio de cohortes retrospectivo, la CC no parece ser superior a la LBC para excluir displasia en pacientes con EII cuando ambas técnicas incluyen biopsias aleatorias además de biopsias dirigidas de lesiones visibles sospechosas.⁸

En una revisión sistemática y un metaanálisis de Lord y colaboradores se evaluó la proporción de pacientes con EII en quienes se identificó displasia mediante biopsias tomadas de modo aleatorio (BA) y se identificó si las tecnologías endoscópicas avanzadas o las cohortes de riesgo tienen un efecto en esta proporción. Se analizaron los resultados de 36 estudios en los que se observó que en 13.05% (IC95%, 7.28-19.87%) de los pacientes la displasia se identificó con BA. El uso de cromoendoscopia con alta definición (CEAD) tuvo la proporción más pequeña de pacientes con displasia con BA 4.94% (IC95%, 0.0-16.1%) y el uso de luz blanca con definición regular tuvo la proporción más alta de pacientes con displasia con BA de 20.39% (IC95%, 10.7%-31.79%). La proporción de pacientes con displasia identificada mediante BA en el grupo de pacientes de alto riesgo fue de 14.19% (IC95%, 7.43%-22.29%) mientras que en el grupo de pacientes de bajo riesgo fue de 6.42% (IC95%, 0.04%-18.45%). Los autores concluyeron que el uso de CEAD tiene el promedio más bajo de displasia invisible endoscópicamente. Las BA aún deben realizarse en la vigilancia de pacientes de alto riesgo.⁹

En el seguimiento de pacientes con EC en remisión, Furukawa y colaboradores describen la utilidad de la cápsula endoscópica (CE). Tras someter a los pacientes a una cápsula "patency" para verificar la permeabilidad del intestino delgado en pacientes con EC en remisión, se evaluó la relación entre los hallazgos de la CE y la predicción del pronóstico clínico. Se evaluó a 45 pacientes, de los cuales en el 77.8% (n = 35) se confirmó la permeabilidad del intestino delgado y se sometieron a un estudio por CE.

Se clasificaron en "grupo activo" (12 pacientes, 34.3%) con úlceras pequeñas o longitudinales detectadas por CE y "grupo no activo" (23 pacientes, 65.7%) sin úlceras; la duración promedio de la enfermedad fue de 82.8 y 142.1 meses y los valores CDAl de 100.8 y 88.3, respectivamente; los valores promedio de la proteína C reactiva (PCR) fueron de 1.04 y 0.53, respectivamente. Se identificó exacerbación en seis pacientes (50%) del grupo activo y dos (8.7%) del grupo no activo ($p < 0.01$). Con estos resultados, los autores concluyeron

que la CE se puede practicar de manera segura en el 77.8% de los pacientes con EC en remisión, después de verificar permeabilidad con una cápsula “patency”. El promedio de exacerbación fue significativamente mayor en el grupo activo. La EC en remisión se puede exacerbar aun en remisión clínica cuando se detecta una fase activa de la mucosa del intestino delgado mediante CE. Estos hallazgos sugieren que la CE es un procedimiento útil para predecir el pronóstico clínico de pacientes con EC en remisión.¹⁰

Financiamiento

El autor declara no tener algún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

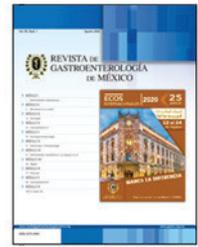
Referencias

1. Bezzio C, Arena I, Nucci GD, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) in a colorectal cancer population screening program [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl):P0339.
2. Trasolini R, Chahal D, Jogendran M, et al. Endoscopic submucosal dissection in IBD associated dysplasia: a systematic review. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1745.
3. Mohan BP, Khan SR, Chandan S, et al. Endoscopic resection of colon dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis on cancer incidence and safety. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 48.
4. Mohapatra S, Lopimpisuth C, Sankaramgalam k, et al. Advanced endoscopic resection for colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1768.
5. Tilmant M, Serrero M, Poullenot F, et al. Effectiveness and safety of endoscopic balloon dilation of colorectal strictures in Crohn's disease [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl.):P0424.
6. Bettenwoth D, Bokemeyer A, Kou L, et al. Safety and efficacy of endoscopic dilation of small bowel Crohn's disease strictures by balloon-assisted enteroscopy: a pooled analysis of individual data from 219 patients [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl.):P1784.
7. Grossberg LB, Farraye FA, Papamichail K, et al. A survey study of gastroenterologists' views on dysplasia surveillance and chromoendoscopy in IBD. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1775.
8. Naik KH, Le A, Gurudu S, et al. Chromoendoscopy does not appear to be superior to conventional high definition white light surveillance colonoscopy in IBD patients: lessons learned from an early experience at a tertiary care IBD center. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1759.
9. Lord R, Khan A, Burr N, et al. Are random biopsies still required during IBD surveillance: a systematic review and meta-analysis [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 Suppl.):P1081.
10. Furukawa M, Watanabe C, Hoshino M, et al. Usefulness of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in remission [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl.):P0361.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Cirugía en las enfermedades inflamatorias del tubo digestivo: diverticulitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica idiopática

N. Salgado-Nesme*, O. Santes

Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 22 de mayo de 2020; aceptado el 31 de mayo de 2020

En este texto se analizan trabajos relevantes recientes, en particular los presentados en la *Digestive Disease Week 2020* sobre el tratamiento quirúrgico de la diverticulitis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Diverticulitis aguda

El consumo de antibióticos se ha considerado uno de los pilares del tratamiento en pacientes con diverticulitis aguda hasta años recientes. En el caso de los pacientes con diverticulitis aguda no complicada, la información obtenida de dos estudios clínicos aleatorizados y seis revisiones sistemáticas muestra que, a corto y largo plazos, no existen diferencias significativas en los resultados del tratamiento con o sin antibióticos (tiempo de recuperación, recurrencia, complicaciones, necesidad de operaciones, readmisiones y mortalidad).^{1,2} Es importante enfatizar que casi todos los pacientes incluidos en estos estudios eran relativamente sanos y tenían enfermedad diverticular en etapa temprana (Hinchey I y Ia). En 2020 se publicó la guía de práctica clínica de la *American Society of Colon and Rectal Surgeons*, en la que se sugiere que el tratamiento con antibióticos puede omitirse en pacientes con las características ya comentadas.³ La prescripción de antibióticos es aún apropiada en los pacientes de mayor riesgo (Hinchey Ib-IV) con comorbilidades

significativas, signos de infección sistémica o inmunosupresión.

Tratamiento quirúrgico

El advenimiento de la cirugía de mínima invasión ha dado paso a una nueva era en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular. En la última década, el número de resecciones laparoscópicas se ha incrementado y están bien descritas las ventajas del abordaje laparoscópico en resecciones electivas. A pesar de que las publicaciones sobre las resecciones laparoscópicas de urgencia son retrospectivas en naturaleza y sujetas al sesgo de selección, existe evidencia que sustenta su uso cuando el cirujano considera que es un enfoque seguro tras evaluar los factores individuales, como estabilidad hemodinámica, dilatación intestinal, operación abdominal previa y comorbilidades.⁴

Moghadamyeghaneh y colaboradores⁵ evaluaron la base de datos NSQIP (*National Surgical Quality Improvement Program*) durante el periodo de 2012 a 2017. Su objetivo fue comparar los resultados quirúrgicos del abordaje abierto con los del abordaje de mínima invasión en pacientes con diverticulitis aguda perforada objeto de sigmoidectomía y colostomía terminal. Se identificó un total de 2,937 pacientes, de los cuales 11.4% se trató mediante intervenciones de mínima

* Correspondencia de autor: Av. Vasco de Quiroga No. 15, Belisario Domínguez, Sección XVI, C. P. 14080, Ciudad de México, México. Tel. 5554181025. Correo electrónico: noelsalgadonesme@yahoo.com.mx (N. Salgado-Nesme)

invasión. La mortalidad y la morbilidad a 30 días del abordaje de mínima invasión fue de 8.8 y 65.8%, respectivamente. La conversión fue frecuente (38.6%), pero no incrementó la mortalidad ni la morbilidad de los pacientes. El análisis multivariado demostró que la cirugía de mínima invasión en comparación con la operación abierta reduce la morbilidad (56.8% vs. 67.2%, razón de momios [RM] 1.7, $p < 0.01$), la estancia hospitalaria (10 vs. 13 días, $p < 0.01$) y las complicaciones respiratorias (dependencia del ventilador 6% vs. 14.3%, RM 2.95, $p < 0.01$; intubación no planeada, 2.4% vs. 7.4%, RM 2.14, $p = 0.03$). No hubo diferencias significativas en el riesgo de reintervención (3.9% vs. 8.5%, RM 1.06, $p = 0.79$) ni en la formación de abscesos intraabdominales (10.2% vs. 11.6%, RM 1.12, $p = 0.59$). Cuando sea factible, la resección de mínima invasión reduce la morbilidad y la estancia hospitalaria en pacientes con diverticulitis aguda perforada.

Está bien establecido que en intervenciones electivas para diverticulitis debe realizarse anastomosis primaria. Por otro lado, ha existido gran debate sobre la seguridad de efectuar anastomosis en operaciones de urgencia. Estudios previos en escenarios de urgencias sugieren que la colectomía con anastomosis primaria e ileostomía de derivación es un procedimiento seguro. Las guías actuales respaldan este enfoque;³ sin embargo, las tasas de adopción de esta práctica todavía son bajas. En un estudio reciente con 124 198 pacientes sometidos a colectomía de urgencia, tan sólo a 3.9% se le realizó anastomosis primaria con ileostomía derivativa.⁶

Poblaciones especiales

Los pacientes inmunocomprometidos son un grupo que merece consideración especial en el tratamiento quirúrgico de la diverticulitis aguda. En aquéllos con diverticulitis aguda no complicada, la evidencia que sustenta un umbral bajo para la resección electiva después de un solo episodio no es convincente. Los pacientes inmunosuprimidos que requieren operación de urgencia tienen mayor morbilidad y mortalidad que los inmunocompetentes.⁷ Se desconoce si la causa específica de inmunosupresión afectaría el tipo de tratamiento, ya que la mayor parte de las publicaciones médicas agrupa los datos e incluye distintos espectros de inmunosupresión.

Ahmed y colaboradores⁸ compararon los resultados y la mortalidad en pacientes con y sin lupus eritematoso sistémico (LES) hospitalizados por diverticulitis. Analizaron a 13 600 pacientes con LES y a 2 539 720 sin LES. En individuos con LES, la estancia hospitalaria (5.2 vs. 4.9, $p < 0.05$) y la tasa de perforación (36.9% vs. 35.8%, $p < 0.05$) fueron significativamente mayores. Sin embargo, la formación de abscesos (4.4% vs. 5.1%, $p < 0.05$), fístulas (0.3% vs. 0.5%, $p < 0.05$) y mortalidad (0.8% vs. 1.2%, $p < 0.05$) fueron significativamente menores en pacientes con LES. El requerimiento de intervención quirúrgica no fue diferente entre los grupos (6.3% LES vs. 6.6% no LES, $p = 0.16$). En sujetos con LES es probable que el estado inflamatorio y el uso de corticosteroides eleven el riesgo de perforación.

Jiang y colaboradores⁹ indagaron la influencia de la diabetes mellitus (DM) en las complicaciones relacionadas con diverticulitis aguda y la necesidad de tratamiento quirúrgico. Se obtuvo información de 768 265 pacientes ingresados

por diverticulitis aguda, 18.1% de los cuales tenía DM. La edad media de los pacientes fue de 61 años y 41.9% correspondía a hombres. En general, la estancia hospitalaria fue de 4.6 días, la mortalidad durante la hospitalización de 0.5% y el 19.1% de los pacientes requirió tratamiento quirúrgico. Tras ajustar para eliminar factores de confusión (edad, sexo, raza y comorbilidades), se identificó que la mortalidad fue mayor en pacientes con DM (RM 1.79, $p < 0.001$, intervalo de confianza [IC] 95%, 1.65-1.95). La formación de abscesos (12.2% vs. 16.1%, $p < 0.001$) y perforación (0.2% vs. 0.4%, $p < 0.04$) fueron menores en individuos con DM comparados con los que no tenían DM. La necesidad de operación de urgencia fue menor en casos con DM (RM 0.87, $p < 0.001$, IC95% 0.86-0.89). En enfermos con complicaciones atribuidas a la DM se practicaron menos intervenciones quirúrgicas que en sujetos con DM no complicada (RM 0.91, $p < 0.05$, IC95% 0.86-0.97). Lo anterior no incrementó la mortalidad entre pacientes con y sin complicaciones de DM (RM 1.14, IC95% 0.94-1.37).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Uso de biológicos antes de la operación en la enfermedad inflamatoria intestinal

En el último decenio, el tratamiento biológico ha propiciado una reducción estadísticamente significativa del número general de operaciones en pacientes hospitalizados con enfermedad de Crohn (8.8% a 7.3%) y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) (8.0% a 7.3%); asimismo, la proporción de intervenciones de urgencia ha decrecido en cerca del 50%. La mortalidad posoperatoria a 30 días en CUCI se redujo (5.2% a 2.5%, $p < 0.01$), pero se ha mantenido estable en la enfermedad de Crohn (1 a 1.4%, $p = 0.46$).¹⁰ Dichas tendencias parecen relacionarse con los avances en el tratamiento médico.

Holubar y colaboradores analizaron la cohorte retrospectiva más grande de EUA.¹¹ Estos especialistas utilizaron la base de datos NSQIP-IBD con la finalidad de valorar la relación entre exposición preoperatoria a biológicos (hasta 60 días antes de la operación) y las complicaciones infecciosas posoperatorias. Los datos incluyeron a 10 centros de referencia en el control de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en EUA de 2017 a 2018. Se incluyó a 1 562 pacientes, de los cuales 47% tuvo exposición preoperatoria a biológicos. El grupo de biológicos mostró mayor número de pacientes con enfermedad de Crohn, mayor pérdida de peso, mayor sepsis, mayor uso de inmunomoduladores y esteroides, así como menor albúmina (todos $p < 0.001$). Los sujetos con biológicos mostraron mayor probabilidad de estoma y menores de operación electiva (todos $p < 0.001$). Se realizó un ajuste estadístico para diagnóstico, consumo crónico de esteroides e inmunomoduladores, creación de estoma, anemia, desnutrición, duración de la intervención, operación de urgencia y otras variables. El análisis univariado mostró que la exposición a biológicos no se acompaña de complicaciones infecciosas (12.7% vs. 13.3%, $p = 0.81$), infecciones en el sitio quirúrgico (10.2% vs. 11.1%, $p = 0.63$) ni fuga de anastomosis después de colectomía (3.4% vs. 1.7%, $p = 0.16$). Sin embargo, los pacientes con biológicos tienen mayor tasa de fuga de anastomosis después de una proctectomía (1.9% vs. 6.7%, $p = 0.02$).

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

Referencias

1. Isacson D, Smedh K, Nikberg M, et al. Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2019;106:1542-8.
2. Desai M, Fathallah J, Nutalapati V, et al. Antibiotics versus no antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:1005-12.
3. Hall J, Hardiman K, Lee S, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the treatment of left-sided colonic diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2020;63:728-47.
4. Cirocchi R, Fearnhead N, Vettoretto N, et al. The role of emergency laparoscopic colectomy for complicated sigmoid diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2019;17:360-9.
5. Moghadamyeghaneh Z, Talus H, Stamos MJ, et al. Outcomes of minimally invasive colectomy for perforated diverticulitis. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 68.
6. Cauley CE, Patel R, Bordeianou L. Use of primary anastomosis with diverting ileostomy in patients with acute diverticulitis requiring urgent operative intervention. *Dis Colon Rectum* 2018;61:586-92.
7. Al-Khamis A, Abou Khalil J, Demian M, et al. Sigmoid colectomy for acute diverticulitis in immunosuppressed vs immunocompetent patients: outcomes from the ACS-NSQIP database. *Dis Colon Rectum* 2016;59:101-9.
8. Ahmed A, Choi C, Jiang Y, et al. Effects of systemic lupus erythematosus on clinical outcomes and inpatient mortality among hospitalized patients with diverticulitis: a nationwide inpatient sample analysis. Sesión de carteles presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1012.
9. Jiang Y, Damiris K, Motlaghzadeh Y, et al. The effects of diabetes mellitus on clinical outcomes of hospitalized patients with acute diverticulitis. Sesión de carteles presentada en DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1641.
10. Lowe SC, Sauk J, Limketkai BN, et al. Declining rates of emergent surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 1045.
11. Holubar SD, Jai X, Hull TL, et al. Biologics before surgery for IBD - Are they associated with post-operative infectious outcomes? Results from the National Surgical Quality Improvement Program Inflammatory Bowel Disease Collaborative in >1500 patients. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 313.