

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Gastroenterología

Volumen 18, Número 1, Julio 2023

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Página	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3	
<b>Informes seleccionados</b>	
<b>Reseñas seleccionadas</b>	
1 - <b>Papel de los Autoanticuerpos en el Tratamiento Clínico de la Colangitis Biliar Primaria</b> <i>Rigopoulou E, Bogdanos D</i> <i>World Journal of Gastroenterology</i> 29(12):1795-1810, Mar 2023 ..... 4	6 - <b>Asociación entre la Exposición a Antibióticos y la Aparición de Enfermedad Inflamatoria Intestinal</b> <i>Faye A, Allin K, Jess T y col.</i> <i>Gut</i> 72(4):1-8, Nov 2022 ..... 12
2 - <b>El Análisis Integrado Revela los Objetivos y Mecanismos en el Efecto Inmunosupresor de la Mesalazina en la Colitis Ulcerosa</b> <i>Li R, Huang X, Zhou L y col.</i> <i>Frontiers in Nutrition</i> 9(867692):1-13, May 2023 ..... 6	7 - <b>Café Desparafinado en Pacientes con Reflujo Gastroesofágico</b> <i>Polese B, Izzo L, Ritieni A y col.</i> <i>Nutrients</i> 14(12):1-16, Jun 2022 ..... 13
3 - <b>Opciones de Tratamiento Actuales y Conocimientos Terapéuticos para la Dismotilidad Gastrointestinal y los Trastornos Gastrointestinales Funcionales</b> <i>Singh R, Zogg H, Ghoshal U, Ro S</i> <i>Frontiers in Pharmacology</i> 13:1-20, Ene 2022 ..... 7	8 - <b>Actualización en el Tratamiento de la Colangitis Biliar Primaria</b> <i>Kowdley K, Bowlus C, Younossi Z y col.</i> <i>American Journal of Gastroenterology</i> 118(2):232-242, Feb 2023 ..... 15
4 - <b>Prevención de Cálculos Biliares con Ácido Ursodesoxicólico después de una Cirugía Bariátrica: Revisión Narrativa de la Bibliografía</b> <i>Son S, Song J, Han S y col.</i> <i>Journal of Metabolic and Bariatric Surgery</i> 11(2):30-38, Dic 2022 ..... 9	Contacto directo ..... 17
	Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 18
<b>Novedades seleccionadas</b>	
5 - <b>Prucalopride en la Constipación Crónica Idiopática</b> <i>Hinsson J, Achenbach H, Terrier B, Boules M</i> <i>Neurogastroenterology and Motility</i> 1-11, Mar 2023 ..... 11	

**Conexiones Temáticas**

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Bioquímica.....	1
Cirugía.....	4
Diagnóstico por Imágenes.....	8
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 8
Endocrinología y Metabolismo.....	4
Epidemiología.....	6
Farmacología.....	2-8
Infectología.....	2, 3, 6
Inmunología.....	1-3, 8
Medicina Interna.....	1-3, 6, 8
Neurología.....	3
Nutrición.....	4, 7
Salud Pública.....	6





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo  
Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar  
Bruno, Carlos Camilo Castrillón,  
Juan C. Chachques, Luis A.  
Colombato (h), Sixto R. Costamagna,  
Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge  
Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl  
A. De Los Santos, Blanca Diez,  
Ricardo Drut, Roberto Elizalde,  
Miguel Falasco (h),  
Germán Falke, Fernando R. Filippini  
Prieto, Pedro Forcada, Juan  
Gagliardi, María E. Gómez del Río,  
Alicides Greca, Vicente Gutiérrez  
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,  
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña,  
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio  
Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo  
Martino\*, Jorge Máspero, Marcelo  
Melero, José M. Méndez Ribas, José  
Miléi, Alberto Monchablón Espinoza,  
Oscar Morelli, Amelia Musacchio  
de Zan, Ángel Nadales, Carlos Nery  
Costa, Beatriz Oliveri, Domingo  
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,  
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,  
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,  
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto  
A. Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan  
C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto  
M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio  
Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
www.siic.info

Registro Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite. Hecho el depósito  
que establece la ley N° 11723. Los  
textos que en esta publicación se editan  
expresan la opinión de sus firmantes  
o de los autores que han redactado  
los artículos originales. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos Destacados  
y Temas Maestros son marcas y  
procedimientos internacionalmente  
registrados por la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC). Prohibida la reproducción total  
o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de SIIC.

+  
Información adicional en  
www.siicsalud.com

  
Artículo completo en  
www.siic.info

### Comité de expertos

Luis Boerr, Néstor Chopita, Luis Colombato (h), Ernesto Coria, Rodolfo Corti, Jorge Daruich, Bernardo Friderf, Carlos González del Solar, Silvia Gutiérrez, Luis Loviscek, Raúl Matano, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Beatriz Ríos, Graciela Salis, Hugo Tanno, Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

### Fuentes científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana  
Acta Pediatrica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
Alimentary Pharmacology & Therapeutics  
American Journal of Clinical Gastroenterology  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Critical Care Medicine  
American Journal of Gastroenterology  
American Journal of Medicine  
American Journal of Surgery  
American Journal of the Medical Sciences  
Annals of Hepatology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Saudi Medicine  
Archives de Pédiatrie  
Archives of Internal Medicine  
Archivos Argentinos de Pediatría  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Physiology and  
Pharmacology  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Drug Investigation  
Clinical Gastroenterology  
Clinical Infectious Diseases (CID)  
Clinical Nutrition  
Clinical Nutrition Supplements  
Clinical Therapeutics  
Digestive Diseases and Sciences  
Digestive and Liver Disease  
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)  
Drugs  
Drugs & Aging  
European Journal of Gastroenterology and  
Hepatology  
Factores de Riesgo - SIIC  
Food Chemistry  
Gaceta Médica de México  
Gastroenterologie Clinique et Biologique  
Gastroenterology  
Gastroenterology Clinics of North America  
Gastrointestinal Endoscopy  
Gut  
HPB  
Hepatology  
Hospital Medicine  
Hospital Practice  
Infection and Immunity  
International Journal for Vitamin and Nutrition  
Research  
International Journal of Tissue Reactions-  
Experimental and Clinical Aspects  
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)  
Jornal de Pediatría  
Journal of Clinical Gastroenterology  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Cystic Fibrosis  
Journal of Diabetes and its Complications  
Journal of Gastroenterology  
Journal of Gastroenterology and Hepatology  
Journal of Hepatology  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical  
Techniques  
Journal of Lipid Research  
Journal of Minimal Access Surgery  
Journal of Nutrition  
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition  
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition  
Journal of the American Medical Association (JAMA)  
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Society of Laparoendoscopic  
Surgeons  
Mayo Clinic Proceedings  
Medecine et Hygiène  
Medical Journal of Australia  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Nutrition Research Reviews  
Pancreas  
Postgraduate Medical Journal  
Prensa Médica Argentina  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Radiología  
Revista do Instituto de Medicina Tropical  
de São Paulo  
Romanian Journal of Gastroenterology  
Salud(i)Ciencia - SIIC  
Scandinavian Journal of Gastroenterology  
Scandinavian Journal of Surgery  
Southern Medical Journal  
São Paulo Medical Journal  
The Lancet

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Papel de los Autoanticuerpos en el Tratamiento Clínico de la Colangitis Biliar Primaria

Rigopoulou E, Bogdanos D

General University Hospital of Larissa; University of Thessaly, Larissa, Grecia

[Role of Autoantibodies in the Clinical Management of Primary Biliary Cholangitis]

World Journal of Gastroenterology 29(12):1795-1810, Mar 2023

*La colangitis biliar primaria es una enfermedad hepática colestásica autoinmune crónica, caracterizada por la presencia de anticuerpos específicos que no solo sirven para detectar la enfermedad, sino que también tienen otras repercusiones clínicas.*

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica autoinmune crónica, que predomina en las mujeres y se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos específicos, incluidos los anticuerpos antimitocondriales (AAM) y los anticuerpos antinucleares (AAN), y la destrucción progresiva de conductos biliares intrahepáticos pequeños. El diagnóstico temprano, junto con el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC), considerado el estándar de atención, mejoran la supervivencia a largo plazo de los pacientes con CBP ya que evitan la progresión de la enfermedad y la aparición de insuficiencia hepática. Los descubrimientos y avances alcanzados han permitido identificar la enfermedad en etapas más tempranas y contribuir al aumento de las tasas de prevalencia, aunque esto último es un tema de debate.

Las discrepancias en las tasas de prevalencia e incidencia entre las regiones están vinculadas con el acceso a la salud, el conocimiento y la experiencia del médico, y el uso generalizado de pruebas de autoanticuerpos específicos durante el estudio diagnóstico. Algunas investigaciones indican que existen factores genéticos, epigenéticos y ambientales asociados con la CBP. La exposición a xenobióticos químicos, contaminantes, cosméticos y agentes infecciosos contribuye a la aparición de la enfermedad en sujetos con predisposición genética.

El objetivo de esta revisión fue analizar el papel y la importancia clínica de los autoanticuerpos específicos de la CBP en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

### Diagnóstico de la CBP

El diagnóstico de la CBP en un paciente con colestasis se basa en la detección de AAM y AAN específicos de la enfermedad. Los AAM tienen una especificidad del 90% y forman parte de los criterios diagnósticos de

esta afección. La histología hepática está recomendada cuando existe la sospecha de CBP, pero no se detectan AAM.

### Anticuerpos antimitocondriales

Desde que fueron identificados en 1965, los AAM son considerados los marcadores más confiables para el diagnóstico de CBP. En particular, los AAM M2, localizados en la membrana mitocondrial interna, están vinculados con la enfermedad. Estos están formados por complejos multienzimáticos constituidos por varias copias de al menos tres enzimas. La enzima E2 del complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa de los antígenos M2 es el principal autoantígeno en la CBP, y la mayoría de los pacientes demuestran reactividad a este componente. La pérdida de tolerancia hacia los componentes de los AAM M2 en las células epiteliales biliares conduce a la destrucción progresiva de los conductos biliares en la CBP; este proceso es guiado por linfocitos T y regulado por mediadores proinflamatorios. Aún no está claro por qué las células epiteliales biliares son los objetivos del ataque autoinmunitario.

La inmunofluorescencia indirecta es el método de referencia para detectar los AAM, y los títulos superiores a 1/40 se consideran positivos. El tejido preferido para la detección de AAM son los sustratos hepáticos, renales y estomacales ya que muestran un patrón de fluorescencia único. Los AAM no están restringidos a una subclase específica de inmunoglobulina (Ig) G, pero la IgG3 parece ser la más predominante. El ensayo de inmunoadsorción por ELISA también puede usarse para identificar estos autoanticuerpos. El ELISA que utiliza proteína de fusión recombinante tiene mayor sensibilidad que la inmunofluorescencia indirecta y el ELISA con anti-M2 convencional, y permite la identificación de AAM en el 30% al 50% de muestras previamente negativas para AAM. Además, se han desarrollado otras pruebas basadas en ELISA que tienen mayor precisión para identificar AAM. Entre los isotipos individuales de AAM (IgG, IgM, IgA) con relevancia clínica, la IgA parece contribuir a la lesión del conducto biliar, y una minoría de pacientes con CBP solo tiene AAM de isotipo IgA. En consecuencia, se recomienda la prueba de AAM del isotipo IgA cuando no se detecta AAM del isotipo IgG en caso de sospecha de CBP. La prueba de ELISA para AAM M2 salival es considerada un biomarcador útil para el diagnóstico de CBP. La técnica de *Western blot* requiere mucho tiempo y en la actualidad no se usa de forma frecuente para identificar AAM.

La detección de AAM tiene relevancia clínica para el diagnóstico de CBP, pero la presencia y el título

de AAM no están asociados con la gravedad o el pronóstico de la enfermedad. El 95% de los pacientes con CBP dan positivo para estos autoanticuerpos. La prueba de AAM tiene una sensibilidad y la especificidad diagnóstica del 84.5% y 97.8%, respectivamente. Es importante destacar que la enfermedad progresa de forma lenta y los pacientes con AAM positivos pueden no presentar signos de enfermedad hepática colestásica. Un estudio demostró que el 80% de los individuos AAM positivos con fosfatasa alcalina normal tienen características histológicas de CBP, lo que enfatiza que la colestasis no es un requisito previo para el establecimiento de la enfermedad. Se necesitan estudios adicionales para esclarecer el papel de estos autoanticuerpos en la gravedad o el pronóstico del progreso de la CBP, ya que los resultados de estudios actuales son incongruentes. Los AAM disminuyen con el tratamiento con AUDC y persisten después del trasplante hepático.

### **Anticuerpos antinucleares**

Los AAN vinculados con la CBP son muy diversos y pueden detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta que incluyen patrón de tinción en forma de borde, punto nuclear, moteado, homogéneo y centrómero. Los AAN se clasifican en inespecíficos y específicos de la CBP. Los anticuerpos anticentrómeros y anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles son AAN inespecíficos de la enfermedad y pueden detectarse hasta en el 30% de los pacientes con CBP. Los primeros están presentes en el 20% al 30% de los individuos con CBP y en el 80% de aquellos con CBP y esclerosis sistémica; se consideran un factor predictivo para la aparición de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, aunque no para la progresión a insuficiencia hepática. Los AAN específicos están presentes en el 50% de los casos de CBP, tienen alta especificidad, pero baja sensibilidad. Estos representan una herramienta valiosa en pacientes que dieron negativo para AAM. Los dos AAN específicos de la enfermedad, anti-gp210 y anti-sp100, demuestran diferentes patrones de tinción en la inmunofluorescencia. El anticuerpo anti-gp210 es el principal objetivo antigénico en la CBP y actualmente se utiliza para el diagnóstico. La visualización de AAN puede obstaculizarse por la presencia de AAM y otras particularidades de los AAN. El uso de isotipos individuales de IgG (IgG1 a 4) mejora el rendimiento de la inmunofluorescencia indirecta para identificar AAN específicos de la enfermedad. El desarrollo de técnicas moleculares permitió mejorar la capacidad de la prueba ELISA para detectar AAN específicos. La sensibilidad y especificidad del anti-gp210 es de entre el 5.71% y el 55.88% y entre el 61.70% y el 100%, respectivamente.

En lo referido a las correlaciones clínicas, algunos estudios demuestran que la presencia de AAN específicos son indicativos de mal pronóstico, en particular, los anticuerpos anti-gp210 se asocian con enfermedad más grave y con peor resultado. Los anticuerpos anti-sp100 también se vinculan con

enfermedad más grave, progresión más rápida de esta y peor resultado. Al igual que los AAM, los AAN específicos tienden a disminuir con el tratamiento con AUDC y persisten después del trasplante hepático, sin signos de recurrencia de la enfermedad. Se justifican estudios adicionales para esclarecer las repercusiones clínicas de los AAN específicos de la CBP.

### **CBP negativa para AAM**

El desarrollo de pruebas específicas ha mejorado de forma considerable la identificación de AAM, lo que permitió el diagnóstico más sensible de CBP. Sin embargo, una proporción de pacientes con CBP no presenta AAM, ya sea porque los generan en una etapa posterior de la enfermedad o no los producen en absoluto. Esto indica que existen otros mecanismos involucrados en la patogénesis de esta afección y el desafío que persiste en su diagnóstico. La CBP "verdadera" negativa para AAM no se diferencia de la CBP positiva para AAM, en términos de características demográficas, bioquímicas, clínicas e histopatológicas. El curso de la enfermedad y el pronóstico son idénticos, y las guías actuales recomiendan que estas entidades se traten de la misma manera. Existen investigaciones que informan que los pacientes con CBP negativa para AAM presentan valores de IgM más bajos, de gammaglobulina más altos y una tasa de seropositividad más alta para AAN específicos que sus contrapartes positivos para AAM. Es importante destacar que los AAN específicos de la enfermedad no son característicos de la CBP negativa para AAM. La mayoría de los estudios no informan diferencias significativas de anti-gp210 y anti-sp100 entre las cohortes de CBP AAM positiva y AAM negativa.

### **Nuevos anticuerpos**

Los anticuerpos contra la proteína similar a kelch y la hexoquinasa 1 fueron propuestos como nuevos biomarcadores de la CBP, en particular cuando es negativa para AAM. Ambos demuestran una alta especificidad ( $\geq 95\%$ ), mientras que su combinación mejoró la sensibilidad general del 48.3% al 68.5% por ELISA y del 55% al 75% por *immunoblot* en pacientes con CBP negativa para AAM. Además, ciertos estudios indican que tienen repercusiones clínicas en el pronóstico de la enfermedad, pero esto debe confirmarse en investigaciones a gran escala.

### **Ensayos multiplex**

Los ensayos multiplex permiten detectar diversos autoanticuerpos relacionados con la CBP de forma simultánea, confiable y automatizada. Además, tienen una especificidad y sensibilidad mayores que las pruebas individuales de anticuerpos y son útiles en casos de CBP negativa para AAM. La tecnología multiplex parece ser una herramienta prometedora en el diagnóstico de



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

CBP, pero su uso en el algoritmo de diagnóstico de la enfermedad debe evaluarse más a fondo.

## Conclusiones

La identificación de AAM y AAN específicos de la enfermedad es la base del diagnóstico de la CBP. Los AAN específicos para CBP, incluidos el anti-gp210 y el anti-sp100, tienen un papel fundamental en el diagnóstico de la CBP en individuos AAM negativos con alta sospecha de esta afección. Además, son indicadores de enfermedad más avanzada y peor resultado. Es necesario evaluar más a fondo el papel de los nuevos autoanticuerpos como herramientas diagnósticas y pronósticas en el tratamiento de los pacientes con CBP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173244](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173244)

## 2 - El Análisis Integrado Revela los Objetivos y Mecanismos en el Efecto Inmunosupresor de la Mesalazina en la Colitis Ulcerosa

Li R, Huang X, Zhou L y colaboradores

Guilin Medical University, Guilin; Guigang City People's Hospital, Guigang; Sichuan University, Sichuan, China

*[Integrated Analysis Reveals the Targets and Mechanisms in Immunosuppressive Effect of Mesalazine on Ulcerative Colitis]*

Frontiers in Nutrition 9(867692):1-13, May 2023

*La colitis ulcerosa es una enfermedad gastrointestinal inflamatoria crónica que afecta la función intestinal y que cuenta con pocas opciones de tratamiento farmacológico; la mesalazina es una de estas y ha demostrado tener un efecto inmunosupresor que modula el microbioma intestinal y las respuestas inmunes innatas.*

La colitis ulcerosa (CU) es un trastorno multifactorial complejo vinculado con factores inmunológicos, genéticos, ambientales e infecciosos, que provoca inflamación y ulceración del colon y el recto. Además, es considerada un factor de riesgo de cáncer colorrectal. Los cambios alimentarios han provocado un aumento de la incidencia de esta enfermedad en los últimos años, con un incremento notorio de casos desde 1999 en adelante. La alteración en la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en fisiopatogenia de la CU y es responsable de la respuesta inflamatoria crónica. Además, algunos estudios indican que existen una correlación estrecha entre la microbiota intestinal y los metabolitos intestinales. La mesalazina (MZ) es un agente antiinflamatorio utilizado usualmente para tratar la CU, y si bien se ha comprobado que es eficaz, existen preocupaciones acerca de sus efectos secundarios, en particular pancreatitis aguda e hipereosinofilia. Por lo tanto, comprender el mecanismo antiinflamatorio molecular de la MZ sería clave para mejorar su eficacia y seguridad.

El objetivo de esta investigación fue identificar el mecanismo molecular subyacente al efecto beneficioso de la MZ en el tratamiento de la CU.

## Métodos

En primer lugar se identificaron los genes asociados con la MZ y la CU, para posteriormente agrupar aquellos en común para construir una red de genes. Se usó el acoplamiento molecular para determinar los objetivos principales, las funciones biológicas y los mecanismos terapéuticos de la MZ en la CU. Posteriormente, se usó un modelo de ratón de CU inducido por sulfato de sodio dextrano, junto con análisis metabolómico y secuenciación metagenómica del ARN ribosómico 16S, para determinar la estructura y composición de la microbiota intestinal en relación con la alteración de la composición de metabolitos en la CU. El efecto inmunosupresor de la MZ se estableció mediante la modulación de la microbiota intestinal y la composición del metabolito del huésped. La enfermedad fue confirmada por la presencia de heces con sangre.

## Resultados

El análisis demostró que la MZ y la CU comparten 75 genes. Nueve objetivos principales estuvieron asociados tanto con el fármaco como con la enfermedad. Los procesos biológicos involucrados con el efecto inmunosupresor de la MZ en la CU fueron la regulación de la inmunidad, las respuestas inflamatorias y la señalización celular. En conjunto, los datos sugieren que los efectos inmunosupresores de la MZ están mediados por la regulación de diferentes objetivos involucrados en la inmunidad y las respuestas inflamatorias. En análisis de acoplamiento molecular demostró que el fármaco se une al factor de necrosis tumoral (TNF), a la prostaglandina-endoperoxidasa sintetasa 2 (PTGS2), a la interleuquina (IL)-1beta y al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y, en el modelo de CU inducido, inhibió la síntesis de estas cuatro proteínas. El análisis metabolómico indicó que la CU provoca alteraciones en los metabolitos intestinales, con una desregulación significativa de metabolitos involucrados en los procesos celulares, el procesamiento de información ambiental, las enfermedades humanas, en particular la enfermedad tiroidea autoinmune por la disminución de la tiroxina, el metabolismo y los sistemas orgánicos. Además, se observaron alteraciones en las vías metabólicas, incluidas las de la tirosina, la fenilalanina y el triptófano; la biosíntesis de arginina y lisina; el metabolismo de los glicerofosfolípidos; la biosíntesis de ácidos grasos insaturados; el metabolismo del ácido linoleico, los lípidos del éter, los glicerolípidos y la biotina. El tratamiento con MZ provocó algunos cambios en metabolitos intestinales y vías metabólicas, en particular relacionados con la alteración del metabolismo del ácido linoleico y la biosíntesis de ácidos grasos insaturados; lo más notorio fue que aumentó los niveles de serotonina. Esto parece mediar el efecto antiinflamatorio del medicamento en la CU. En el modelo de CU se observaron alteraciones en la riqueza y uniformidad del microbioma intestinal que pueden ser revertidas con el tratamiento con MZ. El análisis taxonómico indicó que la enfermedad redujo de

forma significativa el número de especies microbianas intestinales pertenecientes al filo Patescibacteria, y en las clases Bacteroidia y Coriobacteriia, así como de los géneros *Anaerostignum*, *Enterorhabdus*, *Erysipelatoclostridium* y *Lachnospiraceae\_UCG-006*; por el contrario, provocó el aumento de las clases de Bacilli y Verrucomicrobiae. El tratamiento con MZ revirtió esto y tendió a reequilibrar la composición taxonómica bacteriana intestinal provocada por la CU.

## Discusión

La CU es una enfermedad con opciones de tratamiento limitadas, entre las cuales se destaca la MZ. Los informes recientes de pancreatitis aguda y glositis eosinofílica vinculadas con el tratamiento con MZ han generado preocupación. Los resultados de este estudio esclarecen los mecanismos moleculares subyacentes de la MZ y permitió identificar los objetivos principales. La MZ regula la inmunidad, la inflamación y las vías de señalización celular, todo lo cual le confiere propiedades inmunosupresoras. Este fármaco tiene como objetivos el TNF, la PTGS2, la IL-1beta y el EGFR. Estas sustancias proinflamatorias pueden servir para evaluar el efecto inmunosupresor de la MZ, y como marcadores para una posible terapia combinada para el tratamiento de la CU. En el modelo de CU inducida se observaron diversas alteraciones en las vías metabólicas que tienen un papel clave en la patogenia de la enfermedad, como el metabolismo de la tirosina y la del triptófano. Además, se encontró una regulación negativa significativa de la tiroxina, que traería aparejado problemas digestivos. La MZ modula el metabolismo del ácido linoleico y la biosíntesis de ácidos grasos insaturados, sustancias que están involucradas en la patogénesis de la CU y otros trastornos gastrointestinales. El tratamiento con MZ podría restaurar los niveles de ácidos grasos poliinsaturados y evitar la manifestación de inflamación y CU. El metabolismo del triptófano, fundamental para la homeostasis y la respuesta inmunitaria intestinal, también fue controlado por este medicamento. Los efectos de la MZ en el tratamiento de la CU están guiados por la inducción de la serotonina, una sustancia clave en la modulación de los procesos inflamatorios crónicos. Además, algunos estudios muestran que los receptores de serotonina regulan las respuestas inflamatorias en la colitis experimental. El aumento de los niveles de serotonina inducido por la MZ activa diversas vías de señalización que, en última instancia, controlan la actividad autoinmune en la CU.

El microbioma intestinal está involucrado en diversos procesos fisiológicos y su desequilibrio puede provocar enfermedades. La CU se caracteriza por alteraciones en la microbiota intestinal que están correlacionadas con modificaciones en los metabolitos intestinales. La MZ pudo devolver la riqueza y uniformidad del microbioma intestinal en el modelo de CU, lo que sugiere un efecto beneficioso del tratamiento. Se observó un reequilibrio bacteriano, con disminución pronunciada de organismos que provocan daño intestinal y aumento de bacterias

que regulan la homeostasis intestinal y la fisiología. Además, los datos demostraron que este fármaco podría reducir la biosíntesis de enterobactina y aumentar los niveles de fructosa al suprimir la degradación de esta última, lo que protege contra la inflamación intestinal.

## Conclusiones

El presente estudio mostró los efectos beneficiosos de la MZ sobre el microbioma intestinal y las respuestas inmunitarias innatas para el tratamiento de la CU. Además, se identificaron objetivos moleculares y los taxones microbianos intestinales con patrones característicos de la CU que pueden servir como biomarcadores para la detección de la enfermedad, así como indicar la existencia de un componente común de la etiología de la colitis. Una mejor comprensión del mecanismo de acción de la MZ permitiría identificar objetivos opcionales para la terapia combinada, lo que aumentaría la eficacia y reduciría los efectos secundarios en el contexto del tratamiento de la CU.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/173243](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/173243)

## 3 - Opciones de Tratamiento Actuales y Conocimientos Terapéuticos para la Dismotilidad Gastrointestinal y los Trastornos Gastrointestinales Funcionales

Singh R, Zogg H, Ghoshal U, Ro S

University of Nevada, Reno, EE.UU.

[Current Treatment Options and Therapeutic Insights for Gastrointestinal Dysmotility and Functional Gastrointestinal Disorders]

Frontiers in Pharmacology 13:1-20, Ene 2022

*Las opciones de tratamiento actuales para tratar la dismotilidad gastrointestinal y los trastornos gastrointestinales funcionales incluyen los procinéticos, los antiespasmódicos, los neuromoduladores de acción central, el trasplante de microbiota fecal y las modificaciones del estilo de vida.*

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF) agrupan diversas enfermedades con características en común, y en la actualidad son consideradas alteraciones del eje intestino-cerebro. Entre estos, los más frecuentes son la dispepsia funcional (DF) y el síndrome de intestino irritable (SII). La primera se caracteriza por la presencia de síntomas abdominales que no están acompañados por alteraciones estructurales y, sobre la base de la correlación de los síntomas con la ingesta de comida, se clasifica en dos subgrupos. El SII provoca dolor abdominal y alteración en la frecuencia o la forma de las heces, y está subdividido en cuatro grupos en función de la forma de las heces. Estas dos enfermedades no solo suelen coexistir, sino que, además, sus subgrupos se superponen. Otros trastornos funcionales, como la gastroparesia y el estreñimiento funcional, también suelen estar superpuestos y confundirse con la DF y el SII. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal y los

TGIF son de naturaleza heterogénea y multifactorial, y comparten síntomas, características clínicas y mecanismos fisiopatológicos, como dismotilidad intestinal, disfunción de la barrera intestinal y del sistema inmunitario intestinal, hipersensibilidad visceral, alteración de la secreción gastrointestinal, presencia y grado de malabsorción de ácidos biliares, disbiosis de la microbiota intestinal y alteración del eje intestino-cerebro. La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares de la patogénesis subyacente a los trastornos de la motilidad intestinal y los TGIF ha permitido el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos y provocado un cambio en el paradigma de atención. Antes, la atención estaba limitada a controlar los síntomas, mientras que en la actualidad el objetivo se centra en tipificar la enfermedad y actuar sobre la fisiopatogenia subyacente. No obstante, existen pocos abordajes terapéuticos de este tipo. Las opciones de tratamiento actuales para tratar estas enfermedades incluyen los procinéticos, los antiespasmódicos, los neuromoduladores de acción central, el trasplante de microbiota fecal y las modificaciones del estilo de vida.

El objetivo de esta revisión fue analizar los mecanismos fisiopatogénicos, los enfoques terapéuticos dirigidos a la fisiopatología, los desafíos actuales y las claves terapéuticas, así como las direcciones futuras para el abordaje de los trastornos de la motilidad y los TGIF, incluida la DF, la gastroparesia, el SII, el estreñimiento funcional y la diarrea funcional. Para esto se realizó una revisión bibliográfica de 84 publicaciones relevantes, identificadas en la base de datos PubMed desde junio de 2021 hasta noviembre de 2021.

### **Mecanismos fisiopatogénicos de los trastornos de la motilidad y los TGIF**

Los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la manifestación de los trastornos de la motilidad y los TGIF son múltiples y diversos. Uno de los más importantes en ambos trastornos es la dismotilidad intestinal provocada por el deterioro del peristaltismo. La disbiosis de la microbiota intestinal también está involucrada y puede alterar la respuesta inmunitaria, la función de barrera epitelial, el eje intestino-cerebro y la motilidad intestinal, así como provocar hipersensibilidad visceral. Todo esto favorece la aparición de DF y SII. Además, los metabolitos de la microbiota intestinal modulan la fisiología intestino-cerebro y pueden provocar alteraciones en la motilidad intestinal y dolor visceral. Los pacientes con TGIF suelen presentar disfunción del sistema inmunitario intestinal y respuesta inflamatoria exagerada. La integridad de la barrera intestinal es fundamental para la salud y la homeostasis intestinal; la alteración de esta es frecuente en los TGIF y predispone a inflamación y obstaculiza la función intestinal. Se ha demostrado que la hipersensibilidad visceral conduce al desarrollo de TGIF. El intestino y el cerebro tienen una relación estrecha y bidireccional que suele estar alterada en los sujetos con TGIF. Los trastornos cerebrales conducen a alteraciones intestinales como dismotilidad intestinal,

hipersensibilidad visceral y cambios en la integridad de la barrera intestinal, las secreciones gástricas y la respuesta inmunitaria. A su vez, estas repercuten de forma directa sobre la salud mental y es frecuente la coexistencia de TGIF y afecciones psicológicas como estrés, ansiedad y depresión.

### **Enfoque terapéutico dirigido a la fisiopatogenia para los trastornos de la motilidad y los TGIF**

El desarrollo de enfoques terapéuticos dirigidos a la fisiopatogenia subyacente de los trastornos de la motilidad y los TGIF permitirá mejorar la atención de los pacientes con estas afecciones, que hoy cuentan con terapias limitadas a controlar los síntomas. Estas enfermedades tienen un impacto significativo en la calidad de vida de las personas y representan una carga importante para el sistema de salud. Los fármacos dirigidos a los mecanismos fisiopatogénicos de los trastornos de la motilidad gastrointestinal y los TGIF disponibles en la actualidad incluyen tanto moduladores de factores periféricos (a nivel intestinal), como factores centrales (a nivel cerebral). Los agentes procinéticos han demostrado restaurar la motilidad intestinal alterada en pacientes con trastornos de la motilidad intestinal y TGIF. Los probióticos, los antibióticos y el trasplante de microbiota fecal son enfoques terapéuticos para modular la disbiosis microbiana intestinal. El ketotifeno es un estabilizador de mastocitos que modula la disfunción inmunitaria intestinal. La hipersensibilidad intestinal puede tratarse con antagonistas del receptor de histamina-1 y analgésicos viscerales, así como con neuromoduladores. Los agonistas de los canales de cloruro 2 y los agonistas del receptor de guanilato ciclasa C están indicados para modular la secreción gastrointestinal alterada. Los agonistas del receptor X farnesoide y los antagonistas del transportador de ácidos biliares ileales modulan la secreción alterada de ácidos biliares. Para el abordaje de las alteraciones del eje intestino-cerebro pueden usarse neuromoduladores como antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los datos indican que todos estos agentes brindan resultados clínicos precisos en los TGIF.

### **Opciones de tratamiento actuales para los trastornos de la motilidad y los TGIF**

La corrección de los defectos celulares y moleculares relacionados con los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes es el mejor enfoque terapéutico para la dismotilidad gastrointestinal y los TGIF, lo que también aliviaría los síntomas gastrointestinales cardinales. Es importante destacar que para lograr esto hay que conocer la patología exacta, y los síntomas de los TGIF no siempre reflejan los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes.

Entre las opciones actuales de tratamiento para los trastornos de la motilidad gastroduodenal, incluida la gastroparesia y la DF, se encuentran los agentes

procinéticos (prucalopride, buspirona, relamorelina, metoclopramida, domperidona, itoprida y acotiamida), antagonistas selectivos del receptor de neuroquinina-1 (tradipitant) y terapia supresora de ácido gástrico (pantoprazol).

Los medicamentos candidatos para el abordaje de los trastornos intestinales funcionales, incluido el SII, el estreñimiento funcional y la diarrea funcional, son los procinéticos (prucalopride, tegaserod, alosetrón, ramosetrón y ondasetrón), los antibióticos (rifaximina) y los probióticos, los secuestrantes de ácidos biliares (ácido obeticoólico y tropifexor), los inhibidores del transportador de ácidos biliares (elobixibat), los agentes antiinflamatorios (mesalazina, ketotifeno y ebastina), los secretagogos intestinales (lubiproston y linaclotida), los analgésicos viscerales (oliceridina y oloronab) y los neuromoduladores centrales (amitriptilina y duloxetina).

### Conclusión y direcciones futuras

La creación de medicamentos dirigidos a los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la fisiopatología de la dismotilidad gastrointestinal y los TGIF permitirá una mejor atención de los pacientes con estas afecciones. Este desarrollo es imperioso, ya que se considera el mejor enfoque terapéutico. Además, las terapias actualmente disponibles no tienen eficacia y seguridad a largo plazo y poseen mecanismos de acción poco conocidos. Las principales limitaciones para la creación de nuevas opciones terapéuticas son la naturaleza heterogénea de estas enfermedades, la escasa correlación entre la mejora de las funciones intestinales y los síntomas, y la ausencia de un único mecanismo diana unificador. La caracterización y la clasificación precisas de cada uno de los TGIF es fundamental para asignar el tratamiento más adecuado y específico, y para lograr esto se requiere investigación adicional.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/resiic.php/173246](http://www.siiisalud.com/dato/resiic.php/173246)

## 4 - Prevención de Cálculos Biliares con Ácido Ursodesoxicólico después de una Cirugía Bariátrica: Revisión Narrativa de la Bibliografía

Son S, Song J, Han S y colaboradores

Ajou University School of Medicine, Suwon, Corea del Sur

[Prevention of Gallstones after Bariatric Surgery Using Ursodeoxycholic Acid: A Narrative Review of Literature]

Journal of Metabolic and Bariatric Surgery 11(2):30-38, Dic 2022

*La administración de ácido ursodesoxicólico después de una cirugía bariátrica sería efectiva para la prevención de la formación de cálculos biliares.*

La obesidad es, por sí misma, un factor predisponente para la formación de cálculos biliares, con un riesgo 5 veces mayor que el de la población

general, relacionado con la hipersecreción de colesterol. La cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo de la obesidad, pero se asocia frecuentemente con la formación posoperatoria de cálculos biliares, lo que produce complicaciones como dolor abdominal, ictericia y pancreatitis, y en ocasiones lleva a la necesidad de procedimientos quirúrgicos o endoscópicos. Se considera que la prevención de la formación de cálculos biliares después de una cirugía bariátrica es una estrategia terapéutica importante para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es un ácido biliar natural que previene la formación de cálculos biliares al impedir la saturación de la bilis con colesterol, lo que reduce la formación de cristales de colesterol y el desarrollo de cálculos. Varios estudios controlados han informado que el uso de AUDC en el posoperatorio de la cirugía bariátrica (especialmente en el período de pérdida rápida de peso en los primeros 3 a 5 meses) previene la formación de cálculos biliares y reduce el riesgo de colecistectomía.

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia disponible sobre la efectividad del AUDC para prevenir la formación de cálculos biliares después de una cirugía bariátrica.

### Cálculos biliares después de la cirugía bariátrica Incidencia y factores predisponentes

La incidencia de cálculos biliares después de una cirugía bariátrica depende del tipo de cirugía, del tiempo de seguimiento y de la población estudiada. Algunos estudios han reportado una tasa global del 40%, con aumento del riesgo de colecistectomía. La enfermedad litiasica puede ser clasificada como sintomática (8.2%) o asintomática (20.7%).

La obesidad es un factor de riesgo conocido para la aparición de colelitiasis; el descenso del peso corporal reduce el riesgo de formación de cálculos, excepto en 2 contextos clínicos específicos: descenso de peso extremadamente rápido (> 1.5 kg/semana) o reducción excesiva del peso (> 25% del peso corporal total). En estos casos, puede presentarse un estado corporal que favorece la formación de barro biliar y, de manera subsiguiente, de cálculos biliares. La asociación entre pérdida de peso y colelitiasis es particularmente pronunciada cuando el peso corporal alcanza el valor más bajo.

La tasa y la magnitud de la pérdida de peso varían también de acuerdo con el procedimiento quirúrgico utilizado: en la derivación gástrica en Y de Roux (RYGB, por su sigla en inglés) o en la derivación biliopancreática se informa una incidencia del 30% a los 6 meses, mientras que en la gastrectomía en manga se reporta una incidencia similar recién a los 12 meses de la cirugía. En general, la incidencia de colelitiasis es mayor en la RYGB que en otras cirugías bariátricas. Otras investigaciones han comunicado una incidencia de cálculos biliares posoperatorios del 34% después de la RYGB, y del 28% después de la gastrectomía en manga. Un metanálisis reciente de

8 estudios de cohorte (RYGB: 106 844 pacientes; gastrectomía en manga: 94 855 pacientes) informan que el grupo de gastrectomía en manga tuvo una tasa de colelitiasis 35% menor (*odds ratio* [OR] = 0.65; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.49 a 0.86) y una incidencia de colecistectomía significativamente más baja (OR = 0.54; IC 95%: 0.30 a 0.99) que los valores encontrados en el grupo de RYGB.

Numerosas investigaciones han identificado también los factores predisponentes para la formación de cálculos biliares: i) Pérdida rápida de peso: esta situación clínica puede producirse por cirugía bariátrica o por otras intervenciones farmacológicas o dietéticas de adelgazamiento. La pérdida de peso induce la mayor producción de colesterol por parte del hígado, lo que aumenta el riesgo de formación de cristales de colesterol y de cálculos biliares. ii) Sexo: las mujeres tienen más riesgo que los hombres para la formación de cálculos después de la cirugía bariátrica. iii) Obesidad: los pacientes obesos tienen mayor riesgo de colelitiasis, tanto antes de la cirugía bariátrica como después de ella. iv) Edad: los pacientes jóvenes tienen mayor riesgo. v) Tipo de cirugía: la RYGB tiene mayor riesgo de formación de cálculos biliares que la gastrectomía en manga. vi) Factores metabólicos: la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia están asociadas con mayor riesgo de cálculos biliares después de la cirugía bariátrica.

### Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la cirugía bariátrica induce la formación de cálculos biliares. Se ha propuesto la combinación de cambios en la composición de la bilis y de aumento de la presión en los conductos biliares. La pérdida rápida de peso causa cambios en la saturación de la bilis con colesterol; la saturación aumentada incrementa la formación de cristales de monohidrato de colesterol, que se agregan para formar los cálculos biliares.

El aumento de presión en la vía biliar es considerado otro factor de riesgo. La disminución de tamaño del estómago y del intestino delgado lleva a cambios en la secreción y en el transporte de la bilis por los conductos biliares; la reducción en la secreción de ácidos biliares (emulsificadores naturales de las grasas) y la menor motilidad posquirúrgica de la vesícula biliar aumentan la viscosidad de la bilis y el riesgo de formación de cálculos biliares.

### Papel de la colecistectomía profiláctica

La colecistectomía es el procedimiento de elección para la colelitiasis sintomática; sin embargo, el papel de la colecistectomía profiláctica (CP) durante la cirugía bariátrica es aún controvertido. Históricamente, la CP fue recomendada en la era de las cirugías a cielo abierto, aunque muchos estudios informaron que el procedimiento se asociaba con tasas más altas de complicaciones, con mayor tiempo quirúrgico y de internación, y con mayor mortalidad. Estudios

más recientes indican que la CP laparoscópica, en el contexto de una RYGB o de una gastrectomía en manga, no afecta la morbimortalidad, con un incremento leve (0.6%) del riesgo de infección del sitio quirúrgico. Sin embargo, la práctica de la CP en el mismo tiempo operatorio de la cirugía bariátrica ha disminuido de manera continuada en las últimas décadas.

Las recomendaciones actuales indican la CP concomitante a la cirugía bariátrica solo en los pacientes con colelitiasis sintomática, y no en aquellos con patología asintomática.

### Efectividad del ácido ursodesoxicólico (AUDC)

El AUDC es un ácido biliar hidrofílico, efectivo para la resolución de los cálculos biliares y del barro biliar. El AUDC reduce la solubilidad del colesterol y la saturación de la bilis con este lípido, lo que previene la formación de cálculos y disuelve los ya formados. El AUDC ha demostrado buenos resultados en dosis de 500 a 600 mg/día por 6 a 12 meses. El uso profiláctico disminuye la formación de cálculos biliares durante la fase de reducción de peso corporal (cirugía bariátrica, dietas hipocalóricas, fármacos, etc.).

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la administración de AUDC (500 mg/día a 1000 mg/día) durante los primeros 3 a 6 meses posteriores a una cirugía bariátrica.

Hasta la fecha, los resultados de los estudios clínicos que han evaluado el uso de AUDC para prevención de cálculos biliares después de una cirugía bariátrica han mostrado beneficios. Los autores de esta revisión, sin embargo, señalan algunos puntos que deben ser dilucidados en futuras investigaciones: (i) la mayoría de los estudios se han realizados con pacientes de países occidentales o del cercano oriente, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela en individuos asiáticos; (ii) se ha informado que dosis entre 300 mg/día y 600 mg/día son efectivas para reducir la incidencia de colelitiasis después de una gastrectomía por cáncer gástrico; (iii) diferentes procedimientos quirúrgicos pueden requerir diferentes dosis de AUDC; (iv) no está totalmente aclarado si la administración de AUDC por más de 12 meses es más efectiva que entre 6 y 12 meses (la máxima reducción del peso corporal se logra 18 a 24 meses después de la cirugía bariátrica).

### Conclusión

La disminución del peso corporal aumenta el riesgo de formación de cálculos biliares en el posoperatorio de las cirugías bariátricas. La administración profiláctica de AUDC (dosis mínima: 500 mg/día) durante los primeros 6 meses es efectiva para reducir la incidencia de colelitiasis.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173260](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173260)

## 5 - Prucalopride en la Constipación Crónica Idiopática

Hinsson J, Achenbach H, Terreri B, Boules M

**Neurogastroenterology and Motility** 1-11, Mar 2023

La constipación crónica idiopática (CCI) es un trastorno funcional intestinal frecuente, caracterizado por un amplio rango de síntomas, que incluyen dolor abdominal, distensión, evacuaciones dificultosas, heces duras o voluminosas, defecación infrecuente y sensación de evacuación incompleta. La prevalencia de CCI en adultos se estima en 14%, con mayores tasas en mujeres y en personas de edad avanzada. En Estados Unidos se calcula que 46 000 000 de adultos tienen CCI. Los pacientes con CCI presentan con frecuencia deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por su sigla en inglés) y baja productividad. La escasa HRQoL se asocia con aumento en la utilización de los recursos de salud.

El tratamiento de la CCI incluye modificaciones de la dieta y de los hábitos de vida, medicamentos tanto de venta libre como de receta, en un número limitado de pacientes. La insatisfacción con los resultados de los tratamientos es común entre los individuos con CCI.

El prucalopride es un agonista selectivo de alta afinidad de los receptores de serotonina tipo 4 (5-HT<sub>4</sub>), utilizado para el tratamiento de la constipación en adultos. Como agente procinético gastrointestinal, el prucalopride estimula las contracciones colónicas y aumenta la motilidad intestinal, incrementando la frecuencia de las evacuaciones completas espontáneas (ECE). El fármaco mejora también los síntomas de la CCI, con buena tolerabilidad y buen nivel de seguridad.

Los pacientes con CCI pueden experimentar episodios intermitentes de síntomas, por lo que es habitual que la medicación deba suspenderse y luego recomenzarse, de acuerdo con la aparición y desaparición de los síntomas. El impacto de la discontinuación del tratamiento sobre la efectividad y la seguridad de el prucalopride no ha sido evaluado adecuadamente. El objetivo de este análisis *post hoc* de 2 estudios controlados y aleatorizados (ECA), a doble ciego, en adultos con CCI, fue investigar los efectos clínicos de la discontinuación y del reinicio del tratamiento con prucalopride, especialmente para responder la pregunta de si el retratamiento lograba una respuesta similar a la de la terapia inicial.

Los datos analizados provinieron de 2 ECA no secuenciales, a doble ciego, realizado en adultos  $\geq 18$  años con CCI. El primer ECA fue un estudio de fase II llevado a cabo entre 1996 y 1997 en Estados Unidos; el segundo fue un estudio de fase III, de retratamiento, efectuado en Estados Unidos entre 1999 y 2000. Los protocolos fueron aprobados por comités institucionales de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado. Para el diagnóstico de CCI se utilizaron los criterios de Roma IV. Se excluyeron los individuos con constipación inducida por fármacos o

con constipación secundaria (trastornos endocrinos, metabólicos, intestinales o neurológicos; cirugías intestinales). Los pacientes mantuvieron su dieta habitual durante el estudio y no consumieron laxantes.

En el ECA de fase II, los participantes completaron un período inicial de 4 semanas para confirmar la elegibilidad para el estudio. Luego, los participantes fueron asignados aleatoriamente y a doble ciego (relación 1:1:1:1) para recibir prucalopride (0.5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día o 4 mg/día) o un placebo durante 4 semanas. El criterio principal de valoración fue la proporción de respondedores (pacientes con  $\geq 3$  ECE/semana) en ambos grupos.

El ECA de retratamiento de fase III consistió en un período inicial pretratamiento de 2 semanas, seguido por 2 períodos de 4 semanas cada uno de tratamiento con prucalopride 4 mg/día o la administración de un placebo (relación 1:1). Los 2 períodos estuvieron separados por un lapso de reposo farmacológico de entre 2 y 4 semanas. Los pacientes que no volvieron a cumplir los criterios de CCI después del período de reposo fueron eliminados del protocolo. El criterio secundario de valoración fue el porcentaje de respondedores ( $\geq 3$  ECE/semana).

El análisis de efectividad en ambos ECA se efectuó por intención de tratar. Las variables de seguridad se evaluaron en los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco investigado. En los dos estudios se registraron los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART).

Las características clínicas y demográficas de los participantes se informaron como número, porcentaje, media y error estándar (EE). En ambos trabajos, los grupos fueron comparados con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. La significación estadística se fijó en un valor de  $p < 0.05$ .

El ECA de fase II incorporó 234 pacientes, y el ECA de fase III, 516 pacientes. La edad promedio de los participantes fue de 45 años (rango: 21 a 89 años), y el predominio de mujeres sobrepasó el 90%. La duración promedio de la constipación fue de 20 años. No hubo diferencias demográficas significativas en los individuos de ambos estudios.

En el ECA de fase II, la proporción de pacientes respondedores fue mayor con prucalopride (0.5 mg/día, 1 mg/día, 2 mg/día o 4 mg/día) que con el placebo (24.4%, 23.4%, 32.6%, 55.6% y 13.3%, respectivamente). La diferencia fue estadísticamente significativa para las dosis de 2 mg/día ( $p < 0.05$ ) y de 4 mg/día ( $p < 0.01$ ). Después del período de reposo, la tasa de respondedores bajó y fue similar a la del grupo placebo. En este lapso, el uso de laxantes (bisacodilo) fue similar en los pacientes que habían recibido prucalopride o el placebo (64% a 70%).

Los EART fueron predominantemente gastrointestinales; en el ECA de fase II, los EART se observaron en los grupos con prucalopride y con placebo, y disminuyeron después de completado

el tratamiento; 11 pacientes discontinuaron su participación debido a la aparición de EART. La aparición de los EART fue más frecuente en los primeros 3 días del tratamiento.

Los EART gastrointestinales más frecuentemente registrados fueron dolor abdominal, flatulencia, náuseas y diarrea. Los eventos adversos cardiovasculares incluyeron anomalías del electrocardiograma (ECG) e hipertensión arterial; los eventos adversos psiquiátricos incluyeron agitación, anorexia, hiperorexia, ansiedad, insomnio y somnolencia. Los eventos adversos cardiovasculares y psiquiátricos no pudieron ser atribuidos claramente al tratamiento.

En el ECA de retratamiento, la mayoría de los pacientes (> 90%) tuvo recurrencia de los criterios de CCI en las primeras 2 semanas del período de reposo farmacológico. La proporción de respondedores durante el retratamiento fue de 36% en el grupo de prucalopride (4 mg/día) y de 11.2% en el grupo placebo ( $p < 0.01$ ); en el primer período de tratamiento estos porcentajes fueron 38.6% y 10.7%, respectivamente. El uso de laxantes fue similar en los 2 períodos de tratamiento. La incidencia de EART en el primer período de tratamiento fue de 67.2% en el grupo de prucalopride y de 50.2% en el grupo placebo, mientras que durante el retratamiento fue de 44.9% y 38.1%, en el mismo orden. La mayoría de los EART fueron leves o moderados; los más frecuentes fueron cefaleas, diarrea, náuseas y dolor abdominal.

La utilidad clínica, la efectividad y la seguridad de la prucalopride en pacientes con CCI han sido bien establecidas por las investigaciones disponibles. En este estudio, los autores indagaron sobre los efectos de la discontinuación del tratamiento seguida por la reintroducción de este en adultos con CCI. Los principales hallazgos de esta investigación fueron los siguientes: i) La suspensión de la prucalopride después de 4 semanas de tratamiento produce la pérdida del efecto clínico en alrededor de una semana. ii) La frecuencia de EART fue similar en el grupo de prucalopride y en el grupo placebo. iii) En el ECA de fase III, la mayoría de los pacientes (alrededor del 93%) tuvieron recurrencia de los criterios de CCI a las 2 semanas de suspendido el tratamiento. iv) La efectividad de la prucalopride en el retratamiento fue similar a la del primer tratamiento, por lo que la tasa de respondedores fue alta.

En el contexto de la vida real, los pacientes con CCI frecuentemente comienzan y suspenden la medicación en forma intermitente, debido a la desaparición de los síntomas de constipación. Esto también se ha observado en estudios recientes con linaclotida y con lubiproston. En otros pacientes, la suspensión del tratamiento se debe a la aparición de EART, especialmente de síntomas gastrointestinales (dolor, diarrea), que impactan sobre la calidad de vida. Las dosis de prucalopride de 2 mg/día y de 4 mg/día se asociaron con la mayor proporción de

respondedores, por lo que actualmente son las dosis recomendadas.

Los autores mencionan entre las fortalezas del estudio el origen de los datos a partir de 2 ECA con doble enmascaramiento. Señalan también algunas limitaciones: (i) se trató de ECA originales de la década de 1990; (ii) los períodos de reposo farmacológico y de lavado final fueron relativamente cortos; (iii) algunas de las dosis de prucalopride no corresponden a las recomendaciones actuales; (iv) presencia de inexactitudes potenciales en los diarios de reportes de los pacientes; (v) los resultados no son generalizables a otros subtipos de constipación.

En conclusión, el efecto clínico de la prucalopride en adultos con CCI cesa alrededor de una semana después de la discontinuación del fármaco; la efectividad y la seguridad de la prucalopride se mantienen con la reintroducción del tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173248](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/173248)

## 6 - Asociación entre la Exposición a Antibióticos y la Aparición de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Faye A, Allin K, Jess T y colaboradores

Gut 72(4):1-8, Nov 2022

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica del intestino mediada por el sistema inmunitario, que comprende dos subtipos principales: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). A nivel mundial, la EII afecta a cerca de siete millones de personas, y se espera que este número aumente en la próxima década. Los factores ambientales desempeñan un papel fundamental en el surgimiento de esta enfermedad. Los antibióticos se han implicado en la aparición de la EII entre los individuos jóvenes; sin embargo, hay datos limitados disponibles que evalúan esto entre los adultos. El objetivo de este estudio fue evaluar la repercusión de la exposición a antibióticos, incluidos la relación dosis-respuesta, el momento y la clase de antibióticos, sobre el riesgo de EII en todos los individuos de más de 10 años.

Sobre la base de los registros nacionales de Dinamarca, se estableció una cohorte basada en la población de residentes de más de 10 años, entre 2000 y 2018, que no habían sido diagnosticados previamente con EII. La relación dosis-respuesta de los antibióticos se cuantificó en función del número de ciclos, y las prescripciones de la misma clase de antibióticos dentro del mes del uso anterior se consideraron como un solo ciclo. El número de ciclos de antibióticos se consideró una variable en el tiempo, y cada ciclo de antibióticos solo contribuyó con un tiempo de riesgo durante los 1 a 5 años posteriores a la exposición. Los antibióticos prescritos en Dinamarca se clasificaron por clase en nitrofurantoína, penicilina

de espectro estrecho, penicilina de espectro amplio, sulfonamidas, tetraciclinas, macrólidos u otros, cuando no hubo poder estadístico suficiente para evaluar antibióticos o clases individuales, y posteriormente se analizaron. Además, se incluyeron nitroimidazoles y fluoroquinolonas, ya que estas dos clases se prescriben para tratar patógenos gastrointestinales. Los cocientes de tasas de incidencia (CTI) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la EII después de la exposición a antibióticos se calcularon mediante regresión de Poisson. Todos los modelos se ajustaron por sexo, edad, período calendario, nivel socioeconómico, grado de urbanización, así como por el uso de inhibidores de la bomba de protones, antifúngicos y antivirales. Al analizar el riesgo de EII según clases específicas de antibióticos, los modelos se ajustaron adicionalmente para el número y el momento de los ciclos de antibióticos anteriores. Se incluyeron 6 104 245 individuos, lo que resultó en 87 112 328 años-persona de seguimiento. En total, 5 551 441 individuos (90.9%) recibieron al menos un ciclo de antibióticos. Durante el seguimiento, hubo 52 898 nuevos casos de EII (36 017 nuevos casos de CU y 16 881 nuevos casos de EC).

La exposición a antibióticos se asoció con mayor riesgo de EII, en comparación con ninguna exposición a antibióticos para todos los grupos de edad, aunque fue mayor entre los individuos de 40 a 60 años y en aquellos > 60 años (sujetos de 10 a 40 años, CTI: 1.28, IC 95%: 1.25 a 1.32; sujetos de 40 a 60 años, CTI: 1.48, IC 95%: 1.43 a 1.54; sujetos > 60 años, CTI: 1.47, IC 95%: 1.42 a 1.53). Esto se mantuvo tanto para la EC como para la CU, con un riesgo ligeramente mayor de la primera, en comparación con la CU. Para todos los grupos de edad se observó una relación dosis-respuesta positiva, con resultados similares observados tanto para la CU como para la EC. Los CTI por ciclo de antibióticos fueron 1.11 (IC 95%: 1.10 a 1.12), 1.15 (IC 95%: 1.14 a 1.16) y 1.14 (IC 95%: 1.13 a 1.15) para individuos de 10 a 40 años, 40 a 60 años y > 60 años, respectivamente. El riesgo más alto fue entre los pacientes que recibieron cinco o más ciclos de antibióticos y se mantuvo para todos los grupos de edad. El mayor riesgo de presentar EII se observó 1 a 2 años después de la exposición a antibióticos, y cada año subsiguiente condujo a menor riesgo para todos los grupos de edad.

Al evaluar por tipo de antibiótico, la nitrofurantoína fue la única clase de antibióticos que no se asoció con la aparición de EII en todos los grupos de edad. Las clases de antibióticos con el riesgo más alto de manifestar EII fueron los nitroimidazoles y las fluoroquinolonas, que se utilizan de forma frecuente para atacar patógenos gastrointestinales. Estos resultados se mantuvieron similares al evaluar tanto la EC como la CU.

La exposición a antibióticos se asocia con mayor riesgo de EII, particularmente entre adultos mayores de 40 años. Además, este riesgo fue más alto en los años inmediatamente posteriores al uso de antibióticos, persistió en todas las clases de antibióticos que afectan el microbioma gastrointestinal y se asoció con el

surgimiento de CU y EC. Por lo tanto, como medida de salud pública, la administración de antibióticos puede ser importante para limitar el desarrollo de organismos resistentes a múltiples fármacos y también para reducir el riesgo de EII.

 + Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/172508](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/172508)

## 7 - Café Desparafinado en Pacientes con Reflujo Gastroesofágico

*Polese B, Izzo L, Ritieni A y colaboradores*

**Nutrients** 14(12):1-16, Jun 2022

El café es una de las bebidas más populares del mundo. De acuerdo con los datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por su sigla en inglés), el consumo de café en Europa por persona es de 3.8 kg/año.

Su composición química es rica en compuestos bioactivos, tales como ácidos clorogénicos (ACG), ácido dicafeoilquinico, ácido feruloilquinico, cafeína, diterpenos, trigonelina y melanoidinas. Los expertos sostienen que estos compuestos bioactivos están relacionados con los efectos beneficiosos del café, que incluye la reducción del riesgo de diabetes, de cáncer, de hepatopatías y de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, el café ha sido señalado como un disparador del reflujo y de la regurgitación en los pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE).

El RGE es un trastorno gastrointestinal crónico recurrente, caracterizado por la presencia de síntomas indicativos de reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. La prevalencia en ascenso de RGE alcanza al 27.8% de la población global en los países occidentales. El tratamiento del RGE es dificultoso debido a la presentación heterogénea y a la patogénesis multifactorial. El RGE presenta síntomas típicos (pirosis y regurgitación ácida), acompañados a menudo por un amplio espectro de síntomas atípicos, que incluyen dolor de garganta, ronquera, tos, trastornos digestivos y modificaciones del sueño, que afectan la calidad de vida del paciente y su productividad. La obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo y los malos hábitos alimentarios son factores de riesgo de RGE, aunque la asociación entre RGE y ciertos alimentos no ha sido adecuadamente probada.

La asociación entre el café y el agravamiento de los síntomas de RGE es un tema en debate. Los compuestos cerosos del grano de café, como la N-alcanoil-5-hidroxitriptamina (C-5-HT), están entre las moléculas menos estudiadas. Los compuestos cerosos son solubles a partir de los 65 °C, lo que los hace poco digeribles para el intestino humano, donde pueden inducir irritación de la mucosa. Los compuestos cerosos pueden ocluir las papilas gustativas, lo que limita la capacidad de saborear el café. El desparafinado es un procedimiento innovador para extraer la capa cerosa

del grano de café aún sin tostar, y se especula que el café desparafinado puede ser mejor tolerado por el paciente con RGE.

El objetivo de este estudio piloto fue explorar los efectos del café estándar y del café desparafinado en pacientes con RGE. Se trató de un estudio piloto en un único centro, basado en una intervención nutricional a corto plazo en pacientes con RGE. El protocolo tuvo un diseño aleatorizado, con cruzamiento, con 2 semanas de consumo de café estándar y 2 semanas de café desparafinado, separadas por 2 semanas sin intervención terapéutica.

Un total de 40 pacientes ambulatorios con diagnóstico de RGE fueron seleccionados del servicio de gastroenterología de un hospital universitario en Nápoles, Italia. Se incorporaron individuos de ambos sexos, de entre 18 años y 65 años, con antecedentes de aparición o de intensificación de síntomas de RGE (pirosis, regurgitación) con la ingesta de café. Se excluyeron los pacientes con embarazo, lactancia, abuso de alcohol o de drogas, enfermedades gastrointestinales orgánicas, cáncer, enfermedades sistémicas metabólicas o autoinmunitarias, y cirugía gastrointestinal mayor, así como los sujetos que utilizaran inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes H<sub>2</sub>, procinéticos o antiácidos. El protocolo fue aprobado por un comité de ética y los pacientes dieron un consentimiento informado.

Los participantes siguieron con su dieta habitual durante el desarrollo del estudio. Se les proveyó de 56 cápsulas del café asignado (ingesta máxima: 4 tazas diarias durante 15 días). En el segundo período de intervención nutricional, los participantes fueron provistos con las cápsulas del segundo tipo de café. Los pacientes completaron un registro diario de café consumido y de síntomas gastrointestinales. Se realizó una evaluación clínica completa (cuestionarios PAGI-SYM e IBS-SSS) y una evaluación de la calidad de vida (cuestionario PAGI\_QoL) al inicio del estudio (semana 0), en la semana 2 y en la semana 4. El cuestionario PAGI-SYM evalúa la intensidad de los síntomas en una escala entre 0 (sin síntomas) y 5 (síntomas graves); el cuestionario IBS-SSS es una escala de gravedad de síntomas gastrointestinales, que incluye dolor abdominal, distensión y hábitos evacuatorios; el cuestionario PAGI\_QoL evalúa la calidad de vida con un puntaje entre 0 (menor calidad de vida) y 5 (mayor calidad de vida).

La efectividad de las intervenciones nutricionales se hizo sobre la base de la evaluación de los síntomas. El criterio principal de valoración fue la cantidad de días libres de síntomas. El criterio secundario de valoración fue el efecto de las intervenciones sobre la calidad de vida. Las variables continuas se informan como medias  $\pm$  desviaciones estándar, y las variables categóricas como números y frecuencias. Las comparaciones se efectuaron con las pruebas exacta de Fisher, de la *t* y ANOVA, con prueba de Bonferroni *post hoc*. Todas las pruebas fueron bilaterales y con intervalos de confianza del 95%; la significación estadística se fijó en  $p < 0.05$ .

Los pacientes incluidos tuvieron una edad promedio de  $41.5 \pm 12$  años; el 40% eran mujeres.

La concentración de cafeína en el café desparafinado fue significativamente menor que en el café estándar. Las concentraciones de compuestos bioactivos fueron significativamente mayores en el café desparafinado.

El análisis del porcentaje de días libres de síntomas mostró una reducción significativa de los síntomas en el período de consumo de café desparafinado, en comparación con el período de consumo de café estándar. Los pacientes ingirieron cantidades similares de café en ambos períodos. El análisis de los diarios de los participantes mostró un aumento significativo de los días sin pirosis, sin regurgitación y sin necesidad de antiácidos en los períodos de consumo de café desparafinado. En las subescalas de los cuestionarios PAGI-SYM e IBS-SSS se puso de manifiesto, también, mejoría significativa de las náuseas, de la sensación de plenitud posprandial, de la distensión abdominal y del dolor abdominal en el período de consumo de café desparafinado. El puntaje PAGI\_QoL mostró mejoría significativa de la calidad de vida después del período de consumo de café desparafinado.

Existe escasa evidencia científica sobre cuáles son los componentes del café que afectan la secreción ácida gástrica en el ser humano. Los expertos especulan que los diferentes tipos de café y las variaciones en los métodos de procesamiento influyen en los síntomas gastrointestinales atribuidos a la bebida. Si bien el mecanismo de acción no ha sido bien dilucidado, se sostiene la hipótesis de que la modificación de las condiciones de tostado puede reducir los compuestos irritantes gástricos, como la cafeína, los ACG y la C-5-HT. La cafeína tradicionalmente se ha considerado la principal molécula responsable de los síntomas de RGE, pero las investigaciones realizadas no confirman esta asociación, y sugieren, por el contrario, que otros compuestos presentes en el café pueden ser los responsables de estos síntomas.

Los resultados de este estudio indican que las cápsulas de café analizadas representan una fuente considerable de ACG, ligeramente superior en el café desparafinado que en el café estándar. El contenido de ACG del café presenta amplia variabilidad, relacionada con la variedad del grano, con el grado de tostado y con el método de preparación utilizado. Se ha informado que en el tostado medio hay una pérdida del 60% de los ACG, y que esta pérdida es cercana al 100% en los tostados intensos. Varias investigaciones han reportado la capacidad de los ACG para modular positivamente fenómenos biológicos, mantener la salud y disminuir el riesgo de varias enfermedades. En este estudio se comprobó que el café desparafinado mantuvo mayores concentraciones de ACG y de otros compuestos bioactivos.

A menudo, los pacientes con RGE consideran el consumo de café como el factor causal o de empeoramiento de los síntomas de RGE, como la pirosis y la regurgitación. Los médicos con frecuencia recomiendan a los pacientes limitar el consumo de café. La investigación ha tratado de identificar el tipo de café menos relacionado con los síntomas de RGE, pero

sin resultados significativos. El desparafinado es un proceso novedoso por el cual son extraídos los productos cerosos de la superficie del grano de café, antes del torrado; el procedimiento, llevado a cabo con solventes orgánicos, extrae también parte de la cafeína del grano.

Los autores señalan que los resultados del estudio indican que, en comparación con el café estándar, el consumo de café desparafinado por parte de pacientes con RGE: i) se asocia con aumento de días libres de síntomas y de días sin requerimiento de antiácidos; ii) reduce los síntomas gastrointestinales, tanto superiores como inferiores; iii) mejora la calidad de vida relacionada con los síntomas gastrointestinales.

En conclusión, los datos preliminares de este estudio piloto indican que el café desparafinado es bien tolerado por los pacientes con RGE, no compromete la calidad de vida y no afecta el bienestar gastrointestinal.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/data/resic.php/173247](http://www.siicsalud.com/data/resic.php/173247)

## 8 - Actualización en el Tratamiento de la Colangitis Biliar Primaria

*Kowdley K, Bowlus C, Younossi Z y colaboradores*

**American Journal of Gastroenterology** 118(2):232-242, Feb 2023

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune crónica e inflamatoria vinculada con cirrosis, insuficiencia hepática y muerte. El uso rutinario de pruebas bioquímicas hepáticas séricas junto con el desarrollo de terapias eficaces ha tenido un impacto beneficioso en el abordaje de esta enfermedad, y en los últimos años disminuyó la progresión a formas graves, la tasa de complicaciones asociadas y la necesidad de trasplante. Los avances recientes en materia de diagnóstico, tratamiento y monitoreo de la CBP justifican la actualización de las recomendaciones publicadas en 2019.

El objetivo de esta investigación fue proporcionar recomendaciones de un comité de expertos sobre cómo implementar, en la clínica, los últimos hallazgos relevantes publicados de 2019 en adelante, así como proponer un algoritmo actualizado para el diagnóstico y tratamiento de la CBP. La prevalencia de CBP aumentó en los últimos años, pero la incidencia se mantuvo estable. El riesgo de esta afección es mayor en mujeres, personas de raza blanca y sujetos de entre 60 y 70 años. La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AAM) específicos es característica de la enfermedad, y la pérdida de los canales de Hering es el cambio histológico asociado más temprano. Se cree que este hallazgo histológico antecede los hallazgos diagnósticos característicos. Las fibrosis y cirrosis provocadas pueden ser asintomáticas y lentamente progresivas o de rápida evolución; esto, junto con las consecuencias relacionadas, determina que la CBP requiere vigilancia temprana y tratamiento a largo plazo.

Existen tres escenarios para el diagnóstico de CBP: elevación crónica de la fosfatasa alcalina con prueba positiva de AAM (título de ensayo de inmunofluorescencia > 1:40 o inmunoensayo enzimático > 25 unidades) en ausencia de otras enfermedades hepáticas y sistémicas; elevación crónica de la fosfatasa alcalina con prueba negativa de AAM, pero pruebas positivas de anticuerpos antinucleares (AAN) específicos de CBP o patrón reticular de AAN; elevación crónica de la fosfatasa alcalina con pruebas negativas de AAM y AAN, pero biopsia hepática que demuestra colangitis no supurativa y destrucción de los conductos biliares interlobulares. Los pacientes con niveles normales de fosfatasa alcalina pueden dar positivos para AAM por diversos factores, como por ejemplo la especificidad de la prueba, pero la probabilidad de que estos sujetos presenten CBP en el futuro no está clara; en este escenario, no se recomienda una evaluación adicional con un procedimiento invasivo. La biopsia hepática puede considerarse en el subconjunto de pacientes que manifiestan aumento inexplicable en la rigidez hepática.

Según las guías, la evaluación inicial de la CBP debe incluir elevaciones a largo plazo de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, presencia de síntomas específicos de CBP y examen físico que indique hepatomegalia, esplenomegalia o signos extrahepáticos de enfermedad hepática avanzada. Además, existe el consenso de estadificar la fibrosis después del diagnóstico de la enfermedad para estratificar el riesgo individual de descompensación hepática. Históricamente, esto se ha realizado mediante biopsia hepática, pero este procedimiento tiene numerosas limitaciones. La fibrosis histológica avanzada es un predictor independiente de menor supervivencia libre de trasplante, independientemente de la respuesta al tratamiento. La mitad de los pacientes con CBP en etapa temprana progresan a una etapa más grave dentro de los 5 años. En consecuencia, el monitoreo de la progresión de la fibrosis es fundamental y está recomendado por los expertos, incluso en la enfermedad en etapa temprana. Las pruebas no invasivas basadas en biomarcadores séricos para estadificar la CBP muestran resultados prometedores, pero requieren estudios adicionales para respaldar su uso clínico y no son aceptadas de forma amplia. Por otro lado, las pruebas no invasivas basadas en imágenes son útiles para determinar el grado de fibrosis y el pronóstico en pacientes con CBP. La elastografía transitoria y la elastografía por resonancia magnética superan a los marcadores bioquímicos para la predicción de fibrosis avanzada, y están recomendadas para la estadificación inicial de la CBP.

Las respuestas clínica y bioquímica al tratamiento son indicadores del pronóstico de la enfermedad, y existen diversos modelos y escalas para calcularlo. Los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina durante el tratamiento a largo plazo con ácido obeticoólico están vinculados con resultados adversos y mortalidad. El puntaje GLOBE PBC y el puntaje UK-PBC después de un año de tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) tienen

características de rendimiento similares, y son superiores a los criterios de respuesta al AUDC en la predicción de complicaciones de la cirrosis en pacientes con CBP.

La CBP provoca diversas manifestaciones hepáticas y extrahepáticas. El tratamiento es de por vida y debe individualizarse sobre la base del estado de enfermedad y de los síntomas del paciente. La terapia médica está dirigida a evitar la progresión de la enfermedad y las complicaciones de la cirrosis, así como a controlar los síntomas asociados. La tasa de progresión de la enfermedad es variable, y por lo general lenta y asintomática. El tratamiento retrasa la progresión a enfermedad hepática descompensada y reduce la necesidad de trasplante de hígado. Se ha demostrado que la aparición de hipertensión portal, y no solo la cirrosis, en pacientes con CBP es un predictor de complicaciones hepáticas y muerte. Un estudio de individuos con CBP que evaluó el impacto de la cirrosis y la hipertensión portal en la incidencia de eventos descompensantes, insuficiencia hepática, trasplante hepático y muerte indicó que las diferencias entre los sujetos con cirrosis y sin cirrosis se relacionan principalmente con la presencia o ausencia de hipertensión portal.

Entre el 25% y 50% de los pacientes con CBP no responden al tratamiento, lo cual aumenta de forma significativa el riesgo de progresión a cirrosis y muerte. En la actualidad se recomienda utilizar los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina para considerar la terapia de segunda línea. Si bien la mayoría de los pacientes presentan niveles elevados de fosfatasa alcalina en lugar de niveles elevados de bilirrubina, esta última es más importante que la fosfatasa alcalina para el pronóstico e identificar el estadio avanzado de la CBP en ausencia del síndrome de Gilbert u otra explicación. Históricamente, la respuesta bioquímica al AUDC se ha evaluado después de 12 meses de tratamiento, pero datos recientes indican que esto puede predecirse de forma confiable a los 6 meses. Algunos autores proponen comenzar terapias de segunda línea en pacientes con una respuesta bioquímica inadecuada después de 6 meses, en lugar de 12 meses, de tratamiento con AUDC.

En la actualidad, el ácido obeticólico es el único tratamiento de segunda línea aprobado para la CBP en caso de respuesta inadecuada o intolerancia al AUDC. Existen ensayos que demuestran que este medicamento es eficaz y seguro a largo plazo para mejorar la bioquímica hepática y reducir el riesgo de trasplante hepático y muerte en sujetos con CBP. A partir de 2021, el uso de ácido obeticólico está limitado a pacientes con cirrosis compensada y sin hipertensión portal, y contraindicado en individuos con CBP con cirrosis descompensada, con un evento de descompensación previo o con cirrosis compensada que presentan signos de hipertensión portal. Además, se desaconseja en pacientes con cirrosis avanzada. En este escenario tan complejo, es importante identificar a los sujetos con cirrosis y CBP que no tienen riesgo elevado de descompensación. Los pacientes con cirrosis tratados con ácido obeticólico deben ser monitoreados de cerca para detectar pruebas de descompensación clínica o de

laboratorio, lo que indicaría la necesidad de interrumpir el tratamiento. También es apropiada la monitorización de cálculos biliares sintomáticos. En caso de buena tolerancia puede continuarse la terapia con AUDC. El objetivo del tratamiento de segunda línea para la CBP es lograr el nivel más bajo posible de fosfatasa alcalina. Antes de iniciar la terapia con ácido obeticólico es importante volver a estadificar la enfermedad hepática y valorar la presencia de hipertensión portal.

Ensayos posteriores a la comercialización corroboraron la eficacia y seguridad a largo plazo del ácido obeticólico en la CBP, con respuesta al tratamiento que se mantienen hasta por 3 años y tasa de interrupción debida a eventos adversos del 17%. Además, indican que el prurito es la principal causa de interrupción de la terapia. El uso de fibratos, en particular bezafibrato, junto con AUDC ha demostrado resultados beneficiosos, por lo que las directrices actuales indican que pueden considerarse alternativas fuera de prescripción para pacientes con CBP y respuesta inadecuada a AUDC, pero se desaconseja en individuos con enfermedad hepática descompensada.

Sobre la base del conjunto de datos disponibles hasta la fecha, se propone un algoritmo actualizado para el abordaje de la CBP, que incluye la estadificación de la enfermedad mediante pruebas no invasivas, la evaluación a los 6 meses de la respuesta a la terapia con AUDC, la posibilidad de iniciar de forma temprana el tratamiento de segunda línea con ácido obeticólico en pacientes sin cirrosis complicada por hipertensión portal o descompensación hepática, y el uso fuera de prescripción de fibratos. En caso de falta de respuesta a la primera opción de segunda línea (ácido obeticólico o fibrato) después de 3 a 6 meses de terapia, o bien intolerancia al tratamiento de segunda línea seleccionado, se debe considerar la otra opción de segunda línea. El trasplante hepático puede ser apropiado para pacientes con cirrosis descompensada o hipertensión portal, o para aquellos con prurito o fatiga significativos.

La terapia triple con AUDC, ácido obeticólico y fibratos (fenofibrato o bezafibrato) puede reducir los niveles de fosfatasa alcalina; además, tiene efectos aditivos en pacientes con CBP con respuesta inadecuada al tratamiento dual, especialmente aquellos con enfermedad avanzada.

En los últimos años hubo grandes avances en lo referido al diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de la CBP. En la actualidad, la elastografía transitoria se considera la herramienta estándar para la estadificación no invasiva de la fibrosis, y el enfoque terapéutico ha cambiado hacia la incorporación más temprana de la terapia de segunda línea en caso de respuesta inadecuada al tratamiento de primera elección. Además, el uso de ácido obeticólico se ha restringido a sujetos con cirrosis compensada. Los fibratos se han incorporado como opciones terapéuticas fuera de prescripción para la CBP. Todos estos avances han tenido un impacto significativo en la atención de los pacientes con esta enfermedad.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 18 (2023) 18

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cinco opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es el método de referencia para detectar anticuerpos antimitocondriales (AAM) en la colestasis biliar primaria?	A) La inmunofluorescencia indirecta. B) La prueba de <i>Western blot</i> . C) El enzimoimmunoanálisis por adsorción. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) B y C son correctas.
2	¿Qué sustancia parece mediar el efecto antiinflamatorio de la mesalazina en la colitis ulcerosa?	A) La serotonina. B) La epinefrina. C) La dopamina. D) La interleuquina 3. E) Todas las mencionadas.
3	¿Cuáles son los trastornos gastrointestinales funcionales más prevalentes?	A) La dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable. B) La gastroparesia y el estreñimiento funcional. C) La diarrea funcional y la gastroparesia. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) B y C son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes alteraciones metabólicas no se asocia con mayor riesgo de colelitiasis?	A) Hiperinsulinemia. B) Hipertrigliceridemia. C) Hipercolesterolemia. D) Todas tienen aumento del riesgo. E) Ninguna tiene aumento del riesgo.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La inmunofluorescencia indirecta.	La inmunofluorescencia indirecta es el método de referencia para detectar los AAM.	A
2	La serotonina.	Un estudio molecular demostró que la serotonina parece mediar el efecto antiinflamatorio de la mesalazina en la colitis ulcerosa.	A
3	La dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable.	La dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable son los trastornos gastrointestinales funcionales más prevalentes.	A
4	Todas tienen aumento del riesgo.	La hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia se asocian con mayor riesgo de cálculos biliares después de la cirugía bariátrica.	D