



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO Y COLON

Alternativas terapéuticas en enfermedad celiaca: algo más que dieta sin gluten

L. F. Uscanga-Domínguez

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

Recibido el 4 de junio de 2022; aceptado el 28 de junio de 2022

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es singular dentro de las afecciones autoinmunitarias en el sentido de que ofrece la oportunidad de evitar, mediante dieta sin gluten, la reacción inflamatoria que desencadenan las prolaminas presentes en el trigo, cebada, centeno, espelta y kamut. Sin embargo, esta situación no parece ser suficiente en un grupo de enfermos celíacos que continúan con síntomas y lesiones en la mucosa del intestino delgado a pesar de seguir una dieta estricta sin gluten y que requieren otras alternativas de tratamiento.

I. ¿Por qué otras medidas terapéuticas?

El apego a la dieta sin gluten representa un reto, no sólo por ingestión voluntaria de alimentos que lo contienen, sino por la frecuente contaminación cruzada o por el consumo inadvertido de productos con gluten.¹ Varios factores intervienen en la pobre respuesta a la dieta sin gluten:

1. La dieta sin gluten es difícil de seguir

Sanders et al. diseñaron un estudio transversal multinacional con enfermos celíacos de cuatro países (Estados Unidos, Reino Unido, España y Alemania) que se inscribieron a partir de invitación distribuida por asociaciones civiles de enfermos

celíacos y grupos de interés de cada zona. Se aplicaron cuestionarios con preguntas especialmente diseñadas para conocer los obstáculos que enfrentaban los enfermos para seguir dieta sin gluten. Los participantes eran elegibles si referían diagnóstico de enfermedad celiaca confirmado por biopsia o serología positiva con familiares de primer grado con enfermedad celiaca y si se habían adherido a una dieta sin gluten durante al menos seis meses. Se incluyó a 401 pacientes (62% mujeres), con edad de 36.3 ± 10.6 años. La mayoría (83%) indicó que “siempre” o “a menudo” seguía dieta sin gluten; 0.2% manifestó nula adherencia; 27% calificó la dificultad para adherirse a la dieta como “mucho” o “bastante”; 28% la encontró “algo” difícil; 29% “un poco” difícil; o 16% “nada” difícil. En 84%, la ingestión de gluten fue accidental y las razones fueron comer en restaurantes (40%), contaminación cruzada (35%), comidas en días festivos o vacaciones (33%) y visitas a familiares o amigos (32%).²

2. A pesar de un “estricto apego” a la dieta, los síntomas persisten

Vouille S et al. recopilaron datos médicos de 239 pacientes adultos con enfermedad celiaca cuyo diagnóstico se estableció en la infancia. Todos respondieron cuestionarios validados para evaluar intensidad de síntomas gastrointestinales (GSRS, por sus siglas en inglés) y bienestar psicológico

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Alcaldía de Tlalpan, C. P. 14090, Ciudad México. Tel. 55 5418 6976. Correo electrónico: luis.uscangad@gmail.com (L. F. Uscanga-Domínguez)

(PGWE, por sus siglas en inglés); las variables se compararon entre pacientes con y sin síntomas. Ciento ochenta (75%) informaron que seguían de manera estricta dieta sin gluten. De ellos, 18% experimentó síntomas persistentes relacionados con la enfermedad celiaca: 73% de tubo digestivo. Aquellos que informaron síntomas tenían con mayor frecuencia comorbilidades gastrointestinales (19% vs. 6%; $p = 0.023$). Los pacientes sintomáticos tenían puntuaciones más bajas en salud general ($m = 13$ vs. 14 ; $p = 0.040$) y vitalidad ($m = 15$ vs. 18 , $p = 0.015$), así como síntomas gastrointestinales más intensos (puntuación total de 2.1 vs. 1.7 ; $p < 0.001$).³

3. Existe contacto con gluten en personas que aseguran evitarlo

Stefanolo et al. informaron los resultados de un estudio observacional prospectivo que se planteó averiguar cuál sería la estrategia más apropiada para identificar péptidos de gliadina (PG) en materia fecal. Se incluyó a 22 enfermos celiacos que seguían una dieta sin gluten; todos recolectaron heces dos veces por semana (viernes, sábado y martes) durante cuatro semanas consecutivas. Los PG se cuantificaron por ELISA; con base en estudios previos establecieron que un nivel de PG en heces $\geq 0.32 \mu\text{g/g/s}$ representaba una exposición a gluten $> 50 \text{ mg/día}$ y valores $\geq 0.64 \mu\text{g/g}$ correspondían a una ingestión diaria de gluten $> 100 \text{ mg/día}$, ambos relacionados con persistencia de daño en la mucosa. En sólo cuatro enfermos (18%) no encontraron PG en heces (totalmente adherentes). En otros cuatro (18%) se mostró contaminación en ≤ 2 muestras (indiscreciones ocasionales) y en 6 (27%) en seis a ocho muestras (indiscreciones muy frecuentes).⁴

II. ¿Qué alternativas distintas a la dieta se vislumbran en el momento actual?

CeliacShield trial (IMGX003-NCCIH-1721, NCT03585478) es un estudio multicéntrico patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos diseñado para evaluar la utilidad y seguridad de latiglutenasa (LTG), proteasa recombinante capaz de degradar el gluten. Dos estudios presentados en DDW 2022 mostraron los resultados de enfermos incluidos en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota. Se trata de un protocolo doblemente cegado controlado con placebo. Los participantes siguieron un protocolo que incluía un periodo de observación con dieta sin gluten de dos semanas después del cual recibían un reto con 2 g de gluten con LTG (1 200 mg/día ; $n = 21$) o placebo ($n = 22$) por seis semanas, para concluir con cuatro semanas de observación. El desenlace primario fue la relación vellosidad/crípta que se contrastó antes y después de la intervención. Los desenlaces secundarios fueron el número de linfocitos intraepiteliales, valores de autoanticuerpos, síntomas y cifras de PG en orina. Los enfermos que recibieron LTG mostraron reducción significativa ($> 90\%$) de PG en orina, mejoría de atrofia de vellosidades, menor intensidad de síntomas y de linfocitosis intraepitelial.^{5,6}

KAN-101 es una molécula que utiliza células en proceso de apoptosis (eritrocitos) como vehículo para transportar inmunógenos (péptidos de gliadina) con el fin de desarrollar inmunotolerancia. Murray et al. evaluaron tolerancia y seguridad de KAN-101 en personas con enfermedad celiaca (DQ 2.5+). El estudio se dividió en dos partes: a) 14 enfermos recibieron por vía intravenosa 0.15 , 0.3 , 0.6 , 1.2 y 1.5

mg/kg KAN-101 y b) 27 pacientes se sortearon en una relación $3:1$ para recibir en tres ocasiones 0.15 , 0.3 o 0.6 mg/kg o placebo los días 1, 4 y 7 seguido de un reto con 9 g de gluten durante tres días a partir del día 15. La respuesta de linfocitos T específicos a gliadina se evaluó en células mononucleares de sangre periférica utilizando inmuno-spot específico para interferón gamma ($\text{IFN}\gamma$) ligado a enzimas (ELISPOT) y en sangre total para medir la secreción de interleucina-2 (IL-2) (TruCulture®). También analizaron citocinas en sangre y plasma por citometría de flujo multicolor y ELISA (Simoa®). No observaron efectos adversos graves ni toxicidad que limitara la dosis de KAN-101. Los valores de $\text{IFN}\gamma$ disminuyeron de manera significativa en comparación con placebo al sexto día después del reto de gluten (16.6 vs. 222 ; $p = 0.04$). De manera similar, se advirtió un cambio significativo en el índice de estimulación de IL-2 (-0.75 vs. 18.6 ; $p = 0.0002$) que fue dependiente de la dosis y que modificó a células T CD 8 residentes en el intestino.⁷

ZED 1227 inhibe la actividad de la transglutaminasa tisular (tTg2) y evita la desaminación de gliadina con lo que, potencialmente, previene la activación de linfocitos T. Dotsenko et al. extrajeron ácido ribonucleico (ARN) de biopsias duodenales de 58 enfermos celiacos que seguían de manera estricta dieta sin gluten y que se distribuyeron para recibir dieta con gluten y placebo ($n = 24$) o dieta con gluten y 100 mg/día de ZED1227 ($n = 34$). El RNA extraído de las muestras se sometió a secuenciación completa 3'RNA. Identificaron 95 (reto con gluten-placebo vs. dieta sin gluten-placebo) y 180 (reto con gluten-placebo vs. reto con gluten ZED1227) genes que se expresaban de manera distinta. En cambio, sólo se detectó un gen expresado diferencialmente entre el grupo de sujetos con dieta sin gluten en contraste con aquellos con reto con gluten que tomaron ZED1227, lo cual indica que el fármaco previno los cambios transcripcionales inducidos por el gluten. El tratamiento con ZED1227 restauró la morfología de la mucosa medida por transcriptoma, inflamación y firmas genéticas vinculadas con la diferenciación celular.

El modelo de histomorfometría molecular predijo la relación vellosidad/crípta con un alto coeficiente de determinación (reto con gluten-placebo: previsto = 1.1 ± 0.78 medido = 1.35 ± 0.65 y reto con gluten-ZED1227: previsto 2.08 ± 0.85 ; medido = medido = 1.92 ± 0.39). Por otro lado, mostró tendencia al incremento después de la exposición al gluten.⁸

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Ramírez-Cervantes KL, Romero-López AV, Núñez-Álvarez CA, et al. Adherence to a gluten-free diet in mexican subjects with gluten-related disorders: A high prevalence of inadvertent gluten intake. *Rev Invest Clin* 2016;68:229-34. PMID: 27941958.
2. Sanders DS, Meckley LM, Cho M, et al. Experiences of a gluten-free diet in patients with celiac disease: a multi-national survey. Sesión de trabajos en cartel presentada en: UEGW virtual; 2021 octubre 3-5; P0169.

3. Voulle S, Laurikka P, Repo M, et al. Persistent symptoms are common and associated with health concerns and decreased quality of life in adult celiac disease patients diagnosed in childhood [abstract] UEG Journal; 2021;(9 suppl. 8):351.
4. Stefanolo JP, Temprano MP, Smecuol E, et al. Optimizing stool gluten immunogenic peptide tests for the monitoring of adherence to the gluten-free diet. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1255.
5. Sealey-Voyksner JA, Dickason MA, Murray JA, et al. Gluten in urine measurements validate latiglutenase mechanism of action in CeliacShield gluten challenge study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1258.
6. Murray JA, Dickason MA, Sealey-Voyksner JA, et al. CeliacShieldä gluten challenge study-latiglutenase protects the mucosa and attenuates symptoms of celiac disease. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 1085.
7. Murray JA, Dunn K, Arora S, et al. Safety, tolerability and pharmacodynamic assessment of KAN-101, a novel liver-targeted therapy to induce immunological tolerance to gliadin in celiac disease. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 579.
8. Dotsenko V, Taavela J, Popp A, et al. Transglutaminase 2 (tg2) inhibitor protects gluten-induced intestinal damage in celiac disease: transcriptomic analysis of a randomized gluten challenge study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 827.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO Y COLON

Enfermedad inflamatoria intestinal

J. K. Yamamoto-Furusho

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

Recibido el 30 de mayo de 2022; aceptado el 16 de junio de 2022

A continuación se describen los trabajos más relevantes del área de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que se presentaron en la *Digestive Disease Week* (DDW) llevada a cabo de manera híbrida en mayo del 2022, enfocada en la medicina personalizada, diagnóstico, vigilancia, tratamiento biológico y nuevos tratamientos de esta afección.

Medicina personalizada

Un estudio evaluó la firma transcripcional de 14 genes de citocinas sobreexpresados a nivel de la mucosa colónica y que fueron predictores de cicatrización mucosa en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) tratados con ustekinumab con área bajo la curva (AUC) del 92%, lo cual permitirá la estratificación molecular e instituir un tratamiento más específico.¹ En una evaluación longitudinal determinaron el perfil de transcripción a nivel de polimorfonucleares de sangre periférica en pacientes con EII que se habían tratado con terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y ustekinumab, en el que identificaron cambios a nivel molecular de miembros de la familia de receptores Fc (FCRL) que predicen respuesta completa y prolongada al tratamiento anti-TNF- α , lo que sugiere una hiperreactividad de las células B en la inflamación y

que podrían usarse como tratamiento personalizado en pacientes con EII.²

Diagnóstico

En 190 pacientes con EII (94 con EC y 92 con CUCI) determinaron autoanticuerpos en contra del receptor C de la proteína endotelial (EPCR), la cual se cuantificó con citometría de flujo y con positividad del 24.5% en EC, 77.2% en CUCI y 0% en controles; estos anticuerpos se relacionaron con una actividad más grave y manifestaciones extraintestinales. Los pacientes positivos recibieron tratamiento con tacrolimus en pacientes con CUCI mientras que en la EC se vinculó con el fenotipo estenosante y fistulizante, así como localización en íleon terminal con una sensibilidad del 77.2% y especificidad del 100%, lo cual permitirá la mejor estratificación de los pacientes por el curso clínico de la enfermedad.³ Otro trabajo presenta 56 controles sanos, 50 pacientes con CUCI y 56 con EC a quienes se les determinó la presencia del inhibidor endógeno endotelial *locus 1* (Del-1) en suero y tejido intestinal; se identificó una disminución significativa ($p < 0.0001$) en suero y tejido intestinal en pacientes con EII en comparación con el grupo control con una sensibilidad del 87.7%, especificidad del 66.1% y AUC del

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, sección XVI, Delegación Tlalpan, Ciudad de México. Tel. 55 5573 3418. Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J. K. Yamamoto-Furusho)

0.794 con un corte de 31.64 pg/ml para identificar a pacientes con EII activa, lo cual sugiere que este marcador juega un papel importante en el diagnóstico y evaluación de la actividad de la EII.⁴ Se determinó genética y proteica del gen regulador de la inmunidad 1 (IRG-1), el cual se encontró sobreexpresado a nivel de la mucosa ileal y colónica en pacientes con EII y además estuvo sólidamente relacionado con marcadores inflamatorios como interleucina 1 β e interleucina 6, lo que sugiere que puede servir como biomarcador de inflamación en EII.⁵ Otro trabajo que evaluó la expresión génica y proteica de la interleucina 39 a nivel de la mucosa intestinal encontró sobreexpresión significativa de la IL-39 en pacientes con CUCI y EC activa respecto de los grupos en remisión y control ($p = 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente) y se relacionó con actividad histológica grave ($p = 0.04$), lo cual sugiere que se vincula con la actividad de la EII y puede ser un blanco terapéutico.⁶

Vigilancia

Un estudio multicéntrico que evaluó a 333 pacientes con EC mediante enterorresonancia magnética cada seis meses por un periodo de cinco años señaló que la remisión transmural por resonancia se relacionó de manera significativa con menores tasas de cirugía ($p < 0.001$) y hospitalizaciones ($p = 0.001$), así como menor uso de esteroides ($p = 0.01$) y fármacos biológicos ($p = 0.04$).⁷

Varios trabajos demostraron que la remisión radiológica o transmural por ultrasonido predice la respuesta a la terapia médica enfocada en la disminución del engrosamiento de la pared intestinal ≥ 1 mm, menor longitud de la inflamación y flujo sanguíneo y su relación con remisión transmural a los 12 meses de tratamiento en EC,⁸ respuesta endoscópica en CUCI,⁹ así como respuesta y remisión endoscópica en EC.¹⁰

En el estudio UNIFI, que incluyó a pacientes con CUCI tratados con ustekinumab con inducción intravenosa de 6 mg/kg y luego mantenimiento subcutáneo con 90 mg cada 8 o 12 semanas, se evaluó la remisión histológica y endoscópica a las semanas 92 y 152 y se identificó que quienes alcanzaban ambos desenlaces mantenían la remisión clínica y remisión sin esteroides a los dos y tres años de seguimiento.¹¹

Combinación de tratamientos biológicos

Un estudio abierto de fase 4 evaluó el triple tratamiento combinado de vedolizumab, adalimumab y metotrexato en pacientes con EC, actividad moderada a grave y alto riesgo de progresión, no expuestos antes a fármacos biológicos y de recién diagnóstico (< 2 años) a quienes se les administraron vedolizumab (300 mg IV a las semanas 0, 2 y 6 luego cada 8 semanas), adalimumab (160 mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea hasta la semana 26) y metotrexato (15 mg semanal hasta la semana 34). Los resultados mostraron remisión clínica del 54.5% y remisión endoscópica del 34.5% a la semana 26.¹² En otro protocolo clínico de fase 2A se evaluaron la eficacia y la seguridad de la combinación de guselkumab y golimumab en 214 pacientes con CUCI con actividad moderada a grave resistentes o intolerantes al tratamiento convencional y sin recepción previa de tratamiento anti-TNF- α que se aleatorizaron para recibir monoterapia con guselkumab, monoterapia con golimumab y otro grupo con el tratamiento

combinado de ambos. Se observó que las tasas de respuesta clínica, remisión clínica, remisión bioquímica, mejoría endoscópica y remisión histológica fueron significativas y superiores en el tratamiento combinado respecto de ambas monoterapias en la semana 12, sin efectos adversos en ninguno de los grupos.¹³

Nuevos tratamientos

El guselkumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea de manera selectiva la interleucina 23. En un estudio clínico de fase 2 de 248 pacientes con EC que evaluó la eficacia en la inducción de guselkumab a dosis de 200, 600 y 1,200 mg por vía intravenosa (IV) a las semanas 0, 4 y 8, en comparación con ustekinumab a dosis de 6 mg/kg por vía IV seguido de 90 mg por vía subcutánea (SC) cada 8 semanas y placebo, se encontró que la respuesta clínica, remisión clínica, remisión sin esteroides y respuesta bioquímica fueron superiores al grupo de guselkumab a la dosis de 600 mg respecto de los otros grupos en la semana 48.¹⁴

El mirikizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a bloquear la interleucina 23. En un estudio de fase 3 clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado con placebo en el que se incluyó a 1 281 pacientes con CUCI activo moderado a grave distribuidos para recibir mirikizumab por vía intravenosa a dosis 300 mg o placebo cada cuatro semanas por 12 semanas, la remisión clínica (24.2% vs. 13.3%), respuesta clínica (63.5% vs. 42.2%), remisión endoscópica (36.3% vs. 21.1%) y remisión sintomática (45.5% vs. 27.3%) fueron superiores de manera significativa en comparación con el grupo placebo en la semana 12.¹⁵

El deucravacitinib es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa 2. En un estudio de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 131 pacientes con CUCI moderado a grave resistentes a los tratamientos convencional y biológico y aleatorizados para recibir deucravacitinib a dosis de 6 mg por vía oral dos veces al día o placebo, no se observaron diferencias significativas en relación con remisión clínica y respuesta endoscópica.¹⁶

En conclusión, existe mayor evidencia para la personalización y predicción de la respuesta al tratamiento biológico, marcadores serológicos para el diagnóstico, nuevos objetivos terapéuticos como la remisión radiológica e histológica que disminuyen el riesgo de complicaciones de la enfermedad, así como los primeros estudios en los que se inicia la combinación de dos tratamientos biológicos con diferentes mecanismos de acción para mejorar la eficacia terapéutica y, por último, novedosas modalidades que se hallan en curso para su futura aprobación en pacientes con EII.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor es conferencista, líder de opinión y miembro de los comités de *Advisory Board* para los laboratorios Abbvie, Ferring, Hospira, Janssen, Pfizer, Schering Plough y Takeda a nivel nacional e internacional. Ha sido o es conferencista para los laboratorios Alfa Sigma, Almirall, Astra Zeneca, Danone, Farmasa, Grunenthal, MSD y UCB. Ha sido o es inves-

tigador principal en proyectos a nivel mundial con los laboratorios Abbvie, Bristol, Celgene, Ferring, Gilead, Pfizer, Roche, Shire y Takeda.

Referencias

1. Pavidis P, Yang F, Tsakmaki A, et al. Machine learning identifies a 14 gene transcriptional signature in the cytokine-regulated transcriptome that predicts response to ustekinumab in Crohn's disease. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 103.
2. Benardes JP, Mishra N, Schulte-Schrepping J, et al. Longitudinal single cell transcription profiling of peripheral blood disentangles shared and biologic-specific patterns of early remission in active IBD patients. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 104.
3. Kakuta Y, Shirai T, Okazaki S, et al. Association of novel diagnostic autoantibodies against endothelial protein C receptor in patients with inflammatory bowel disease. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. EP1284.
4. Tao M, Chen C, Zhang Y, et al. Serum developmentally endothelial locus-1: a novel marker of diagnosis and disease activity in inflammatory bowel disease. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. EP1286.
5. Li Y, Gong W, Liu P, et al. Immune regulated gene 1: a new biomarker in inflammatory bowel disease. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 151.
6. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Up-regulation of the IL39 expression in patients with inflammatory bowel disease.
7. Sesión de trabajos en póster presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1528.
8. Serrazina J, Botto I, Fernandes SR, et al. Transmural remission improves clinical outcomes up to 5 years in patients with Crohn's disease. Sesión de carteles e-poster presentada en: DDW virtual; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. EP1288.
9. Calabrese E, Castiglione F, De Cristofaro E, et al. Early ultrasound assesment precdicts therapy response: an easy tool for clinical decision making. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 232.
10. De Voogd FD, Bots S, Van Wassenae EV, et al. Early intestinal ultrasound predicts endoscopic response on anti-inflammatory treatment and shows drug-specific response to biologicals and tofacitinib in ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1520.
11. De Voogd FD, Bots S, Gecse K, et al. Early intestinal ultrasound assessment predicts endoscopic response and remission on anti-TNF treatment in Crohn's disease. A prospective longitudinal cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1521.
12. Sands BE, Leong R, Peyrin-Birolet L, et al. Long term outcomes after histologic-endoscopic mucosal healing: results from the UNIFI study in ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1529.
13. Colombel JF, Ungaro R, Sands BE, et al. Triple combination therapy with vedolizumab, adalimumab and methotrexate in patients with high risk Crohn's disease: interim analysis from the open-label phase 4 EXPLORER trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 885.
14. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Efficacy and safety of combination induction therapy with guselkumab and golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results through week 12 of the phase 2A VEGA study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 886.
15. Panaccione R, Rubin DT, Sands BE, et al. Efficacy and safety of guselkumab maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease: week 48 analyses from the phase 2 GALAXI 1 Study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 888.
16. D'Haens GD, Kobayashi T, Morris N, et al. Efficacy and safety of mirikizumab as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 LUCENT-1 study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 884.
17. Danese S, Pannaccione R, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: 12-week results from the phase 2 LATTICE-UC study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 965.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO Y COLON

Colitis microscópicas y otras colitis

F. M. Huerta-Iga

Hospital Ángeles Torreón, Torreón, Coahuila, México

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 27 de junio de 2022

Colitis microscópica

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria del colon, reconocida en el mundo como la causa más frecuente de diarrea acuosa no sanguinolenta en mujeres mayores de 65 años, aunque también se presenta en hombres y personas de menor edad.

Su prevalencia se calcula en alrededor de 20% y, aunque a partir de 1990 tuvo un incremento de su incidencia, hoy en día se ha estabilizado. La fisiopatología de esta enfermedad se relaciona con una respuesta inmunológica inadecuada ante las alteraciones en la microbiota intestinal, provocadas por algunos medicamentos o factores del estilo de vida en personas genéticamente susceptibles.¹ Se reconocen dos tipos principales de CM con base en los hallazgos histopatológicos: la colitis colagenosa (CC) y la colitis linfocítica (CL).

Los factores de riesgo reconocidos incluyen el sexo femenino, la edad mayor de 65 años,² algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS), los hormonales orales y las infecciones enterales inespecíficas, aunque en estudios recientes² el riesgo relacionado con los medicamentos es menor a lo informado en algunas series. De interés reciente es el análisis de 14,520 casos de CM comparados con 69,491 controles sanos en

Suecia, en donde se identifica que el antecedente de apendicectomía (7.6% vs. 5.1%, respectivamente) puede ser un factor de riesgo para desarrollar CM, con un RR de 1.67 (IC95%, 1.48-1.88) para CC y de 1.42 (IC95%, 1.30-1.55) para CL.³

Situaciones aún pendientes de solucionar son la recurrencia de la enfermedad al suspender el tratamiento y el ingreso al hospital en los siguientes 30 días posteriores al egreso de aquellos pacientes que necesitaron atención hospitalaria.⁴ En un estudio estadounidense, los diagnósticos de reingreso más frecuentes fueron CM, insuficiencia renal aguda, sepsis, enterocolitis por *Clostridium difficile*, deshidratación y diarrea (ambas informadas en forma inespecífica). Al margen de la causa de reingreso, la mortalidad se elevó de 0.4% durante la primera hospitalización a 2.4% durante el nuevo internamiento; además, generó una ocupación de 1 087 días y un gasto de 2.3 millones de dólares para los 1 673 pacientes incluidos en el estudio, lo que representa un problema logístico y económico en los sistemas de salud.

Para los próximos años, los esfuerzos de los investigadores en esta enfermedad serán identificar la genética de riesgo, caracterizar la microbiota, establecer el posible o real daño de medicamentos y encontrar opciones de tratamiento de primera línea, así como en casos resistentes o dependientes de budesonida.

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

Colitis relacionada con los inhibidores de los puntos de control inmunológico (CIPCI)

El tratamiento de varios cánceres ha evolucionado eficazmente con los Inhibidores de los puntos de control inmunológico (IPCI). Estos fármacos son anticuerpos monoclonales específicos para los receptores inhibitorios de la muerte celular programada 1 (PD-1), el ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) y el antígeno 4 relacionado con el linfocito T citotóxico (CTLA-4). Estos receptores se encuentran en los linfocitos T y su acción es la de modular la respuesta inmunitaria relacionada tanto con células normales como con células neoplásicas. Los anticuerpos monoclonales pueden bloquear estos receptores y aumentar la respuesta inmunitaria de los pacientes contra las células neoplásicas.

A pesar de su gran eficacia, no están exentos de efectos adversos a nivel de las barreras mucosas de varios órganos, en particular si se utilizan en combinación. Los órganos más afectados son el tubo digestivo, hígado, piel y riñones. Se calcula que alrededor del 60% de los pacientes tratados con combinaciones de estos medicamentos desarrolla complicaciones graves que obligan a suspenderlos.⁵ Afectan con mayor frecuencia al aparato digestivo y los efectos adversos con mayor incidencia son la colitis y la diarrea concomitante.

En un estudio danés⁶ se revisaron los casos de pacientes tratados con estos IPCI, 19 996 con PD-1, 9 746 con PD-L1 y 2 360 con CTLA-4. De forma específica se analizó la incidencia de colitis de cualquier grado y de los grados 3 a 4 en especial, con base en la escala de Criterios de Términos Comunes de Efectos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés, y que utiliza los grados 1 a 5), así como los tipos histológicos encontrados en las biopsias de estos individuos. La incidencia de colitis en aquéllos tratados con PD-1 fue de 1.18% (IC95%, 0.83-1.58) para cualquier grado y de 0.19% (IC95%, 0.07-0.34) para los grados 3 a 4; para los pacientes tratados con PD-L1 fue de 0.25% (IC95%, 0.08-0.48) para cualquier colitis y de 0.04% (IC95%, 0.00-0.16) para los grados 3 a 4; por último, para los pacientes tratados con CTLA-4 fue de 11.9% (IC95%, 3.60-22.01) para cualquier colitis y de 4.87% (IC95%, 2.92-7.23) para los grados 3 a 4. Cuando se combinan ipilimumab y nivolumab, la incidencia de colitis de cualquier grado oscila entre 3.58% y 8.22% y entre 1.1% y 5.63% para los grados 3 a 4. Los tipos histológicos encontrados en las biopsias de estos pacientes fueron de colitis aguda, colitis crónica y colitis parecida a la microscópica. Los autores concluyen que la CIPCI es más prevalente en los pacientes tratados con CTLA-4 y que la combinación de medicamentos acelera la toxicidad.

Una vez identificado el problema de CIPCI, el tratamiento se basa en complementar líquidos, electrolitos, antidiarreicos y corticoesteroides del tipo de la prednisona o sus equivalentes, a dosis de 0.5-1.0 mg/kg/día para los grados 1 y 2 y de 1.0-2.0 mg/kg/día para los grados 3 y 4, además de suspender el IPCI en estos pacientes. La mayoría de los sujetos controla el problema en las primeras dos a tres semanas de esteroides; sin embargo, si en las primeras 72 h de tratamiento no hay mejoría clínica se puede estar frente a un caso de colitis resistente a los esteroides.⁷ En estos casos está indicado el uso de fármacos biológicos.

Se presenta un trabajo estadounidense⁸ realizado en 6 450 pacientes con cáncer tratados con IPCI, de los cuales 93 (1.44%) recibieron fármacos biológicos para la CIPCI resistente

a los esteroides. De ellos, 75 (80%) recibieron infliximab y 18 (20%) vedolizumab. Los esteroides se utilizaron previamente en el 100% de los pacientes que recibieron infliximab y en 83% de los que recibieron vedolizumab. Los pacientes tratados con infliximab necesitaron mayor tiempo de hospitalización (21.3% vs. 0%; $p = 0.035$), aunque no hubo diferencia en la tasa de control (74.6% vs. 76.5%; $p = 1.0$) ni en la respuesta global (34.6% vs. 35.3%; $p = 1.0$); sin embargo, los pacientes tratados con vedolizumab tuvieron un tiempo significativamente menor para el control de los síntomas en meses (10.3 vs. 33.3; $p = 0.009$). Los autores concluyeron que vedolizumab se vincula con una disminución de la necesidad de esteroides con un control clínico más rápido comparado con el infliximab.

El mismo grupo⁹ presentó un trabajo en el que se describen los factores de riesgo mayormente relacionados con la eventual necesidad de usar fármacos biológicos en pacientes con CIPCI resistente a los esteroides. Estos factores son la gravedad de la diarrea (RR, 1.97; IC95%, 1.08-3.59), mayor cantidad de úlceras en la colonoscopia (14% vs. 9%; $p = 0.043$), inflamación en el recto (54% vs. 31%; $p = 0.001$), sigmoides (62% vs. 37%; $p < 0.001$) y colon descendente (30% vs. 14%; $p = 0.003$). Los autores concluyen que la gravedad de los síntomas y el patrón histológico de la inflamación en las biopsias iniciales son predictores para la eventual necesidad de biológicos.

Colitis eosinofílica

Aunque la esofagitis eosinofílica es la enfermedad por infiltración de eosinófilos más frecuente en el tubo digestivo, la afectación del estómago, intestino delgado y colon puede acompañarse de síntomas que afectan la calidad de vida de quienes las padecen. Se presentan dos revisiones de bases de datos nacionales de Estados Unidos; en una de ellas¹⁰ se revisaron 88 392 965 expedientes y se identificaron 3 216 casos de colitis eosinofílica (CEo) con un 56% de mujeres, caucásicas, con 23.4% de antecedente de alergia alimentaria y 13.8% de dermatitis atópica; la diarrea fue el síntoma principal en un 42%. En el otro estudio,¹¹ los autores alertan sobre la baja sospecha clínica por parte de los endoscopistas al tomar las biopsias en el colon, ya que de 2 892 589 solicitudes enviadas a patología, sólo se pedía descartar CEo en 313 (< 0.001%) de 733 casos confirmados histopatológicamente.

Financiamiento

Se recibió una beca para la asistencia a la DDW 2022 por parte de la AMG.

Conflicto de intereses

El autor es miembro del *Advisory Board* de Laboratorios Carnot y expositor para Laboratorios Astra-Zeneca.

Referencias

1. Burke KE, D'Amato MD, Ng SC, et al. Microscopic colitis. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:39.
2. Robertson RS, Lindsay JE. Disease characteristics of microscopic colitis in a large tertiary care hospital servicing southwest Virginia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1524.

3. Maret-Ouda J, Strom JC, Roelstraete B, et al. Appendectomy and the future risk of developing microscopic colitis: a population-based case-control study in Sweden. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1564.
4. Contreras CP, Fatuyi M. Rate of 30-day readmission and economic burden in patients with microscopic colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1250.
5. Luoma AM, Suo S, Williams HL, et al. Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy. *Cell* 2020;182:655-71.
6. Nielsen OH, Kellermann L, Chen IM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: Incidence and management. A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1114.
7. Gupta A, De Felice KM, Loftus Jr EV, et al. Systematic review: colitis associate with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-17.
8. Gupta S, Raj D, Kogan L, et al. Cancer outcomes in patients treated with biologics for the treatment of steroid-refractory immune checkpoint inhibitor colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1249.
9. Gupta S, Raj D, Kogan L, et al. Predictors of need for biologic therapy in immune checkpoint inhibitor colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1246.
10. Kim YD, Malik ZA, Friedenberg FK, et al. The clinical spectrum of eosinophilic gastrointestinal disorders using a nationwide population-based research network. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1197.
11. Genta RM, Dellon ES, Turner K. Eosinophilic gastrointestinal diseases are neglected clinically and underdiagnosed pathologically: analysis of a large national pathology database. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1199.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO Y COLON

Enfermedad diverticular

R. H. Raña-Garibay

Hospital Español, Ciudad de México

Recibido el 7 de junio de 2022; aceptado el 24 de junio de 2022

Introducción

La enfermedad diverticular (ED) es una anomalía frecuente, con cuadro clínico variable, que ocasiona desde síntomas leves hasta complicaciones que ponen en riesgo la vida. El espectro clínico está conformado por la enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC), la diverticulitis aguda no complicada (DANC), la diverticulitis aguda complicada (DAC), la hemorragia diverticular (HD) y la colitis segmentaria relacionada con diverticulosis (CSRD).

Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC) o síndrome de intestino irritable (SII)

Un cuadro de diverticulitis aguda puede tener como secuela más común la presencia de EDSNC (que es más frecuente en varones y a edad avanzada y se manifiesta por dolor localizado) en comparación con el síndrome de intestino irritable (que se presenta más en mujeres y a edades más tempranas). El grupo de Williams et al.¹ del *King's College Hospital* de Londres presentó un trabajo prospectivo sobre la incidencia *de novo* de SII después de un cuadro de diverticulitis. Se incluyó a pacientes atendidos en la clínica diverticular del *King's College* de 2012 a 2020 a quienes interrogaron

sobre síntomas previos de SII, síntomas gastrointestinales al momento del interrogatorio o empeoramiento de los síntomas posterior al cuadro de diverticulitis; todos se valoraron con los criterios de Roma IV a los tres, seis y 12 meses. Participaron 360 pacientes, con edad media de 57 años y 61% de mujeres. Un total de 251 pacientes tuvo un episodio de diverticulitis; de éstos, 139 refirieron síntomas de SII durante al menos seis meses y de ellos 85 tenían SII preexistente (86% tuvo empeoramiento de los síntomas; $p < 0.001$) y 54 SII *de novo* a los seis meses (fueron más jóvenes y mujeres, sin significancia estadística). No hubo relación entre la gravedad de la diverticulitis, el desarrollo de SII, la distribución de la ED o la localización del dolor. El dolor y la enfermedad colónica fueron más frecuentes en el lado izquierdo, sin predominio de estreñimiento, diarrea o cambio en el hábito intestinal. La distensión abdominal subjetiva se vinculó de forma notable con el desarrollo de SII *de novo* ($p < 0.001$). De acuerdo con las características de su población, al parecer no se trató de EDSNC posterior a DA, sino de SII puesto que se trataba de individuos más jóvenes y de mujeres.

Factores de riesgo de diverticulitis aguda (DA)

Varios factores de riesgo se han mencionado en el desarrollo de cuadros de DA. Sbeit et al.² de Israel presentaron un

Correspondencia de autor: Eugenio Sue 355 602, Polanco, IV Sección, Miguel Hidalgo, C. P. 11550, Ciudad de México. Tel. 55 5101 0313. Correo electrónico: dr.ricardo.rana@gmail.com (R. H. Raña-Garibay)

trabajo retrospectivo de casos y controles, llevado a cabo de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2020. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se obtuvo tomografía de abdomen para confirmación del diagnóstico de DA. Se incluyó a 592 pacientes, 157 (26.5%) con IMC normal (grupo A), 191 (32.3%) con sobrepeso (grupo B) y 244 (41.2%) con obesidad (grupo C). Los pacientes con IMC elevado tuvieron en general estadísticamente más diverticulitis (OR, 3.1; $p < 0.0001$) comparados con el grupo A. Los grupos C (OR, 4.5; $p > 0.0001$) y B (OR, 1.85; $p = 0.01$) mostraron más riesgo estadísticamente de diverticulitis al compararlos con el grupo A. El control del sobrepeso es básico para modificar el riesgo de diverticulitis en este subgrupo de pacientes con ED. Pantic et al.³ presentaron un trabajo multicéntrico y retrospectivo sobre la relación de la ED e hígado graso no alcohólico (HGNA) y advirtieron que aquellos pacientes con esteatosis hepática y perfil metabólico alterado (hipertensión arterial, diabetes mellitus de tipo 2, hipercolesterolemia, hipotiroidismo y proteína C reactiva elevada) se relacionaron con cuadros más graves de ED valorados por tomografía y endoscopia (DICA, *diverticular inflammation and complication assessment*). Esto, aunado a lo presentado por Sbeit, debe llamar la atención sobre el riesgo de los pacientes con sobrepeso u obesidad y perfil metabólico anormal de desarrollar cuadros más graves de diverticulitis.

Aunque la morfología de la diverticulosis no se ha señalado en el riesgo de diverticulitis, Levy et al.⁴ publicaron un estudio retrospectivo de casos y controles ($n = 85$ pacientes con diverticulitis vs. $n = 85$ controles con diverticulosis sin diverticulitis) pareados por edad, género y tiempo de colonoscopia. Los casos tuvieron más a menudo SII comparados con los controles ($p = 0.043$). Entre los casos, 69% de diverticulitis ocurrió en sigmoides y 27% tenía DAC. En cuanto a la distribución, el 60% de los casos tenía diverticulosis izquierda, 2% en el lado derecho y 38% de manera difusa, mientras que en los controles la diverticulosis fue de 53%, 18% y 29%, respectivamente. Los casos mostraron divertículos más grandes (lado izquierdo con OR = 3.58 y lado derecho con OR = 2.48). En cuanto a la gravedad de la diverticulosis, los casos tenían más probabilidad de diverticulosis moderada (OR, 2.65) y grave (OR, 5.80), lo que sugiere que el tamaño y la extensión influyen en el riesgo de diverticulitis, ya que la diverticulitis se vinculó con divertículos grandes. En cuanto al consumo de tabaco y alcohol y ED, el grupo de Gunby et al.,⁵ en una cohorte prospectiva de 84,232 mujeres del *Nurse's Health Study 2*, sin antecedente de diverticulitis con 1 139 660 años-persona de seguimiento, identificó 3,018 incidentes de diverticulitis. El tabaco fue un factor de riesgo; sin embargo, el riesgo no fue mayor por número de paquetes consumidos/año (RR, 1.22 de 0-10 años; RR, 1.14 para 10.1-20 años; RR, 1.22 para > 20 años); en cuanto al alcohol, las mujeres que bebían más de 30 g/día tenían un RR de 1.26 en comparación con las que no bebían; se identificó una sólida relación con la ingestión de licor ($p < 0.001$). La combinación de ingerir más de 30 g/día de alcohol y fumar se relacionó con RR de 1.53. Aunque con riesgo marginal, el consumo de tabaco y alcohol representa un riesgo aumentado de presentar episodios de diverticulitis.

¿Se debe realizar una colonoscopia después de diverticulitis?

Aunque la evidencia es pobre, las guías recomiendan practicar una colonoscopia después de un cuadro de diverticulitis para descartar cáncer colorrectal (CCR). Lin et al.⁶ presentaron un trabajo de cohorte basado en la comunidad, en pacientes con DA, llevado a cabo entre el 1 de diciembre de 2009 y el 31 de diciembre de 2019, para definir la incidencia de CCR a los dos años después de DA por medio del radio de incidencia estandarizada (SIR). Se incluyó a 39 821 pacientes con DA (32 340 DNC y 7 481 DAC). El CCR se presentó en 171 (0.53%) en DANC (SIR, 1.94) y 129 (1.76%) con SIR de 5.30 ($p < 0.0001$). Para el incremento de edad, el radio de riesgo ajustado (aOR) fue de 60 a 69 años (aOR, 1.60) y más de 80 años (aOR, 5.13). El sexo masculino (aOR, 1.36) y DAC (aOR = 3.03) fueron factores independientes en el riesgo de CCR. Someterse a una colonoscopia tres años antes del episodio de diverticulitis fue protector, en especial cuando se había efectuado una colonoscopia durante el año previo (aOR = 0.23). Estos hallazgos apoyan la realización de la colonoscopia, en especial en varones, individuos mayores de 60 años y con diverticulitis aguda complicada (DAC). Asimismo, el grupo de Azizian et al.⁷ demostró el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia para reconocer no sólo adenocarcinomas de colon, sino también lesiones precursoras en pacientes con DA confirmada clínicamente y por tomografía. Se realizó colonoscopia en 208 pacientes posdiverticulitis, con edad media de 53 años, 54.3% de mujeres y 77.4% de hispanos. La DAC se diagnosticó en el 38%. Los adenomas (tubular, tubulovelloso o aserrado) se detectaron en 52 pacientes (25.9%), los adenomas avanzados en 8 (3.8%) y el CCR en 2 (1.0%) con DAC; los CCR se localizaron en la misma región tomográfica de la DAC. Se realizó prueba de FIT a 51 pacientes, 48 (94.1%) fueron negativos y ninguno de ellos tuvo CCR ni adenomas avanzados en la colonoscopia. De nueva cuenta, esta evidencia sugiere que sólo los pacientes con DAC deben someterse a colonoscopia luego de un cuadro diverticular, mientras que los pacientes con DANC podrían seguirse con FIT.

Colitis segmentaria relacionada con diverticulosis (CSRD)

Sinagra et al.⁸ presentaron la revisión retrospectiva de una cohorte prospectiva de 10 438 pacientes llevados a colonoscopia del 2014 al 2020. El diagnóstico de ED se estableció en 2,256 (21.6%) de los pacientes y 122 (1.1%) tuvieron CSRD (69.7% de varones, 81% con comorbilidades, 27% de enfermos asintomáticos y 32.8% con ED conocida). La edad media fue de 64.8 años y tuvieron un seguimiento medio de 42.5 meses. Sólo 22 pacientes tuvieron seguimiento endoscópico. La tasa de remisión clínica fue de 96.7%; 3.3% evolucionó a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se diagnosticaron pólipos adenomatosos en 39 pacientes (31.9%) y CCR en 2 (1.6%). Sólo el 5% requirió cirugía y no hubo mortalidad. La CSRD se vincula con un riesgo bajo de nexo con CCR, similar al que tiene DAC por lo que debe estudiarse a futuro el tipo de seguimiento para estos pacientes. La remisión clínica de CSRD fue alta en este estudio; sin embargo, no se explica si ésta se consiguió como parte de la evolución natural de la

enfermedad o si los pacientes recibieron algún tratamiento. Finalmente, es importante recalcar que el 3.3% evolucionó a EI, lo cual debe alertar acerca de indicar más vigilancia en este grupo de pacientes.

Conclusión

La enfermedad diverticular tiene muchos aspectos que permiten la investigación, en especial en los factores de riesgo de presentar diverticulitis aguda, así como los estudios que tiendan a disminuir el CCR que se presenta después de cuadros de diverticulitis aguda o en zonas afectadas por CCR que semejan cuadros agudos diverticulares. Por último, es necesario precisar si la CSRD es un espectro de ED o un fenotipo de EI.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para la realización y desarrollo de este escrito.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses que declarar con respecto al tema desarrollado. Participa como conferencista para Astra-Zeneca, Asofarma y Megalabs.

Referencias

1. Williams S, Haji A, Hayee B, Bjarnason I. A prospective study evaluating the incidence of de novo IBS following diverticulitis at a tertiary referral center. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1393.
2. Mari A, Sbeit W, Khoury T. The Impact overweight on diverticular disease: a case control multicenter study [abstract]. United European Gastroenterology Journal 2021; 9 (Suppl.8). P0624. Sesión de carteles presentada en: UEG virtual; 2021 octubre 3-5; P0624.
3. Pantic I, Lugonja S, Dumic I, et al. Colonic diverticulosis and non-alcoholic fatty liver disease: is there a connection? [abstract]. United European Gastroenterology Journal 2021; 9 (Suppl.8). P0664. Sesión de carteles presentada en UEG 2021 virtual octubre 3-5; P0664.
4. Levy M, Glauninger K, Osterkamp R, Strate LL. Diverticulosis morphology and risk of diverticulitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1453.
5. Gunby S, Ma W, Levy M, et al. Smoking and alcohol consumption and risk of incident diverticulitis in women. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 176.
6. Lin C, Samant ND, Li D, Baldawala TB. Risk and predictors of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis- A large cohort study in a diverse U.S. population. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 177.
7. Azizian JM, Trieu H, Hilder R, et al. Yield of post-acute diverticulitis colonoscopy in detecting adenomatous polyps, advanced adenomas, and adenocarcinomas. Sesión presentada en: DDW 2022 mayo 21-24; Sa1098.
8. Sinagra E, Alloro R, Maida M, et al. Disease course of segmental colitis associated to diverticulosis [abstract]. Endoscopy 2022;54(S 01):S134-S135. Sesión de póster presentada en: ESGE; 2022 abril 28-30. eP066.
1. Williams S, Haji A, Hayee B, Bjarnason I. A prospective study evaluating the incidence of de novo IBS following diverticulitis



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO Y COLON

Novedades en falla intestinal en el paciente pediátrico

M. A. Ruiz-Castillo

Hospital del Niño DIF, Pachuca, Hidalgo, México

Recibido el 5 de junio de 2022; aceptado el 21 de junio de 2022

La insuficiencia intestinal (falla intestinal) en pediatría es un grupo de entidades definidas colectivamente como la incapacidad del intestino para digerir y absorber líquidos y nutrientes para mantener funciones vitales y conservar un adecuado desarrollo y crecimiento. Los niños con falla intestinal requieren nutrición parenteral por largos periodos de tiempo para alcanzar una adecuada ganancia de peso. Uno de los principales objetivos del tratamiento de la falla intestinal es conseguir la autonomía intestinal (suficiencia intestinal) para asegurar un crecimiento y desarrollo adecuados, mejorar la calidad de vida y prevenir las comorbilidades adjuntas.¹

Se presentó en la DDW en San Diego del 2022 el resultado de un estudio multicéntrico y multinacional que dio a conocer las tendencias en insuficiencia intestinal en pediatría, con el objetivo de evaluar una cohorte de pacientes con falla intestinal de seis programas diferentes de rehabilitación intestinal en pediatría. Se incluyó a 443 pacientes y las principales causas fueron síndrome de intestino corto (SIC) (84.9%), trastornos de la motilidad (7.2%) y enteropatía (7.9%). La incidencia acumulada de autonomía enteral (suficiencia intestinal), trasplante y muerte en los seis años de seguimiento fue de 53%, 16.7%, y 10.5%, respectivamente. La suficiencia intestinal se acompañó de síndrome de intestino

corto con > 50% de longitud de intestino delgado, presencia de válvula ileocecal y ausencia de hipertensión portal. El pronóstico de la relación trasplante/muerte se vinculó con colestasis avanzada persistente e hipoalbuminemia. Tener una edad < 1 año de edad al diagnóstico, conservar la válvula ileocecal y tener un colon intacto fueron factores protectores. El informe concluye que las tasas de muerte y trasplante en niños con falla intestinal han disminuido, pero el número de niños que logran autonomía enteral no ha cambiado en grado significativo y una gran cantidad de pacientes aún depende de la nutrición parenteral.¹

Respecto de lo publicado en este país, se presentó un trabajo en la NASPGHAN del año 2021 que describe la experiencia de un centro de referencia pediátrico de México, el Instituto Nacional de Pediatría, en el síndrome de intestino corto (SIC) en niños. Se revisaron 37 expedientes médicos de pacientes con SIC en un periodo de 10 años y se reconoció que la principal causa de esta alteración es la atresia intestinal; la longitud del intestino remanente fue el principal factor relacionado con falla intestinal. En este informe no se encontró un nexo entre la ausencia de válvula ileocecal y el desarrollo de falla intestinal. La longitud del intestino remanente no fue un factor determinante para mortalidad en la población estudiada. La principal complicación al

Correspondencia de autor: Av. Revolución 802, 1er piso, Col. Periodistas. Pachuca, Hidalgo, C. P. 42060. Tel. 77 1153 3344.
Correo electrónico: marcas78@yahoo.com.mx (M. A. Ruiz-Castillo)

diagnóstico fue la colestasis en 48.6%; la hipoalbuminemia fue la alteración bioquímica más identificada en el 70.2% de los pacientes.²

En presentación oral durante la DDW del 2022, que se enfocó en el tratamiento y el control nutricional a largo plazo de la falla intestinal, se destacó la importancia de utilizar las guías actuales de alimentación enteral posoperatoria para reducir el riesgo de enfermedad hepática vinculada con falla intestinal.³ En esta guía se sugiere el uso de volúmenes iniciales más altos, de 15 a 20 ml/kg/día, y un espectro de alimentación más rápido, a diferencia de las guías previas, siempre que no existan datos de intolerancia (incremento del gasto fecal por el estoma, vómito, incremento del perímetro abdominal > 10% y cambios en los signos vitales). Esta reciente recomendación excluye a los niños menores de 1 000 g. La alimentación con leche materna fue la preferida, incluida la donación de leche materna, pero también pueden utilizarse fórmulas lácteas. Los requerimientos calóricos se individualizaron y por lo general oscilaron entre 110 y 130 kcal/kg/día, basados en la edad gestacional y el crecimiento. Los resultados mostraron una disminución de la incidencia de la enfermedad hepática relacionada con falla intestinal hasta en un 71%. Según sea la gravedad de la falla intestinal, la evidencia demostró que independientemente de la gravedad se redujo hasta el 60% y cuando el grado de falla intestinal era moderado a grave decreció en 70% con el uso de estas guías. Estas guías de alimentación enteral tienen una gran utilidad para disminuir de manera significativa la incidencia y gravedad de la enfermedad hepática relacionada con falla intestinal.⁴

Entre las novedades del tratamiento farmacológico, en la DDW del 2022 en presentación oral, se dio a conocer el primer estudio de la vida real realizado en población pediátrica; éste reveló la experiencia en el uso de la teduglutida de varios hospitales españoles en pacientes con falla intestinal vinculada con síndrome de intestino corto. Fue un estudio prospectivo, con seguimiento a 12 meses. Se incluyó a 17 pacientes pediátricos tratados con teduglutida, que recibieron una dosis de 0.05 mg/kg/día por vía subcutánea; se evaluaron los datos demográficos, los cambios en las necesidades de nutrición parenteral, las pérdidas fecales y la cifra de citrulina a los tres, seis y 12 meses. Un total de 12 de 17 pacientes logró la suficiencia intestinal, tres pacientes a los tres meses de tratamiento, cuatro pacientes a los seis meses y cinco a los 12 meses. Un paciente suspendió el tratamiento un año después del inicio al no obtener cambios en el apoyo parenteral ni en las pérdidas fecales. Todos los demás pacientes redujeron sus necesidades intravenosas en un 50%. Un paciente sufrió un episodio de colecistitis y otro con una cardiopatía preexistente desarrolló una descompensación cardíaca. Este estudio demostró que la teduglutida parece ser un tratamiento seguro y eficaz en la población pediátrica con SIC, con mejores resultados incluso que los notificados en la población adulta.⁵

Otro estudio referido en la misma presentación oral se enfocó en la seguridad y eficacia de la teduglutida en pacientes pediátricos con falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto, un estudio de fase III con duración de 24 semanas, con dos brazos aleatorizados, y un brazo estándar ciego que sólo se atendieron con tratamiento regular; los pacientes recibieron 0.025 mg/kg o 0.05 mg/kg de teduglutida una vez al día y los factores de seguridad fueron efectos adversos a

causa del tratamiento y parámetros de crecimiento. La eficacia del tratamiento se determinó por el número de pacientes que lograron una reducción > 20% en el apoyo parenteral, desde el inicio hasta la semana 24. Se incluyó a 59 pacientes de 24 centros de Norteamérica y Europa, y todos completaron el estudio (0.025 mg/kg, n = 24; 0.05 mg/kg, n = 26; tratamiento regular, n = 9); los datos demográficos y las características iniciales fueron comparables entre los grupos. Los grupos tratados con teduglutida señalaron como efecto adverso más frecuente la fiebre y el vómito; con menor frecuencia se indicaron diarrea y dolor abdominal, pero ninguno abandonó el tratamiento por esa razón, ya que en la mayoría de los casos fueron síntomas leves.

Los grupos de pacientes que recibieron teduglutida a dosis de 0.025 mg/kg y 0.05 mg/kg mostraron una reducción clínicamente significativa del volumen de apoyo parenteral en la semana 24 de tratamiento del 36% y 42%, respectivamente, en comparación con los pacientes con tratamiento convencional del 10%. El tratamiento con teduglutida en ambas dosis se vinculó con incremento de las concentraciones de citrulina en plasma, indicativo de un aumento de la masa epitelial intestinal inducido por la teduglutida. Dos (8.3%, 0.025 mg/kg de teduglutida) y 3 pacientes (11.5%, 0.05 mg/kg de teduglutida) lograron autonomía enteral. Con este estudio se comprueba que la teduglutida después de la semana 24 se relaciona con reducciones significativas del apoyo parenteral en pacientes pediátricos con SIC. El perfil de seguridad en este estudio es similar al informado previamente en pacientes adultos y pediátricos.⁶

También en la DDW 2022 en las sesiones orales se difundió un reciente estudio sobre un nuevo péptido 2 similar al glucagón (GLP-2), la apraglutida de acción prolongada, diseñada para dosificación subcutánea una vez a la semana debido a sus características farmacológicas con depuración baja y vida media de 72 h, con el potencial de incrementar la absorción de líquidos y nutrientes en el intestino remanente de los pacientes con síndrome de intestino corto y falla intestinal. Este protocolo investigó la seguridad y los efectos sobre la absorción intestinal; se condujo un estudio abierto de fases 1 y 2 en pacientes adultos durante cuatro semanas. Los efectos adversos más comunes informados fueron complicaciones en el estoma, náusea, flatulencias, poliuria y dolor abdominal. La apraglutida aumentó en grado significativo la absorción de líquidos, electrolitos y energía. Se ha iniciado un estudio de fase 3 multicéntrico y multinacional para confirmar la seguridad y eficacia de la apraglutida.⁷

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses en la realización de este documento.

Referencias

1. Gattini D, Roberts AJ, Wales PW, et al. Trends in pediatric intestinal failure: A multicenter, multinational study. *J Pediatr* 2021;237:16-23.

2. Cárdenas-Anaya E, Sabillon-Montoya K, Monge-Urrea F, et al. Short bowel síndrome in children: experience in a pediatric reference center in Mexico City. Sesión de carteles presentada en: NASPGHAN virtual; 2021 diciembre 12-18. Poster 419.
3. Duggan C. Long-term nutritional management of intestinal failure. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 2355.
4. Shores DR, Alaish SM, Aucott SW, et al. Post-operative enteral nutrition guidelines reduce the risk of intestinal failure-associated liver disease in surgical infants. *J Pediatr* 2018;195:140-7.
5. Ramos-Boluda E, Redecillas-Ferreriro S, Manrique-Moral O, et al. Experiencia with teduglutide in pediatric short bowel syndrome: first real-life data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:734-9.
6. Kocoshis S, Merritt RJ, Hill S, et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome: a 24-week phase III study. *J Parenter Enteral Nutr* 2019;00:1-11.
7. Lambe C. GLP-2 agonist in intestinal failure. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 2355.