



MEDICINA DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

COORDINADORES:

LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ Y MARIO PELÁEZ LUNA

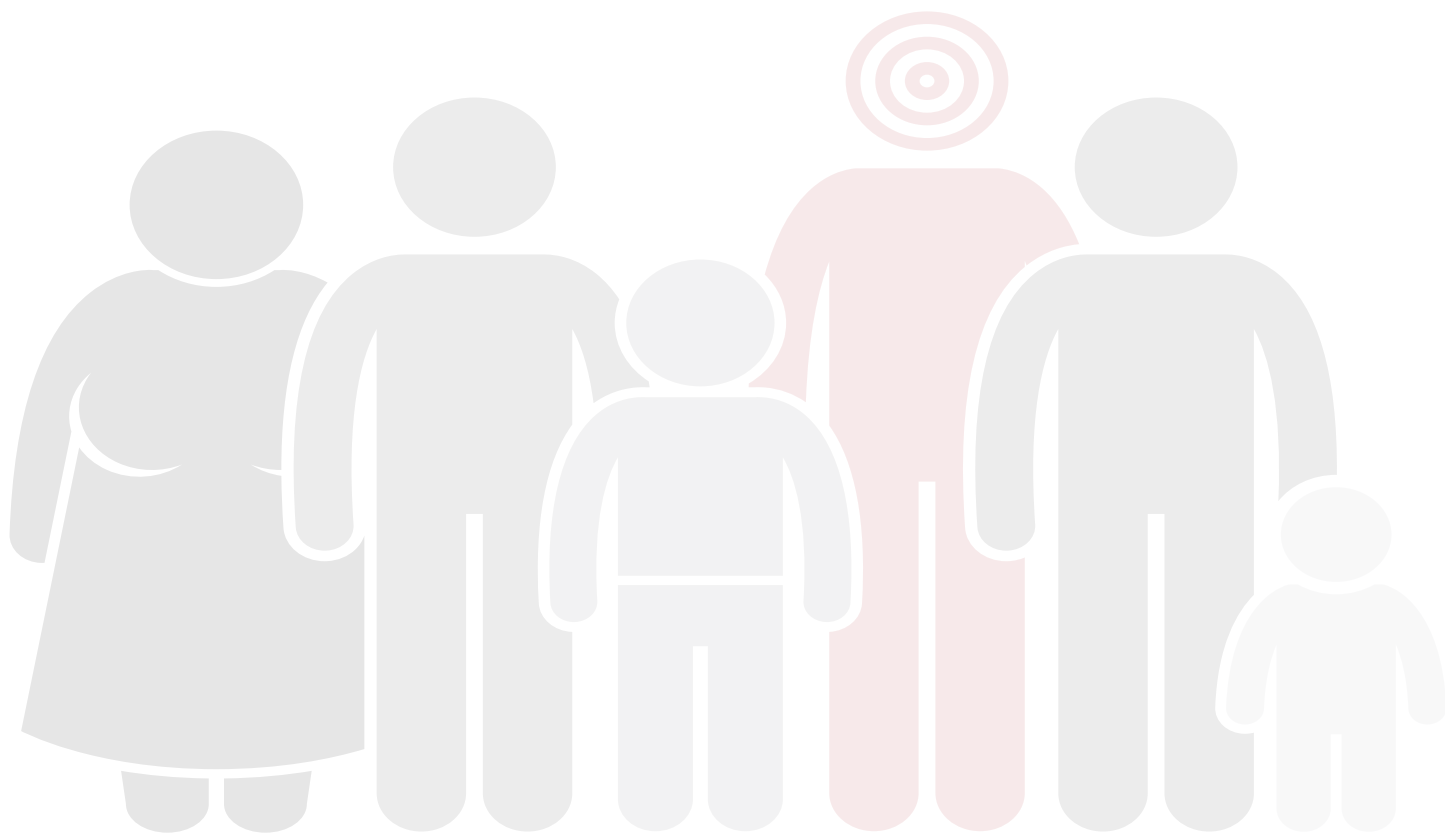


INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



PERMANYER
www.bermanver.com

MEDICINA DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO



COORDINADORES:

LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ Y MARIO PELÁEZ LUNA



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



PERMANER
www.permayer.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.




© 2024 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com


© 2024 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

 Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México

 Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-49-7

Ref.: 10081AMEX241

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Carlos A. Aguilar Salinas

*Unidad de Investigación de
Enfermedades Metabólicas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México
Dirección de Investigación
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México
Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias
de la Salud
Ciudad de México, México*

Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

*Laboratorio de Motilidad
Gastrointestinal
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Francisco Bosques Padilla

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Dr. José
Eleuterio González
Universidad Autónoma de Nuevo
León e Instituto de Salud Digestiva
Tecsalud Monterrey, Nuevo León,
México*

Rebeca Sarahi Bosques Rangel

*OMS-II
Texas College of Osteopathic
Medicine
Fort Worth, Texas, EE.UU.*

Daniel I. Carmona Guerrero

*Médico interno de pregrado
Escuela de Medicina
Universidad Cuauhtémoc
San Luis Potosí, San Luis Potosí,
México*

Ramón I. Carmona Sánchez

*Médico internista y gastroenterólogo
Práctica privada
San Luis Potosí, San Luis Potosí,
México*

Héctor de la Mora Molina

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Graciela Elia Castro-Narro

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

Salvador Escorza Calzada

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Francisco Esquivel Ayanegui

*Servicio de Gastroenterología -
Endoscopia Gastrointestinal
Hospital Star Médica
Morelia, Michoacán, México*

Ignacio García-Juárez

*Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante
Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Rita Angélica Gómez Díaz

*Unidad de Epidemiología Clínica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ciudad de México, México*

Octavio Gómez Escudero

*Clínica de Gastroenterología,
Endoscopia Digestiva,
Neurogastroenterología y Motilidad
Gastrointestinal «Endoneurogastro SC»
Hospital Ángeles Puebla
Puebla, México*

María Saraí González-Huezo

*Servicio de Gastroenterología
y Endoscopia
Centro Médico ISSEMyM
Toluca de Lerdo, Estado de México,
México*

**Jorge Humberto
Hernández Félix**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

**Ariadna Hernández
Hernández**

*Laboratorio de Hígado, Páncreas
y Motilidad (HIPAM)
Unidad de Investigación en Medicina
Experimental «Dr. Ruy Pérez Tamayo»
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de México (UNAM)
Ciudad de México, México*

Aline Huerta

*Servicio de Nutrición
Hospital Juárez de México
Ciudad de México, México*

**Fidel David Huitzil
Meléndez**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

**Marco Antonio Jiménez
Meza**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Eric Kauffman Ortega

*Departamento de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Aguascalientes, Aguascalientes,
México*

**Mónica Isabel Meneses
Medina**

*Departamento de Hematología
y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Everardo Muñoz Anaya

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Aranda de la Parra
León, Guanajuato, México*

Enrique Murcio Pérez

*Departamento de Endoscopia
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
Siglo XXI - IMSS
Ciudad de México, México*

Juanita Pérez-Escobar

*Servicio de Trasplantes
Hospital Juárez de México
Ciudad de México, México*

José María Remes-Troche

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

**Luis Alejandro Rosales
Rentería**

*Servicio de Gastroenterología y
Endoscopia
Centro Médico ISSEMyM
Toluca de Lerdo, Estado de México*

Vanessa Rosas Camargo

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

Daniel Ruiz Romero

*Servicio de Gastroenterología
Hospital Ángeles Acoxta
Ciudad de México, México*

**Mario Orlando Santana-
Montes**

*Departamento de Gastroenterología
Unidad de Hepatología y Trasplante
Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

Max J. Schmulson Wasserman

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
 Unidad de Investigación en Medicina Experimental «Dr. Ruy Pérez Tamayo»
 Facultad de Medicina
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal
 Clínica Lomas Altas, S.C.
 Gastroenterología y Endoscopia en Práctica Médica
 Centro Médico ABC
 Ciudad de México, México

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

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

Miguel A. Tanimoto

Subdirección de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Ciudad de México, México

Mariana Rocío Torres Calleros

Servicio de Medicina Interna
 Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas Tecsalud y Secretaría de Salud
 Monterrey, Nuevo León, México

Miguel A. Valdovinos Díaz

Servicio de Gastroenterología
 Hospital Médica SUR
 Ciudad de México, México

José Luis Ventura Gallegos

Unidad Periférica Guillermo Soberón Acevedo
 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental
 Instituto de Investigaciones Biomédicas
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Ciudad de México, México

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

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

Sara A. Zaragoza Galicia

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)
 Unidad de Investigación en Medicina Experimental «Dr. Ruy Pérez Tamayo»
 Facultad de Medicina
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Ciudad de México, México

Alejandro Zentella Dehesa

Unidad Periférica Guillermo Soberón Acevedo
 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental
 Instituto de Investigaciones Biomédicas
 Red de Apoyo a la Investigación
 Coordinación de la Investigación Científica
 Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
 Unidad de Bioquímica
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Ciudad de México, México

Abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina	cdTb	anticuerpo a la toxina de distensión citoletal	EAP	enfermedad ácido péptica
A+B	atezolizumab + bevacizumab	CdTB	antitoxina de distensión citoletal fracción B	EBV	virus de Epstein-Barr
AAS	ácido acetil salicílico	CEC	células enterocromafines	EC	enfermedad celíaca (cap. 6)
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>	cfADN	ADN libre en la circulación	EC	enfermedad de Crohn (cap. 3, cap. 18)
AB	ácido biliar	cfARN	ARN libre en la circulación	ECI	eje cerebro-intestino
ACCA	antiquititubiosido	CHC	carcinoma hepatocelular	ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ACDP	adenocarcinoma ductal pancreático	CIN	inestabilidad cromosómica	EGD	esofagogastroduodenoscopia
ACE	antígeno carcinoembrionario	CLA	claritromicina	EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico
ACG	Colegio Americano de Gastroenterología	CLDN	claudina	EGGIM	estadiaje endoscópico de metaplasia intestinal gástrica
ACLF	falla hepática aguda sobre crónica	CMS	centros de servicios de Medicare y Medicaid	EII	enfermedad inflamatoria intestinal
AFP	α -fetoproteína	COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	ENSANut	Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición
AFP-L3	α -fetoproteína reactiva con la aglutinina de <i>Lens culinaris</i>	COMPASS	<i>Comprehensive Molecular Characterization of Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma for Better Treatment Selection</i>	EPPOS	<i>Evidence, Precision, Personalized, Objective, Subjective medicine</i>
AH2	antagonista de los receptores 2 de histamina	CPRM	colangiopancreatografía por resonancia magnética	ERBB2	receptor tirosina-proteína cinasa erbB-2
AINE	antiinflamatorio no esteroideo	CPS	puntaje combinado positivo	ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
ALCA	antilaminorribiosido	CRC	carcinoma colorrectal	ERNE	enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva
ALTalanina	aminotransferasa	CRF	factor liberador de corticotropina	EV	vesícula extracelular
AMCA	antimaniósido	CRF	factor liberador de corticotropina	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
AMRI	resonancia magnética contrastada con gadoxetato acortada en fase hepatobiliar	CSPH	hipertensión portal clínicamente significativa	FGFR	receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
AMX	amoxicilina	ctADN	ADN tumoral circulante	FIG-4	índice de fibrosis 4
ANA	anticuerpo antinuclear	CTC	célula tumoral circulante (cap. 13)	FIT	prueba de inmunoquímica fecal
ANCA	anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo	CTC	colonografía por tomografía computarizada (cap. 11)	FLOT	5-fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino y docetaxel
Anti-A4-FLA2	anticuerpo antiflagelina A4	CTLA-4	proteína 4 citotóxica asociada a linfocitos T	FODMAP	oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables
ARNi	ARN de interferencia	CTNNB1	gen de la b-catenina	FOLFOX6	5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino
ASCA	anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CU	colitis ulcerativa	GAD	decarboxilasa del ácido glutámico
ASO	oligonucleótido antisentido	CUCI	colitis ulcerosa crónica idiopática	GCAM	gastritis crónica atrófica metaplásica
AST	aspartato aminotransferasa	D-HP	dispepsia asociada a <i>Helicobacter pylori</i>	GEP	gastroenteropancreático
ATC	antidepresivo tricíclico	D-Pi	dispepsia postinfecciosa	gFOBT	prueba de Guayaco de búsqueda de sangre oculta en heces
AUC	área bajo la curva	DAF	disinergia abdominofrénica	GI	gastrointestinal
AUROC	área bajo la curva ROC	DCP	des-g-carboxiprotrombina	GLP-1	<i>glucagon-like peptide 1</i>
BAAF	biopsia por aspiración con aguja fina	DES	disección endoscópica de la submucosa	GNAS	subunidad a de proteína mosaico G
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>	DF	dispepsia funcional	GPVH	gradiente de presión venosa hepática
BER	reparación por escisión de bases	DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	Hb	hemoglobina
BH	biometría hemática	dMMR	deficiencia de la reparación de errores de emparejamiento	HbA1c	hemoglobina glucosilada
BRA	biorretroalimentación	DNI	dispepsia no investigada	HBP	hepatobiliar
BTC	cáncer de vías biliares	DPC4	deleción en cáncer pancreático 4		
CAIPaDi	Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes				
CAPOX	capecitabina y oxaliplatino				
CCR	cáncer colorrectal				
CDKN2A	<i>cyclin dependent kinase inhibitor 2A</i>				

HE	encefalopatía hepática	MUTYH	adenina ADN glicosidasa	SG	supervivencia global
HER2	receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	NAFLD	enfermedad de hígado graso no alcohólico	SGNC	sensibilidad al gluten no celíaca
HGD	displasia de alto grado	NCA	neoplasia colorrectal avanzada	SIBO	sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado
HP	<i>Helicobacter pylori</i>	NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	SIGAME	Síntomas Gastrointestinales en México
HV	hipersensibilidad visceral	NEM 1	neoplasia endocrina múltiple tipo 1	SII	síndrome de intestino irritable
IA	inteligencia artificial	NGS	secuenciación de siguiente generación	SII-D	síndrome de intestino irritable con diarrea
IBP	inhibidor de bomba de protones	NNT	número necesario a tratar	SII-E	síndrome de intestino irritable con estreñimiento
IBS	síndrome de intestino irritable	NTHL1	ADN glicosidasa bifuncional	SII-M	síndrome de intestino irritable mixto
IC	intervalo de confianza	OLGA	<i>Operative Link on Gastritis Assessment</i>	SII-Pi	síndrome de intestino irritable postinfeccioso
ICPerMed	Consortio Internacional para la Medicina Personalizada	OLGIM	<i>Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment</i>	SLP	supervivencia libre de progresión
IF	incontinencia fecal	OPZ	omeprazol	SLR	supervivencia libre de recurrencia
IgA	inmunoglobulina A	p-ANCA	anticuerpo antineutrófilo con patrón perinuclear	SMAD4	<i>mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
IHQ	inmunohistoquímica	P-CAB	bloqueador competitivo de potasio	SMP	síndrome de malestar posprandial
IIM-pH	impedancia intraluminal multicanal combinada con pH-metría	p-CAB	bloqueante de ácido competitivo con potasio	SNE	sistema nervioso entérico
IL	interleucina	PanIN	neoplasia intraepitelial pancreática	SREBP-1c	<i>sterol regulatory element-binding protein 1</i>
IMC	índice de masa corporal	PanNET	tumor neuroendocrino pancreático	STRIDE	durvalumab + tremelimumab
IPMN	neoplasia mucinosa papilar intraductal	PAS	probabilidad de asociación con el ácido	SVM	<i>support vector machines</i>
IS	índice de síntomas	PCAB	bloqueante de ácido potasio competitivo	SVR	respuesta virológica sostenida
ISH	In situ hybridization	PCMD	perfil clínico multidimensional	SWE	elastografía por onda de cizallamiento
ISRN	inhibidor de recaptura de norepinefrina y serotonina	PCR	proteína C reactiva	T-DXd	trastuzumab deruxetecán
ISRS	inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina	PD-1	molécula de muerte programada 1	TC	tomografía computarizada
KNN	<i>k-nearest neighbors</i>	PD-L1	ligando de molécula de muerte programada 1	TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>	PEG	polietilenglicol	TDDA	terapia dual a dosis alta
KYT	<i>Know Your Tumor</i>	PF	pirosis funcional	TEA	tiempo de exposición al ácido
LEV	levofloxacino	PI	postinfección	TFD	trastorno funcional digestivo
LGD	displasia de bajo grado	pKa	constante de disociación ácida iupac	TICI	trastorno de la interacción cerebro-intestino
LQP	lesión quística de páncreas	pMMR	preservación del sistema de reparación de errores de emparejamiento de bases	TIIC	trastorno de la interacción intestino-cerebro
MAAB	malabsorción de ácidos biliares	PMN	polimorf nucleares	TLR	<i>Toll like receptors</i>
MALT	linfoma gástrico de bajo grado	POICI	pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática	TMB	carga mutacional tumoral
MAPK	proteínas cinasas activadas por mitógenos	POLE	ADN polimerasa épsilon	TMB-H	carga mutacional tumoral alta
MAR	manometría anorrectal	PPARg	receptor g activado por proliferador de peroxisomas	TNF	factor de necrosis tumoral
DPP	esteatosis hepática metabólica	PRRT	terapia con radionúclidos para receptores de péptidos	TP53	gen de la proteína tumoral p53
MBE	medicina basada en la evidencia	QoL	calidad de vida	TPMT	tiopurina metiltransferasa
mCCR	cáncer de colon y recto metastásico	RC	respuesta completa	TRO	tasa de respuesta objetiva
MEN1	gen de la menina 1	RCC	respuesta clínica completa	TVN	tasas de verdaderos negativos
MET	metronidazol	RF	<i>random forests</i>	TVP	tasa de verdaderos positivos
MGH	mutación genética hereditaria	RM	resonancia magnética	UGE	unión gastroesofágica
MI	metaplasia intestinal	ROC	curva de características operativas del receptor	US	ultrasonido
MIG	metaplasia intestinal gástrica	RPC	respuesta patológica completa	USE	ultrasonido endoscópico
MMR	mecanismo de reparación por mal apareamiento	SAGE	<i>Serial Analysis of Gene Expression</i>	VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
MP	medicina personalizada	SBS	sustitución de un solo nucleótido	VHB	virus de la hepatitis B
mSEPT9	<i>SEPT9</i> metilado	SDE	síndrome de dolor epigástrico	VHC	virus de la hepatitis C
MSI	inestabilidad microsatelital	SDO	síndrome de defecación obstructiva	VHL	Von Hippel-Lindau
MSI-H	alta inestabilidad de microsatélites	SeHCAT	selenio ácido homocólico y taurina	VP	variante patogénica
MSS	estabilidad microsatélite			VPP	valor predictivo positivo
mTOR	blanco mamífero de la rapamicina			VSG	velocidad de sedimentación globular
				wt	<i>wild type</i>
				xGB	<i>gradient boosting</i>

Índice

Prólogo	XI
Luis Federico Uscanga Domínguez	
<i>Capítulo 1</i>	
Medicina basada en la evidencia y medicina de precisión	1
Mariana Rocío Torres Calleros, Rebeca Sarahi Bosques Rangel y Francisco Bosques Padilla	
<i>Capítulo 2</i>	
Herramientas de la medicina de precisión. El ejemplo del cáncer colorrecta	5
Alejandro Zentella Dehesa y José Luis Ventura Gallegos	
<i>Capítulo 3</i>	
Inteligencia artificial y medicina de precisión: simbiosis esencia	11
Miguel A. Tanimoto	
<i>Capítulo 4</i>	
Aplicando la medicina de precisión en el mundo real	17
Enrique Soto-Pérez-de-Celis	
<i>Capítulo 5</i>	
Síndrome del intestino irritable	23
José María Remes-Troche	
<i>Capítulo 6</i>	
Distensión abdominal funcional	35
Max J. Schmulson, Sara A. Zaragoza Galicia y Ariadna Hernández Hernández	
<i>Capítulo 7</i>	
Dispepsia funcional: tratamiento de precisión	41
Octavio Gómez Escudero	
<i>Capítulo 8</i>	
Pirosis funcional	49
Miguel A. Valdovinos Díaz	
<i>Capítulo 9</i>	
Vigilancia y tratamiento del enfermo con esófago de Barrett	53
Everardo Muñoz Anaya	
<i>Capítulo 10</i>	
Gastritis crónica atrófica y metaplásica: a cada quien lo suyo	57
Daniel Ruiz Romero y Josealberto Sebastiano Arenas Martínez	

Capítulo 11	
Cáncer de colon: ¿hay algo mejor que la colonoscopia?	63
Jorge Humberto Hernández Félix, Marco Antonio Jiménez Meza, Fidel David Huitzil Meléndez y Mónica Isabel Meneses Medina	
Capítulo 12	
Lesiones quísticas de páncreas: del análisis bioquímico a la búsqueda de variantes génicas	69
Enrique Murcio Pérez	
Capítulo 13	
Carcinoma hepatocelular, ¿algo más que ultrasonido y α -fetoproteína?	73
Luis Alejandro Rosales Rentería y María Sarai González-Huezo	
Capítulo 14	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	79
Ramón I. Carmona Sánchez y Daniel I. Carmona Guerrero	
Capítulo 15	
Caso clínico: gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	87
Francisco Esquivel Ayanegui	
Capítulo 16	
Caso clínico: medicina de precisión en la esteatosis hepática metabólica.	91
Juanita Pérez-Escobar, Graciela Elía Castro-Narro y Aline Huerta	
Capítulo 17	
Caso clínico: recompensación hepática	95
Mario Orlando Santana-Montes e Ignacio García-Juárez	
Capítulo 18	
Medicina de precisión en enfermedad inflamatoria intestinal.	99
Jesús Kazuo Yamamoto Furusho	
Capítulo 19	
Medicina de precisión: fundamental para elegir el tratamiento. Adenocarcinoma de esófago y estómago	107
Héctor de la Mora Molina	
Capítulo 20	
Medicina de precisión: fundamental para elegir el tratamiento	
Adenocarcinoma de colon y recto	113
Salvador Escorza Calzada, Mónica Isabel Meneses Medina, Vanessa Rosas Camargo y Fidel David Huitzil Meléndez	
Capítulo 21	
Adenocarcinoma de páncreas y tumores neuroendocrinos	121
Vanessa Rosas Camargo, Salvador Escorza Calzada y Marco Antonio Jiménez Meza	
Capítulo 22	
Carcinoma hepatocelular. Terapias sistémicas en carcinoma hepatocelular.	127
Eric Kauffman Ortega	
Capítulo 23	
Medicina de precisión: oportunidades y retos en nuestro entorno. Medicina de precisión en países en desarrollo	133
Carlos A. Aguilar Salinas y Rita Angélica Gómez Díaz	

Prólogo

Durante años hemos aprendido que no hay enfermedades, sino enfermos. Esta noción, atribuida a Claude Bernard, hace referencia a la individualidad que todo médico debe prestar a la atención de una persona enferma y se contrapone al concepto simplista de la «talla única» que se emplea comúnmente en la elaboración de algoritmos de guías de práctica clínica, en los que se intenta homogeneizar la atención médica y en los que, no con poca frecuencia, se concluye que cada caso debe individualizarse.

En la medicina de precisión, antes llamada medicina personalizada, se reconoce la necesidad de incluir los diferentes factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad con el fin de proponer alternativas de diagnóstico, tratamiento y prevención. En ésta se registra de manera cabal la complejidad de las enfermedades crónico-degenerativas que no se deben a la interacción de un agente único con el huésped, como tradicionalmente se ha supuesto en la práctica de la medicina, sino en la que participan distintos elementos a lo largo de un proceso continuo sujeto a modificaciones.

Ofrecer a cada quien lo suyo ha sido, es y será un objetivo fundamental en la práctica de nuestra profesión, y por ello se sustituyó el término de medicina personalizada por el de medicina de precisión, que lleva implícito el concepto de la individualidad; sin embargo, éste no debe interpretarse de manera equivocada como exclusivo o único, sino como integral y acotado a las características comunes de grupos de personas que se identifican a través de sus componentes genéticos, epigenéticos y ambientales. Es, pues, un enfoque holístico aplicado al individuo.

Tres acciones fundamentan la práctica de la medicina de precisión: fenotipado, endofenotipado y genotipado. Las dos primeras corresponden a lo que normalmente hacemos –historia clínica detallada apoyada con exámenes de laboratorio, gabinete e histopatológicos–, pero la

tercera, más compleja, requiere la aplicación de técnicas sofisticadas de biología molecular, que son costosas y poco accesibles en nuestro entorno. Por tanto, falta mucho camino por recorrer antes de que podamos practicar la medicina de precisión como se supone debe hacerse. Los avances tecnológicos continuarán acercándonos al conocimiento de las alteraciones funcionales que derivan en enfermedad y, entre otras cosas, también abrirán aún más la brecha de la disparidad que prevalece en el mundo actual. Pero a pesar de esto, creo que debemos aspirar a practicarla, aunque no en la forma como se concibe actualmente, pues carecemos de la infraestructura necesaria y no tenemos la solvencia económica para realizar los sofisticados estudios de biología molecular que se requieren para ejercerla cabalmente, pero sí podemos caracterizar a nuestros enfermos realizando historias clínicas minuciosas y empleando de manera reflexiva las técnicas de diagnóstico que estén a nuestro alcance, como lo hacemos cuando caracterizamos a las personas que consultan por síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos de la interacción intestino-cerebro, enfermedad inflamatoria intestinal o cirrosis hepática, por mencionar algunas. Esto pavimentará el camino para que en el futuro podamos complementar el estudio de estos enfermos agregando sus características genómicas, los efectos que ésta produce a nivel molecular y el impacto de factores ambientales y del microbioma, para así intentar prevenir, retrasar o limitar el daño causado por enfermedades complejas que con frecuencia vemos en la práctica cotidiana.

El curso que da lugar al material impreso que ahora se presenta pretende concientizar a todos sobre la factibilidad, si bien parcial, de practicar la medicina de precisión.

No me queda más que agradecer a todos mis compañeros que con entusiasmo aceptaron participar en este ambicioso proyecto.

Luis Federico Uscanga Domínguez
Ciudad de México, julio de 2024

CAPÍTULO 1

Medicina basada en la evidencia y medicina de precisión

Mariana Rocío Torres Calleros, Rebeca Sarahi Bosques Rangel y Francisco Bosques Padilla

INTRODUCCIÓN

La medicina basada en la evidencia (MBE) y la medicina personalizada (MP) son conceptos cada vez más prominentes en la comunidad médica, ya sea en el ámbito de la investigación o en la toma de decisiones clínicas. Aunque estos conceptos pueden parecer inicialmente opuestos y difíciles de integrar debido a sus orígenes y definiciones, la evolución de la medicina moderna demanda que los médicos reconcilien y complementen su práctica integrando ambas perspectivas. En este capítulo, se revisarán las definiciones, las principales diferencias y los desafíos para su aplicación, así como las propuestas para sumar estas visiones en la práctica sanitaria.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

El término fue acuñado en la década de 1990 por un grupo liderado por el médico canadiense David Sackett, quien la define como «el uso consciente, explícito y prudente de la mejor evidencia actual en la toma de decisiones sobre el cuidado de pacientes».

La práctica de la MBE consiste en combinar las habilidades clínicas con la aplicación de la evidencia más sólida proveniente de investigaciones científicas sistemáticas. Su objetivo principal es eliminar las prácticas ineficaces y mejorar la calidad de la información utilizada para tomar decisiones clínicas.

Para garantizar la obtención de evidencia de mayor calidad, la MBE recurre a estrategias para jerarquizar la información, clasifica la calidad de la evidencia según provenga de ensayos clínicos con menor sesgo, como lo serían los ensayos controlados aleatorizados, o de estudios experimentales u observacionales –a los que se les brinda menor jerarquía– y luego la categoriza.

Así, la MBE es la aplicación del método científico en la práctica médica, teniendo como piedra angular los ensayos controlados aleatorizados y los metaanálisis.

Aunque la MBE ha demostrado beneficios para la toma de decisiones y mejores resultados para los pacientes, presenta limitaciones.

LIMITACIONES DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

La MBE se concentra en estudiar a grupos de pacientes, que proporcionan información sobre el promedio, asumiendo que todos los pacientes se benefician por igual de un tratamiento o intervención. Hay una posibilidad de sesgo al trasladar los hallazgos de estudios controlados a la práctica médica, dado que las características de la población estudiada podrían no ser exactamente las mismas que las de la población a la cual se aplican los resultados. Este factor puede influir en la efectividad de las intervenciones.

Debido a su naturaleza, el diseño de los ensayos clínicos controlados aleatorizados tiene limitaciones para la detección de las reacciones adversas asociadas a medicamentos, ya que durante el proceso de selección los criterios de exclusión descartan a pacientes con comorbilidades, en edades extremas de la vida o con mala salud. Esto hace que la MBE dé prioridad a estudios que se basan en la comprobación de la eficacia de los medicamentos, pero deja de lado su perfil de seguridad.

Las empresas farmacéuticas financian los ensayos para aprobar fármacos, lo que ocasiona que la exclusión de los valores atípicos no sea un problema significativo, pero al trasladar las implicaciones de esto a los pacientes que se salen de la norma, conlleva la exclusión de personas enfermas que merecen un tratamiento útil que mejore sus desenlaces y calidad de vida.

MEDICINA DE PRECISIÓN

Los términos medicina de precisión, medicina personalizada y medicina individualizada suelen usarse indistintamente. El concepto nace en el campo de la farmacología

y la oncología con el fin de desarrollar tratamientos dirigidos, más eficaces y menos tóxicos. Su desarrollo fue posible gracias a la implementación de las pruebas genéticas y el desarrollo de la proteómica, metabolómica y genómica, que tuvieron sus inicios con los avances posteriores al término del proyecto genoma humano.

Se define como la aplicación de tratamientos personalizados centrados en las necesidades específicas de cada paciente, adaptándose a sus características genéticas, biomarcadores, fenotípicas o psicosociales que los diferencian de otros pacientes con presentaciones clínicas similares, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos de forma individual y minimizar los efectos secundarios innecesarios para aquellos menos propensos a responder a un tratamiento particular. Este enfoque tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el entorno y el estilo de vida de cada persona, lo que permite a médicos e investigadores prever con mayor precisión las estrategias de tratamiento y prevención que serán efectivas para grupos específicos de pacientes.

Estas características convierten a la medicina de precisión en una nueva perspectiva que podría transformar el enfoque actual hacia la prevención, no limitándose únicamente al tratamiento de las enfermedades. El análisis asistido por pruebas genéticas ofrece la posibilidad de detectar mutaciones o genes relacionados con el desarrollo de enfermedades específicas, lo que permite abordarlas o incluso prevenir su aparición en etapas preclínicas. Esto conduce a una mejora en los resultados de salud de los pacientes y a una reducción de los costos en el ámbito de la salud pública.

Otra de las aplicaciones de la MP es la de mejorar la adherencia al tratamiento: al adaptar los tratamientos a las necesidades específicas de cada individuo, se aumenta la eficacia y se reducen los efectos secundarios, lo que puede motivar a los pacientes a seguir el tratamiento de manera más rigurosa.

LIMITACIONES DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

A pesar de la promesa de un tratamiento personalizado a nivel genético, la MP presenta desafíos tecnológicos, éticos, sociales y económicos. La implementación de las pruebas genéticas implica costos significativos, tanto a nivel del desarrollo de tratamientos de alto costo y la aplicación de dichas pruebas a la población como en la forma de tamizaje para determinar quién es candidato para recibirlos. Sólo entre el 13 y el 40% de los pacientes incluidos en ensayos de genotipo emparejado han mostrado alteraciones procesables, lo que puede limitar los efectos del tratamiento, por otra parte,

la ausencia de estandarización de estas pruebas dificulta determinar su utilidad.

Otro de los retos a los que se enfrenta la MP es la dificultad para eliminar el sesgo de los ensayos individuales y reclutar la cantidad suficiente de datos para garantizar la calidad de la evidencia en los resultados que reportan. Por otra parte, los biomarcadores de las pruebas genéticas tienen una precisión limitada, sobre todo en poblaciones de origen no europeo, lo que limita la aplicabilidad de los resultados de investigación en otras comunidades con menos información genética.

Los tratamientos farmacológicos dirigidos a nivel molecular se enfrentan a algunos obstáculos, ya que sólo logran inhibir parcialmente las vías de señalización y, en ocasiones, su uso en combinación con otras terapias blanco o con otros fármacos puede resultar demasiado tóxico. Asimismo, el desarrollo de resistencia por activación de vías alternas o regulación positiva provoca que, después de un tiempo de utilizarlo, el tratamiento se vuelva ineficaz, sobre todo en enfermedades complejas como diversos tipos de cáncer.

El procesamiento de gran cantidad de datos personales obtenidos de las pruebas genéticas genera la necesidad de protección de la privacidad y confidencialidad de la información de los pacientes, la cual debe ser una prioridad. Los gobiernos y las autoridades reguladoras de salud deben garantizar la seguridad de esta huella genética, y esto implica desafíos en bioética y en el marco de la política y legalidad.

Además, los elevados costos relacionados con la investigación y la comercialización de nuevos medicamentos dirigidos a nivel molecular pueden desviar recursos de la investigación de fármacos clínicamente más eficaces. Dada la falta de evidencia suficiente sobre la eficacia clínica de los tratamientos farmacológicos dirigidos, podría resultar desafiante justificar su alto costo hasta que se disponga de más estudios al respecto.

¿CÓMO RECONCILIAR ESTOS CONCEPTOS?

Como se ha mencionado, el conflicto entre la MBE y la MP puede ser trazado hasta el origen de sus conceptos y aplicaciones. Mientras que la MBE se centra en encontrar el mejor tratamiento para la mayoría de los pacientes, utilizando al «paciente promedio» como su centro, la MP busca la terapia hecha a la medida para los individuos que se salen de la norma, aquellos que expresan características específicas planteando un panorama heterogéneo dentro de una misma enfermedad.

Para intentar generar evidencia de calidad e intentar reducir el sesgo de la MBE de no tomar en cuenta la

heterogeneidad de las poblaciones, se han diseñado diversas estrategias en los diseños de los estudios, como:

- Análisis de subgrupos: la división específica de la población de estudio en subgrupos más pequeños, cada uno con características distintas. Estos subgrupos se utilizan para analizar si existen diferencias en la respuesta al tratamiento o en los resultados entre estos grupos más específicos. Permite explorar cómo variables como la edad, el sexo, la raza, la gravedad de la enfermedad u otras características pueden influir en la efectividad de un tratamiento o intervención médica.
- Ensayos N de 1: este diseño, a diferencia de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudia la respuesta individual de un paciente a un tratamiento específico. Da seguimiento detallado a un solo paciente a lo largo de las múltiples fases de tratamiento, con el objetivo de determinar la eficacia y la tolerabilidad de la intervención en escenarios en los que la variabilidad de la respuesta al tratamiento es alta y se requiere una personalización extrema de la terapia.
- Estudios en paralelo: los protocolos maestros pueden involucrar estudios intervencionistas paralelos en una sola enfermedad o múltiples enfermedades definidas por un biomarcador. Cada uno de estos es un diseño de ensayo único que puede incluir brazos independientes con intervenciones de control y pueden ser analizados individual y/o colectivamente, con flexibilidad adicional.
- Resultados reportados por los pacientes: cada campo necesita definir áreas de máxima prioridad para la investigación e identificar los criterios de valoración más relevantes para responder a las preguntas de investigación prioritarias. Más allá de los criterios de valoración clínicos y regulatorios, los resultados informados por el paciente enfocan a los ensayos clínicos a una medicina más personalizada.
- Incorporación de variables digitales: son datos generados por sensores recopilados fuera del entorno clínico en el contexto de la vida cotidiana de los pacientes, como el uso de relojes inteligentes o micrófonos. Esto podría permitir un seguimiento más realista de la experiencia del paciente en el mundo real.
- Ensayos en paraguas (*umbrella*): son diseñados para evaluar múltiples opciones terapéuticas para una misma enfermedad. Tienen la flexibilidad de poder cambiar los medicamentos durante el ensayo, a medida que se encuentran nuevos objetivos y medicamentos.

- Ensayos en cesta (*basket o bucket*): el diseño se basa en probar una terapia blanco (para una misma mutación) en diversas enfermedades. Este diseño es popular entre los estudios oncológicos, ya que permite a los pacientes con diferentes tipos de cáncer inscribirse en el mismo ensayo clínico y recibir el tratamiento en función de las características moleculares del tumor.

En el ámbito de la investigación, será fundamental dirigir recursos hacia la identificación y confirmación de los marcadores genéticos empleados en la MP. Esto debe ir acompañado del desarrollo de herramientas informáticas y técnicas estadísticas que permitan analizar de manera precisa y detallada los resultados de estas pruebas a nivel individual. Este enfoque integrado no sólo facilitará la aplicación efectiva de la MP, sino que también contribuirá al avance continuo de la comprensión científica en este campo en constante evolución.

La fusión de la MBE y la MP presenta una estrategia para mejorar la atención médica: tomar las bases de la MBE y utilizar su evidencia disponible para respaldar las decisiones médicas de tratamientos personalizados en la MP, adaptando así las terapias a los perfiles genéticos y clínicos de cada paciente de manera fundamentada y científicamente probada. La colaboración interdisciplinaria entre expertos de ambas áreas para la combinación de sus conocimientos y habilidades promoverá una integración de ambas visiones, lo que resultará en mejores resultados para todos los pacientes, dirigiendo los esfuerzos a tratar a los enfermos, y no las enfermedades.

PROPUESTAS FRENTE AL FUTURO DE LA PRÁCTICA MÉDICA

Al enfrentarnos a este nuevo panorama, es necesario reestructurar la forma en que se produce la información médica y en cómo se educa a los nuevos profesionales de la salud. Se deben incluir materias de farmacología y estadística desde etapas tempranas, para así brindarles las herramientas para interpretar y aplicar la gran cantidad de datos generados por la comunidad científica y la implementación de nuevos conceptos, como lo son las ciencias ómicas (genómica, proteómica, metabolómica, etc.) fundamentales para la MP.

Durante los próximos años, la aplicación del aprendizaje automático, las redes neuronales y la inteligencia artificial biomédica revitalizarán la investigación clínica y la educación médica desde diversos ángulos, incluido el descubrimiento de medicamentos, la optimización de registros médicos electrónicos, la mejora de los flujos de trabajo y, con el tiempo, el avance de la salud pública.

Dada la complejidad de la tarea, los médicos deben confiar en la colaboración y el aprendizaje de epidemiólogos y científicos básicos, incluidos los farmacólogos.

Por lo tanto, resulta evidente que tanto la MBE como la MP son necesarias en el campo médico, y se precisa de una colaboración entre los defensores de ambas para avanzar en la práctica médica. Resulta esencial que los partidarios de cada enfoque reconozcan las limitaciones inherentes a su propio enfoque, así como su falta de experiencia en el otro, y comprendan que se requiere una colaboración entre ambas perspectivas.

La MP se perfila como una perspectiva transformadora en el ámbito de la atención médica, ofreciendo la promesa de mejorar la calidad y la eficacia de los tratamientos para cada individuo. A medida que pasan los años y los avances en la tecnología y la medicina surgen a velocidad vertiginosa, la implementación generalizada de la MP plantea importantes interrogantes sobre su efectividad y viabilidad en el contexto de la atención médica global.

Un ejemplo de los esfuerzos internacionales para regular y brindar una pauta para el desarrollo de la MP de calidad es la formación del Consorcio Internacional para la Medicina Personalizada (ICPerMed), que agrupa a más de 30 socios internacionales, principalmente europeos, y está financiado por la Comisión Europea. Su objetivo principal consiste en promover iniciativas conjuntas en MP y fomentar la investigación. Plantea cinco perspectivas principales que centran a la MP como protagonista de una práctica médica centrada en el individuo que lleva a mejores diagnósticos, tratamientos y prevención respecto a la salud de los pacientes:

- Ciudadanos informados y empoderados: los ciudadanos tienen control sobre sus datos de salud y acceso a información médica confiable, así como a la presencia de medios de información accesibles, fiables y fáciles de entender.
- Proveedores de salud capacitados y responsables: los profesionales de la salud utilizan de manera

óptima la información médica para decisiones clínicas y han recibido formación para el manejo de estos datos sustentados en la formación de equipos multidisciplinarios.

- Sistemas de salud centrados en el paciente: se garantiza el acceso equitativo a servicios de MP y una asignación eficiente de recursos.
- Datos de salud optimizados: los datos de salud personalizados en las historias clínicas electrónicas son utilizados de forma segura y confidencial por los proveedores de salud e investigadores, para mejorar el tratamiento y la prevención de enfermedades.
- Valor económico mediante el establecimiento de la próxima generación de medicamentos: se establecen modelos de negocio sostenibles para la MP, promoviendo la creación de empleo y el desarrollo económico.

La visión del ICPerMed para 2030 se alinea con los objetivos de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, enfocada en la promoción de la salud y el bienestar para todos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chow N, Gallo L, Busse JW. Evidence-based medicine and precision medicine: Complementary approaches to clinical decision-making. *PCM* 2018;1(2):60-4.
- De Leon J. Evidence-Based medicine versus personalized medicine. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):153-64.
- Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine — personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(23):2229-34.
- Sackett DL, Rosenberg W, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
- Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat. Med.* 2023;29(1):49-58.
- Venne J, Busshoff U, Poschadel S, et al. International consortium for personalised medicine: an international survey about the future of personalised medicine. *Per Med.* 2020 Mar;17(2): 89-100.
- Vicente AM, Ballensiefen W, Jönsson JI. How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPerMed vision. *J Transl Med.* 2020;18(1).
- Vision Paper on Personalised Medicine Research & Implementation by 2030 - ICPerMed. (n.d.). Disponible en: <https://www.icpermed.eu/en/activities-vision-paper.php>

CAPÍTULO 2

Herramientas de la medicina de precisión. El ejemplo del cáncer colorrectal

Alejandro Zentella Dehesa y José Luis Ventura Gallegos

INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión, concepto desarrollado en la medicina moderna, se centra en adaptar la conducta clínica a un subgrupo de pacientes que comparten factores de riesgo y susceptibilidad a una enfermedad particular y que presentan respuestas semejantes a los tratamientos de elección¹. Se distingue de la conducta reactiva de la medicina tradicional, que se enfocaba en la enfermedad definida por signos y síntomas, y la sustituye por una perspectiva personalizada e integrativa, dirigida por las características y biomarcadores, marcadores bioquímicos, moleculares y genéticos del paciente al momento de ser diagnosticado y elegir su tratamiento². Si bien esta perspectiva no es nueva en la medicina, pues ya se encontraba esbozada en el planteamiento de la medicina interna de William Osler, al subrayar la importancia de la obtención de una historia clínica completa destacando la importancia de la individualidad del paciente. En esa perspectiva, el paciente y sus características individuales terminan dirigiendo un diagnóstico deferencial y la elección de un tratamiento cercano a la condición del paciente. Osler se ayudó de la ciencia básica del momento: la fisiología, la bacteriología y la anatomía patológica. Hoy, el desarrollo de las ciencias ómicas –metabolómica, genómica, transcriptómica y microbioma, por mencionar sólo algunas– promete aportar al clínico una base de sustento mucho más amplia en la determinación de un perfil personalizado (Fig. 1 y Tabla 1). La enorme cantidad de datos que ahora pueden generarse alrededor de un paciente y la disponibilidad de análisis computacionales ha requerido de la participación de la inteligencia artificial y del modelaje, que en un futuro nos permitirán identificar a los subgrupos de pacientes que comparten factores de riesgo y susceptibilidad, y respuesta al tratamiento³. Incluso se han planteado consorcios internacionales orientados a la colección de esta información clínica. A continuación revisaremos la

evolución de este concepto y algunas de sus aplicaciones a la gastroenterología.

BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA DE PRECISIÓN

El desarrollo del concepto de medicina personalizada fue posible gracias a la maduración de las técnicas de biología molecular y bioinformática dedicadas a la búsqueda de biomarcadores asociados al desarrollo de la enfermedad. Los primeros estudios genómicos se iniciaron en 1970, y en 1986 se aisló ADN de células de pacientes con cáncer colorrectal, que se empleó para transfectar células que, al recibir los fragmentos de ADN tumoral con el gen *K-Ras* mutado, presentaron transformación maligna.

El análisis molecular reveló que la transformación se asociaba a un alelo mutado de *K-Ras* y que presenta un cambio de G por T en el codón 12, convirtiendo el codón de glicina en codón de cisteína⁴. En la década de 1950 se definió que la poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis*) es una condición de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal si los pólipos no son eliminados quirúrgicamente⁵. En la década de 1990 quedó establecido que las mutaciones con pérdida de función de la proteína APC se asocian a la formación de adenomas y al desarrollo de cáncer colorrectal (Fig. 2)⁶.

En la misma década se identificaron mutaciones en *TP53* asociadas a cáncer colorrectal y en 2002 se identificó todo un espectro de mutaciones de *TP53* asociadas a un peor pronóstico⁷. En la siguiente década los estudios de asociación identificaron mutaciones en *PI3K* y *SMAD4*^{8,9}, completándose así un cuadro molecular asociado a la progresión del cáncer colorrectal con claros biomarcadores de progresión y riesgo. Hoy en día, el modelo molecular de progresión del adenoma (Fig. 3) –adenocarcinoma cáncer colorrectal– está firmemente establecido y sirve como guía en el diagnóstico, pronóstico y elección del tratamiento. Es por esto que las plataformas de diagnóstico molecular son ya una herramienta estándar en el campo del cáncer colorrectal¹⁰.

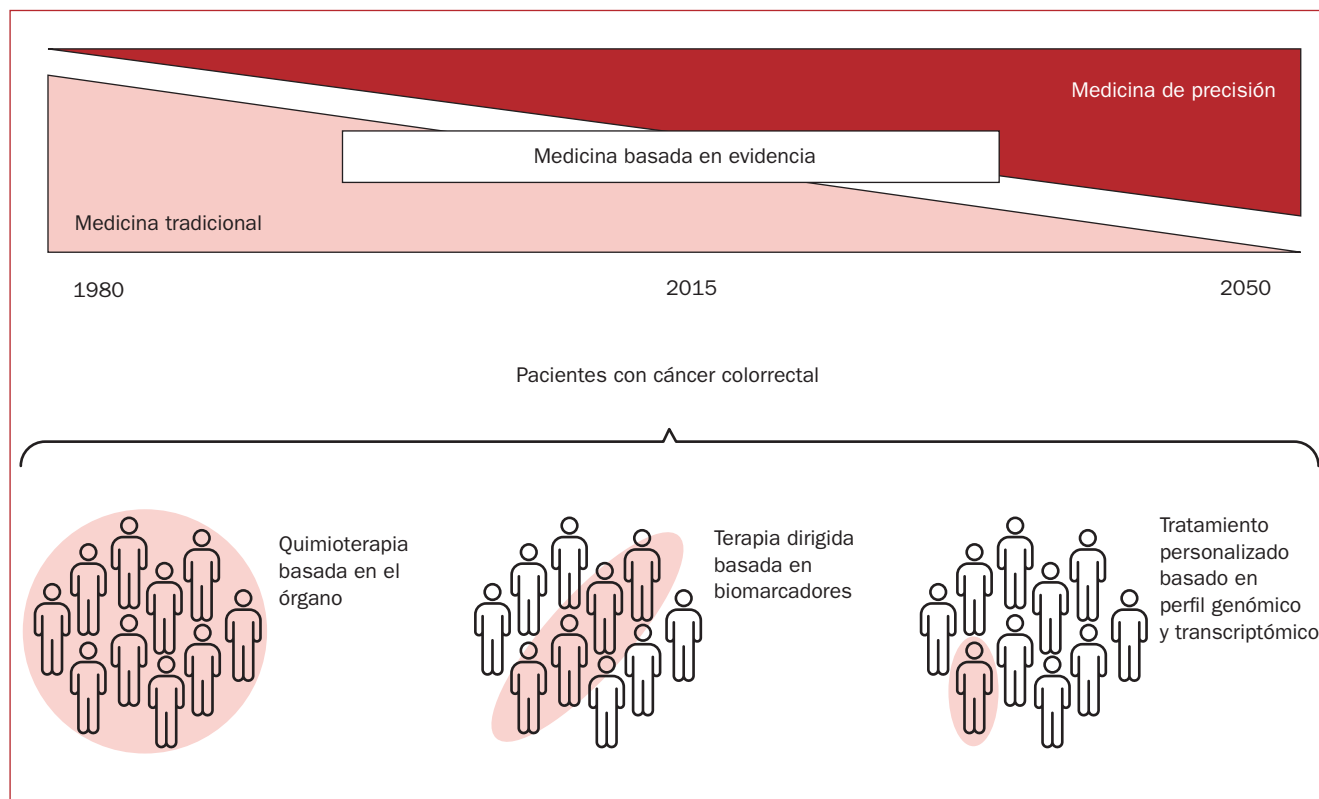


Figura 1. Evolución histórica del concepto de la medicina tradicional, enfocada a órganos y sistemas, la medicina basada en evidencia de biomarcadores y la personalización del diagnóstico y tratamiento en la medicina de precisión (adaptado de <https://foundationmedicine.com.mx/medicina-de-precision/que-es-la-medicina-de-precision.html>).

Tabla 1. Diferentes ciencias ómicas útiles en la medicina de precisión		
	Moléculas	Método
Genómica	ADN	
		Secuenciación masiva (NGS)
Transcriptómica	ARN	
Proteómica	Proteínas	
Metabolómica	Metabolitos	
		Espectrometría de masas
Glicómica	Carbohidratos	
Lipidómica	Lípidos	
Fluxómica		Modelado computacional
Epigenómica	ADN metilado	ChIP-Seq/Hi-C/ChIA-PET
Metalómica	Metaloproteínas metaloides y metales	Espectroscopia de absorción atómica Espectrometría de masas de plasma acoplado por inducción
Metagenómica	ADN/rARN	Secuenciación masiva (NGS)

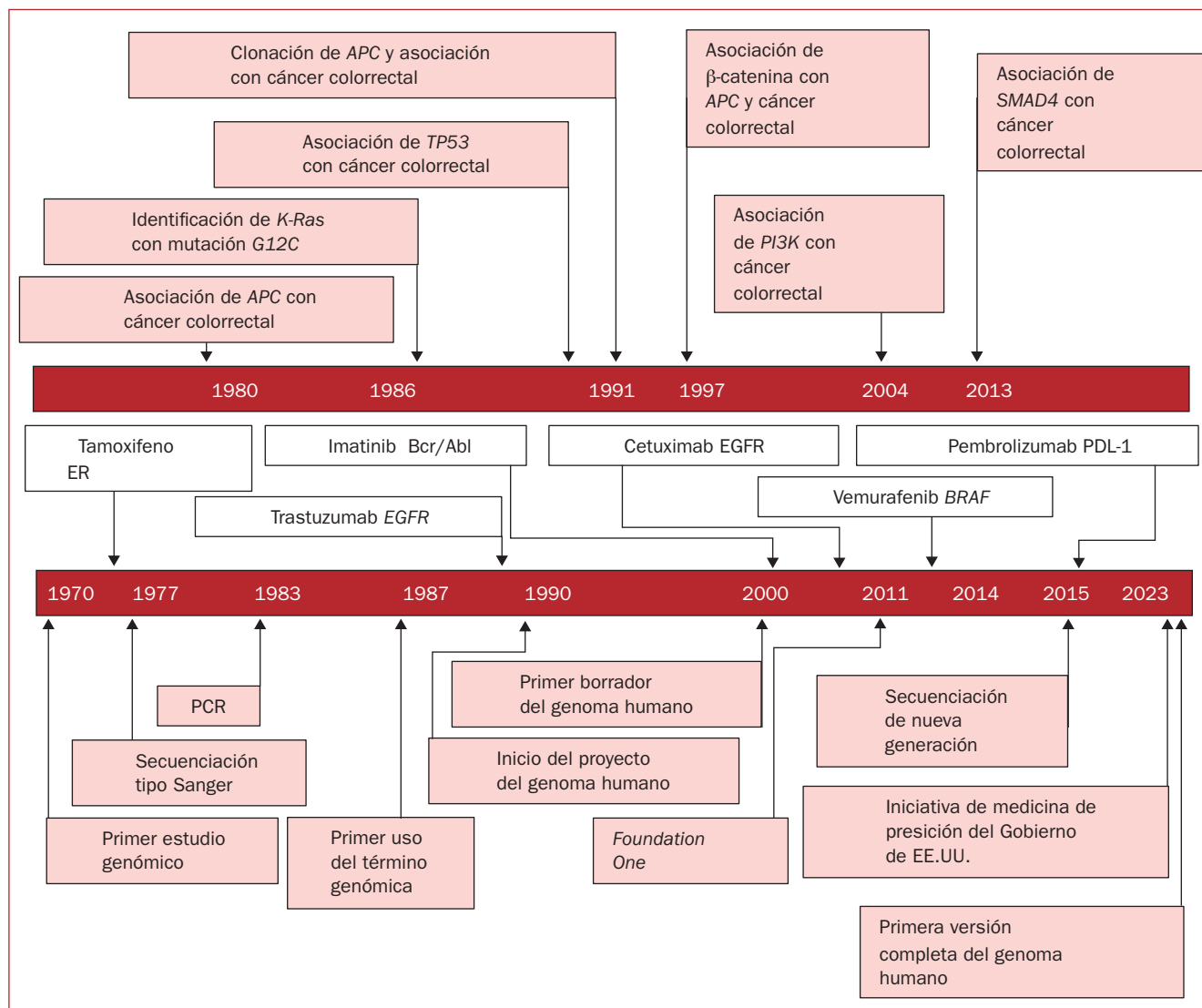


Figura 2. Línea del tiempo de descubrimientos de las asociaciones entre genes mutados y cáncer colorrectal (parte superior del esquema), avances en la biología molecular y tratamientos dirigidos de la medicina de precisión (parte intermedia), y avances en la genómica y sus aplicaciones (parte inferior del esquema).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO PERSONALIZADOS

El tratamiento clásico del cáncer colorrectal con 5-fluorouracilo fue introducido en 1990 seguido de fluoropirimidinas de administración oral como la capecitabina. Más tarde se incluyeron el inhibidor de la topoisomerasa I, irinotecan y oxaliplatino, que constituyeron la base del tratamiento clásico de quimioterapia en el cáncer colorrectal.

Durante la misma década de 1990, y junto con la aplicación de técnicas de biología molecular, transcriptómica y genómica, el panorama del cáncer colorrectal empezó a cambiar con la identificación de mutaciones como la pérdida de función de APC junto con la ganancia de función de K-Ras. De inmediato, estos se consideraron como biomarcadores

específicos del cáncer colorrectal y como mutaciones conductoras de la enfermedad, y paralelamente alentó a la búsqueda de más mutaciones. Así fue como se identificaron mutaciones TP53, PTEN o en SAMD4, que confieren un peor pronóstico y dictan un abordaje diferente al que se sigue cuando estos dos genes no están mutados.

La identificación de mutaciones accionables como la ganancia de función de cinasas EGFR, BRAF o PIK3CA condujo al desarrollo de tratamientos dirigidos. A partir de 2004 se aprobó el uso del cetuximab, anticuerpo dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), aunado a irinotecan en pacientes con formas metastásicas de cáncer colorrectal¹¹. El bevacizumab, anticuerpo dirigido contra el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, se introdujo en 2004 administrado en combinación

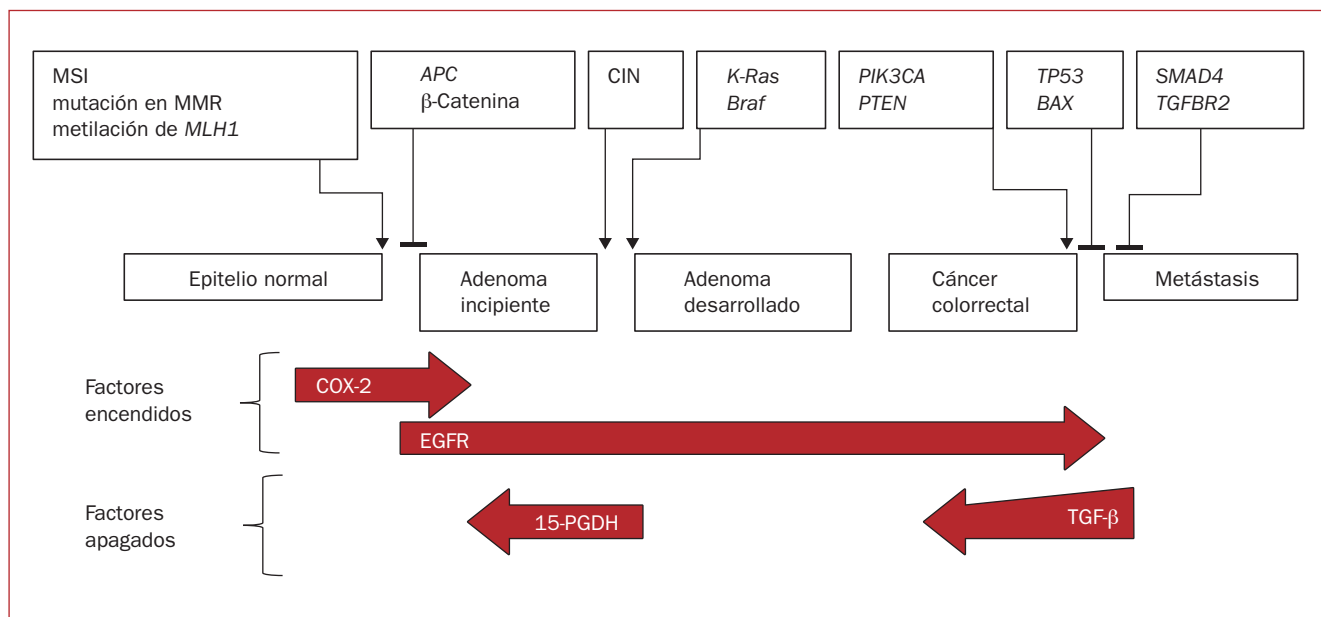


Figura 3. Modelo de la progresión molecular del cáncer colorrectal y su relación con los estadios histológicos (adaptado de Markowitz, et al.).

con irinotecan, 5-fluorouracilo y leucovorina¹². Por su parte, las mutaciones de *BRAF* llevaron a la valoración de vemurafenib (inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial), si bien en monoterapia no tuvo el efecto observado en otras neoplasias. Actualmente se emplea en combinación con inmunoterapia en enfermedad metastásica con mutación de *BRAF*¹³.

Estos ejemplos ponen de manifiesto cómo los hallazgos moleculares han servido para identificar subgrupos de pacientes con diagnósticos y pronósticos diferenciados y con terapias dirigidas.

FRONTERAS DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

A estos biomarcadores moleculares hoy se comienzan a sumar características clínicas, como género, edad de presentación, sitio anatómico del tracto colorrectal derecho o izquierdo, relación con las pruebas de detección de sangre en heces, respuesta al tratamiento, tiempo a la recurrencia y muchas más, que al ser analizadas con herramientas de inteligencia artificial prometen generar algoritmos que puedan reconocer «firmas» personalizadas más precisas y en etapas más tempranas.

Análisis genómicos globales en pacientes con cáncer colorrectal muestran tres tipos de firmas mutagénicas: 25 corresponden a sustituciones de un solo nucleótido (SBS), nueve a sustituciones de dos nucleótidos y cinco corresponden a una firma de inserciones y deleciones. Con respecto al proceso mutagénico, el cáncer colorrectal se asocia a:

- La firma asociada a la edad (firma de reloj o *clock-like*).
- La actividad de la desaminasa de citidina APOBEC.
- El dominio de exonucleasa de ADN polimerasa épsilon (POLE).
- El dominio de exonucleasa de ADN polimerasa delta.
- *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, que participan en la reparación de mutaciones generadas por mal apareamiento (MMR), cuyas mutaciones germinales se asocian al síndrome de Lynch.
- La adenina ADN glicosidasa (*MUTYH*), que participa en la reparación por escisión de bases (BER), cuyas mutaciones germinales se asocian a poliposis asociadas a *MUTYH*.
- ADN glicosidasa bifuncional (*NTHL1*), que participa en la BER cuyas mutaciones germinales se asocian a poliposis asociadas a *NTHL1*.

Estas firmas están ligadas a diferencias en la carga mutacional del tumor. Por ejemplo, mientras que las mutaciones en APOBEC se asocian a bajas cargas mutacionales por SBS, que van de 0.1 a 1 SBS por megabase, mutaciones en *NTHL1* presentan mayores tasas, que van de 0.3 a 30 SBS por megabase. Las tasas más altas se asocian a mutaciones en el dominio de exonucleasa de la POLE, que van de 10 a 300 SBS por megabase. Cabe destacar que la mutación con la firma asociada a la edad presenta la mayor dispersión en la carga mutacional, extendiéndose desde 0.03 hasta 100 SBS por megabase¹⁴. Estas observaciones han llevado a una subclasificación de la carga mutacional en el cáncer colorrectal:

- Sin hipermutación (carga mutacional de 0.3 a 10 SBS por megabase).
- Con hipermutación (carga mutacional de 10 a 100 SBS por megabase).
- Con ultrahipermutación (carga mutacional de 100 a 1,000 SBS por megabase).

La secuenciación de nueva generación también ha identificado variaciones en el número de copias asociadas a cáncer colorrectal, como es el caso de la amplificación de *c-Myc*, donde más de cuatro copias de *c-Myc* se asocian a una disminución de la sobrevida global¹⁵. Del mismo modo, el análisis transcriptómico, que en el cáncer de mama transformó el diagnóstico y el tratamiento, en el cáncer colorrectal también ha identificado la sobreexpresión de transcritos como los de calicreína, metaloproteasas e interleucinas. Las variaciones en expresión muestran una red regulatoria que afecta al catabolismo de lípidos y de colágena, y los procesos de proliferación y diferenciación¹⁶. Este tipo de información asociada a perfiles clínicos como respuestas a tratamiento pueden emplearse para pruebas como el Oncotype DX¹⁷.

Las plataformas multiómicas también ofrecen la posibilidad de establecer modelos para estratificar a los pacientes con cáncer como, por ejemplo, la relación en deficiencias en la maquinaria de reparación de ADN y la estratificación en diferencias en la sobrevida global¹⁸.

Esta abundante información ofrece una gran oportunidad para aplicar herramientas de inteligencia artificial para la creación de modelos que permitan emplear toda esta información ligada a la idiosincrasia individual de los pacientes e identificar biomarcadores que permitan los diagnósticos, pronósticos y tratamientos personalizados que busca la medicina de precisión. De particular interés son las correlaciones que se puedan establecer entre estos marcadores moleculares, genéticos y epigenéticos con criterios clínicos, pruebas de laboratorio o de histopatología que son de más fácil acceso en el entorno asistencial.

La aplicación de una estrategia personalizada ha hecho que hoy en día haya más pacientes vivos con cáncer que nunca antes y la perspectiva es que este número siga aumentando. Si bien no se vislumbra que la aplicación de las estrategias de la medicina de precisión lleve a terapias curativas, sí se espera que incrementen los periodos de sobrevida libres de recurrencia y que esto ocurra acompañado de una mejor calidad de vida. Y también se considera que se puedan desarrollar modelos, algoritmos y pruebas que

determinen el riesgo, ayudando ello al desarrollo de estrategias de prevención.

En resumen, el advenimiento de la biología molecular, la genómica y demás tecnologías ómicas ha permitido identificar un gran número de variables asociadas a diferentes formas de cáncer colorrectal. Esta información puede emplearse para proponer algoritmos y modelos generados por inteligencia artificial que revelen firmas ligadas a diagnósticos y tratamientos personalizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naithani N, Sinha S, Misra P, et al. Precision medicine: Concept and tools. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(3):249-57.
2. Sethi Y, Patel N, Kaka N, et al. Precision Medicine and the future of Cardiovascular Diseases: A Clinically Oriented Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1799.
3. Gameiro GR, Sinkunas V, Liguori GR, et al. Precision Medicine: Changing the way we think about healthcare. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e723.
4. Yuasa Y, Oto M, Sato C, et al. Colon carcinoma K-ras 2 oncogene of a familial polyposis coli patient. *Jpn J Cancer Res*. 1986;77(9):901-7.
5. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet*. 1951;3:167-76.
6. Bapat B, Odze R, Mitri A, et al. Identification of somatic APC gene mutations in periamпуляр adenomas in a patient with familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Molec Genet*. 1993;2:1957-9.
7. Hao XP, Frayling IM, Sgouros JG, et al. The spectrum of p53 mutations in colorectal adenomas differs from that in colorectal carcinomas. *Gut*. 2002;50:834-9.
8. Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-60.
9. Meng M, Zhong K, Jiang T, et al. The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 2021;140:111717.
10. Colomer R, Mondejar R, Romero-Laorden N, et al. When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer? *EClinicalMedicine*. 2020;25:100487.
11. Janani B, Vijayakumar M, Priya K, et al. EGFR-Based Targeted Therapy for Colorectal Cancer-Promises and Challenges. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4):499.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
13. Guerrero I, Albarrán V, San Román M, et al. BRAF Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer and Mechanisms of Resistance: A Review of the Literature. *Cancers*. 2023;15(21):5243-56.
14. Díaz-Gay M, Alexandrov LB. Unraveling the genomic landscape of colorectal cancer through mutational signatures. *Adv Cancer Res*. 2021;151:385-424.
15. Lee KS, Kwak Y, Nam KH, et al. c-MYC Copy-Number Gain Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139727.
16. Xu L, Wang R, Ziegelbauer J, et al. Transcriptome analysis of human colorectal cancer biopsies reveals extensive expression correlations among genes related to cell proliferation, lipid metabolism, immune response and collagen catabolism. *Oncotarget*. 2017;8(43):74703-19.
17. McVeigh TP, Kerin MJ. Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:393-400.
18. Mkrtychyan GV, Veviorskiy A, Izumchenko E, et al. High-confidence cancer patient stratification through multiomics investigation of DNA repair disorders. *Cell Death Dis*. 2022;13(11):999.

CAPÍTULO 3

Inteligencia artificial y medicina de precisión: simbiosis esencial

Miguel A. Tanimoto

¿QUÉ ES LA MEDICINA DE PRECISIÓN?

En la actualidad, el término medicina de precisión es ampliamente utilizado; sin embargo, la comprensión sobre sus implicancias aún no está masificada entre los profesionales de la salud y por tanto es poco entendido¹.

Para comprender la medicina de precisión se muestra el siguiente ejemplo: un paciente con síntomas respiratorios acude al médico por disnea y se le diagnostica asma. Por tal motivo el médico le prescribe un tratamiento. Sin embargo, dicho tratamiento no sólo no le resuelve los síntomas, sino que le produce efectos secundarios, lo cual obliga al paciente a volver al médico y a cambiar de tratamiento, con un ciclo que se repite hasta que se encuentra el fármaco más adecuado para el paciente. El problema sucede cuando la medicación prescrita no es efectiva y es necesario cambiar a otra diferente en un proceso de prueba y error. Cabe mencionar que es probable que a la gran mayoría de los pacientes les sea efectiva esa primera prescripción. Entonces, ¿qué sucede con algunos pacientes? Lo anterior nos lleva a analizar los antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y de hábitos y costumbres. Es decir, la genómica del paciente nos puede ayudar a resolver este problema. La genómica de cada individuo interviene en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, que se conoce como farmacogenómica. Así pues, la medicina personalizada es la que toma en cuenta la variabilidad genética, el entorno y el estilo de vida de cada persona para conocer cuál es el fármaco adecuado para sus padecimientos y cuál es su riesgo de desarrollar cierta enfermedad. Desafortunadamente, en la medicina actual se desarrollan tratamientos para el paciente promedio sin tomar en cuenta las diferencias específicas que existen entre individuos. Esto se denomina medicina de talla única, que consiste en utilizar un medicamento para tratar a todas las personas que tienen una determinada enfermedad.

Se debe aclarar que la medicina personalizada no consiste en desarrollar tratamientos únicos para cada persona. Por todo lo anterior, el término medicina personalizada ha entrado en desuso porque daba lugar a malinterpretaciones. Más bien consiste en tomar en cuenta los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida para grupos de individuos que comparten las mismas características. Por tal motivo, el término medicina personalizada fue reemplazado por el de medicina de precisión.

Ejemplos claros en la clínica de la medicina de precisión los vemos en la evaluación del metabolismo de las tiopurinas que usamos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Para saber cómo va a responder el paciente a este tratamiento existe la prueba de tiopurina metiltransferasa. Ésta es una proteína que descompone las tiopurinas en el organismo. Cuando existe una deficiencia de dicha proteína, no es posible descomponer estos medicamentos, lo que provoca que una dosis estándar pueda ser tóxica y generar efectos secundarios. Esto permite dar a algunos pacientes una dosis más baja o buscar tratamientos de segunda elección.

¿DÓNDE INTERVIENE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN?

La inteligencia artificial (IA) en medicina ha tenido un desarrollo dramático en los últimos 73 años (1950-2023) gracias a los avances tecnológicos de la computación y de la informática.

La idea de usar las computadoras para imitar un comportamiento inteligente fue descrita por primera vez en 1950 por el matemático Alan Turing en su libro *Computadoras e inteligencia*. Posteriormente, en 1955 John McCarthy, de la Universidad de Durtmouth (EE.UU.), reunió a un grupo de científicos para discutir y elaborar ideas sobre el tema de las «máquinas pensantes». McCarthy le dio a este nuevo campo el nombre de inteligencia

artificial. Entre 1950 y 1960 se dieron los primeros pasos en ingeniería robótica; sin embargo, en medicina la aceptación de esta importante área del conocimiento ha sido difícil y gradual.

A pesar de lo anterior, el final de esta década también fue un momento importante para la digitalización de la información médica. En 1960 se creó la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América, que se convirtió en un recurso informático que ha acelerado la investigación biomédica y también ha permitido la divulgación y crecimiento de la IA en medicina.

¿QUÉ ES LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL?

La IA está formada por una serie de algoritmos lógicos a partir de los cuales las computadoras son capaces de tomar decisiones para casos concretos a partir de normas generales².

Esta tecnología tiene aplicaciones en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con una evaluación pronóstica individualizada de los mismos².

Para comprender la IA y sus componentes se muestra el siguiente ejemplo: un conjunto de cajas contenidas de la más pequeña a la más grande. En el nivel más interno tendríamos al aprendizaje automático o *deep learning*, que es un conjunto de técnicas que van a «adaptar patrones» en función de lo que se quiere aprender para permitir construir, entrenar y usar a las llamadas redes neuronales convolucionales. Este aprendizaje se lleva a cabo almacenando miles de imágenes o datos sobre una enfermedad concreta en una base de datos. Después vienen las «redes neuronales convolucionales». En este nivel las imágenes almacenadas en la computadora sobre una enfermedad son ponderadas para analizar los puntos más significativos que identifican a una enfermedad. Este conjunto de técnicas se inspiran en el funcionamiento del sistema nervioso central y fueron concebidas ya en la década de 1950; sin embargo, hasta el día de hoy no hemos tenido la capacidad tecnológica para el procesamiento de datos que pudiera permitir su funcionamiento. Y por último tenemos al entrenamiento automático o *machine learning*, que sucede cuando se le da una imagen «desconocida» o «nueva», es decir, que no está contenida en el acervo de datos del sistema inteligente, para que la compare con su base de datos numérica que ya tiene los datos «aprendidos» o ponderados y, entonces, pueda discernir sobre algún tipo de enfermedad en milésimas de segundo. Asimismo, el sistema inteligente almacena las ponderaciones de esta nueva imagen para incrementar su acervo y «aprendizaje» de manera indefinida, lo cual depende de la capacidad de almacenaje del sistema en cuestión^{3,4}.

¿CÓMO APRENDEN A VER IMÁGENES MÉDICAS LOS SISTEMAS INTELIGENTES?

Un píxel es un punto dentro del monitor de una computadora, de tal manera que una sola letra está formada por un conjunto de píxeles o puntos, y cuantos más píxeles tiene un monitor, más nítida es una imagen.

La computadora convierte las imágenes médicas en blanco/negro o escala de grises. Cada tono de gris es un píxel representado por un punto de esta imagen. La computadora interpreta los tonos de gris o puntos como números en una matriz y, a través de un algoritmo, los simplifica o pondera hasta obtener los valores más significativos que le permitan acertar en milésimas de segundo con el diagnóstico de enfermedades específicas de imágenes médicas^{3,4}.

¿QUÉ ES UNA RED NEURONAL CONVOLUCIONAL?

Es una red informática inspirada en el sistema nervioso central. Un ejemplo del volumen de información que debe manejar un sistema inteligente es el siguiente: si tenemos una imagen médica cuyo tamaño es de 227 × 227 píxeles, para representarla es necesario multiplicar 227 × 227, cuyo resultado es 51,529, que es el número necesario de neuronas artificiales o «ponderaciones» para la búsqueda de los puntos más significativos que identifiquen una enfermedad.

Como en estas redes es necesario hacer múltiples niveles o ponderaciones, cada nivel es llamado convolución, que es la división en partes de una gran imagen hasta llegar a unos puntos o detalles mínimos que la identifican con mayor probabilidad^{3,4}.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La biopsia sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la EII; sin embargo, tiene algunas limitaciones. En primer lugar, es invasiva, y en segundo lugar, existe gran variabilidad interobservador a pesar del uso de puntajes como el de la Clínica Mayo. La endoscopia tampoco permite distinguir las sutiles diferencias de los diferentes fenotipos de la EII.

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 240 *locus* de genes que se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EII y que pueden ayudar a distinguir entre enfermedad de Crohn (EC) y

colitis ulcerativa (CU)^{5,6}. También se han desarrollado modelos de entrenamiento automático utilizando datos de la secuenciación del genoma para distinguir a los pacientes con EC de individuos sanos (con un área bajo la curva *Receiver Operating characteristic Curve* [ROC] de 0.816) sin la necesidad de histopatología⁷. Además, se han utilizado modelos de predicción metagenómicos, proteómicos y microbianos de entrenamiento automático para identificar firmas predictivas que distinguen EC y CU, lo que permite una mejor caracterización de los subtipos de EII y la estratificación del riesgo⁸⁻¹⁰. Por ejemplo, Seeley, et al.¹¹ pudieron discernir entre EC y CU con una precisión del 76.9% utilizando un modelo de aprendizaje automático de vectores entrenado por espectrometría de masas basado en histología analizando las firmas de proteínas del tejido colónico. Otro es un algoritmo de selección combinado con un programa de vectores de soporte para diferenciar a los pacientes con CU de sujetos sanos en función de la expresión de 32 genes en muestras de tejido del colon¹².

ANÁLISIS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL DE LA TEXTURA DE IMÁGENES DE ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO PARA PREDECIR DISPLASIA DE ALTO GRADO O ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS¹³

El escrutinio de los pacientes con mayor riesgo de adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) debido a antecedentes familiares y/o mutación genética hereditaria (MGH) puede ayudar a la detección de esta neoplasia y a una mejor supervivencia. La mayoría de los ACDP surgen de los conductos pancreáticos (neoplasia intraepitelial pancreática [PanIN]), y estos cambios normalmente no son detectables mediante métodos de vigilancia con imágenes estándar, como el ultrasonido endoscópico (USE) o la resonancia magnética. Las PanIN se asocian con aumento de la fibrosis, depósito de grasa y atrofia acinar (atrofia parenquimatosa centrolobulillar), que ocasionan cambios en la ecotextura observada en el USE. La doctora Diwan, et al. analizaron las características de la ecotextura observada en el USE del parénquima pancreático de pacientes con MGH tratados quirúrgicamente utilizando un sistema inteligente de aprendizaje automático para predecir la enfermedad final (displasia de bajo grado [LGD] vs. displasia de alto grado [HGD] o ACDP). Se seleccionaron 41 pacientes con MGH que tuvieron vigilancia y tratamiento quirúrgico por sospecha de neoplasias dentro de un programa de atención multidisciplinario en un centro académico. Se obtuvieron todas las imágenes de buena calidad de los procedimientos de USE dentro de los 1.5 años posteriores a la cirugía con la ubicación anatómica de la muestra de

páncreas reseca de las regiones de interés en el parénquima pancreático. Se excluyeron imágenes con artefactos, vasos, conductos principales, quistes y masas sólidas. El sistema inteligente almacenó en matrices los niveles de grises dentro de las regiones de interés. Por último, se extrajeron 81 características de las imágenes y se analizaron utilizando un clasificador XGBoost (un árbol de decisión impulsado por gradiente) para predecir la enfermedad final. Mediante validación cruzada de muestra dividida se entrenó y probó el modelo XGBoost. Se analizaron las seis características de ecotextura principales que aportaron el mayor valor predictivo al modelo con suma de rangos de Wilcoxon. En el páncreas de pacientes con MGH se observaron ACDP/HGD (46.3%) y LGD (53.7%). El modelo clasificó las imágenes como LGD versus ACDP/HGD utilizando 729 imágenes, con una sensibilidad del 63% (52-72%), una especificidad del 86% (77-92%), una precisión del 74% (66-80%) y área bajo la curva (AUC) de 0.75 (0.71, 0.78). Diwan, et al. concluyeron que las variaciones en la ecotextura de las imágenes del USE se pueden cuantificar con los modelos de IA para predecir con precisión la presencia de HGD o ACDP.

ANÁLISIS RADIÓMICO PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS¹⁴

La estratificación del riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) podría proporcionar información clínica para determinar el tipo de pruebas necesarias y la frecuencia de éstas para un escrutinio adecuado. El análisis radiómico guiado por IA se ha utilizado ampliamente en los últimos años para la estratificación del riesgo de cáncer. La radiómica es una ciencia que, de manera no invasiva, estudia características de las imágenes médicas imperceptibles al ojo humano mediante la aplicación de algoritmos automatizados, con el objetivo de asociarlas a enfermedades. Qureshi, et al. identificaron las características radiómicas guiadas por IA en tomografías de pacientes cirróticos con el objetivo de desarrollar un modelo que permitiera la predicción del desarrollo de CHC. Estos investigadores estudiaron 14 pacientes con CHC a partir de las tomografías de los dos años previos al diagnóstico de cáncer y 14 controles cirróticos que no desarrollaron CHC durante al menos dos años de seguimiento. Se compararon las características radiómicas de las exploraciones previas al diagnóstico con las obtenidas de las tomografías de control para el modelo de predicción con un algoritmo de aprendizaje automático. El clasificador *Support Vector Machine* fue entrenado para la clasificación de las imágenes

y se probó este modelo mediante validación cruzada cuádruple. Se extrajeron más de 4,500 características radiómicas predefinidas del hígado. Dichas características consistieron en diferentes tipos de mediciones cuantitativas, incluidas características morfológicas y de textura (por ejemplo, tamaño, forma, patrón, etc.) del hígado, dentro de las cuales se encontraron 512 características radiómicas predictivas para el desarrollo de CHC. La mayoría de estos predictores se basaron en la «heterogeneidad» de la textura del hígado. Con las características extraídas de las tomografías de ambos grupos se calculó la distribución de los valores significativos mediante la prueba *t* de Student. Para el modelo de predicción se seleccionaron cinco características significativas al azar, que fueron analizadas por las siguientes propiedades radiómicas: a) la energía del índice de suma inversa (es la suma de valores propios absolutos de la matriz); b) la heterogeneidad; c) la tendencia de conglomerado (es una extensión del soporte y la resistencia, pero se aplica a las tendencias, en lugar de a los altibajos; cuando las líneas de tendencia históricas se cruzan, lo llamamos «grupo de tendencias»); d) la distribución gaussiana inversa (familia de dos parámetros de distribuciones de probabilidad continuas con soporte), y e) el enfoque gaussiano izquierdo¹⁵. Se utilizó el Support Vector Machine en una validación cruzada cuádruple para la clasificación automática de los estudios de control y las tomografías computarizadas previas al diagnóstico. El rendimiento general de la predicción se estimó en términos de sensibilidad y especificidad para la clasificación del 78.5 y 86%, respectivamente. En este estudio piloto, se extrajeron las características radiómicas a partir de TC convencionales con las imágenes del prediagnóstico para predecir el desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis.

APRENDIZAJE AUTOMÁTICO Y MANOMETRÍA ANORRECTAL: DETECCIÓN AUTOMÁTICA Y DIFERENCIACIÓN DE PATRONES DE MOTILIDAD ANORRECTAL¹⁶

La manometría anorrectal (MAR) es el estándar de oro para evaluar los trastornos funcionales anorrectales. Sin embargo, una limitación importante es la poca accesibilidad a este examen y la complejidad del análisis de datos e interpretación del examen. Por tal motivo, Saraiva, et al. desarrollaron un estudio piloto con el objetivo de validar un modelo de IA que permitiera diferenciar la incontinencia fecal (IF) del síndrome de defecación obstructiva (SDO) con los datos obtenidos en la MAR. Se entrenó al sistema automatizado utilizando cuatro modelos de aprendizaje automático: *k*-vecinos más cercanos (*k*-nearest neighbors

[KNN]), máquinas de vectores de soporte (*support vector machines* [SVM]), bosques aleatorios (*random forests* [RF]) y aumento de gradiente (*gradient boosting* [xGB])¹⁷. Se analizó el rendimiento de cada modelo, utilizando el 90% de los datos para entrenamiento y el 10% de los datos para pruebas. Se incluyeron un total de 978 procedimientos de MAR (*n* = 493 – defecación obstruida; *n* = 485 IF) realizados entre enero de 2018 y septiembre de 2022. Después del ajuste adecuado, el modelo xGB presentó una precisión general ($95.3 \pm 0.9\%$) similar al modelo RF ($91.7 \pm 1.6\%$) y SVM ($92.3 \pm 1.9\%$), y superior al modelo KNN ($88.3 \pm 2.7\%$). Los modelos xGB mostraron el mayor rendimiento para diferenciar entre SDO e IF, con un área bajo la curva de 0.939. Para que en la práctica clínica cotidiana fuera eficiente el modelo de IA se ingresaron a los modelos los datos sin procesar de la MAR. Los algoritmos de aprendizaje automático probados diferenciaron con precisión entre los patrones manométricos IF y SDO, en particular el modelo xGB. El desarrollo de estas herramientas puede optimizar la interpretación de los estudios de MAR y ayudar a un manejo más adecuado de los pacientes con enfermedades anorrectales funcionales. Es necesario estudios multicéntricos prospectivos que utilicen diferentes sistemas de MAR y diferentes tipos de sondas (por ejemplo, sondas de estado sólido, además de catéteres de perfusión de agua) para una mejor validación y aplicación de la clasificación de Londres para los trastornos anorrectales.

CONCLUSIONES

La revisión realizada por Love-Koh, et al. señala que en esta década se establecerán tres áreas de la medicina de precisión en la práctica clínica: algoritmos complejos basados en IA, aplicaciones de salud digital y pruebas o biomarcadores basados en las ciencias ómicas¹⁸.

Sin duda, la evaluación de imágenes asistida por computadora tiene el potencial de mejorar la forma en que interpretamos las imágenes diagnósticas para evaluar la actividad de la enfermedad. A pesar de lo anterior, aún existen varios obstáculos para su implementación rutinaria en la práctica clínica. El análisis de grandes conjuntos de datos ha generado varias observaciones interesantes de enfermedades, pero éstas no se han traducido necesariamente en beneficios clínicamente significativos. La naturaleza transversal de los conjuntos de datos del entrenamiento automático, la falta de modelos de IA validados y la escasez de explicaciones biológicas para las asociaciones propuestas dificultan establecer la causalidad o adherirse a las recomendaciones de decisión generadas por los algoritmos de IA. Además, los conjuntos de datos de los que dependen los sistemas de aprendizaje automático

pueden estar incompletos o ser de mala calidad, lo que puede dar lugar a errores o sesgos sistemáticos¹⁹.

La naturaleza altamente sensible de los datos clínicos hace que sea logísticamente difícil compartirllos libremente entre las organizaciones, un obstáculo potencialmente superado por los registros médicos electrónicos universales. También es necesario adherirse a formatos de datos unificados, así como desarrollar instalaciones seguras de almacenamiento en la nube para extraer fácilmente grandes volúmenes de datos²⁰. Además, diversos grados de datos clínicos se encuentran en forma de notas escritas, lo que dificulta la recopilación de datos para introducirlos en modelos matemáticos de aprendizaje automático. Esto se puede superar mediante el desarrollo de *softwares* de procesamiento de lenguaje natural para extraer datos del texto que puedan dictarse a la computadora²⁰. Otros desafíos incluyen la alta dimensionalidad de los datos clínicos, el ajuste excesivo de los modelos de entrenamiento automático, los problemas de seguridad de los datos y la confiabilidad de los modelos que se generalizarán a la población objetivo¹⁹.

Superar los obstáculos para el aprendizaje automático requerirá esfuerzos de colaboración entre médicos, estadísticos y bioinformáticos para desarrollar algoritmos capaces de generar resultados clínicamente significativos. También se necesitan ensayos aleatorios prospectivos para confirmar la eficacia y la seguridad de la toma de decisiones asistida por IA antes de que realmente pueda trasladarse a la cabecera del paciente.

El reto actual para los médicos será comprender y dar el valor adecuado a las tecnologías de supercómputo y a los modelos matemáticos de la IA, de la misma manera que hoy les es familiar la bioestadística que analiza todas las investigaciones biomédicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33(1):7-16.
- Avila-Tomás JF, Mayer-Pujadas MA, Quesada-Varela VJ. La inteligencia artificial y sus aplicaciones en la medicina I: introducción, antecedentes a la IA y robótica. *Aten Primaria*. 2020;52(10):778-84.
- Mukhamediev RI, Popova Y, Kuchin Y, et al. Review of Artificial Intelligence and Machine Learning Technologies: Classification, Restrictions, Opportunities and Challenges. *Mathematics*. 2022;10:2552.
- Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017;2:e000101.
- Matalka II, Al-Omari FA, Salama RM, et al. A novel approach for quantitative assessment of mucosal damage in inflammatory bowel disease. *Diagn Pathol*. 2013;8:156.
- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387:156-67.
- Jeong CS, Kim D. Inferring Crohn's disease association from exome sequences by integrating biological knowledge. *BMC Med Genomics*. 2016;9 Suppl 1:35.
- Pasolli E, Truong DT, Malik F, et al. Machine Learning Meta-analysis of Large Metagenomic Datasets: Tools and Biological Insights. *PLoS Comput Biol*. 2016;12:e1004977.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15:382-92.
- Seeley EH, Washignton MK, Caprioli RM, et al. Proteomic patterns of colonic mucosal tissues delineate Crohn's colitis and ulcerative colitis. *Proteomics Clin Appl*. 2013;7:541-9.
- Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting ulcerative colitis from colon samples using efficient feature selection and machine learning. *Sci Rep*. 2020;10:13744.
- Abou Diwan E, Mandeleeka P, Akshintala V, et al. Artificial Intelligence-based Algorithm applied to endoscopic ultrasound texture features predicts high grade neoplasia or pancreatic duct adenocarcinoma in high-risk individuals. *DDW ePoster Library*. DIWAN E. 2023;380827:Tu1970.
- Qureshi TA, Yang J, Max Wachsman A, et al. Radiologic analysis for risk stratification of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *DDW ePoster Library*. Azab L. 2023;377696: Mo1135.
- Kolossváry M, et al. Radiomic Features Are superior to Conventional Quantitative compute tomographic Metrics to Identify Coronary Plaques with Napkin-Rign Sign. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):e006843.
- Saraiva, Villa Pouca M, Ribeiro TF, et al. Machine learning and anorectal manometry: automatic detection and differentiation of anorectal motility patterns. *DDW ePoster Library*. Saraiva M. 2023;380578:Tu1673.
- Jahandideh S, et al. Evaluation of machine learning-based models for prediction of clinical deterioration: A systematic literature review. *Int J Med Inform*. 2023;175:105084.
- Love-Koh J, Peel A, Rejon-Parrilla JC, et al. The future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(12):1439-51.
- Stafford IS, Kellermann M, Mossotto E, et al. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases. *NPJ Digit Med*. 2020;3:30.
- Mandl KD, Mandel JC, Murphy SN, et al. The SMART Platform: early experience enabling substitutable applications for electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19:597-603.

Aplicando la medicina de precisión en el mundo real

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión y los tratamientos innovadores han transformado el panorama de la atención médica, ofreciendo nuevas esperanzas para pacientes con diversas enfermedades. Sin embargo, la brecha entre los resultados obtenidos en ensayos clínicos y su aplicación en el mundo real plantea desafíos y revela diferencias significativas en los resultados.

Los ensayos clínicos, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de tratamientos específicos, suelen operar en condiciones controladas con pacientes seleccionados bajo criterios estrictos. Aunque esto facilita la interpretación de los resultados y la identificación de posibles beneficios terapéuticos, también puede limitar la generalización de los hallazgos a la población general. La aplicación de la medicina de precisión y tratamientos innovadores en el mundo real se enfrenta a una serie de desafíos adicionales, como la variabilidad en la práctica clínica, la diversidad de los pacientes y la disponibilidad de recursos. Factores como la adherencia al tratamiento, la presencia de comorbilidades y la calidad de la atención también pueden influir en los resultados observados fuera del entorno de un ensayo clínico. A pesar de estas diferencias, la implementación exitosa de la medicina de precisión en el mundo real puede tener un impacto significativo en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Identificar estrategias efectivas para abordar los desafíos de la translación de estos avances es crucial para maximizar su beneficio clínico y garantizar un acceso equitativo a estas terapias transformadoras.

En este capítulo exploraremos la aplicación en el mundo real de la medicina de precisión y tratamientos innovadores, así como los desafíos y oportunidades asociados con su implementación en diversos contextos clínicos.

MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL ONCÓLOGO GASTROINTESTINAL

La medicina de precisión está emergiendo como un enfoque prometedor en el tratamiento del cáncer del aparato digestivo, adaptando las terapias a las características moleculares y genéticas individuales de cada paciente y su tumor. Desde la identificación de biomarcadores moleculares específicos hasta la selección de terapias dirigidas y la personalización de planes de tratamiento, la medicina de precisión ha permitido una aproximación más precisa y efectiva al tratamiento del cáncer gastrointestinal, que se complementa con las evaluaciones más tradicionales que incluyen aspectos relevantes para cada individuo y del propio tumor (Fig. 1). En este contexto, examinaremos cómo los avances en la comprensión de la biología tumoral y el desarrollo de tecnologías de secuenciación genómica han transformado la práctica clínica, permitiendo una atención más personalizada y basada en la evidencia.

Medicina de precisión en cáncer gástrico

La medicina de precisión puede mejorar la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico mediante el uso de tratamientos más apropiados para la biología específica de la enfermedad de cada individuo¹.

En el pasado, el tratamiento del cáncer gástrico solía seguir un enfoque *one-size-fits-all*, en el que los pacientes recibían terapias estándar sin tener en cuenta las diferencias individuales en la biología tumoral. Sin embargo, con los avances en la medicina de precisión, ahora podemos analizar el perfil genético y molecular de los tumores gástricos de manera más exhaustiva. Esto nos permite identificar mutaciones genéticas específicas, biomarcadores moleculares y

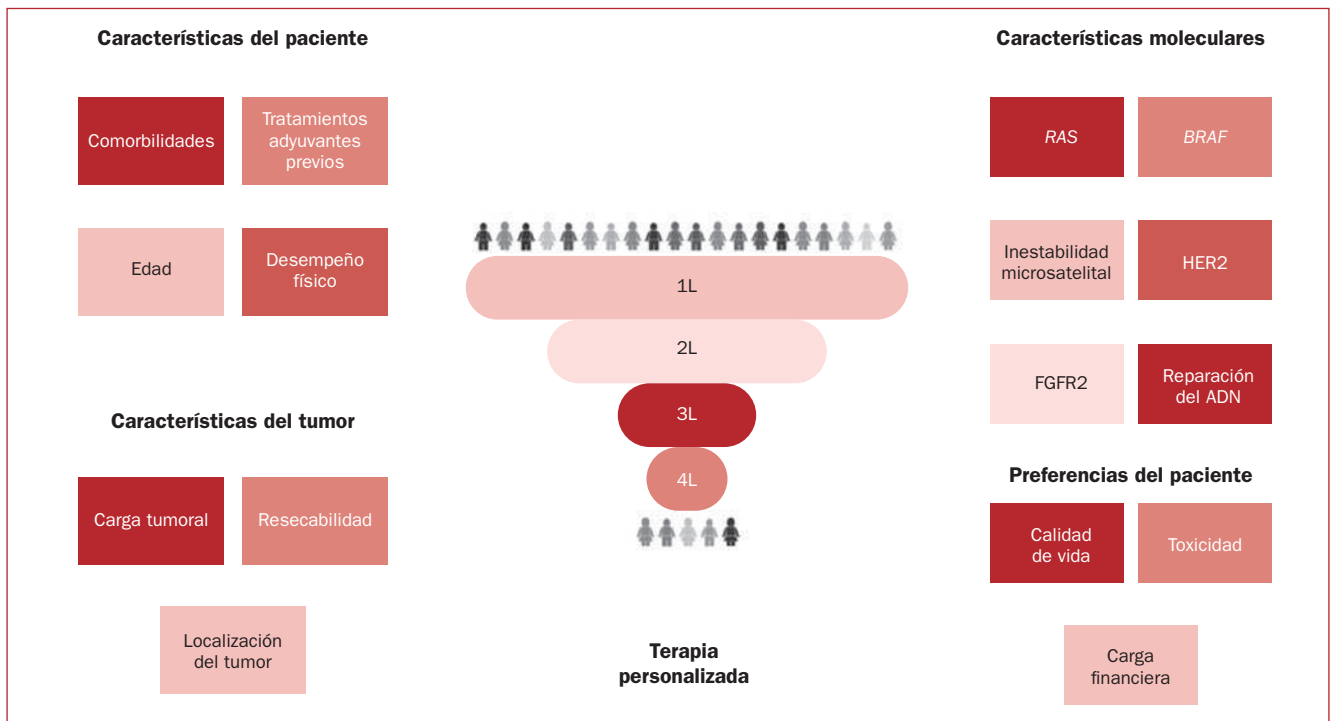


Figura 1. Componentes de la toma de decisiones en cáncer digestivo.

vías de señalización aberrantes que impulsan el crecimiento tumoral y la progresión de la enfermedad.

Al comprender mejor la biología única de cada tumor gástrico, los médicos pueden seleccionar tratamientos dirigidos específicamente a las alteraciones genéticas y moleculares presentes en el cáncer de un individuo en particular. Por ejemplo, la detección de mutaciones en el gen *HER2* puede indicar la eficacia de la terapia con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, mientras que la presencia de mutaciones en los genes de reparación del ADN puede hacer que un paciente sea un candidato ideal para la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario.

Además de seleccionar tratamientos más efectivos, la medicina de precisión también puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento y anticipar posibles resistencias. Esto permite ajustar los planes de tratamiento de manera temprana, minimizando así la exposición a terapias ineficaces y reduciendo la carga de efectos secundarios para los pacientes. En última instancia, al proporcionar tratamientos más precisos y personalizados, la medicina de precisión tiene el potencial de mejorar significativamente la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, es importante destacar que la implementación exitosa de la medicina de precisión en la práctica clínica requiere una colaboración estrecha entre

oncólogos, patólogos, genetistas y otros profesionales de la salud, así como un acceso adecuado a pruebas genómicas y tratamientos dirigidos².

En el cáncer gástrico, la estratificación molecular de los pacientes y modelos preclínicos como xenoinjertos derivados de pacientes y organoides derivados de pacientes están emergiendo como herramientas clave para la toma de decisiones terapéuticas y el desarrollo de fármacos.

La estratificación molecular de los pacientes con cáncer gástrico implica la clasificación de los tumores en subtipos basados en sus perfiles genéticos y moleculares únicos. Esta clasificación permite identificar biomarcadores específicos y determinar la susceptibilidad del tumor a diferentes terapias. Por ejemplo, la presencia de amplificación del gen *HER2* puede indicar la respuesta a terapias dirigidas como el trastuzumab, mientras que la mutación en el gen *TP53* puede estar asociada con una mayor resistencia a la quimioterapia convencional. Al estratificar a los pacientes según estos biomarcadores, los médicos pueden personalizar los tratamientos para cada individuo, optimizando así la eficacia terapéutica y reduciendo la exposición a terapias ineficaces y potencialmente tóxicas.

Además de la estratificación molecular de los pacientes, los modelos preclínicos como los xenoinjertos derivados de pacientes y los organoides derivados de pacientes están emergiendo como herramientas valiosas para

la investigación y el desarrollo de fármacos en el cáncer gástrico. Estos modelos preclínicos capturan la complejidad y heterogeneidad de los tumores humanos, proporcionando plataformas experimentales para estudiar la biología del cáncer, evaluar la eficacia de nuevos fármacos y predecir la respuesta al tratamiento en un entorno más cercano a la realidad clínica².

Los xenoinjertos derivados de pacientes implican la implantación de muestras de tejido tumoral humano en modelos animales, como ratones inmunocomprometidos. Estos modelos permiten evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión tumoral en un contexto más fisiológico, lo que facilita la traducción de los hallazgos preclínicos a la práctica clínica².

Por otro lado, los organoides derivados de pacientes son cultivos tridimensionales de células tumorales que conservan las características genéticas y moleculares del tumor original. Estos modelos preclínicos proporcionan una plataforma versátil para estudiar la biología del cáncer, realizar pruebas de fármacos y desarrollar terapias personalizadas. Además, los organoides derivados de pacientes pueden ser utilizados para estudiar la respuesta al tratamiento en tiempo real, lo que permite una toma de decisiones terapéuticas más informada y precisa³.

Medicina de precisión en cáncer colorrectal

La medicina de precisión en el tratamiento del cáncer colorrectal se centra en personalizar las terapias basándose en las características moleculares específicas de los tumores de cada paciente. Este enfoque ha ganado relevancia debido a la complejidad y heterogeneidad de los perfiles moleculares del cáncer colorrectal, que pueden influir en la resistencia a los tratamientos convencionales y dirigidos.

La implementación de un enfoque de medicina de precisión mediante la formación de *tumor boards* moleculares ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que recibieron terapias emparejadas con las características moleculares de sus tumores, demostrando la importancia de la integración de diagnóstico de precisión en el manejo de esta enfermedad⁴. La estratificación molecular ha emergido como un paso significativo en la búsqueda de enfoques terapéuticos más efectivos para el manejo clínico del cáncer colorrectal metastásico. Esta estratificación, basada en la comprensión detallada de las características genéticas y moleculares de los tumores, ha revolucionado la manera en que abordamos esta enfermedad, permitiendo una atención médica más personalizada y efectiva para los pacientes.

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico radica en su heterogeneidad biológica y en la variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los pacientes. La estratificación molecular busca abordar esta complejidad al clasificar los tumores en subtipos basados en sus perfiles genéticos únicos. Esta clasificación permite identificar biomarcadores específicos y determinar la susceptibilidad del tumor a diferentes terapias, lo que facilita la selección de tratamientos más efectivos para cada individuo.

Por ejemplo, la identificación de mutaciones en genes como el *KRAS*, *BRAF* y *PIK3CA* ha demostrado ser crucial para predecir la respuesta a terapias dirigidas, como los inhibidores de la vía del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los pacientes con tumores que presentan mutaciones activadoras en estos genes tienen menos probabilidades de responder a la terapia anti-EGFR y pueden beneficiarse más de otras opciones de tratamiento. Asimismo, los avances en el análisis multiómico de tumores han sentado las bases para terapias moleculares dirigidas y la inmunoterapia está revolucionando la práctica oncológica, con recomendaciones para la práctica clínica basadas en subtipos moleculares y terapias dirigidas como inhibidores de la señalización de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK)⁵.

La clasificación de subtipos moleculares de cáncer colorrectal puede proporcionar una base de referencia para el establecimiento de un sistema de tratamiento clínico de precisión. La personalización del tratamiento basada en el perfil molecular del tumor ha llevado a una mejor selección de terapias y ha mostrado mejoras en la supervivencia libre de progresión. Los avances en la estratificación molecular y las técnicas de diagnóstico han permitido terapias más efectivas y menos tóxicas, y la integración de la inmunoterapia y las terapias dirigidas está cambiando el panorama del tratamiento. A pesar de los desafíos, como el desarrollo exitoso de modelos de tumoroides, la medicina de precisión continúa justificando la investigación y la aplicación clínica para optimizar el manejo del cáncer colorrectal.

Medicina de precisión en tumores de vías biliares

La medicina de precisión muestra un potencial significativo para mejorar los resultados en pacientes con cáncer de vías biliares (BTC). Las terapias dirigidas basadas en perfiles genéticos y moleculares pueden superar la heterogeneidad y la resistencia a la quimioterapia, y muchos tumores de vías biliares presentan anomalías moleculares tratables. Aunque la supervivencia no siempre mejora en comparación con los tratamientos convencionales, la medicina de precisión ofrece un enfoque prometedor que podría ser más efectivo y menos tóxico.

Los BTC representan un grupo de enfermedades heterogéneas y desafiantes en el ámbito oncológico. Sin embargo, en los últimos años la identificación de anomalías moleculares específicas ha emergido como un punto crucial en el manejo de esta enfermedad. Hasta el 40% de los BTC pueden tener una anomalía molecular, por lo que se recomienda realizar análisis molecular en todos los pacientes con BTC avanzado para informar de las estrategias de tratamiento, incluido el uso de terapias dirigidas aprobadas por la *Food and Drug Administration*⁶.

La caracterización molecular implica el análisis detallado del perfil genético y molecular de cada tumor de BTC. Este enfoque permite identificar mutaciones, ampliaciones genéticas, fusiones génicas u otras anomalías que impulsan el crecimiento y la progresión del cáncer. Al entender mejor la biología molecular subyacente de cada tumor, los médicos pueden seleccionar tratamientos específicos que apunten a estas alteraciones moleculares, lo que puede conducir a una mejor respuesta terapéutica y resultados más favorables para los pacientes. El perfilado genómico integral es esencial para la medicina de precisión en BTC, revelando alteraciones genómicas objetivables, como fusiones de receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) en colangiocarcinoma intrahepático y alteraciones de receptor tirosina-proteína cinasa erbB-2 (ERBB2) en cáncer de vesícula biliar, las cuales pueden guiar las opciones de terapia dirigida⁷. Estas terapias dirigidas han demostrado cambiar el panorama terapéutico de los BTC al mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

APLICABILIDAD DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL MUNDO REAL

En el contexto de la medicina de precisión aplicada al cáncer gastrointestinal, es crucial comprender que, si bien existen numerosos tratamientos dirigidos disponibles, su aplicabilidad se limita a subgrupos específicos de pacientes. Estos subgrupos pueden representar sólo una fracción de la población afectada por las diversas enfermedades gástricas. Este enfoque personalizado se basa en la identificación de biomarcadores y alteraciones genéticas únicas en cada paciente, lo que permite la selección de terapias específicas que tienen el potencial de ser más efectivas y menos tóxicas. Sin embargo, es importante reconocer que no todos los pacientes se beneficiarán de estos tratamientos dirigidos, lo que subraya la necesidad de una evaluación exhaustiva y una comprensión profunda de la biología subyacente de cada tumor para determinar la mejor estrategia de tratamiento para cada individuo.

En el cáncer gástrico, por ejemplo, las mutaciones en genes como *HER2*, *KRAS*, *PIK3CA* y *BRAF*, así como las ampliaciones genéticas y las vías de angiogénesis, son objetivos potenciales, aunque ocurren con una frecuencia baja, presentándose en menos del 20% de los casos de cáncer gástrico⁸. Por otro lado, la eficacia de la inmunoterapia en el cáncer colorrectal se ha demostrado principalmente en pacientes con tumores con alta inestabilidad de microsátelites (MSI-H) y deficiencia en la reparación de apareamiento incorrecto de ADN (dMMR), que representan aproximadamente el 3-5% de los casos de carcinoma colorrectal (CRC) avanzado o metastásico. Por lo tanto, aunque la inmunoterapia ha mostrado ser una estrategia terapéutica valiosa en ciertos tipos de cáncer, su utilidad en el cáncer colorrectal es limitada, siendo efectiva principalmente en un pequeño porcentaje de pacientes con características moleculares específicas (MSI-H:dMMR). La mayoría de los pacientes con CRC no presentan estas características y, por lo tanto, la tasa de respuesta a la inmunoterapia es generalmente baja⁹.

CONCLUSIONES

La medicina de precisión emerge como una estrategia altamente prometedora en la gestión de los cánceres que afectan al aparato digestivo. En un segmento selecto de pacientes, esta modalidad terapéutica ha demostrado capacidad para inducir respuestas clínicas auspiciosas y mejorar desenlaces cruciales, como la supervivencia libre de progresión e incluso la supervivencia global. No obstante, es imperativo reconocer que esta aproximación sólo es aplicable a una minoría de individuos, identificados mediante perfiles genómicos específicos. La mayoría de los pacientes aún dependen de terapias convencionales, dado que la carencia de biomarcadores o blancos terapéuticos definidos limita la eficacia de la medicina de precisión en este contexto. Para propulsar una adopción más amplia y efectiva de esta modalidad de tratamiento en el abordaje de los cánceres digestivos, se hace indispensable profundizar en la comprensión de la biología tumoral y potenciar el desarrollo de tecnologías de diagnóstico más accesibles y económicas. Asimismo, la colaboración interdisciplinaria entre investigadores, profesionales clínicos, reguladores y la industria farmacéutica se erige como un pilar fundamental para agilizar el descubrimiento y la validación de nuevas terapias dirigidas. A medida que avanzamos por esta senda, vislumbramos la posibilidad de una expansión considerable en la cohorte de pacientes que se benefician de tratamientos personalizados, lo que marca un hito crucial en la lucha contra los cánceres del aparato digestivo y proyecta un futuro auspicioso en la atención oncológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang Y, Zhang L, Yang Y, et al. Progress of Gastric Cancer Surgery in the era of Precision Medicine. *Int J Biol Sci.* 2021;17:1041-9.
2. Jeon J, Cheong J. Clinical Implementation of Precision Medicine in Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2019;19:235-53.
3. Matsuoka T, Yashiro M. Precision medicine for gastrointestinal cancer: Recent progress and future perspective. *World J Gastrointest Oncol* 2019;12:1-20.
4. Louie B, Kato S, Kim K, et al. Precision medicine-based therapies in advanced colorectal cancer: The University of California San Diego Molecular Tumor Board experience. *Mol Oncol* 2022;16:2575-84.
5. Riedesser J, Ebert M, Betge J. Precision medicine for metastatic colorectal cancer in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14.
6. Scott A, Sharman R, Shroff R. Precision Medicine in Biliary Tract Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(24):2716-34.
7. Lee H, Ross J. The potential role of comprehensive genomic profiling to guide targeted therapy for patients with biliary cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:507-20.
8. Lee J, Ou S. Towards the goal of personalized medicine in gastric cancer—time to move beyond HER2 inhibition. Part II: Targeting gene mutations and gene amplifications and the angiogenesis pathway. *Discov Med.* 2013;16(86):7-14.
9. Franke A, Skelton W, Starr J, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(11):1131-41.

CAPÍTULO 5

Síndrome del intestino irritable

José María Remes-Troche

INTRODUCCIÓN

Entre los trastornos de la interacción cerebro-intestino, el más representativo es el síndrome del intestino irritable (SII), un trastorno funcional intestinal crónico y recurrente, de curso benigno, con episodios de exacerbación y remisión que afecta a la calidad de vida en grado variable, y se caracteriza principalmente por la presencia de dolor abdominal relacionado con la defecación y por alteraciones en la frecuencia y apariencia de las evacuaciones¹. Tradicionalmente se había considerado como un «trastorno funcional sintomático», por no estar asociado a alteraciones estructurales o bioquímicas; sin embargo, evidencia reciente sugiere que existen distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados que pueden explicar la sintomatología, y esto en gran parte ha servido para ser más precisos en el tratamiento de estos pacientes². Los criterios de Roma IV³, derivados de un proceso de consenso por un grupo multinacional de expertos en trastornos gastrointestinales funcionales, constituyen hoy en día el estándar para el diagnóstico del SII.

El SII afecta negativamente a la calidad de vida y la productividad laboral. Por lo tanto, el diagnóstico preciso, minimizar estudios invasivos y recomendar un tratamiento efectivo tienen un papel importante para reducir los efectos sociales y económicos. A continuación, en este capítulo destacaremos los elementos que en la actualidad permiten ejercer la medicina de precisión en el SII.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial la prevalencia del SII es variable; según el estudio epidemiológico multinacional de la Fundación Roma afecta al 4% de la población mundial⁴. La incidencia estimada es del 1.35-1.5%^{8,9}, aunque existen variaciones dependiendo del país y los criterios utilizados para definirlo^{5,6}. En México, la prevalencia del SII reportada varía entre el 4.4 y 35%⁷.

El SII es una enfermedad que se presenta en ambos sexos –aunque existe un ligero predominio en las mujeres, con una prevalencia del 67% más que en los hombres (razón de momios [RM]: 1.67; IC 95%: 1.53-1.82)– y el inicio de los síntomas usualmente ocurre en edad temprana (antes de los 50 años)⁸. Respecto a la edad, el SII está presente en todas las edades –desde niños hasta ancianos–, sin que se encuentre una diferencia en la frecuencia de los subtipos. De forma interesante, existen estudios de agregación familiar que revelan doble riesgo en pacientes con familiares de primer grado con SII¹. El nivel socioeconómico de los pacientes que sufren SII es variable; sin embargo, en la mayoría de los estudios se ha reportado que un nivel socioeconómico alto presenta mayor prevalencia, lo cual puede estar dado por un mayor nivel de estrés y fácil acceso a la atención médica.

FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD

Según los criterios de Roma IV, el SII puede clasificarse en cuatro subtipos basados en el predominio del patrón de las evacuaciones: SII con diarrea (SII-D), SII con estreñimiento (SII-E), SII mixto (SII-M) y SII no clasificable³. El motivo de esta subclasificación es mejorar la homogeneidad de los ensayos clínicos, guiar el diagnóstico y brindar una terapia eficaz, y conocer mejor los mecanismos fisiopatológicos que guían el tratamiento en la actualidad.

FISIOPATOLOGÍA

En la actualidad, quizás el conocimiento de la fisiopatología del SII sea el área en la que la medicina de precisión más ha aportado en la última década. Esto ha permitido que podamos diseñar un traje a la medida para cada paciente y que no todos los pacientes respondan de forma similar.

La fisiopatología del SII es compleja y se considera multifactorial, involucrando la alteración de neurotransmisores entéricos y la microbiota intestinal (disbiosis), disrupción

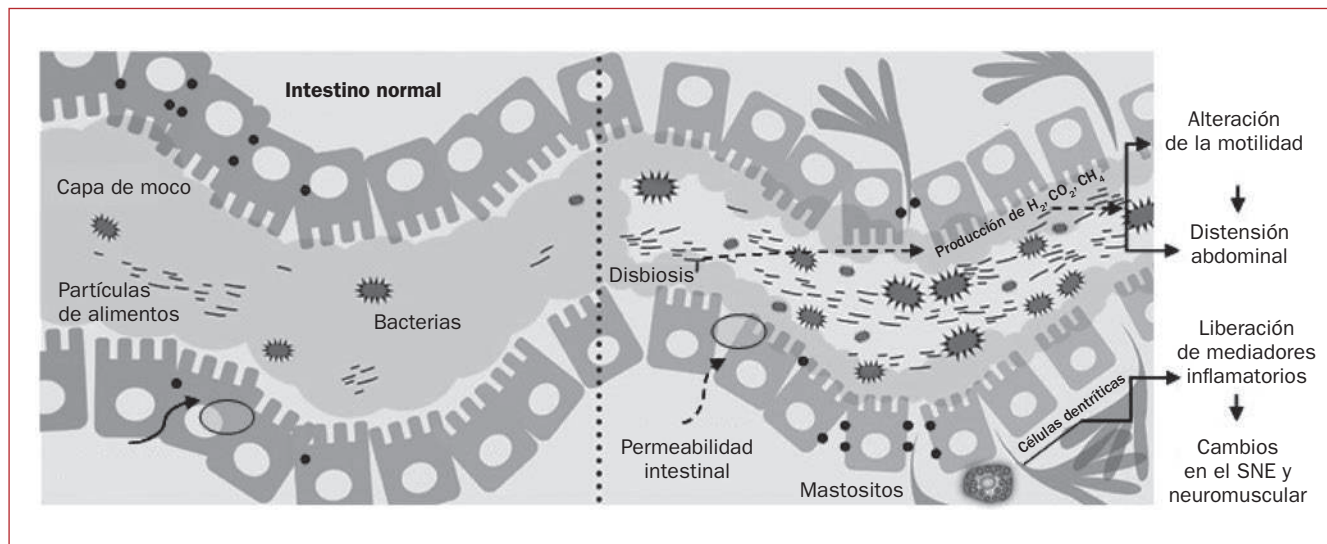


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos del SII. En sujetos sanos, las uniones estrechas evitan el paso de agentes nocivos (bacterias, químicos, medicamentos y antígenos alimentarios) del lumen gastrointestinal al espacio subepitelial. En el SII las infecciones entéricas y las alergias alimentarias producen alteración de las uniones estrechas incrementando la permeabilidad intestinal, llevando a inflamación localizada y reclutamiento de mastocitos y células dendríticas, las cuales liberan mediadores inflamatorios (histamina, tripsina, serotonina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), proteasas e interleucinas) que alteran la función neuromuscular, condicionando síntomas como dolor abdominal y alteración en la velocidad del tránsito intestinal (acelerado/retardado), produciendo de esta manera diarrea o estreñimiento. El rol de la flora intestinal es mantener el pH, nutrición de los enterocitos y un adecuado proceso digestivo. En el SII el dolor, la distensión abdominal y la alteración en la motilidad colónica pueden ser provocados por la producción excesiva de gases (H₂, CH₄, CO₂) generados por disbiosis intestinal.

neuroendocrina, hipersensibilidad visceral, alteración en la función de la barrera intestinal, trastornos en la motilidad, trastornos psicológicos⁹, así como diversos factores externos como la dieta, infecciones gastrointestinales y situaciones de estrés emocional que interactúan para generar alteraciones fisiológicas en sujetos susceptibles (Fig. 1). Dicha susceptibilidad se ha atribuido a factores intrínsecos del sujeto, como la predisposición genética, alteraciones de la sensibilidad visceral, la percepción del dolor y el eje cerebro-intestino (ECI), e intolerancias alimentarias. De todos los mecanismos fisiopatológicos descritos, la hipersensibilidad se considera como un «biomarcador» y se ha propuesto como un hallazgo característico en el SII, ya que es el mecanismo que se asocia con el dolor abdominal.

Predisposición genética

Se sabe que los factores genéticos tienen un rol importante en la presencia del SII, debido a que la enfermedad tiene mayor concordancia en gemelos monocigotos que en dicigotos¹⁰. Se han investigado una serie de vínculos genéticos en el desarrollo de este síndrome¹¹, y en base a estas investigaciones la asociación más aceptada ha sido ligada a variaciones genéticas en el transportador de serotonina, el polimorfismo en la región unida al transportador de 5-hidroxitriptamina y el miembro 15 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral α ¹².

Disbiosis

Existe múltiple evidencia de que los pacientes con SII tienen cambios significativos en su microbiota intestinal. Por ejemplo, Ringel, et al. estudiaron a 83 pacientes con SII de acuerdo con Roma III y a 24 sujetos sanos, caracterizaron la microbiota en muestras fecales frescas con técnicas moleculares y midieron el umbral sensitivo rectal con baróstato y el dolor abdominal¹³. Estos autores hallaron que el dolor abdominal se correlacionó positivamente con la diversidad, riqueza y uniformidad de la microbiota intestinal. *Bacteroidetes* y varios grupos de *Bacteroides* se correlacionaron positivamente con dolor abdominal¹³. En otros estudios se ha demostrado que las alteraciones de la microbiota se asocian con alteraciones estructurales en el sistema nervioso central y que esto puede influir en la intensidad y percepción de los síntomas.

Si bien no existe una «firma» específica, recientemente se ha demostrado que los pacientes con SII con síntomas severos se caracterizan por tener una microbiota menos abundante, con menor producción de metano y predominio del enterotipo abundante en *Bacteroides*¹⁴. Se han descrito alteraciones de la microbiota de sujetos sanos y pacientes con estreñimiento. Por ejemplo, en pacientes con estreñimiento existe una disminución de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, con incremento de microbiota patógena como *Pseudomonas aeruginosa* y *Campylobacter jejuni*¹⁵. Estas alteraciones pueden influir en la motilidad y funciones

secretoras. Khalif, et al.¹⁶ encontraron que la principal diferencia en el microbioma es la disminución de la abundancia en *Bifidobacterias*.

También existe evidencia epidemiológica, clínica y experimental para la existencia del SII posterior a infecciones (SII-postinfeccioso), ya que aproximadamente el 25% de los pacientes con SII presentan infección entérica previa al inicio de los síntomas, el cual tiende a tener predominio de diarrea¹⁷. Los pacientes con mayor riesgo de adquirir SII posterior a una infección entérica son las mujeres, aquellos con enteritis severa, pacientes que utilizaron antibióticos durante la infección y la coexistencia de comorbilidades psiquiátricas. Finalmente, desde la década de 1990 se describe que el sobrecrecimiento intestinal bacteriano (SIBO) es un mecanismo asociado al SII, en especial en los pacientes con SII-M o SII-D. La prevalencia de SIBO en pacientes con SII varía ampliamente entre los estudios, oscilando generalmente entre un 4 y 78%. Esta variabilidad se debe a diferencias en los criterios diagnósticos y las metodologías de los estudios. Las pruebas más utilizadas para establecer la relación entre SIBO y SII son la prueba del aliento con lactulosa o glucosa, y la aspiración y cultivo de fluido yeyunal¹⁸.

Inflamación de bajo grado

La mucosa intestinal en el SII tiene un incremento en la cantidad de células T, linfocitos intraepiteliales, mastocitos y células enteroendocrinas que contienen serotonina en la lámina propia, todas las cuales promueven un medio proinflamatorio a través de la producción de mediadores inflamatorios¹³. La inflamación de bajo grado, que se caracteriza por el incremento en la producción y secreción de mediadores de los mastocitos, está en yuxtaposición con los nervios entéricos, contribuyendo de esta manera a la hipersensibilidad visceral, y es evidente en varios subtipos del SII (postinfeccioso, SII-D). En los estudios se ha sugerido una asociación entre mediadores de mastocitos con el empeoramiento de los síntomas, severidad y comorbilidades psicosociales.

Hipersensibilidad visceral y alteraciones en la motilidad

Las interacciones en el ECI, que incluye tanto a las vías aferentes-ascendentes y eferentes-descendentes, así como a la corteza somatosensorial, ínsula, amígdala, giro cingulado anterior e hipocampo, se encuentran alteradas en los pacientes con SII, mostrando tanto activación como inactivación¹⁹. Las manifestaciones clínicas del SII tales como dolor, alteraciones en la motilidad intestinal y disfunción psicológica pueden ser explicadas cada una, en parte, por alteraciones en el ECI²⁰. Las alteraciones en la función sensorial como la

hipersensibilidad visceral pueden ser desencadenadas por estímulos periféricos como inflamación de bajo grado o activación inmunológica o la sensibilización central. De la misma manera se ha documentado la alteración en las funciones motoras (tránsito intestinal acelerado o retardado), aunque ninguno de estos mecanismos es patognomónico del SII.

Intolerancias alimentarias

Los alimentos son desencadenantes bien reconocidos de síntomas del SII, teniendo numerosos mecanismos para la inducción de síntomas. Los mecanismos por los cuales los alimentos pueden influir en los síntomas incluyen la fermentación de carbohidratos de cadena corta secundario a bacterias entéricas, verdadera alergia alimentaria, sensibilidad alimentaria no inmune y alteraciones en la motilidad intestinal.

Se ha descrito que los síntomas del SII empeoran en el 60% de los pacientes posterior a la ingesta de alimentos: el 28% dentro de 15 min después de comer y el 93% en las 3 h posteriores²¹. En un estudio en Suecia dirigido por Bohn se reportó que el 84% de los pacientes con SII refirieron síntomas provocados por uno o más alimentos²². Los síntomas fueron relacionados con la ingesta de alimentos ricos en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), pero también se incluyeron alimentos ricos en aminas biogénicas y liberadores de histamina.

FODMAP

Los carbohidratos de cadena corta y polioles (FODMAP) son elementos poco absorbibles y, por tanto, altamente fermentables, generando mayores cantidades de gas e incluso modificando la microbiota intestinal, lo cual se traduce en microalteraciones inflamatorias de la mucosa intestinal, originando así el cuadro clínico del paciente²³⁻²⁵. En estudios subsecuentes se ha demostrado que la reducción de carbohidratos de cadena corta y polioles en la dieta de pacientes con SII conlleva una mejoría global de los síntomas. El término FODMAP fue acuñado por un grupo de investigadores australianos que inicialmente investigaban las repercusiones de este tipo de carbohidratos en la sintomatología de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal²⁶. Reportaron que estos carbohidratos de cadena corta tenían gran capacidad osmótica al ser pobremente absorbidos a nivel intestinal, conllevando su rápida fermentación por las bacterias intestinales, provocando el incremento en la producción de gas y, a su vez, síntomas propios del SII que eran precipitados en asociación a hipersensibilidad visceral, como lo son la distensión abdominal, el dolor abdominal y la diarrea. A partir de entonces, se iniciaron múltiples

estudios en pacientes con diversos trastornos gastrointestinales funcionales y evaluando su sintomatología en relación con la presencia de este tipo de carbohidratos en la dieta²⁷.

Factores psicosociales

Los antecedentes de abuso sexual o psicológico son factores que contribuyen con el desarrollo de la enfermedad, a través de la disfunción del ECI y de la mucosa inmune, especialmente en los casos más graves y refractarios al tratamiento convencional²⁸. Estos eventos pueden llevar a cambios persistentes en el ECI, dando como resultado percepción inconsciente interoceptiva desde el tracto gastrointestinal²⁹. Un subgrupo de pacientes con SII han presentado hipersensibilidad a la distensión con el balón rectal e incremento en la activación de regiones cerebrales asociado a excitación sexual y modulación endógena del dolor, induciendo un incremento de la actividad motora y secreción de factor liberador de corticotropina (CRF)³⁰. En otro subgrupo la hipervigilancia y catastrofismo son características importantes que conducen a la amplificación de los síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales³¹.

En consecuencia, estímulos periféricos repetitivos podrían activar hormonas de estrés que pueden estar involucradas en la fisiopatología de sensibilización por estrés. El CRF actúa sobre sitios extrahipotalámicos en el sistema nervioso central que regulan la conducta y las respuestas autonómicas. La ansiedad y la depresión también están relacionadas con alteraciones en el eje CRF-hipotálamo. Por ejemplo, en roedores, la administración de CRF incrementa la ansiedad y estimula la motilidad, secreción e hipersensibilidad colónica³². En humanos, el CRF induce hipersensibilidad visceral y aumenta la motilidad colónica, mientras que la administración de un CRF antagonista alivia estas respuestas.

Malabsorción de sales biliares

En recientes investigaciones se ha destacado la malabsorción de sales biliares como un factor potencialmente relevante en el desarrollo y exacerbación de los síntomas del SII. Las sales biliares son compuestos solubles en grasa producidos por el hígado a partir de colesterol. Éstas juegan un papel crucial en la digestión y absorción de grasas en el intestino delgado; sin embargo, en algunas personas un porcentaje significativo de estas sales biliares no se reabsorbe correctamente en el íleon terminal y, en consecuencia, llegan al colon, donde pueden tener efectos proinflamatorios y laxantes, alterando la motilidad y la función de la barrera intestinal, lo que puede contribuir a los síntomas del SII³³. Se estima que entre el 25 y 30% de los pacientes

con SII pueden tener malabsorción de sales biliares^{34,35}. Esta condición contribuye a la enfermedad del SII a través de la alteración de los procesos digestivos y la motilidad intestinal, provocando síntomas como diarrea y dolor abdominal.

La malabsorción de sales biliares en pacientes con SII puede ser evaluada mediante la prueba de SeHCAT selenio ácido homocólico y taurina, que mide la retención de un trazador radiactivo ligado a una sal biliar^{34,35}. En estudios se ha mostrado que una retención baja de SeHCAT está asociada con una mayor prevalencia de diarrea en pacientes con SII, lo que sugiere que la malabsorción de sales biliares es una causa subyacente en un subgrupo de estos pacientes³⁵.

La terapia para la malabsorción de sales biliares generalmente implica el uso de secuestrantes de ácidos biliares como la colestiramina, los cuales pueden aliviar la diarrea al unirse a las sales biliares en el intestino grueso previniendo sus efectos laxantes.

En la tabla 1 se resumen los mecanismos fisiopatológicos más relevantes descritos en el SII, los síntomas asociados y las opciones terapéuticas según estos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SII se establece de acuerdo con criterios diagnósticos basados en los síntomas, permitiendo establecer un diagnóstico positivo en aquellos enfermos sin datos de alarma y sin factores de riesgo. Debido a que el SII es un padecimiento frecuente en la población general, su evaluación diagnóstica genera costos importantes. En algunos estudios en los que se han realizado exámenes en forma sistemática (como biometría hemática, pruebas de función tiroidea, etc.) en sujetos con criterios clínicos de SII, se ha demostrado una elevada frecuencia de resultados anormales, pero estos hallazgos no modifican el diagnóstico ni el comportamiento clínico de la enfermedad. En una revisión sistemática del tema se determinó que la evidencia existente es insuficiente para recomendar el uso rutinario de una batería de pruebas diagnósticas en pacientes que cumplen con los criterios clínicos del SII³⁶. En la atención inicial de los pacientes con criterios clínicos del SII se debe hacer una búsqueda sistemática para excluir datos de alarma. Sólo en estos casos es recomendable realizar estudios diagnósticos complementarios, y la selección de las pruebas diagnósticas debe hacerse en forma individual considerando las características clínicas del SII. Por ejemplo, en caso de estreñimiento súbito y antecedentes de cáncer de colon estaría justificado la realización de una colonoscopia, y en los casos de SII-D persistente deberá descartarse colitis microscópica o enfermedad celíaca.

Las investigaciones se han enfocado en el desarrollo de nuevos biomarcadores (mecanismos fisiológicos, genes, proteínas o metabolitos) para ayudarse en el diagnóstico. En

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos y tratamientos asociados en el SII

Mecanismo fisiopatológico	Síntomas relacionados	Tratamiento probable
Intolerancias alimentarias	<ul style="list-style-type: none"> - Distensión - Diarrea - Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta baja en FODMAP, gluten, lactosa, fructosa, alérgenos - Enzimas (α-galactosidasa, lactasa) - Fibra soluble - Dimeticona
Disbiosis intestinal Sobrepoblación bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea - Distensión - Dolor 	<ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos no absorbibles (rifaximina, neomicina) - Probióticos - Prebióticos - Simbióticos
Inflamación de la mucosa	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor - Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilizadores de eosinófilos, mastocitos
Alteraciones en la motilidad intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor - Diarrea - Estreñimiento - Distensión 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiespasmódicos (solos o combinados) - Loperamida - Alosetrón, ondansetrón - PEG, lactulosa - Dimeticona
Alteraciones de la secreción intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Estreñimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Secretagogos (linaclotida, lubiprostona)
Hipersensibilidad visceral	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiespasmódicos (solos o combinados) - Linaclotida - Neuromoduladores
Alteraciones centrales en el ECI	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuromodulación farmacológica (tricíclicos, inhibidores de recaptura de serotonina, etc.) - Neuromodulación no farmacológica (terapia cognitivo-conductual, meditación, acupuntura, hipnosis, realidad virtual, etc.) - Psicobióticos
Malabsorción de sales biliares	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> - Colestiramina, colestipol, colesevelam

un metaanálisis se examinaron los enfoques actualmente descritos para el diagnóstico del SII, y los biomarcadores no obtuvieron mejores resultados que los criterios basados en los síntomas³⁷. En un estudio reciente se examinó la precisión de dos biomarcadores séricos (anticuerpos a la toxina de distensión citoletal [cdTb] y anticuerpos antivinculina), distinguiendo entre SII y enfermedad inflamatoria intestinal con buena especificidad (92% para cdTb y 84% para vinculina) pero baja sensibilidad (44% para cdTb y 33% para vinculina)³⁸.

TRATAMIENTO

La heterogeneidad del SII, incluso dentro de subtipos individuales, dificulta diseñar un algoritmo adecuado para todos los pacientes. Una adecuada relación médico-paciente

es la piedra angular para el manejo inicial. Así pues, el tratamiento farmacológico actual de un paciente con SII se considera que debe ser «integral» dirigido a la mejoría global de los síntomas, calidad de vida y adecuado perfil de seguridad. El tratamiento puede basarse en el síntoma principal para el paciente (dolor abdominal y/o distensión), en el hábito intestinal predominante (diarrea y/o estreñimiento) y/o en la fisiopatología de la enfermedad (por ejemplo, comorbilidad psiquiátrica, hipersensibilidad visceral, etc.).

En general, dentro de los fármacos utilizados para el manejo tradicional con monoterapia del SII se incluyen antiespasmódicos, laxantes, antidiarreicos, analgésicos viscerales y antiflatulentos (Tabla 2). Recientemente se ha demostrado que el uso de antibióticos, probióticos y agentes que actúan sobre receptores de serotonina y canales de cloro pueden ser útiles para el manejo del SII.

Tabla 2. Intervenciones terapéuticas en el manejo del SII según el consenso mexicano para el manejo del SII

Intervención terapéutica	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Intervenciones dietéticas: – Fibra soluble – Salvado – Dieta baja en FODMAP	A B B	2 a favor 2 a favor 1 a favor
Laxantes osmóticos (SII-E): – PEG	B	1* a favor
Antiespasmódicos: – Solos – Combinaciones con dimeticona	A B	1 a favor 1 a favor
Antidiarreicos (SII-D): – Loperamida – Colestiramina – Lidamidina	B B B	2 a favor 2 a favor 2 a favor
Serotoninérgicos: – Alosetrón – Tegaserod	B B	1 a favor 1 a favor
Agonistas de la guanilatociclasa: – Linaclotida	A	1 a favor
Activadores de los canales de cloro: – Lubiprostone	B	1 a favor
Mesalazina	C	2 en contra
Psicofármacos: – ATC – Inhibidores de la recaptura de serotonina	A A	1 a favor 1 a favor
Antibióticos: – Rifaximina	A	1 a favor
Probióticos Prebióticos/Simbióticos Trasplante de materia fecal	B D D	
Acupuntura Moxibustión Homeopatía Terapia conductual Hipnoterapia	D D D C B	2 en contra 2 en contra 2 en contra 2 a favor 2 a favor

Clasificación según el sistema GRADE. Calidad de la evidencia: A, alta; B, moderada; C, baja; D, muy baja. Fuerza de la recomendación: fuerte a favor, 1; débil a favor, 2; débil en contra; 2; fuerte en contra, 1.
*Sólo mejora la frecuencia de las evacuaciones, pero no el dolor.
Adaptado de Carmona, et al.³

Modificaciones en la dieta

Muchos pacientes con SII identifican alimentos específicos que disparan sus síntomas. La fibra acelera el tránsito intestinal en sujetos sanos y en pacientes con SII. El incremento en la ingesta de fibra es un tratamiento tradicional

utilizado como de primera línea en el SII-E, pero la fibra insoluble, como el salvado, puede exacerbar el dolor o distensión abdominal. En una revisión sistemática y metaanálisis de siete estudios controlados con placebo, incluyendo un total de 499 pacientes, se mostró que la fibra soluble (cáscara de *Psyllium*) fue benéfica en el manejo del SII; sin embargo, la evidencia que sustenta esta recomendación es débil³⁹. En un metaanálisis se evaluó la utilidad de la fibra en el SII-E⁴⁰ incluyendo 17 ensayos clínicos controlados: nueve de ellos con fibra soluble (ispaghula, *Psyllium* y policarbófilo de calcio) y ocho que evaluaron fibras insolubles (de maíz y trigo). Ambos tipos de fibra mejoraron el estreñimiento, pero ninguno de los dos mejoró el dolor. En un metaanálisis más reciente se reportan resultados similares⁴¹.

Dieta libre de FODMAP

Las dietas de eliminación de carbohidratos en pacientes con SII han mostrado diferentes grados de mejoría de los síntomas en múltiples estudios desde hace varios años. La mayor evidencia reportada en la literatura médica evalúa la restricción de fructosa, sorbitol y lactosa en la dieta de pacientes con SII, así como la intolerancia y/o malabsorción de dichos alimentos. Sin embargo, estos estudios evaluaban únicamente un tipo de carbohidrato, en algunos casos hasta dos, y es en esto donde radica la relevancia de la introducción del concepto de FODMAP, ya que el objetivo central de dicha dieta es la reducción global de todo tipo de carbohidrato de cadena corta pobremente absorbible, los cuales poseen un efecto acumulativo para inducir la sintomatología, con la hipótesis de que esto conllevaría un mayor y más consistente efecto en la mejoría de los síntomas de los trastornos funcionales.

En 2006, Gibson, et al.⁴² realizaron el primer estudio que evaluó el rol de una dieta baja en FODMAP para el manejo de los síntomas de pacientes con SII. Se trató de un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron 62 pacientes con diagnóstico de SII y malabsorción a fructosa, evaluada por medición de hidrógeno en aliento, a los cuales se les administró una dieta restringida en fructanos y fructosa pura. Existió mejoría de los síntomas abdominales hasta en un 74% de los pacientes, la cual se relacionó con una alta tasa de apego a la dieta (77%), hasta 14 meses después de la intervención. Las principales limitantes del estudio fueron su diseño retrospectivo, el hecho de enfocarse a evaluar únicamente dos tipos de carbohidratos y que los pacientes fueron evaluados únicamente por vía telefónica.

Desde entonces hasta la fecha se han realizado diversos estudios clínicos, tanto controlados como no controlados, que han demostrado la efectividad de la dieta baja en FODMAP para la mejoría de la sintomatología en

pacientes con trastorno funcional digestivo (TFFD) e incluso el aumento en la calidad de vida de estos pacientes durante este tipo de dieta. En un metaanálisis en red más reciente se evaluó la eficacia de una dieta baja en FODMAP para el SII, comparándola con diversas intervenciones, incluido el consejo dietético estándar⁴³. Analizando 13 ensayos con 944 pacientes, la dieta baja en FODMAP mostró superioridad en mejorar síntomas globales y específicos del SII (dolor abdominal, distensión, hábito intestinal) en comparación con una dieta habitual y otras intervenciones. Esta dieta también fue más efectiva que las recomendaciones dietéticas de la Asociación Dietética Británica/NICE para la distensión abdominal. La mayoría de los ensayos se realizaron en atención secundaria o terciaria, sin estudiar los efectos de la reintroducción y personalización de FODMAP en los síntomas.

Algunas de las limitantes a considerar con las dietas bajas en FODMAP son la dificultad del apego, los efectos deletéreos no conocidos que pudiera tener sobre la microbiota, la carencia de estudios a largo plazo e incluso estudios que evalúen el costo-beneficio de estas dietas.

Agentes antiespasmódicos

A lo largo del tiempo se han publicado diferentes revisiones y metaanálisis tratando de establecer la utilidad de los antiespasmódicos en el SII con resultados controversiales. La explicación de esta variabilidad de resultados está relacionada con problemas en el diseño de estos estudios. Además de la diversidad de antiespasmódicos utilizados, existen problemas adicionales que dificultan llegar a conclusiones objetivas, como la heterogeneidad de los pacientes estudiados, la aplicación de diferentes criterios clínicos, dosis y duración de tratamiento, y análisis metodológicos diferentes. Sin embargo, y a pesar de estas deferencias metodológicas existentes, los antiespasmódicos representan la terapia más efectiva para el manejo del dolor en el SII.

En el metaanálisis realizado en nuestro país por Martínez-Vázquez, et al.⁴⁴, en el que se analizaron 23 estudios incluyendo pinaverio, alverina, trimebutina, hioscina, otilonio, dicitloverina, mebeverina, fenoverina, pinaverio/simeticona y alverina/simeticona, y considerando 2,585 pacientes, se demostró que los antiespasmódicos (solos o en combinación) producen una mejoría global del 55%. Para la mejoría del dolor, la RM favorece a los antiespasmódicos en comparación con el placebo (RM: 1.52; IC 95%: 1.28-1.80), así como también para la distensión abdominal (RM: 1.455; IC 95%: 1.17-1.81). El número necesario a tratar para la mejoría global de síntomas con antiespasmódicos se establece en 10. Finalmente, en este metaanálisis se concluye que los antiespasmódicos son seguros y eficaces, solos o en combinación, para el manejo del SII.

También es importante mencionar que los antiespasmódicos están disponibles en combinación con dimeticona y enzimas como la α -galactosidasa. Mientras que el objetivo primordial de los antiespasmódicos en el SII irritable es el control del dolor, la combinación de estos con otras moléculas, particularmente con la simeticona, tiene como objetivo mejorar también la distensión abdominal, un síntoma frecuente en los trastornos funcionales intestinales que ha sido reportado hasta en el 97% de los pacientes con SII en México.

En México hay disponibles tres antiespasmódicos en combinación con simeticona: bromuro de pinaverio, alverina y trimebutina (que a su vez se combina también con α -galactosidasa). La combinación más evaluada ha sido la de pinaverio con simeticona. En un ensayo clínico de 12 semanas de duración, que incluyó 285 pacientes, se mostró que el bromuro de pinaverio con simeticona fue superior al placebo para mejorar el dolor y la distensión abdominal en pacientes que reunieron criterios de Roma III para SII. También se presentó mejoría de la consistencia de las heces, particularmente en pacientes con predominio del estreñimiento y mixto⁴⁵. En un metaanálisis de antiespasmódicos se mostró que la adición de simeticona al bromuro de pinaverio fue superior que al antiespasmódico sólo para el control de la distensión abdominal⁴⁴. En el mismo metaanálisis se demostró que el número necesario a tratar con alverina simeticona para la mejoría global de los síntomas fue de 8, y de 11, para el control del dolor⁴⁴.

La α -D-galactosidasa (una enzima que descompone diferentes oligosacáridos no absorbibles) disminuye los síntomas relacionados con el gas y favorece la digestión de oligosacáridos en humanos. Esta enzima, también llamada o agalsidasa- α o melibiasa, es una enzima derivada de la fermentación selectiva del hongo *Aspergillus niger*, que hidroliza los grupos α -galactosil terminales de glicolípidos y glicoproteínas⁴⁶. De acuerdo a sus vía de administración y en dosis variables (900-1,200 GalU), en ensayos clínicos controlados se ha demostrado que la administración de la α -D-galactosidasa disminuye los síntomas digestivos después de la ingesta de alimentos abundantes en carbohidratos, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con trastornos funcionales. Por ejemplo, en un estudio doble ciego controlado con placebo, la dosis de 1,200 GalU al día disminuyó tanto la excreción de hidrógeno en el aliento como la gravedad de la flatulencia entre voluntarios sanos después de una comida de desafío que contenía una gran cantidad de sustrato fermentable de frijoles cocidos⁴⁷. En otro estudio con 125 pacientes con SII que recibieron α -D-galactosidasa (400 GalU tres veces al día [t.i.d.]) o placebo en las comidas durante 12 semanas, se demostró que la administración de la enzima mostró una tendencia hacia una disminución más prominente en los síntomas⁴⁸. Más recientemente, Tuck, et al.⁴⁹ administraron

α -D-galactosidasa en dosis de 300 o 150 GalU t.i.d. o placebo a 31 sujetos con SII que eran productores de hidrógeno en las pruebas de aliento mientras consumían una dieta alta en oligosacáridos durante tres días. La adición de alimentos con alto contenido de oligosacáridos dio como resultado un aumento significativo de los síntomas generales, con 21 pacientes que mostraron sensibilidad a estos alimentos (aumento > 10 mm para los síntomas generales). De ellos, la enzima en dosis completa redujo los síntomas generales (mediana de 24.5 [IQR: 17.5-35.8] frente a 5.5 [1.5-15.0] mm; $p = 0.006$) y la distensión abdominal (20.5 [9.5-42.0] frente a 6.5 [2.0-15.8]; $p = 0.017$).

Laxantes

A pesar de la amplia variedad de laxantes y su utilización en el SII-E, muy pocos han sido evaluados con este fin (Tabla 2). El polietilenglicol (PEG) ha sido ampliamente evaluado en el tratamiento del estreñimiento funcional en niños y adultos⁵⁰. A pesar de ser muy efectivo en el manejo del estreñimiento crónico, existe poca evidencia acerca de su empleo en el SII. En un estudio en adolescentes con SII, el PEG demostró aumentar el número de evacuaciones por semana sin mostrar efecto sobre el dolor abdominal⁵¹. El número de pacientes tratados en este estudio fue pequeño y el objetivo primario no fue evaluar el efecto del PEG, sino el del tegaserod.

Antidiarreicos

En los sujetos que padecen SII-D, en donde las evacuaciones son frecuentes, muy flojas e incluso líquidas, es indispensable usar medicamentos con el fin de disminuir el tránsito intestinal. Como muchos otros medicamentos, los agentes antidiarreicos están disponibles en el mercado desde hace muchos años y se pueden adquirir con facilidad sin necesidad de receta (el uso racional de estos agentes es el de retardar el tránsito intestinal); sin embargo, en la literatura médica muy pocos productos han sido evaluados con el rigor científico necesario excepto la loperamida.

La loperamida ha mostrado reducción de la diarrea en el SII sin efecto sobre el dolor abdominal. Se han publicado algunos ensayos clínicos con pocos pacientes, doble ciego y controlados con placebo, en los que se ha evaluado la eficacia de loperamida en pacientes con SII-D. En ninguno de los ensayos se definen los criterios diagnósticos del SII, pero excluyen enfermedades gastrointestinales orgánicas. Comparada con placebo, la loperamida se asoció con un adecuado alivio del dolor abdominal (RR: 0.41; IC 95%: 0.2-0.84), mejoría en la consistencia de las heces (RR: 0.06;

IC 95%: 0.01-0.43) y mejoría global de los síntomas (RR: 0.73; IC 95%: 0.29-1.86). No hubo mejoría en los síntomas de urgencia y no se obtuvo información acerca del impacto en la calidad de vida o en eventos adversos. Por lo tanto, la evidencia clínica con loperamida es muy baja^{52,53}.

La colestiramina es un agente secuestrador de las sales biliares que se une a los ácidos biliares impidiendo su reabsorción. Algunos pacientes con SII-D pueden perder sales biliares, y ésta sería la razón del uso de la colestiramina; sin embargo, no hay estudios aleatorizados con este medicamento y las revisiones actuales no le otorgan un papel predominante en el manejo del SII⁵⁴.

Serotoninérgicos

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un neurotransmisor importante para el funcionamiento del tubo digestivo. Existen varios medicamentos que interactúan con los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT), de entre los cuales tres tienen relevancia clínica para el tratamiento del SII: el alosetrón, el ondansetrón y el tegaserod. El alosetrón no está disponible en México y sólo está indicado para el SII-D. La eficacia del tegaserod ha sido demostrada en varios ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, en los que mostró ser superior a placebo en la mejoría global de los síntomas del SII, así como en la mejoría específica del dolor o malestar abdominal, número y consistencia de las evacuaciones^{55,56}. A principios de 2007 tegaserod fue retirado del mercado estadounidense debido a un aparente aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares comparados con placebo (su uso en México se mantiene, con una restricción para su uso en pacientes masculinos mayores de 55 años y con antecedentes cardiovasculares), pero en 2019 la *Food and Drug Administration* (FDA) levantó la restricción para su uso en EE.UU. El uso de ondansetrón, un antagonista de los receptores 5-HT₃, para el tratamiento del SII-D se basa en su capacidad para enlentecer el tránsito intestinal y reducir la urgencia y la frecuencia de las deposiciones. La evidencia sobre su eficacia proviene de varios estudios y ensayos clínicos en los que se ha evaluado su impacto en los síntomas del SII-D. Uno de los estudios más significativos en este ámbito es el realizado por Garsed, et al.⁵⁷, en el que se examinó el efecto del ondansetrón en pacientes con SII-D. Los resultados mostraron una mejora significativa en el control de los síntomas, incluyendo la consistencia de las heces, la urgencia fecal y la frecuencia de las evacuaciones en comparación con el placebo. El rango de dosis utilizado fue flexible, comenzando con 4 mg de ondansetrón al día, con la posibilidad de ajustar la dosis hasta un máximo de 8 mg tres veces al día dependiendo de la respuesta del paciente y la tolerabilidad.

Neuromodulación farmacológica

Cuando existen fallas al tratamiento con terapias farmacológicas convencionales, y si el síntoma predominante es dolor abdominal severo, debe considerarse el uso de neuromoduladores como analgésicos viscerales, como los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la recaptura de serotonina, entre otros. La razón del uso de neuromoduladores en el SII es que estos medicamentos pueden alterar la percepción visceral del dolor por una modulación central de las vías viscerales aferentes, además de que pueden tratar la comorbilidad psicológica y modificar el tránsito intestinal⁵⁸. La eficacia de los ATC en el tratamiento del SII se ha revisado en varios metaanálisis de estudios aleatorizados controlados^{43,59}. Los datos recolectados demuestran que los ATC inducen una respuesta significativamente clínica en la reducción del dolor abdominal. El riesgo relativo acumulado para la mejoría clínica utilizando ATC se estima que es de 1.93 (IC 95%: 1.44-2.6), con un cambio porcentual promedio en la mejoría sintomática del 44.1% (IC 95%: 35-52%) comparado con placebo. Aún más, se estima que el número necesario a tratar para prevenir los síntomas persistentes de SII es de 4 (IC 95%: 3-8). Recientemente, Ford, et al.⁶⁰ han reportado el ensayo clínico más importante realizado con respecto al uso de amitriptilina en el manejo del SII. En el estudio ATLANTIS se evaluó la eficacia de la amitriptilina a baja dosis, titulada hasta 30 mg diarios, como tratamiento de segunda línea para el SII en atención primaria. Se incluyó a 463 participantes, mostrando una mejora significativa en la puntuación del sistema de severidad del SII en el grupo de amitriptilina comparado con el de placebo a los seis meses. El tratamiento fue bien tolerado. La mejora en la puntuación del sistema de severidad del SII en el grupo tratado con amitriptilina fue estadísticamente significativa comparada con el de placebo, con una diferencia de -27.0 en la puntuación, un intervalo de confianza del 95% de -46.9 a -7.10 y un valor de p de 0.0079.

Además de la amitriptilina y el escitalopram, otros neuromoduladores como buspirona, duloxetina, trazodona, mirtazapina, venlafaxina, desvenlafaxina, pregabalina y desipramina han mostrado eficacia en el manejo de los síntomas del SII, incluyendo la distensión y el dolor abdominal⁵⁸.

Antibióticos y probióticos

Debido a que existe evidencia de que el sobrecrecimiento bacteriano puede jugar un papel importante en el SII en al menos un subgrupo de pacientes⁶¹, investigaciones recientes han evaluado la efectividad y la seguridad de la rifaximina en el tratamiento del SII. La rifaximina

ha sido bien estudiada en el SII, especialmente en los ensayos clínicos de fase III TARGET. TARGET 1 y TARGET 2 mostraron que, en pacientes con SII sin estreñimiento, el tratamiento con rifaximina durante dos semanas se asoció con un alivio significativo de los síntomas del SII, como distensión y dolor abdominal, urgencia, tenesmo y mejoría en la consistencia de las heces⁶²⁻⁶⁴. En un metaanálisis de cinco ensayos aleatorios controlados con placebo (n = 1,803 sujetos con SII/SII-D), que incluyó datos de TARGET 1 y TARGET 2, se informó que el 42.2% de los pacientes tratados con rifaximina frente al 32.4% de los que recibieron placebo lograron una mejora global de los síntomas del SII (RM: 1.57; número necesario a tratar: 1-10). Evidencia más reciente muestra que existe evidencia de la eficacia de los retratamientos con rifaximina (estudio TARGET 3), que demostró que repetir el tratamiento con rifaximina era eficaz y bien tolerado en pacientes con síntomas recurrentes de SII⁶³.

Existen diversos ensayos clínicos acerca de la efectividad de los probióticos en el SII; sin embargo, los resultados frecuentemente son contradictorios, algunos de ellos mostrando efectos benéficos^{65,66} y otros han mostrado falla en demostrar que son superiores al placebo^{67,68}. En el metaanálisis más reciente de 2023⁶⁹, se identificaron 82 ensayos elegibles con un total de 10,332 pacientes. Sólo 24 ensayos tenían un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios. Para los síntomas globales, hubo una certeza moderada en la evidencia de un beneficio de las cepas de *Escherichia*, una certeza baja para las cepas de *Lactobacillus* y *Lactobacillus plantarum* 299V, y una certeza muy baja para probióticos combinados, *LacClean Gold S*, *Duolac 7s* y cepas de *Bacillus*. Para el dolor abdominal, hubo una certeza baja en la evidencia de un beneficio de *Saccharomyces cerevisiae* I-3856 y cepas de *Bifidobacterium*, y una certeza muy baja para probióticos combinados, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* y cepas de *Bacillus*. Para la distensión abdominal hubo una certeza muy baja en la evidencia de un beneficio de probióticos combinados y cepas de *Bacillus*. El riesgo relativo de experimentar cualquier evento adverso, en 55 ensayos, incluyendo más de 7,000 pacientes, no fue significativamente mayor con probióticos. El trabajo concluye que algunas combinaciones de probióticos o cepas pueden ser beneficiosas en síndrome de intestino irritable (IBS); sin embargo, la certeza en la evidencia de eficacia fue de baja a muy baja en casi todos los análisis.

Secretagogos intestinales

La lubiprostona y la linaclotida son fármacos nuevos que actúan en los enterocitos incrementando la secreción de líquido dentro del tracto gastrointestinal a través de

la secreción de cloro y bicarbonato⁶⁹⁻⁷¹. Ambos fármacos están aprobados por la FDA para su uso en pacientes con SII-E y con estreñimiento crónico funcional. Además, se atribuye un efecto antinociceptivo de ambos fármacos. La evidencia es sólida, pero su costo elevado y la incidencia de efectos adversos (linaclotida produce diarrea severa y lubiprostona induce náuseas) deben considerarse cuando se decide prescribir estos fármacos. En México, aunque estuvieron disponibles, en la actualidad no se comercializan.

Neuromodulación no farmacológica

La evidencia sobre la neuromodulación no farmacológica en el manejo del SII sugiere que diversas intervenciones pueden ser beneficiosas. En un estudio sistemático se revisó la efectividad de intervenciones no farmacológicas, incluyendo terapias dirigidas al cuerpo y terapias mente-cuerpo (terapia cognitivo-conductual, *mindfulness*, yoga), y se encontró que, aunque hay evidencia del beneficio de ciertas terapias como la acupuntura y la medicina osteopática para los síntomas generales del SII, se necesitan ensayos controlados aleatorios de mayor calidad para establecer con certeza estos beneficios⁷². Además, en una revisión actualizada en 2022 se menciona que, junto con los tratamientos farmacológicos, las intervenciones no farmacológicas desempeñan un papel importante en el control de los síntomas⁷³. Éstas incluyen modificaciones en el estilo de vida y consejos dietéticos, manipulación de la microbiota a través de probióticos, terapias psicológicas y enfoques de medicina alternativa como técnicas de relajación corporal y hierbas chinas, aunque la evidencia sobre su eficacia y seguridad sigue siendo controvertida. Esta información resalta la importancia de considerar una amplia gama de estrategias de tratamiento para el SII, incluyendo las que abordan la conexión entre la mente y el cuerpo, y sugiere la necesidad de una investigación más detallada para comprender plenamente el potencial de estas intervenciones no farmacológicas.

CONCLUSIONES

El SII es un trastorno altamente prevalente en la práctica clínica. La fisiopatología del SII se debe a una alteración en el ECI debido a múltiples factores de riesgo, desencadenando alteraciones en la motilidad, sensibilidad visceral, aumento de la permeabilidad epitelial, disbiosis y activación inmune. El tratamiento debe ser individualizado y multidisciplinario, además de considerar los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la gravedad de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(3):149-67.
- Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:133-46.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150:1393-407.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1229-39.
- Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133:799-807.
- Amieva-Balmori M, Meixueiro-Daza A, Cantón P, et al. Síndrome de intestino irritable en México. Estudio nacional utilizando cuestionario modular Roma III. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79 suppl 2:22-3.
- Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991-1000.
- Remes-Troche JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. *Med Int Mex*. 2012;28(5):461-72.
- Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11353-61.
- Sasaki S, Sato N, Suzuki N, et al. Associations between Single-Nucleotide Polymorphisms in Corticotropin-Releasing Hormone-Related Genes and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149322.
- Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(10):G1075-84.
- Ringel Y, Salojärvi J, Ringel-Kulka T, et al. Associations of Abdominal Pain and Visceral Hypersensitivity with Intestinal Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S131-2.
- Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):111-12.
- Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6(3):209-40.
- Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37:838-49.
- Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46-58.e7.
- Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201.
- Delvaux M. Alterations of sensori-motor functions of the digestive tract in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(4):747-71.
- Coss-Adame E, Rao S. Brain and Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome: New Paradigms and New Understandings. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):379.
- Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, et al. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet*. 1982;2(8308):1115-7.
- Bohn L, Storsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduce quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634-41.
- Rajilić-Stojanović M. Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena?. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2): 278-87.
- De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract*. 2013;67:895-903.
- Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1631-9.
- Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought—Western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1399-409.

27. Muir JG, Gibson PR. The low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;9:450-2.
28. Drossman DA. Abuse, trauma, and GI illness: is there a link? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):14-25.
29. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndrome. *Annu Rev Med*. 2011;62:381-96.
30. Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(1):91-100.
31. Keefer L, Mandal S. The potential role of behavioral therapies in the management of centrally mediated abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(3):313-23.
32. Forootan H, Tahery A, Hooshangi H, et al. Effects of Fluoxetine, Nortriptyline and amitriptyline in IBS patients. *Fez Kashan. Univ Med Sci Health Serv*. 2002;21:49-55.
33. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on Bile Acid Malabsorption: Finally Ready for Prime Time? *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(3):10.
34. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):707-17.
35. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*. 2015;9(3):332-9.
36. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2812-9.
37. Sood R, Gracie DJ, Law GR, et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:491-503.
38. Pimentel M, Morales W, Reaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126438.
39. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:Suppl1:S2-6.
40. Bijkerk CJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:245-51.
41. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):117-31.
42. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1631-9.
43. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(6):1117-26.
44. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):82-90.
45. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, et al. Efficacy of the combination of pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg in abdominal pain and bloating in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(4):e30-9.
46. Savel'ev AN, Eneyskaya EV, Isaeva-Ivanova LS, et al. «The carbohydrate moiety of alpha-galactosidase from *Trichoderma reesei*». *Glycoconj J*. 1997;14(8):897-905.
47. Ganiats TG, Norcross WA, Halverson AL, et al. Does beano prevent gas? A double-blind cross-over study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance. *J Fam Pract*. 1994;39:441-5.
48. Hillilä M, Färkkilä MA, Sipponen T, et al. Does oral α -galactosidase relieve irritable bowel symptoms? *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(1):16-21.
49. Tuck CJ, Taylor KM, Gibson PR, et al. Increasing Symptoms in Irritable Bowel Symptoms With Ingestion of Galacto-Oligosaccharides Are Mitigated by α -Galactosidase Treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):124-34.
50. Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Alimento Parasol Cher*. 2001;15:749-63.
51. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000;46:522-6.
52. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome a double blind placebo. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;130:77-80.
53. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;130:81-4.
54. Lee KJ. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. *Intest Res*. 2015;13(4):306-12.
55. Novick J, Miner P, Krause R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1877-88.
56. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT₄receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1655-66.
57. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2014;63(10):1617-25.
58. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-71.
59. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Effect of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(3):1548-33.
60. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10414):1773-85.
61. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Invest Drugs*. 2009;18:349-57.
62. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22-32.
63. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-21.
64. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:28-35.
65. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:177-84.
66. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541-51.
67. Bausserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr*. 2005;147:197-201.
68. Nifkar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Col Rect*. 2008;51:1775-80.
69. Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, et al. Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1206-18.
70. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotida in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1084-92.e3.
71. Lacy BE, Chey WD. Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(1):143-52.
72. Bonetto S, Boano V, Valenzi E, et al. Non-pharmacological strategies to treat irritable bowel syndrome: 2022 update. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;68(4):475-81.
73. Amsallem F, Sanchez S, Armoiry X, et al. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:4404185.

CAPÍTULO 6

Distensión abdominal funcional

Max J. Schmulson, Sara A. Zaragoza Galicia y Ariadna Hernández Hernández

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE ROMA IV PARA DISTENSIÓN ABDOMINAL FUNCIONAL

La distensión abdominal es un síntoma y un signo clínico que los gastroenterólogos y proveedores de atención médica encuentran comúnmente en sus pacientes, constituyendo así un enorme problema sociosanitario al alterar la calidad de vida de los pacientes, llegando incluso a ser incapacitantes. Se distinguen dos formas definidas para la descripción de la distensión abdominal: distensión, que implica un aumento visible del perímetro abdominal (distensión abdominal objetiva o visible) y corresponde al signo clínico; y *bloating*, en inglés, que no tiene una traducción al español y se refiere a la sensación de distensión percibida por el paciente (distensión abdominal subjetiva) como una sensación de pesadez o hinchazón abdominal, sin la presencia de un verdadero aumento visible del perímetro abdominal, y corresponde al síntoma. Sin embargo, las dos pueden coexistir en un mismo paciente.

La distensión abdominal también corresponde a un trastorno de la interacción intestino-cerebro (TIC), que, de acuerdo con los actuales criterios de Roma IV, se denomina distensión abdominal funcional, cuyos criterios^a diagnósticos deben incluir los dos siguientes: a) presencia recurrente de distensión subjetiva y/o visible que ocurre al menos un día a la semana en promedio; y la distensión subjetiva y/o visible predominan sobre otros síntomas;^b y b) hay criterios insuficientes para el diagnóstico de otros TIC tales como síndrome de intestino irritable (SII), estreñimiento funcional, diarrea funcional o dispepsia funcional tipo síndrome de distrés posprandial¹.

REPORTE DE SÍNTOMAS DE DISTENSIÓN ABDOMINAL POR LOS PACIENTES

Es importante la adecuada comunicación con los pacientes para una correcta evaluación de la distensión abdominal.

La expresión distensión abdominal en español no discrimina entre la distensión subjetiva y la objetiva. Además, la distensión es un término muy técnico que los pacientes no entienden y no existe un término para *bloating* en español. De hecho, en un estudio realizado en pacientes que acudían a un servicio de gastroenterología en México, se reportó que el término más utilizado por los pacientes para referirse a distensión es inflamación; sin embargo, tampoco pueden diferenciar con ello si se trata de distensión visible o subjetiva, lo cual dificulta el interrogatorio en la clínica e incluso en estudios epidemiológicos². Lo anterior resulta en un desafío para poder interpretar la expresión verbal de los síntomas por parte de los pacientes, motivo por el cual se requiere el uso de herramientas que permitan una valoración adecuada de los mismos. Para ello se ha propuesto el uso de pictogramas (Fig. 1). En un estudio realizado para evaluar la validez de dichos pictogramas para detectar distensión abdominal subjetiva/visible, se reportó que el 82.2% de los pacientes con enfermedades gastrointestinales generales y el 89.6% de aquellos con SII que no reportaron ninguna forma de distensión por medio de descriptores verbales reportaron algún tipo de distensión con los pictogramas. Además, los pictogramas mostraron una concordancia positiva con el diagnóstico médico y concordancia negativa con los descriptores verbales. Finalmente, estos pictogramas fueron más sensibles y específicos que los descriptores verbales². Posteriormente, en un estudio realizado en población abierta en México se reportó que los pictogramas detectaron cualquier forma de distensión abdominal en más del 42% de los sujetos que no informaron o no entendieron las expresiones distensión abdominal subjetiva/visible por medio de descriptores verbales, confirmando la superioridad de los pictogramas para detectar alguna forma de distensión abdominal³. Lo anterior respalda su utilidad en la clínica y en estudios epidemiológicos como un biomarcador diagnóstico y, por lo tanto, para individualizar el diagnóstico y el tratamiento.

a Los criterios deben llenarse durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

b Puede estar presente un dolor abdominal leve relacionado con la distensión subjetiva, así como alteraciones menores de las evacuaciones.

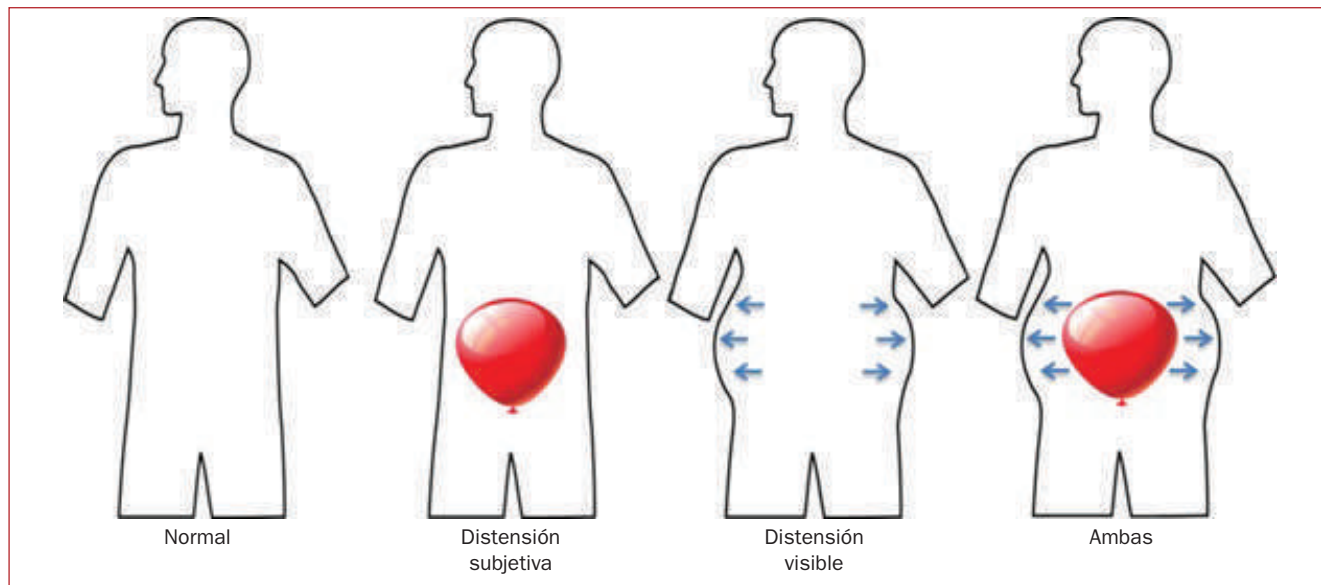


Figura 1. Pictogramas para evaluar la distensión abdominal subjetiva y objetiva o visible. Se incluyen cuatro representaciones pictóricas: una de un abdomen normal que sólo muestra la silueta de un ser humano; una que representa la sensación de distensión subjetiva mediante un globo rojo dentro del abdomen sin aumento visible del perímetro abdominal; una que representa la distensión visible mediante el incremento de la circunferencia abdominal, mostrado con flechas que detallan ese incremento, sin la presencia de distensión subjetiva; y otro con la presencia tanto de distensión subjetiva como de distensión objetiva o visible. Estos pictogramas están precedidos por la siguiente instrucción: «Por favor, marque si tiene alguna de las siguientes manifestaciones». Debajo de cada pictograma hay un recuadro para que los sujetos marquen sus manifestaciones con una X.

MEDICINA DE PRECISIÓN Y PERFIL CLÍNICO MULTIDIMENSIONAL

El término medicina de precisión o medicina personalizada tiene sus raíces en la idea de que, dado que los individuos poseen características matizadas y únicas a nivel molecular, fisiológico, de exposición ambiental y de comportamiento, se les deben proporcionar intervenciones terapéuticas adaptadas a estas características o que sea individualizada⁴.

Una herramienta clave en la medicina personalizada es la determinación de biomarcadores para categorizar el diagnóstico y el pronóstico, e individualizar el tratamiento. Los biomarcadores se definen como indicadores medibles y objetivos de una condición o estado biológico; y estos no sólo corresponden a marcadores ómicos, sino también a signos vitales, estudios de gabinete o laboratorio, así como escalas y/o pictogramas validados. Entre estos últimos podemos mencionar la escala de Bristol o los pictogramas para distensión abdominal mencionados anteriormente. Dentro del campo de los TIIC, el perfil clínico multidimensional (PCMD) constituye la primera forma de medicina personalizada. Este PCMD fue desarrollado por la Fundación Roma como una herramienta para caracterizar a los pacientes con TIIC a través de cinco categorías, de forma que se pueda capturar la dimensionalidad completa del trastorno de cada paciente y así establecer un tratamiento individualizado. El PCMD en general y el de la distensión abdominal funcional se

describen en la tabla 1. En este contexto, la quinta categoría incorpora biomarcadores y resultados de pruebas fisiológicas para determinar las opciones de manejo en algunos de los trastornos, si bien esto no ha tenido tanto desarrollo en los TIIC, al menos desde el punto de vista de biomarcadores de inclusión⁵. A este respecto se presenta un caso que se resume en la tabla 1 de acuerdo con el PCMD: mujer de 36 años con sensación recurrente de un globo en el abdomen que ocurre en promedio dos veces por semana sin cambios del hábito intestinal. El cuadro se inició hace seis meses, después de una comida en un restaurante que le desencadenó un cuadro de 24 h de vómito y diarrea, que se resolvió espontáneamente. Los síntomas no se asocian con ningún alimento, pero le producen ansiedad, ya que le limita sus actividades diarias de manera importante. El médico le solicitó antitoxina de distensión citoletal fracción B (CdtB) y antivinculina, resultando ambos positivos. Con base en este cuadro, le prescribió rifaximina a 550 mg con cada alimento por 14 días.

ABORDAJE DE DISTENSIÓN ABDOMINAL FUNCIONAL DE MANERA PERSONALIZADA

El abordaje diagnóstico de la distensión abdominal funcional se debe realizar de manera ordenada considerando el uso del PCMD para poder definir un tratamiento específico e individualizado, pues si bien es esencial reconocer los

Tabla 1. Perfil clínico multidimensional y ejemplo en distensión abdominal funcional

Categorías	Evaluación	Ejemplo en distensión abdominal funcional
Categoría A: diagnóstico categórico	Criterios de Roma IV para distensión abdominal funcional*	Cumple criterios de Roma IV para distensión abdominal funcional
Categoría B: modificadores clínicos	Preguntar por la presencia de signos y/o síntomas acompañantes, así como antecedentes médicos que contribuyan al padecimiento actual. Distensión subjetiva y/o visible; posprandial; distensión por intolerancias alimentarias como sensibilidad al gluten o a FODMAP; asociación con estreñimiento o diarrea, flatulencia, eructos; antecedente de alteraciones motoras posquirúrgicas (asa ciega, resecciones intestinales con anastomosis)	PI. Predomina distensión abdominal subjetiva sin alteraciones del hábito intestinal, no relacionada con ningún alimento específico
Categoría C: impacto personal	Preguntar por la percepción del paciente sobre el grado con que el padecimiento actual interfiere en sus actividades diarias, utilizando la siguiente pregunta: «En general, ¿en qué medida los síntomas interfieren actualmente en su vida (trabajo, escuela, actividades sociales, autocuidado, concentración y rendimiento)? ¿Leve, moderado o grave?»	Grave porque le limita sus actividades diarias
Categoría D: modificadores psicosociales	Padecimientos psiquiátricos o rasgos psicológicos asociados. Estos se pueden determinar con el DSM-5 o con el uso de escalas clínicas validadas, como HADS, PHQ-9, PHQ-15; criterios de alarma psicosociales: ansiedad, depresión, ideación suicida, toxicomanías, antecedentes de abuso y trauma, abuso de la pareja, dolor corporal intenso, síntomas somáticos angustiantes, discapacidad significativa	Ansiedad por la limitación en sus actividades diarias
Categoría E: modificadores fisiológicos y biomarcadores	Pictogramas para distensión abdominal, radiografía de abdomen simple, MAR para descartar obstrucción del tracto de salida, serología para EC, proteína C-reactiva, pruebas de aliento para intolerancia a los carbohidratos, calprotectina fecal, pletismografía de impedancia, anti-CdtB, y/o antivinculina	Anti-CdtB y antivinculina positivas

*Véase apartado «Definición y criterios de Roma IV para distensión abdominal funcional». FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables; PI: post-infección; DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; PHQ-9: Cuestionario sobre la salud del paciente-9; PHQ-15: Cuestionario de Salud para Pacientes-15; MAR: manometría anorrectal; EC: enfermedad celiaca; anti-CdtB: anticuerpos antitoxina de distensión citoletal fracción B.

síntomas característicos de la distensión abdominal funcional según lo definen los criterios de Roma, estos no capturan otras características asociadas como trastornos psicológicos o intolerancias alimentarias. Si bien lo ideal sería tener biomarcadores de inclusión, estos son muy escasos para la clínica en los TIIC y se utilizan más como herramientas de investigación; en cambio, se utilizan con mayor frecuencia los biomarcadores de exclusión para descartar otras enfermedades, principalmente orgánicas, por lo cual iniciaremos con estos.

Biomarcadores de exclusión

Si bien los mecanismos fisiopatológicos de la distensión abdominal no se conocen completamente dadas sus múltiples etiologías, las pruebas diagnósticas dependen de un enfoque algorítmico basado en causas presuntivas, como se analiza en la figura 2 de acuerdo con Moshiree, et al.⁶

Manometría anorrectal

Es una prueba ampliamente usada para la evaluación de trastornos de la defecación, por lo cual resulta útil en pacientes con distensión abdominal y estreñimiento para descartar

disinergia del piso pélvico, en cuyo caso el tratamiento sería la biorretroalimentación (BRA). En un estudio observacional en Italia en pacientes con TIIC y distensión subjetiva severa que no respondieron a tratamiento dietético, se les sometió a BRA, mostrando que el 54% respondió significativamente y todos reportaron un 50% de disminución en gravedad de distensión subjetiva⁷.

Sensibilidad a FODMAP

Los carbohidratos fermentables que son pobremente absorbidos en el intestino delgado, como los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), llegan al colon, donde son fermentados, resultando en una producción rápida de gas que conduce a distensión luminal. La forma más costo-efectiva de diagnosticar sensibilidad a los FODMAP es la restricción dietética de dichos componentes. Esta dieta debe realizarse con una restricción absoluta de FODMAP de 8-12 semanas, y después ir reintroduciendo cada uno por separado para determinar a cuáles el paciente es intolerante⁸. Esto debe ser realizado por un nutriólogo especializado, pero tiene las desventajas de pobre adherencia, potencial de desnutrición y disbiosis intestinal.

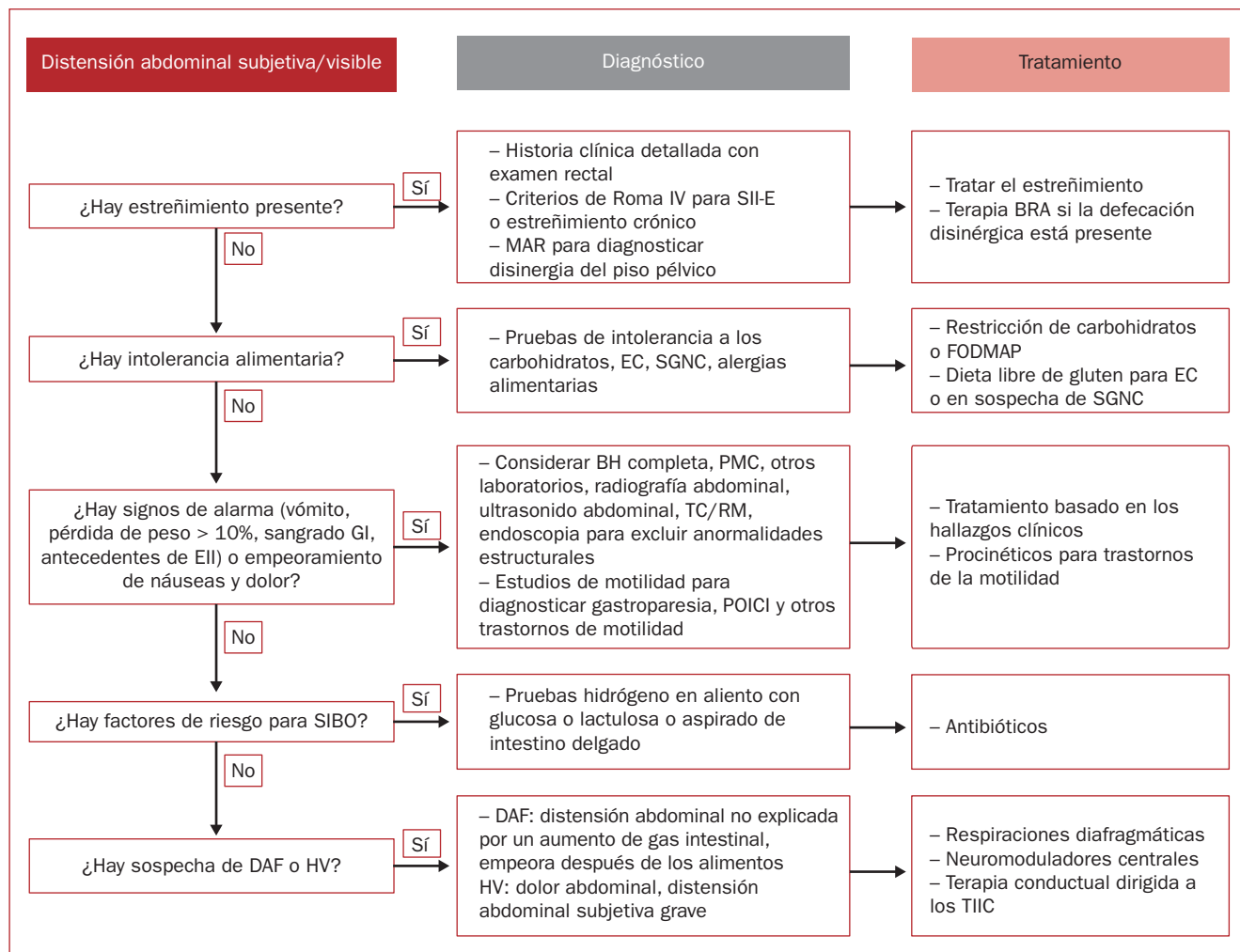


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la distensión abdominal subjetiva y visible (reproducido en español de Moshiree, et al.6, con permiso de Elsevier). SII-E: síndrome de intestino irritable-con predominio de estreñimiento; MAR: manometría anorrectal; BRA: biorretroalimentación; EC: enfermedad celíaca; SGNC: sensibilidad al gluten no celíaca; FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables; GI: gastrointestinal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; BH: biometría hemática; PMC: perfil metabólico completo; TC: tomografía; POICI: pseudo-obstrucción intestinal crónica idiopática; SIBO: sobrepoblación bacteriana en intestino delgado; DAF: disineria abdominofrénica; HV: hipersensibilidad visceral; TIIC: trastornos de la interacción intestino-cerebro.

Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

Ante la sospecha se debe realizar cribado serológico con niveles de inmunoglobulina A (IgA) antitransglutaminasa tisular y niveles totales de IgA; si las serologías son positivas, se debe realizar una biopsia de intestino delgado para confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca (EC). En los casos en que los pacientes ya consuman una dieta libre de gluten y en quienes la serología puede resultar negativa, pero hay daño estructural en la biopsia, se recomienda evaluar la expresión de haplotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8, ya que por sí solos tienen un valor predictivo negativo cercano al 100%, siendo de gran utilidad para descartar EC. En la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC), las serologías son negativas y no

hay daño estructural; sin embargo, puede estar presente la antigliadina-IgG, pero es altamente inespecífica⁹. Tanto en la EC como en la SGNC el tratamiento consiste en la dieta libre de gluten.

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) puede estar asociado a exceso de gas debido a una producción aumentada por fermentación bacteriana en el intestino. Además, la distensión subjetiva es el síntoma típico del SIBO¹⁰, por lo tanto se justifica su exclusión. El problema consiste en que ninguna prueba es específica, y se ha considerado la aspiración del intestino delgado para el cultivo

cuantitativo como el estándar de oro, donde un recuento de bacterias de 100 ufc/ml o más se considera diagnóstico. No obstante, el cultivo tiene varias limitantes, por lo que se realizan las pruebas de hidrógeno en aire espirado o prueba de aliento como alternativa diagnóstica, en donde posterior a una carga de carbohidratos como glucosa, sacarosa o lactulosa se miden las concentraciones de gas exhalado, reflejando así los productos de la fermentación bacteriana. Sin embargo, existe variabilidad en el nivel de evidencia de su uso para diagnóstico debido a la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos, por ello estas pruebas se recomiendan para excluir SIBO cuando el tratamiento de prueba con antibióticos lumbales como la rifaximina α resulte más costoso que las pruebas diagnósticas⁹. La eficacia de la rifaximina α en distensión abdominal ha sido demostrada en un metaanálisis en pacientes con SII⁵.

Malabsorción de ácidos biliares

Se presenta clínicamente con diarrea crónica explosiva, dolor y distensión abdominal. La malabsorción de ácidos biliares (MAAB) de tipo idiopática está asociada con SII y diarrea funcional (SII-D), por ello debe considerarse la MAAB en estos TIIC. La 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona es un excelente marcador de tamizaje para excluir diarrea por MAAB, pues evalúa la producción hepática de ácidos biliares (AB), siendo positivos con valores séricos mayores a 52.5 ng/ml. Asimismo, la medición de AB totales fecales de 48 h, los cuales evalúan la excreción total de AB del colon y se determinan mediante cromatografía líquida, donde valores mayores de 2,337 mmol/heces de 48 h confirman el diagnóstico de MAAB. En estos casos el tratamiento debe ser colestiramina o colesevalam, que no está disponible en México⁹.

Marcadores inflamatorios

Se ha descrito la presencia de efectos bidireccionales del eje intestino-cerebro aplicables en la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), por lo que es oportuno descartar EII como causa orgánica de distensión abdominal. La proteína C-reactiva menor de 0.5 mg/dl excluye la EII, y mayor de 1.0 mg/dl es altamente probable que se trate de EII. Asimismo, la calprotectina fecal con valores > 50 mg/g de materia fecal permite considerar EII, y con valores menores de 40 mg/g la excluye⁹.

Imagenología abdominal

La distensión abdominal no requiere de forma rutinaria obtención de imágenes; sin embargo, se recomienda

realizar una radiografía de abdomen simple lateral en un paciente con distensión abdominal visible en un día con la presencia de un evento grave de distensión abdominal, para descartar la existencia de dilatación intestinal asociada a incremento de gas intestinal o estreñimiento. En estos casos el manejo con procinéticos sería el tratamiento de elección. Si no se observa aumento del gas intestinal, probablemente se trate de un caso de disineria abdominofrénica (DAF), en cuyo caso la terapia de respiración diafragmática y/o neuromoduladores estarían indicados. Entre estos últimos, la duloxetina es la más utilizada, pero no existen estudios controlados que hayan evaluado su utilidad en estos casos⁵. La tomografía computarizada (TC) permite identificar la presencia de masas abdominales, íleo paralítico, obstrucción o pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática (POICI). El tránsito intestinal es de utilidad para descartar la presencia de divertículos duodenales que pueden producir SIBO y distensión abdominal.

Estudios endoscópicos

La colonoscopia está indicada en pacientes con datos de alarma para descartar alteraciones estructurales del colon⁶, en pacientes mayores de 50 años independientemente de los síntomas, en pacientes mayores de 50 años con cambios recientes en el patrón del hábito intestinal predominante, en pacientes con diarrea persistente que no responden a tratamiento (para descartar colitis microscópica por biopsias) o para descartar organicidad ante la falla a un tratamiento previo⁹.

Estudios de motilidad

En presencia de síntomas acompañantes tales como náusea y vómito, el vaciamiento gástrico con medicina nuclear permite descartar la presencia de gastroparesia que desencadena distensión abdominal.

Otros estudios

En el pasado se propuso el uso de la pletismografía de inductancia ambulatoria como método objetivo de distensión abdominal visible, ya que evalúa el perímetro abdominal; sin embargo, no se utiliza en la clínica y quizá resulta más útil el uso de la cinta métrica. La electromiografía torácica y de pared abdominal son pruebas sofisticadas que permiten documentar estrictamente la DAF; no obstante, son también utilizadas en protocolos de investigación.

Biomarcadores de inclusión emergentes

Antitoxina de distensión citoletal fracción B (Anti-CdtB) y antivinculina

Son los primeros biomarcadores utilizados en la clínica para diagnosticar SII, discriminándolo de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y EC⁹. Estos biomarcadores se han validado como mecanismos subyacentes de las alteraciones de la motilidad propias de la SIBO postinfección (PI), y debido a la importante superposición sintomática y patogénica entre SIBO y SII, es posible que estén involucrados en la distensión abdominal en estos casos. También se ha demostrado su validez en EC PI. Se requieren más estudios sobre cohortes de pacientes con distensión abdominal funcional con estos biomarcadores. Ante su presencia, el tratamiento de elección sería el uso de rifaximina α .

CONCLUSIONES

La distensión abdominal funcional constituye un reto diagnóstico y terapéutico por la heterogeneidad de los mecanismos subyacentes y porque no existen ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de este trastorno. Si bien el diagnóstico clínico se establece mediante los criterios de Roma IV basados en síntomas, estos no incorporan por sí solos factores que en conjunto caracterizan a cada paciente (modificadores clínicos, impacto de la enfermedad, influencias psicosociales y fisiológicas). Sin embargo, actualmente se ha avanzado con la creación del PCMD, el cual permite

capturar todos los factores involucrados. A pesar de que no existen biomarcadores de inclusión que permitan diagnosticar la distensión abdominal funcional, se sugiere un abordaje diagnóstico individualizado, y cuando sea necesario, aplicar los biomarcadores de exclusión de otras causas, desarrollando así una medicina personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacy BE, Mearin F, Chang WD, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
2. Rábago R, Bonilla A, Escamilla-Diego E, et al. Pictograms are more effective than verbal descriptors in Spanish for bloating and distension. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34:e14364.
3. Schmulson MJ, López-Colombo A, Montiel Jarquin A, et al. Pictograms to assess bloating and distension symptoms in the general population in Mexico: Results of The Rome Foundation Global Epidemiology Study. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35:e14577.
4. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109:952-63.
5. Drossman DA, Tack J, Chang L, et al. Rome multidimensional clinical profile for the disorders of gut-brain interaction. 3.^a ed. North Carolina: The Rome Foundation Raleigh; 2021.
6. Moshiree B, Drossman D, Shaukat A. AGA Clinical Practice Update on Evaluation and Management of Belching, Abdominal Bloating, and Distention: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165:791-800.e3.
7. Iovino P, Neri MC, D'Alba L, et al. Pelvic floor biofeedback is an effective treatment for severe bloating in disorders of gut-brain interaction with outlet dysfunction. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34:e14264.
8. Pessarelli T, Sorge A, Elli L, et al. The low-FODMAP diet and the gluten-free diet in the management of functional abdominal bloating and distension. *Front Nutr*. 2022;9:1007716.
9. Schmulson M. Biomarcadores en síndrome de intestino irritable. En: Schmulson M, Solé L, editores. *Perlas de la neurogastroenterología*. México: Permanyer México; 2022. p. 139-42.
10. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:165-78.

CAPÍTULO 7

Dispepsia funcional: tratamiento de precisión

Octavio Gómez Escudero

INTRODUCCIÓN

La dispepsia es un síndrome caracterizado por síntomas originados en la región gastroduodenal y que puede manifestarse por uno o más de los siguientes síntomas: dolor o malestar en epigastrio, saciedad temprana o plenitud posprandial. Según la causa de los síntomas, la dispepsia puede dividirse en orgánica o funcional, siendo los síntomas en esta última crónicos, recurrentes y no asociados a una lesión estructural gastroduodenal o a un problema sistémico. Clínicamente puede dividirse en síndrome de dolor epigástrico (SDE) o de malestar posprandial (SMP) de acuerdo al síntoma principal. Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples e incluyen: infecciones previas, infección por *Helicobacter pylori* (HP) y alteraciones motoras gastroduodenales y en el procesamiento central del dolor. Las opciones terapéuticas pueden dirigirse al síntoma predominante o a los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de los síntomas.

DEFINICIONES

Cuando se aborda por primera vez a un paciente con dispepsia, el término utilizado es dispepsia no investigada (DNI). Ésta se divide en dispepsia orgánica –cuando los síntomas son ocasionados por enfermedades estructurales gastroduodenales, metabólicas o enfermedad extragastrointestinal (v. gr., enfermedad ácido péptica [EAP], inducida por medicamentos, malignidad gastroesofágica, enfermedades infiltrativas no neoplásicas, trastornos metabólicos y padecimientos extragastrointestinales, como enfermedad pancreatobiliar, pleuritis y enfermedades cardiovasculares)– y en dispepsia funcional (DF), en la que no existe trastorno estructural que explique los síntomas y que actualmente se considera un trastorno del eje o interacción cerebro-intestino (TICI). Esta última se subdivide en dos categorías: SDE y SMP de acuerdo a los síntomas predominantes. Según los criterios actuales de

Roma (última versión Roma IV, publicada en 2016; la versión Roma V se publicará en 2025), los criterios diagnósticos son:

- El SDE se define por la presencia de dolor o ardor epigástrico molesto (la severidad impacta en las actividades diarias), sin evidencia de enfermedad orgánica documentada mediante endoscopia (esofagogastroduodenoscopia [EGD]), la cual no debe mostrar alteraciones que expliquen los síntomas, y sin evidencia de enfermedades sistémicas con síntomas gastroduodenales. El dolor puede ser inducido por ayuno o alimento, puede asociarse a distensión, náusea, eructos, plenitud PP, sin dolor de tipo biliar y no vómito persistente; típicamente los síntomas no mejoran con la evacuación y puede coexistir con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)/síndrome de intestino irritable (SII).
- El SMP se define como sensación de llenura posprandial o saciedad temprana molestas (la severidad impacta en las actividades diarias), saciedad temprana (lo suficiente para evitar terminar una comida de tamaño normal), sin evidencia de enfermedad orgánica (EGD) o sistémica. Puede coexistir con ardor epigástrico, pirosis, distensión, eructos o con otros trastornos del eje cerebro-intestino, y típicamente no se asocia a vómito¹⁻⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la dispepsia depende de la definición y los criterios diagnósticos utilizados, así como si se incluyen criterios de temporalidad. De acuerdo a los criterios de Roma III, en población general la prevalencia de síntomas dispépticos es del 7%, con un rango del 5-11%. Si utilizamos los criterios de Roma IV, ésta sube al 10%. En el estudio SIGAME (Síntomas Gastrointestinales en México), publicado en 2015, la prevalencia de DNI en nuestro país fue del 12%. Si se utiliza la definición amplia de DNI

sin criterios de temporalidad, la prevalencia varía entre un 21 y 29%. Los factores de riesgo para dispepsia son: género femenino (razón de momios [OR]: 1.24), tabaquismo (OR: 1.25), uso de antiinflamatorios no esteroideos (OR: 1.59) e infección por HP (OR: 1.18). Al analizar la prevalencia de subtipos clínicos, el estudio de Roma IV encontró que el 61% cumplía criterios de SMP, el 18% de SDE y el 21% tenía traslape de síntomas de SMP y SDE (dispepsia mixta). La DF puede asociarse frecuentemente a otros TICI, que se conoce como sobreposición funcional digestiva, y se ha descrito principalmente con SII (29-87%), ERGE (23-42%), dolor torácico no cardíaco (7%), gastroparesia (10-20%), estreñimiento funcional (5-39%) o con más de un TICI (1.1-12.9%)⁵⁻⁸.

FISIOPATOLOGÍA

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de síntomas en la DF, y el mejor entendimiento de esta relación entre un mecanismo y un síntoma en particular permite dar un tratamiento de precisión, en el cual las opciones terapéuticas van dirigidas no solo a mejorar uno o varios síntomas, sino a tratar el mecanismo involucrado en la génesis de los mismos.

Susceptibilidad genética

Se ha descrito una asociación familiar con diversos trastornos del eje cerebro-intestino, incluyendo DF y SII. La historia familiar de dolor abdominal incrementa 4.7 veces el riesgo de DF, al igual que antecedentes familiares de sensación de llenura (OR: 3.4). En forma global, el riesgo relativo de formas familiares es de 1.8 (1.05-3.0), y entre los mecanismos involucrados se incluyen polimorfismos genéticos en diversos genes, incluyendo aquellos involucrados con receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y opioidérgicos, receptor de colecistocinina, y de algunas proteínas inmunomoduladoras^{9,10}.

Dispepsia postinfecciosa

Los síntomas de dispepsia pueden preceder u ocurrir durante o después de una infección gastrointestinal. En los primeros dos casos la dispepsia es autolimitada y desaparece tras resolverse el cuadro agudo. Se ha descrito que entre el 9.6 y 17% de los pacientes con DF tienen antecedente de un cuadro de gastroenteritis infecciosa o dispepsia postinfecciosa (D-Pi), la cual, en forma similar a lo que ocurre en el SII postinfeccioso (SII-Pi), se ha descrito con infecciones previas por *Salmonella*, *Campylobacter*,

E. coli 0157-H7, *Giardia* y *Norovirus*. Ésta puede asociarse a inflamación crónica de bajo grado por infiltración tisular por macrófagos, eosinófilos, mastocitos y células enterocromafines, alteraciones en la permeabilidad duodenal, disbiosis o disfunción neuroinmune, que desencadena síntomas persistentes posterior a una infección. La D-Pi puede, con frecuencia, asociarse a distensión postinfecciosa o sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO), e incluso se ha descrito una mayor prevalencia de anticuerpos anti-CdtB (anticitotoxina letal de *Campylobacter*) en forma similar a lo que sucede en algunos subtipos de SII-Pi con predominio de diarrea^{11,12}.

Dispepsia post-covid

Durante la fase inicial de la reciente pandemia por el virus SARS-CoV-2 se describió que entre un 40 y 71% de los pacientes con infección aguda presentaban algún síntoma gastrointestinal, siendo los más comunes dolor abdominal, incluyendo dispepsia (34%), diarrea aguda (27%) y síntomas sugestivos de gastroparesia (9%). En estudios a mediano y largo plazo se han descrito tasas de hasta un 46% de DF post-covid, al igual que una mayor prevalencia de otros TICI, como SII (10-30%), gastroparesia (53%) o alguna alteración del hábito intestinal. Se cree que los mecanismos involucrados son una mayor afinidad del virus por las células del borde en cepillo, que expresan enzima convertidora de angiotensina, una mayor reproducción en el mismo tejido, disbiosis y disfunción neuroinmune con señalización anormal desde el sistema nervioso entérico, o bien un estado de neuroinflamación crónica de bajo grado¹²⁻¹⁶.

Alteraciones en acomodación gástrica e hipersensibilidad a distensión

Entre un 15 y 50% de los pacientes con DF tienen alteraciones en la acomodación gástrica, particularmente una relajación receptiva anormal, así como reflejos antrofundícos alterados, hallazgos al parecer relacionados con activación anormal de nervios no colinérgicos, no adrenérgicos y reflejos vago-vagales. En un 34-65% se ha reportado hipersensibilidad a la distensión gástrica con baróstato y alteración en el procesamiento y modulación de dolor en estudios con tomografía con emisión de positrones y resonancia magnética funcional. Hasta un 25% puede tener algún tipo de alteración motora, pero la gran mayoría (89.4%) tiene un vaciamiento gástrico normal medido por gammagrafía, y solo entre un 10.6 y 14.9% tiene alguna alteración en las diversas fases del vaciamiento gástrico^{17,18}.

Eosinofilia duodenal e inflamación de bajo grado

Uno de los mecanismos fisiopatológicos que ha generado mayor interés en la última década es el hallazgo de un mayor número de eosinófilos por campo en las biopsias duodenales de los pacientes con DF. Los eosinófilos son granulocitos innatos inmunes que normalmente no se encuentran en las placas de Peyer ni en las células intraepiteliales, y que almacenan y liberan moléculas bioactivas, como gránulos citotóxicos, peroxidasa, citocinas, factores de crecimiento, neurotrofinas y neuropéptidos, e inducen expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y activan mastocitos. Se encuentran involucrados en respuestas locales y sistémicas, y mantenimiento de homeostasis, y sirven como moduladores de la función de barrera gastrointestinal, de la inmunidad mucosa y de la promoción de reparación tisular. La mayor prevalencia de eosinofilia duodenal en DF fue descrita por primera vez en 2009, y se ha correlacionado con síntomas de dismotilidad gastroduodenal. En estudios posteriores se ha demostrado no sólo un número mayor de eosinófilos por campo de alto poder, sino una mayor tasa de degranulación asociada a reflejos duodenogástricos alterados. Se ha reportado que hasta el 71% de los pacientes con DF tienen eosinofilia duodenal, la cual confiere un riesgo 11.7 mayor de presentar saciedad temprana y plenitud posprandial¹⁹⁻²².

Inflamación de bajo grado y disfunción neuroinmune

De manera similar a lo que ocurre en el SII, se ha descrito que hasta el 59% de los pacientes con DF tienen algún grado de inflamación de bajo grado diferente a la infiltración por eosinófilos. Se ha reportado una mayor tasa de infiltración tanto por mastocitos, linfocitos intraepiteliales y macrófagos cerca de las terminaciones nerviosas, aumento local y sistémico de diversas células inflamatorias, así como mayor activación de histamina, triptasa, receptores vaniloideos y de crecimiento, y reparación tisular, alteraciones en la permeabilidad duodenal, hipersensibilidad duodenal a la entrada de lípidos o tras el contacto con ácidos biliares, disbiosis e incluso hipoxia celular, lo cual, en conjunto, condiciona anomalías motoras, reflejos antroduodenales anormales e hipersensibilidad gastroduodenal, la cual parece asociarse a alteraciones en el proceso de señalización neuronal desde y hacia el sistema nervioso entérico, estímulos nociceptivos por nervios aferentes y alteraciones en el procesamiento central de estas señales. Éste es un

mecanismo que puede involucrar varios submecanismos, ya que puede ser inducido por la dieta del paciente, infecciones gastrointestinales previas, medicamentos, mayor concentración de ácidos biliares y acidificación duodenal, y parece ser un común denominador en los TICl²²⁻²⁷.

Infección por *Helicobacter pylori*

Entre el 40 y 70% de los pacientes con DNI tienen infección por HP. En niños, la infección aguda por este cocobacilo ocasiona síntomas severos, incluyendo vómito y dolor abdominal severo; pero en adultos es usualmente asintomática, aunque puede asociarse tanto a daño estructural gastroduodenal, que incluye diversos grados de gastropatía y/o duodenopatía (petequeal, erosiva, ulcerativa), como a una mayor prevalencia de lesiones preneoplásicas, como atrofia o metaplasia intestinal incompleta, e incrementa el riesgo de adenocarcinoma y linfoma gástrico asociado a tejido linfoide mucoso. Además de este daño estructural, se ha reportado que los pacientes con HP tienen alteraciones en la secreción ácida, la cual puede encontrarse aumentada o disminuida dependiendo del sitio y extensión del daño gástrico. También se ha reportado hipersensibilidad visceral en pacientes infectados, cuyo mecanismo no es claro, pero no parece estar relacionado con la modificación de la microbiota duodenal. De acuerdo al consenso de Kyoto, se ha descrito que un subgrupo de pacientes con dispepsia e infección por HP mejoran tras la erradicación –subgrupo conocido como dispepsia asociada a HP (D-HP)–, por lo que la mayoría de las guías internacionales han propuesto que antes de hacer el diagnóstico de DF, si el paciente tiene D-HP, reciba tratamiento de erradicación^{2,28-32}.

Factores psicosociales y alteración en el procesamiento central de dolor

Al menos dos terceras partes de los pacientes con DF tienen algún factor psicosocial, y dependiendo del criterio diagnóstico, esta prevalencia varía entre el 67 y 95%, y puede incluir ansiedad, depresión, hipervigilancia, somatización o ataques de pánico. La mayoría de estos pacientes presentan además hipersensibilidad al ácido, hipersensibilidad visceral, alteraciones en el procesamiento central de dolor, una mayor asociación con otros TICl, particularmente SII y pirosis funcional, y una mayor prevalencia de manifestaciones extraintestinales como migraña, fibromialgia, dolor pélvico crónico o cistitis intersticial^{10,11}.

EVIDENCIA DE EFICACIA DE OPCIONES TERAPÉUTICAS EN DISPEPSIA FUNCIONAL

Efecto placebo y modificaciones de dieta y estilo de vida

Ahora se sabe que el efecto placebo en DF puede ser de hasta el 56%, y aunque en algunas ocasiones las modificaciones dietéticas (evitar dietas altas en grasa, condimentos o copiosas, alcohol, cafeína) y en el estilo de vida (evitar ayunos prolongados, tabaquismo) pueden ser de utilidad, no hay estudios prospectivos o controlados de intervención dietética^{2,30-33}.

Medicamentos de acción local

Existen múltiples fármacos de acción local sobre la mucosa gastroduodenal en el mercado, incluyendo antiácidos, alginato, sucralfato bismuto, simeticona, carbón activado y análogos de prostaglandinas. En general, la evidencia clínica de este grupo de fármacos en DF es inadecuada o insuficiente. No hay estudios controlados de antiácidos y alginato. En dos estudios aleatorizados con sucralfato, un complejo sacarosa-sulfato-aluminio, en DF se reportaron resultados contradictorios, ambos sin significancia estadística, por lo que se consideran similares a placebo. Lo mismo ocurrió con rebamipide, un derivado de quinolonas. En un trabajo se reportó mejoría con simeticona en distensión, sin efecto en otros síntomas de DF. La combinación de simeticona, carbón activado y óxido de magnesio, disponible en Francia, fue superior a placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 7^{33,34}.

Antisecretores gástricos

Son fármacos que inhiben la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales gástricas según uno de estos tres mecanismos: antagonistas de los receptores 2 de histamina (AH₂) (ranitidina, famotidina), inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, rabeprazol) y los bloqueadores competitivos de potasio (P-CAB) (vonoprazán, tegoprazán, fexuprazán). Se ha reportado una reducción sintomática con terapia supresora ácida en el 30-70% de los pacientes con DF, y su utilidad principal es en el SDE. En los metaanálisis iniciales, tanto los AH₂ como los IBP demostraron ser superiores a placebo, con un mayor beneficio cuando la dispepsia coincide con síntomas de reflujo, mejoría intermedia en epigastralgia sola y efecto no superior a placebo en síntomas de dismotilidad. El

NNT en los estudios iniciales para AH₂ fue de 10, y para IBP, entre 7 y 14.6. En un metaanálisis más reciente, además de reportar un NNT de 11, se concluyó que los IBP son ligeramente superiores a AH₂ y procinéticos, que la combinación con procinéticos no es superior a los IBP solos y que no había diferencia entre tipos de IBP. La evidencia con P-CAB es menor, y aunque las tasas de erradicación de HP usando este antisecretor pueden ser tan altas como del 88-93%, las tasas de mejoría sintomática varían entre el 42 y 48%, lo cual demuestra que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos interactuando entre sí y que, más que el exceso de ácido, es la hipersensibilidad al mismo uno de los mecanismos principales³⁰⁻³⁹.

Procinéticos

Son un grupo de fármacos que tienen efectos sobre diferentes receptores que actúan sobre la relajación fúndica, contractilidad antral y/o reflejos antroduodenales. De acuerdo a su sitio de acción se dividen en: antagonistas de los receptores de dopamina (metoclopramida, domperidona, levosulpirida, cleboprida), agonistas 5-HT₄ (cisaprida, mosaprida, itoprida, cinitaprida, cleboprida, prucaloprida) y antagonistas muscarínicos (acotiamida), y parecen ser útiles para mejorar síntomas relacionados con el SMP a corto y mediano plazo. Las tasas de respuesta sintomática con los antagonistas de dopamina varían entre el 59 y 81%; de los agonistas 5-HT₄, entre el 32 y 91%, y de los antagonistas muscarínicos, entre el 31 y 80%. En un metaanálisis con 29 estudios pero con heterogeneidad entre estudios se reportó un NNT de 7 en forma grupal, cifra que aumentó a 12 al retirar cisaprida –un medicamento retirado del mercado– del análisis. En un metaanálisis de siete estudios con acotiamida se reportó un NNT de 6. No hay estudios cara a cara entre procinéticos, pero en un metaanálisis de red reciente se reportaron tasas de mejoría diferentes entre fármacos: metoclopramida (OR: 5.67), cinitaprida (OR: 3.52), domperidona (OR: 2.47), acotiamida (OR: 2.15), itoprida (OR 2.04) y mosaprida (1.61). La utilidad de este grupo de medicamentos se encuentra limitada por sus efectos secundarios: síntomas extrapiramidales (metoclopramida, cleboprida), hiperprolactinemia y galactorrea (domperidona, levosulpirida), y alteraciones del segmento QT del electrocardiograma (cisaprida, prucaloprida)⁴⁰⁻⁴².

Terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*

La estrategia de «buscar y tratar» en DNI y en dispepsia asociada a EAP es efectiva; sin embargo, el papel de la infección por HP en DF es controversial y las tasas de mejoría

sintomática varían entre el 24 y 82%. Algunas guías han sugerido que los pacientes con dispepsia e infección por HP deben recibir tratamiento de erradicación antes de ser considerados como DF. En varios metaanálisis se ha reportado NNT de 12-14 para curación de la infección y de 9 para mejoría sintomática, con mayor efecto en SDE, y un OR de 3.61 si la endoscopia es anormal (gastroduodenitis erosiva y actividad histológica moderada/severa). La resolución histológica se ha asociado a periodos libres de síntomas prolongados, por lo que parece que la mejoría podría estar en relación con disminución en puntajes de inflamación y curación histológica, ya sea con IBP o con P-CAB. El consenso de Maastricht VI ha reportado que la erradicación de HP es superior a placebo o a IBP para el tratamiento a largo plazo de los síntomas de dispepsia, de los cambios histológicos asociados a la infección, así como periodos libres de síntomas por hasta 12 meses, lo que ha llevado a hipotetizar si la mejoría se debe a efecto sobre curación de EAP más que a la erradicación *per se*^{2,31,35,38,39,43-45}.

Neuromoduladores

El papel del eje cerebro-intestino en el procesamiento anormal del dolor y desarrollo de hipersensibilidad visceral ha motivado el uso de agentes que modulan el dolor (neuromoduladores) para este grupo de padecimientos. Los neuromoduladores incluyen diferentes grupos de fármacos con propiedades antidepressivas, psicotrópicas y/o neurolíticas con diversas indicaciones médicas, pero que a dosis bajas y a dosis progresiva poseen efectos de modulación del dolor a nivel central y/o periférico. Los grupos de neuromoduladores de acción central ensayados en gastroenterología son los antidepressivos tricíclicos (ATC) (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, desipramina), los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina), los inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina (ISRN) (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnacipram), los antidepressivos noradrenérgicos y serotoninérgicos tetracíclicos (mirtazapina, mianserina, trazodona, amoxapina), las azapironas (buspirona, tandospirona), los antipsicóticos atípicos (flupentixol, quetiapina, olanzapina, sulpirida, levosulpirida, arbiprazol, bexipiprazol) y los anticonvulsivantes (carbamecepin, lamotrigina). El mecanismo de acción varía según el subgrupo, y puede incluir estimulación y/o inhibición parcial o total de uno o más transportadores o receptores presinápticos y postsinápticos serotoninérgicos, muscarínicos, colinérgicos o noradrenérgicos, con efectos tanto terapéuticos (aumento o disminución en motilidad y tono gastrointestinal, acomodación gástrica, efecto antinociceptivo) como adversos (somnia, sequedad de

boca, estreñimiento, diarrea, retención urinaria, ganancia ponderal), que varían dependiendo del receptor estimulado o inhibido. Los neurolíticos δ -ligandos (pregabalina, gabapentina) son neuromoduladores de acción periférica que bloquean la subunidad $\alpha 2$ - δ de los canales de calcio dependientes de voltaje en el cuerno dorsal medular. En los metaanálisis iniciales se mostraron resultados heterogéneos, ya que los antidepressivos eran evaluados como grupo, pero en los estudios controlados y metaanálisis que los evalúan por subgrupos se han reportado diferencias entre grupos. Los ATC amitriptilina e imipramina son superiores a placebo, y a ISRS (escitalopram) en SDE, con NNT de 6 para mejoría sintomática y de 7 para reducción de puntajes de dolor. Los ISRS venlafaxina y sertralina no fueron superiores a placebo, al igual que el ISRN venlafaxina. El antidepressivo tetracíclico mirtazapina fue mejor que placebo para mejoría global, saciedad temprana, calidad de vida y recuperación paulatina de peso, al parecer relacionado a un efecto sobre relajación fúndica y acomodación gástrica. Las azapironas con efecto antagonista de receptores 5-HT1 mostraron efectividad en un metaanálisis que evaluó mejoría sobre saciedad temprana (tandospirona) y en un estudio controlado para mejoría de dolor y puntaje de síntomas (buspirona). Levosulpirida y sulpirida son fármacos con una acción dual: además de poseer antagonismo de receptores D_2 y agonismo parcial D_3 , son agonistas 5-HT1 y antagonistas 5-HT2, por lo que actúan como procinéticos y neuromoduladores. El NNT para los neuromoduladores de acción central en metaanálisis para mejoría de puntaje de dolor en DF fue de 3. Los neuromoduladores periféricos pregabalina y gabapentina han sido evaluados en series de casos, con mejoría global y en percepción y puntaje de síntomas. La evidencia con ansiolíticos es menor; en un metaanálisis que los evaluó en conjunto con antidepressivos se reportó superioridad a placebo, pero no han sido evaluados por separado⁴⁶⁻⁵⁴.

Rifaximina

Es un antibiótico de acción intestinal utilizado en SIBO y SII sin estreñimiento (no E). Se ha descrito una prevalencia mayor de SIBO (OR: 2.8) en DF y sobreposición DF-SII, así como diversos grados de disbiosis particularmente en los subgrupos de D-Pi y post-covid, de manera que los medicamentos que modifiquen la microbiota intestinal en estos subgrupos podrían ser de utilidad. Se han reportado respuestas sintomáticas de hasta el 78% en DF-SII, pero el beneficio parece ser mayor sobre el síntoma de distensión y en pacientes con prueba de aliento positiva para SIBO, además de no haber efecto significativo sobre dolor y saciedad. En un estudio se comparó el efecto de la

administración de rifaximina en DF y DF-SII, y se observó mejoría en puntajes totales, subpuntaje sintomático de dispepsia tanto en el grupo con DF y sobreposición a 2-6 semanas, con recurrencia sintomática tan alta como del 64% tras la suspensión del medicamento⁵⁵⁻⁵⁷.

Herbolaria, medicina alternativa y complementaria

Dada la fisiopatología compleja y la eficacia limitada de la mayoría de los medicamentos evaluados en DF, hasta el 50% de los pacientes recurren al uso de medicina alternativa y complementaria, particularmente a suplementos herbolarios. Varios de estos han sido evaluados en DF. El aceite de menta es un calcioantagonista con efecto relajante de músculo liso, pero también antagonista 5-HT₃, que ha demostrado mejoría de distensión y malestar abdominal, y aunque la evidencia mayor proviene de estudios de pacientes con SII, las tasas de respuesta en DF varían entre el 66 y 91%. Iberogast (STW5) es una combinación de nueve hierbas con efecto sobre relajación fúndica y contracción antral que ha demostrado, tanto en estudios clínicos como en metaanálisis, superioridad sobre placebo, mejoría clínica del 20-95%, con una eficacia similar a cisaprida, y con efecto antiespasmódico, por lo que parece ser útil en sobreposición DF-SII. *Rikkunshito* es un compuesto de ocho hierbas ampliamente estudiado en Japón que aumenta los niveles de grelina y el vaciamiento gástrico, con lo que reduce la sensación de llenura, y aparentemente también tiene un efecto a nivel central; sus tasas de respuesta sintomática varían entre el 29 y 34%. DA-9701 es un fármaco botánico compuesto por *Corydalis tuber* y *Pharbitidis semen* que posee efectos procinéticos, de relajación fúndica y analgesia visceral, mediada por efectos sobre receptores de dopamina y serotonina, y con tasas de respuesta sintomática de entre el 37 y 65%. Los probióticos y prebióticos han sido también evaluados en diversos TICl, pero su evidencia en dispepsia parece estar limitada a disminuir los efectos secundarios de la terapia de erradicación de HP, con un beneficio apenas limítrofe (RR: 1.1). Finalmente, la acupuntura también ha sido evaluada en forma extensa en DF con resultados heterogéneos, incluyendo dos metaanálisis que no fueron concluyentes: en uno se reportó mejoría en saciedad y llenura, mientras que en una revisión de Cochrane se concluyó que no era más efectiva que el placebo⁵⁸⁻⁶².

Terapias psicológicas

La hipnoterapia, la terapia de relajación y terapia conductivo-conductual han sido evaluadas en casi todos los

TICl, particularmente en el SII. En DF la evidencia es menor, y proviene de un metaanálisis publicado hace algunos años en el que se reportó un NNT de 3, pero sólo se incluyeron cuatro estudios, con heterogeneidad entre estudios. Se ha descrito una mayor respuesta en pacientes con personalidad extrovertida, y menor en pacientes con estatus marital conflictivo y pobre calidad de sueño. En un trabajo español más reciente se concluyó que la calidad de vida y puntajes de síntomas eran superiores si se agregaba psicoterapia como terapia adjunta al manejo médico convencional⁶³.

TRATAMIENTO DE ACUERDO AL SUBTIPO CLÍNICO

Históricamente el tratamiento de la DF se hacía en base al síntoma predominante. Si predominaba el SDE, el tratamiento inicial era con antisecretores gástricos, incluyendo AH₂ o IBP. En caso de no mejoría, el segundo paso era buscar y tratar HP; y en caso de no mejoría, considerar neuromoduladores. Si la presentación predominante era SMP, entonces los procinéticos eran la primera línea de tratamiento, seguido de buscar y tratar HP, y finalmente algún neuromodulador. El mejor entendimiento de la fisiopatología y la compleja relación entre los factores de riesgo y fisiopatológicos y la respuesta del organismo a estos mecanismos ha dado pie a que el tratamiento actual se dirija al mecanismo fisiopatológico predominante.

TRATAMIENTO DIRIGIDO AL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

- Alteraciones en acomodación gástrica: procinéticos, neuromoduladores (mirtazapina, amitriptilina, azapironas), acotiamida, *rikkunshito*, aceite de menta, iberogast, DA-9701.
- Infección por HP: terapia de erradicación.
- Hipersensibilidad gastroduodenal: IBP, neuromoduladores (ATC, pregabalina, gabapentina).
- Eosinofilia duodenal: IBP, AH₁, AH₂.
- D-Pi, disbiosis, SIBO, sobreposición con SII: rifaximina.
- Hipersensibilidad visceral: neuromoduladores (ATC, pregabalina).
- Alteraciones en procesamiento central del dolor: neuromoduladores (ATC, ISRS).
- Factores psicosociales: terapias psicológicas, medicina alternativa y complementaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanghellini, Chan FKL, Hasler WL, Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92
2. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *UEG J*. 2021;9:307-31.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterol*. 2020;160:99-114.
4. Vakil NB, Howden CW, Moayyedi P, Tack J, et al. White Paper AGA: Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1191-4.
5. Remes-Troche JM, editor. Síntomas gastrointestinales en México, un estudio epidemiológico (SIGAME). 1.ª ed. México: ASECOM; 2015.
6. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P, et al. Global prevalence of, and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64:1049-57.
7. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:401-9.
8. Gómez-Escudero O. Sobreposición funcional digestiva. En: SIGAME: Síntomas Gastrointestinales en México. Remes-Troche JM, editor. Intersistemas; 2015.
9. Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, et al. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7672-82.
10. Black CJ, Houghton LA, Ford AC, et al. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11:1-17.
11. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69:591-600.
12. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C, et al. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:177-88.
13. Joshi T, Ahmed A, Cholankeril G, et al. Gastrointestinal manifestations of coronavirus disease 2019. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:471-6.
14. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14104.
15. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1820-7.
16. Barrett-Englert M, et al. COVID-19 exacerbates existing digestive disorders and triggers new digestive symptoms and diagnoses: results from an international patient survey. *DDW*. 2022;5a1054.
17. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut*. 2006;55:1685-91.
18. Asano H, Tomita T, Nakamura K, et al. Prevalence of gastric motility disorders in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:392-9.
19. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:765-73.
20. Jung HK, Talley NJ. Role of the duodenum in the pathogenesis of functional dyspepsia: a paradigm shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24:345-54.
21. Hari S, Burns GL, Hoedt EC, et al. Eosinophils, hypoxia-inducible factors, and barrier dysfunction in functional dyspepsia. *Front Allergy*. 2022;3:851482.
22. Salvo-Romero E, Rodiño-Janeiro BK, Albert-Bayo M, et al. Eosinophils in the gastrointestinal tract: key contributors in neuro-immune crosstalk and potential implications in disorders of brain-gut interaction. *Cells*. 2022;11:1644.
23. Miwa H, Oshima T, Tomita T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019;54:305-11.
24. Vanheel H, Vicario M, Beeckmans D, et al. Duodenal acidification induces gastric relaxation and alters epithelial barrier function by a mast cell independent mechanism. *Scientific Report*. 2020;10:17448.
25. Brown G, Hoedt EC, Keely S, et al. Role of the duodenal microbiota in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34:e14372.
26. Hari S, Burns GL, Hoedt EC, et al. Eosinophils, hypoxia-inducible factors, and barrier dysfunction in functional dyspepsia. *Front Allergy*. 2022;3:851482.
27. Ceulemans M, Jacobs I, Wauters L, Vanuytsel T, et al. Immune activation in functional dyspepsia: bystander becoming the suspect. *Front Neurosci*. 2022;16:831761.
28. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67.
29. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;0:1-39.
30. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57:47-61.
31. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988-1013.
32. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:309-27.
33. Masuy I, et al. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:1134-72.
34. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *JNM*. 2020;26:29-50.
35. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:178-85.
36. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton-pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011194.
37. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, et al. Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. *Biomed Rep*. 2017.
38. Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I, et al. Efficacy of vonoprazan for Helicobacter pylori eradication. *Intern Med*. 2020;59:153-61.
39. Choi YJ, Lee YC, Kim JG, et al. Triple therapy-based on tegoprazan, a new potassium-competitive acid blocker, for first-line treatment of Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, phase III, clinical trial. *Gut Liver*. 2022;16:535-46.
40. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;35:233-43.
41. Xiao G, Xie X, Fan J, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Sci W Journal*. 2014;541950.
42. Qi Q, Wang N, Liu H, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterology*. 2023;23:370.
43. Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD002096.
44. Ford AC, Tsipotis W, Yuan Y, et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: updated systemic review and meta-analysis. *Gut*. 2022.
45. Malfertheiner P, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;0:1-39.
46. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology*. 2016;150:1408-19.
47. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;154:1140-71.
48. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:411-42.
49. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340-9.
50. Cheong PK, Ford AC, Cheung CKY, et al. Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:837-44.
51. Lacy BE, Saito YA, Camilleri M, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:216-24.
52. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:385-92.
53. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:8-21.
54. Kotikula I, Thirungraj N, Pinyopornpanish K, et al. Randomised clinical trial: the effects of pregabalin vs placebo on functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:1026-32.
55. Tan VPY, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:767-76.
56. Shah A, Gurusamy SR, Hansen T, et al. Concomitant irritable bowel syndrome does not influence the response to antimicrobial therapy in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 2022;67:2299-309.
57. Sundaram S, Darak H. Functional disease, dysbiosis, and dyspepsia: how helpful is rifaximin? *Dig Dis Sci*. 2022;67:1915-16.
58. Deutsch JK, Levitt J, Hass DJ. Complementary and alternative medicine for functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:350-64.
59. Melzer J, Rösch W, Reichling J, et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1279-87.
60. Ko SJ, Park J, Kim MJ, et al. Effects of the herbal medicine Rikkunshito, for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:64-74.
61. Jin M, Son M. DA-9701 (Motilitone): a Multi-Targeting Botanical Drug for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Int J Mol Sci*. 2018;19:4035.
62. Zhang J, Wu HM, Wang X, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99:7.
63. Soo S, Moayyedi P, Deeks JJ, et al. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD002301.

CAPÍTULO 8

Pirosis funcional

Miguel A. Valdovinos Díaz

¿QUÉ ES LA PIROSIS FUNCIONAL?

De acuerdo a los criterios de Roma IV¹, se considera pirosis funcional (PF) a la presencia de:

- Dolor o malestar retroesternal urente.
- Sin alivio de síntomas a pesar de un tratamiento antisecretor óptimo.
- Ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico (exposición normal al ácido y correlación sintomática negativa) o de esofagitis eosinofílica como causa de los síntomas.
- Ausencia de trastornos mayores de la motilidad esofágica (acalasia, obstrucción del tracto de salida de la unión esofagogástrica, espasmo difuso o esfago hipercontráctil).

Estos síntomas deben estar presentes durante un mínimo de tres meses, con un inicio de por lo menos seis meses antes del diagnóstico.

La PF debe diferenciarse de la hipersensibilidad al reflujo, otro trastorno funcional que se caracteriza por pirosis, tiempo de exposición esofágica al ácido normal y correlación sintomática positiva.

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA PIROSIS FUNCIONAL?

La prevalencia exacta de la PF se desconoce. La frecuencia estimada de este trastorno varía de acuerdo a la población estudiada y el método diagnóstico utilizado. En estudios en pacientes que no responden a inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encontró una mayor frecuencia de PF con el uso de impedancia intraluminal multicanal combinada con pH-metría (IIM-pH) que con la pH-metría esofágica de 24 h sola (39 vs. 29%) cuando estas pruebas se realizan sin IBP². En otros estudios en pacientes con falla a IBP se ha estimado que la PF es responsable de los síntomas en el 52 al 63.3% de los casos cuando esta prueba se realiza bajo tratamiento con IBP^{3,4}. Estos hallazgos confirman que la PF es una de las causas más comunes de refractariedad al tratamiento con

IBP en pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PACIENTE CON PIROSIS FUNCIONAL?

El fenotipo del paciente con PF es similar al del paciente con ERGE no erosiva (ERNE). Es decir, es más común en mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. La intensidad y frecuencia de los síntomas, la presencia de otros trastornos funcionales digestivos concomitantes y la afeción de la calidad de vida en los pacientes con PF no difieren de las encontradas en aquellos con ERNE. La frecuencia de hernia hiatal es muy baja (< 20%) tanto en el grupo de PF como en el de ERNE. Sin embargo, la duración de los síntomas es más prolongada y la asociación con dolor torácico es más común en los pacientes con PF. El perfil psicológico es similar en ambos grupos, aunque la somatización es más frecuentemente reportada por los pacientes con PF⁵ (Tabla 1).

¿CUÁL ES LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PIROSIS FUNCIONAL?

La hipersensibilidad esofágica debida a sensibilización periférica o central parece ser el mecanismo predominante en los pacientes con PF. En varios estudios se ha mostrado disminución de los umbrales a la distensión con balón, a la estimulación eléctrica o a la perfusión de ácido en el esófago en pacientes con PF en contraste con otras variedades de la ERGE^{6,7}. Asimismo, se ha demostrado que las respuestas de los potenciales evocados corticales a la distensión esofágica con balón o a la perfusión de ácido son mayores en los pacientes con PF que en los controles, sugiriendo una posible alteración de los procesos centrales de la percepción esofágica que contribuye al estado de hipersensibilidad⁸. Asimismo, se ha postulado que mecanismos neurales centrales como el estrés, ansiedad, depresión y privación de sueño pueden contribuir a la mayor percepción de la pirosis⁹.

¿CUÁLES SON LOS HALLAZGOS EN LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA EN PACIENTES CON PIROSIS FUNCIONAL?

Los pacientes con PF tienen una función motora esofágica similar a la de los sujetos sanos. La amplitud de las contracciones esofágicas, la presión del esfínter esofágico inferior y la frecuencia de hernia hiatal en los pacientes con PF no son diferentes a las de los controles normales; sin embargo, los pacientes con las variedades fenotípicas no erosiva y erosiva de la ERGE sí presentan diferencias significativas en estos parámetros cuando se comparan con los que tienen PF¹⁰.

¿CÓMO SE ESTABLECE EL DIAGNÓSTICO DE PIROSIS FUNCIONAL?

Característicamente, el paciente con PF tiene síntomas persistentes a pesar de un tratamiento apropiado con IBP. El diagnóstico de PF requiere de dos pruebas invasivas: endoscopia y pH-metría o, idealmente, IIM-pH esofágica de 24 h. La endoscopia del tubo digestivo superior convencional debe mostrar una mucosa esofágica normal, sin erosiones. Se sugiere realizarla dos semanas después de haber suspendido los IBP. Las biopsias esofágicas están indicadas cuando exista la sospecha clínica o algún hallazgo sugestivo de esofagitis eosinofílica. La pH-metría o IIM-pH deben mostrar una exposición esofágica normal al ácido y ausencia de correlación entre pirosis y episodios de reflujo ácido o no ácido⁵ (Fig. 1). Existe controversia respecto a si la pH-metría o la IIM-pH deben realizarse con o sin tratamiento con IBP. La mayoría de los autores recomiendan que, si la probabilidad antes de la prueba es baja para ERGE, la pH-metría o la IIM-pH se hagan sin tratamiento con IBP. Por otro lado, si la probabilidad preprueba es alta para ERGE, estos estudios deben realizarse bajo tratamiento con IBP¹².

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON PIROSIS FUNCIONAL?

Los ensayos clínicos aleatorios en pacientes con PF son muy escasos y el manejo de la PF se basa mayormente en los estudios en dolor torácico no cardíaco y en la opinión y experiencia de expertos.

El tratamiento de la PF con neuromoduladores del dolor se ha adoptado por la respuesta positiva obtenida con estos agentes en otros trastornos funcionales digestivos, como el dolor torácico no cardíaco, la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable¹³. Los fármacos que pertenecen a este grupo de medicamentos son los inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina, agonistas

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con PF versus pacientes con ERNE

	PF	ERNE	p
Género	F > M	F > M	NS
Edad	46 años	43 años	NS
<i>H. pylori</i> + vo	30-45%	30-50%	NS
Hernia hiatal	20%	20%	NS
Duración	7.5 años	3.5 años	< 0.05
Dolor torácico	1 vez/semana	1 vez/mes	< 0.05
Gravedad	Similar	Similar	NS
Frecuencia	Similar	Similar	NS
TFD concomitante	Similar	Similar	NS
Otros trastornos GI	Similar	Similar	NS
QoL (SF-30)	Similar	Similar	NS

Adaptado de Fass⁸.
 F: femenino; M: masculino; NS: no significativo; TFD: trastorno funcional digestivo; GI: gastrointestinal; QoL: calidad de vida.

y antagonistas de serotonina, antidepresivos tricíclicos (ATC), pregabalina, teofilina y trazodona. El mecanismo de acción de estos agentes parece ser la modulación de la hiperalgesia central y, en parte, la hiperalgesia periférica¹⁴. Los antidepresivos parecen incrementar la transmisión neural en las vías inhibitorias descendentes del dolor visceral. Inhiben la recaptura presináptica de aminas biogénicas como la serotonina y la norepinefrina¹⁵. Los ATC, además, mejoran la calidad del sueño y por ello disminuyen la percepción visceral.

Los ATC se utilizan a dosis bajas y con incrementos semanales de acuerdo a la tolerancia del paciente, con dosis máxima de 50-75 mg (por ejemplo, imipramina). Los eventos adversos ocurren en el 30-100% de los pacientes e incluyen sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, mareo y disfunción sexual¹³.

La sertralina, paroxetina, citalopram, fluoxetina y venlafaxina han mostrado eficacia en el manejo de trastornos funcionales esofágicos como dolor torácico y pirosis refractaria a IBP¹³. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son mejor tolerados que los ATC. Los efectos colaterales de estos agentes incluyen náusea, vómito, anorexia, diarrea, disminución de la libido, mareo, fatiga y ganancia de peso.

Otros agentes como la teofilina, gabapentina y pregabalina también han mostrado ser útiles en el manejo del dolor y la hipersensibilidad esofágica, pero no hay ensayos específicos en el tratamiento de la PF con estos agentes¹³.

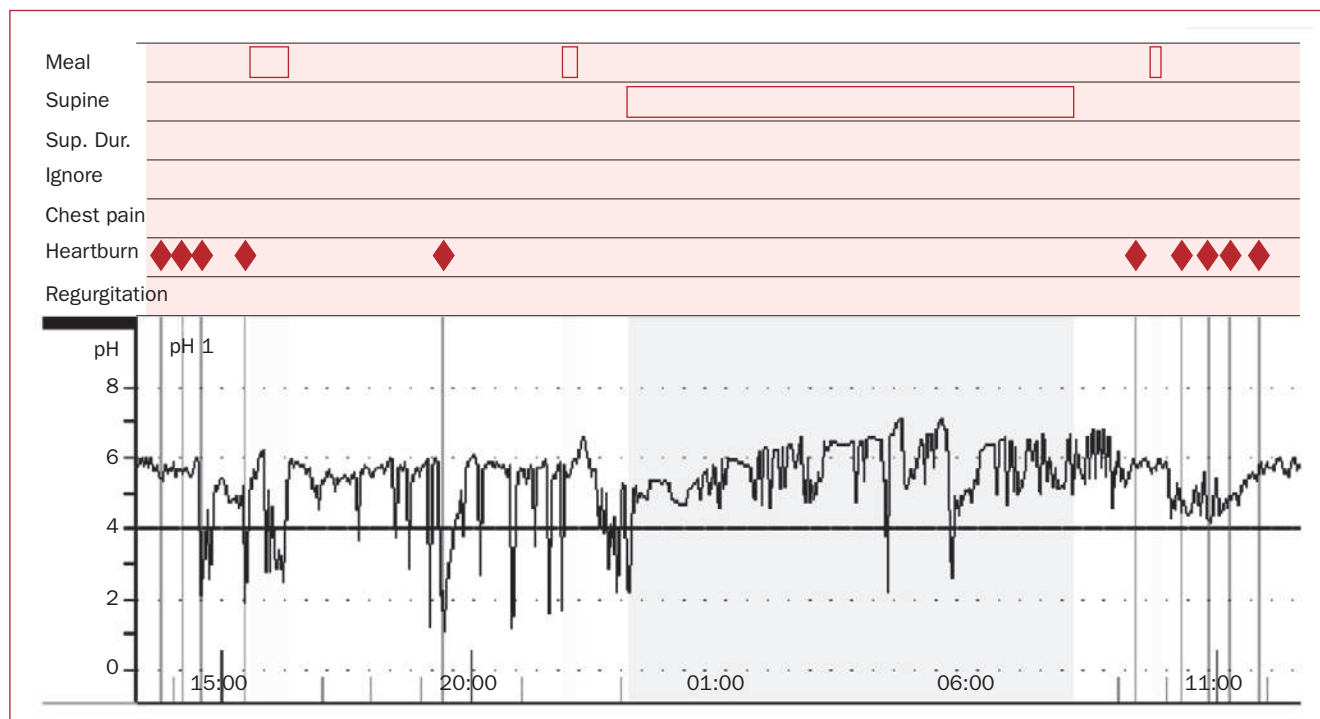


Figura 1. Trazo de pH-metría esofágica de un paciente con PF, con exposición esofágica normal al ácido y sin correlación de la pirosis con los episodios de reflujo.

¿EXISTEN TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO DE LA PIROSIS FUNCIONAL?

La acupuntura ha sido evaluada en ensayos con un limitado número de pacientes con ERGE refractarios a dosis estándar de IBP. La terapia adicional con acupuntura fue más efectiva en el control de la regurgitación y la pirosis diurna y nocturna que el tratamiento con doble dosis de IBP¹⁶.

Recientemente se ha demostrado que la respuesta a los IBP en pacientes con ERGE depende del nivel de estrés psicológico. Por ello se ha propuesto que la terapia psicológica puede ser una alternativa de manejo en pacientes con síntomas persistentes a pesar del uso de IBP¹⁷. La terapia cognitivo-conductual y la hipnosis son las terapias psicológicas con mejores resultados en trastornos funcionales esofágicos.

¿CÓMO SE DEFINE LA SOBREPOSICIÓN DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON PIROSIS FUNCIONAL?

Los pacientes con ERGE demostrada previamente, es decir, con presencia de esofagitis en la endoscopia o un tiempo de exposición al ácido anormal en un estudio de pH-metría esofágica y que no responden a un tratamiento

óptimo con antiseoretos de ácido, deben considerarse como posibles portadores de algún trastorno funcional esofágico sobrepuesto. Estos pacientes deben reevaluarse con pH-impedancia bajo tratamiento con IBP. La ausencia de reflujo patológico y la falta de correlación de síntomas con episodios de reflujo establecerán el diagnóstico de sobreposición de ERGE con PF¹⁸.

¿CUÁL ES LA HISTORIA NATURAL DE LA PIROSIS FUNCIONAL?

Desafortunadamente, no existen estudios a largo plazo que permitan conocer cuál es la evolución o historia natural de la PF. En un estudio en 40 pacientes con PF, el 66% continuaban con pirosis a 22 meses de seguimiento, lo cual sugiere que la PF es un trastorno crónico que impacta significativamente en la calidad de vida¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368-79.
2. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43:542-7.
3. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55:1398-402.

4. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1956-63.
5. Fass R. Functional heartburn: what it is and how to treat it. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009;19(1):23-33.
6. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, et al. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:628-31.
7. Trimble KS, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut.* 1995;37:7-12.
8. Yang M, Li Z-S, Xu X-R, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(4):292-9.
9. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1787-95.
10. Frazzoni M, De Micheli E, Zentilin P, et al. Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:81-8.
11. Villa N, Vela MF. Impedance-pH testing. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(1):17-26.
12. Clouse RE, Richter J, Heading RC. Functional esophageal disorders. En: Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, editores. *Rome II—the functional gastrointestinal disorders.* 2.^a ed. MacLean: Degnon Associates; 2000. p. 247-98.
13. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):603-10.
14. Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:514-24.
15. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:6-17.
16. Dickman R, Schiff E, Holland A, et al. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(10):1333-44.
17. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro- oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):473-82.
18. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:1314-26.
19. Surdea Blaga T, Dumitrascu D, Galmiche JP, et al. Functional heartburn: clinical characteristics and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:282-90.

CAPÍTULO 9

Vigilancia y tratamiento del enfermo con esófago de Barrett

Everardo Muñoz Anaya

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett es una condición que ocurre cuando un epitelio denominado metaplasia intestinal especializada reemplaza el epitelio escamoso normal del esófago.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de esófago de Barrett son la presencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de más de cinco años de evolución, edad mayor de 50 años, género masculino, consumo de tabaco, obesidad central y raza caucásica. En los últimos años se ha documentado un incremento en la incidencia de esófago de Barrett, con una prevalencia en la población general del 1.5% y de hasta el 15% en pacientes con ERGE¹.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de displasia y adenocarcinoma de esófago en pacientes con esófago de Barrett son: edad avanzada, incremento en la longitud del esófago de Barrett, obesidad central, consumo de tabaco, no consumo de antiinflamatorios no esteroideos, no consumo de inhibidores de bomba de protones y no consumo de estatinas.

El riesgo de progresión a cáncer del esófago de Barrett es del 0.2-0.5% por año en pacientes sin displasia, del 0.7% por año en pacientes con displasia de bajo grado y del 7% por año en pacientes con displasia de alto grado².

TAMIZAJE

Véase la tabla 1.

Vigilancia

La vigilancia endoscópica de los pacientes con esófago de Barrett (EB) ha sido sustentada por múltiples asociaciones, con el objetivo de detectar displasia o adenocarcinoma de esófago temprano, de forma que se pueda ofrecer un tratamiento curativo antes del desarrollo de adenocarcinoma de esófago avanzado².

Se han realizado estudios observacionales en pacientes con adenocarcinoma de esófago, en los cuales aquellos que

estaban en vigilancia por esófago de Barrett tienen mejores desenlaces en comparación con los pacientes que no estaban en seguimiento. En un estudio de corte con casi 30,000 pacientes con esófago de Barrett de la base de datos nacional VA, se demostró que los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de esófago que estaban en vigilancia por Barrett tenían mayor sobrevida, más probabilidad de ser diagnosticados en estadios tempranos y menor mortalidad relacionada con el cáncer en comparación con los pacientes con adenocarcinoma de esófago que no estaban en un programa de vigilancia³.

Los principios del seguimiento en esófago de Barrett son inspección adecuada con endoscopia de luz blanca con alta definición y uso de cromoescopia digital (Tablas 2 y 3).

TERAPIAS ENDOSCÓPICAS

Las terapias endoscópicas han transformado la forma en que se maneja el esófago de Barrett con displasia y el adenocarcinoma temprano (T1a), evitando la necesidad de cirugía en la mayoría de los pacientes. El objetivo de estos tratamientos es prevenir que el esófago de Barrett con displasia y el adenocarcinoma de esófago temprano progresen a adenocarcinoma tardío, con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad.

Las terapias endoscópicas pueden ser técnicas de ablación como ablación con radiofrecuencia, coagulación con argón plasma o crioterapia y mediante remoción mecánica del tejido, como la resección endoscópica de la mucosa, siendo actualmente el estándar de tratamiento la terapia combinada. La terapia de erradicación endoscópica tiene una efectividad del 80% para erradicación de metaplasia intestinal y del 90% para erradicación de displasia^{4,5}.

Tratamiento endoscópico de lesiones focales

La resección endoscópica permite la remoción focal de una lesión, en contraste con las resecciones quirúrgicas, donde el esófago y los nódulos linfáticos son removidos, por

Tabla 1. Tamizaje

ASGE: considerar en pacientes con múltiples factores de riesgo para esófago de Barrett (ERGE de larga evolución, síntomas nocturnos, hernia hiatal, IMC, tabaquismo, obesidad abdominal, hombre, caucásico). Informar a los pacientes sobre la falta de evidencia
ACP <i>best practice advice</i> : ERGE refractaria o datos de alarma, no endoscopia en otros pacientes
ACG: considerar en ERGE > 5 años con síntomas > 1 semana, > 50 años, caucásico, obesidad central, tabaquismo. No recomendado en población general

lo que se debe hacer una adecuada selección de los pacientes que serán sometidos a tratamiento endoscópico, que serán los que tienen un riesgo mínimo de metástasis a ganglios linfáticos. El riesgo de metástasis ganglionares en pacientes sometidos a tratamiento endoscópico debe ser valorado en comparación con el riesgo de morbilidad (20-50%) y mortalidad (2-5%) de una resección esofágica quirúrgica⁶.

Resección con técnica de mucosectomía multibanda

Es la técnica más usada actualmente para la resección endoscópica en esófago de Barrett. Se utiliza un equipo de ligadura con bandas, se procede a succionar la lesión dentro del CAP y se sigue con la liberación de una banda de plástico. No se requiere inyección submucosa previa, ya que la muscular esofágica se va a retraer inmediatamente cuando sea capturada por la banda de plástico, y posteriormente se reseca la lesión con un asa hexagonal.

En un estudio aleatorizado en el que se compara la REM mediante mucosectomía multibanda versus REM con CAP, se observó resección endoscópica completa en el 100% de los pacientes tratados con CAP y multibanda, con un tiempo de procedimiento de 22 min (12-31 min) para el grupo de CAP y de 11 min (7-16 min) para multibanda ($p \leq 0.0001$), y con una mediana de costo de 251 euros (200-400 euros) para CAP y de 200 euros (210-300 euros) para multibanda ($p = 0.04$).

Actualmente la resección con multibanda se considera una opción segura y rápida⁷.

Resección endoscópica con cubierta distal transparente

Se realiza la inyección submucosa para realizar un *lifting* de la submucosa, se coloca una cubierta distal transparente (CAP) transparente en el endoscopio, que cuenta con un borde distal que permite posicionar un asa, se succiona la lesión hacia el CAP y se captura el pseudopólipo creado

Tabla 2. Intervalos de vigilancia endoscópica en EB

Barrett sin displasia	3-5 años
Barrett con displasia de bajo grado	Seguimiento cada 6 meses por 1 año, posteriormente anual o tratamiento endoscópico
Barrett con displasia de alto grado	Tratamiento endoscópico
Barrett indefinido para displasia	Optimizar tratamiento, revisión en 3-6 meses. Si se confirma, seguimiento cada 12 meses

Adaptado de ASGE Standards of Practice Committee. ASGE guidelines of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90:335.

Tabla 3. Indicaciones y contraindicaciones para ARF en esófago de Barrett

Indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Displasia de alto grado - Displasia de bajo grado (confirmada) - Esófago de Barrett sin displasia en pacientes con historia familiar de adenocarcinoma
Contraindicaciones relativas: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento anticoagulante - Radioterapia al esófago - Várices esofágicas - Estenosis péptica - Esofagitis

Adaptado de ASGE Standards of Practice Committee. ASGE guidelines of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90:335.

con la succión, se cierra el asa y se procede a cortar la lesión mediante electrocoagulación.

Disección endoscópica de la submucosa

La resección en bloque de lesiones de más de 20 mm se puede realizar mediante disección endoscópica de la submucosa (DES), la cual permite una evaluación adecuada de los márgenes de la lesión.

Este procedimiento se inicia delimitando los bordes de resección colocando marcas mediante coagulación, posteriormente se procede a realizar *lifting* mediante una inyección submucosa y se realiza una disección submucosa mediante visualización endoscópica para remover la lesión en una pieza. Se debe empezar por la parte que tiene un acceso más difícil y utilizar la gravedad para exponer de forma adecuada los planos de disección.

Es una técnica en la cual se han observado tasas de complicaciones mayores, de hasta un 67%. En un estudio aleatorizado en el que se comparó la eficacia y la seguridad

de DES con REM en pacientes con EB y displasia de alto grado o adenocarcinoma temprano, se demostró una tasa de resección completa (R0) mayor en los pacientes sometidos a DES, con una diferencia de 10 de 17 frente a 2 de 17 ($p = 0.01$), sin observarse diferencia en la remisión completa de la neoplasia a los tres meses (DES 15/16 vs. REM 16/17; $p = 1.0$), observando tiempos de procedimiento más prolongados en DES, con una mediana de 55 versus 22 min en REM ($p = 0.0002$). Actualmente se considera la técnica de elección para lesiones de más de 2 cm o con alto riesgo de invasión a la submucosa⁷.

Ablación por radiofrecuencia

El objetivo de la terapia de ablación es eliminar el epitelio metaplásico o displásico asociado al esófago de Barrett mediante el uso de técnicas térmicas, posterior a la ablación de la displasia, y la metaplasia intestinal especializada en epitelio escamoso normal sustituye el tejido sometido a ablación. La ablación por radiofrecuencia utiliza una corriente eléctrica alternante de alta frecuencia 350-500 kHz que se transmite por contacto directo con una penetración de 100 micras, lo cual limita el daño a la mucosa sin afectar a la submucosa o la muscular propia, generando energía térmica para producir una necrosis tisular precisa, reproducible y confiable, permitiendo una regeneración de mucosa neoescamosa.

La energía es administrada de forma circunferencial mediante un catéter con un balón, con 3 cm de longitud de forma inicial. Posteriormente se utiliza de forma focal para áreas pequeñas o residuales de metaplasia intestinal mediante un dispositivo focal montado sobre el endoscopio.

En el estudio SURF, en el que se incluyeron 136 pacientes con displasia de bajo grado de nueve centros europeos, se aleatorizó a los pacientes en dos grupos: ablación o seguimiento. En los pacientes del grupo de ablación se observó una erradicación completa de la displasia en el 92.6% y de la metaplasia intestinal en el 88.2% en comparación con el grupo sometido a vigilancia, en el cual se observó erradicación de metaplasia intestinal del 0% y de displasia del 27% ($p < 0.001$). Los pacientes sometidos a ablación presentaron una reducción del 25% del riesgo de progresión a displasia de alto grado, con un número necesario a tratar de 4, y del riesgo de progresión a adenocarcinoma de esófago del 7.4%, con un número necesario a tratar de 13.6.

Se han identificado predictores de pobre respuesta a la terapia con ablación por radiofrecuencia como esofagitis por reflujo activa, cicatriz esofágica por resección endoscópica, esófago estrecho y la duración de la neoplasia, que se ha

asociado a pobre respuesta a ARF circunferencial. En otros estudios se ha asociado que la presencia de EB largo, edad avanzada y recuperación incompleta entre las sesiones de ablación lleva a periodos de tiempo más largos para alcanzar la erradicación completa de la metaplasia. El número de pacientes tratados por el endoscopista se ha asociado con la tasa de erradicación de la metaplasia intestinal, observándose que el número de sesiones requeridas para la erradicación de la metaplasia intestinal se reduce después de que el endoscopista haya tratado aproximadamente a 30 pacientes.

La ARF tiene un perfil de seguridad favorable. Entre las complicaciones reportadas se encuentra el desarrollo de estenosis, la cual es una de las complicaciones que más preocupa al endoscopista.

Después de la primera sesión de ablación por radiofrecuencia, los pacientes son citados en intervalos de dos meses para dar las sesiones subsecuentes de tratamiento hasta obtener una erradicación completa de la metaplasia intestinal. Se realizan ablaciones hasta que todo el tejido visible del esófago de Barrett es erradicado, evaluando con inspección mediante endoscopia de luz blanca de alta definición. Una vez que se obtiene la erradicación del tejido visible, se toman biopsias de cuatro cuadrantes cada centímetro a lo largo de toda la extensión previa del esófago de Barrett para confirmar la erradicación completa de la metaplasia intestinal. La mayoría de los pacientes requieren aproximadamente tres o cuatro sesiones de ablación, pero esta cifra puede variar según la extensión del Barrett⁸.

Posterior al tratamiento se debe dejar terapia de supresión de ácido de forma sostenida para permitir que la zona de ablación sane y regenere con un epitelio neoescamoso.

La vigilancia endoscópica posterior a la erradicación completa de la metaplasia intestinal en pacientes con displasia de alto grado o adenocarcinoma temprano es cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y posteriormente cada año. En los pacientes con displasia de bajo grado, previo a la ablación con radiofrecuencia se realiza seguimiento endoscópico cada seis meses durante el primer año y posteriormente cada año. Durante el seguimiento endoscópico posterior a la erradicación completa de la metaplasia intestinal, se debe realizar una inspección cuidadosa de la unión esofagogástrica con endoscopia de alta resolución con luz blanca e imagen de banda estrecha^{2,8,9}.

Crioterapia

La crioterapia implica la aplicación de temperaturas extremadamente frías (-196°C) utilizando nitrógeno líquido presurizado o dióxido de carbono para lograr lesión tisular, alteración de las membranas celulares y desnaturalización

de proteínas. Es una técnica para la ablación de la mucosa de Barrett. Se utiliza un sistema de crioterapia para aplicar endoscópicamente un criógeno como nitrógeno líquido u óxido nítrico líquido al esófago de Barrett. La rápida congelación y descongelación resultante del tejido de Barrett altera las membranas celulares, induce apoptosis y provoca trombosis de los vasos sanguíneos locales. Los estudios observacionales sugieren que la crioterapia erradica la displasia de alto grado en aproximadamente el 95-100% de los pacientes, toda la displasia en el 85-90% y toda la metaplasia intestinal en el 55%¹⁰.

Con una mediana de cuatro sesiones de tratamiento, en varios estudios se ha identificado persistencia de metaplasia y displásica posterior al tratamiento con crioterapia, con una tasa combinada del 13.7 y 7.3%. La crioterapia ofrece algunas ventajas sobre la ablación por radiofrecuencia al provocar menor destrucción de la arquitectura del tejido, lo que da como resultado un perfil de efectos secundarios menor en términos de desarrollo de estenosis y dolor posterior al procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):889-903.
2. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):1084-91.
3. Mansour NM, El-Serag HB, Anandasabapathy S. Barrett's esophagus: best practices for treatment and post-treatment surveillance. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):75-87.
4. Sharma P. Barrett Esophagus: A Review. *JAMA*. 2022;328(7):663-71.
5. Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):889-903.
6. Zhang YM, Boerwinkel DF, Qin X, et al. A randomized trial comparing multiband mucosectomy and cap-assisted endoscopic resection for endoscopic piecemeal resection of early squamous neoplasia of the esophagus. *Endoscopy*. 2016;48(4):330-8.
7. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*. 2017;66(5):783-93.
8. Visrodia K, Zakko L, Wang KK. Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus: Efficacy, Complications, and Durability. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(3):491-501.
9. Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, et al. Barrett's Esophagus: An Updated Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):321.
10. Tsai FC, Ghorbani S, Greenwald BD, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2017;30:1.

CAPÍTULO 10

Gastritis crónica atrófica y metaplásica: a cada quien lo suyo

Daniel Ruiz Romero y Josealberto Sebastiano Arenas Martínez

INTRODUCCIÓN

La gastritis crónica atrófica y metaplásica puede representar un desafío en la práctica del gastroenterólogo. El diagnóstico adecuado en esta condición y su caracterización endoscópica determinan el seguimiento correspondiente y personalizado de los enfermos que la padecen. En este capítulo se explorarán las características clínicas, histológicas y patogénicas de la gastritis crónica atrófica y metaplásica, sus complicaciones y su manejo clínico.

En un reciente consenso mundial se ha definido la gastritis como el espectro de condiciones donde hay inflamación gástrica histológicamente documentada y se han distinguido las gastropatías como aquellas condiciones en las que no existen cambios inflamatorios o estos son mínimos (Tabla 1)¹. Dentro de este espectro se incluye la gastritis atrófica y metaplásica.

GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA Y METAPLÁSICA

La gastritis atrófica es una enfermedad crónica caracterizada por la pérdida progresiva de glándulas oxínticas del estómago en el contexto de inflamación y que son reemplazadas por fibrosis o, con mayor frecuencia, metaplasia pseudopilórica o intestinal. Cuando el cuerpo gástrico es afectado por este proceso, disminuye la producción de ácido gástrico y de factor intrínseco, lo que predispone a la malabsorción de micronutrientes como hierro y vitamina B₁₂. Esta condición también está relacionada con un mayor riesgo de cáncer gástrico como consecuencia del cambio del microambiente intragástrico. Además, la estimulación continua de las células antrales productoras de gastrina con hiperplasia de células de tipo endocrino puede conducir al desarrollo de tumores neuroendocrinos gástricos tipo 1^{2,3}.

La gastritis crónica atrófica metaplásica incluye dos subtipos principales: la autoinmune y la ambiental. A pesar de las diferencias fisiopatológicas y clínicas, estas condiciones comparten características histológicas y en la práctica clínica que pueden sobreponerse.

Gastritis crónica atrófica autoinmune

Este subtipo se caracteriza por afectar de manera predominante al cuerpo gástrico y ocasionar la reducción o ausencia de producción de ácido y pepsina con pérdida del factor intrínseco que puede progresar a anemia perniciosa, una forma grave de anemia por deficiencia de vitamina B₁₂. La prevalencia de gastritis atrófica autoinmune aumenta con la edad, es más frecuente en las mujeres y puede asociarse con otras enfermedades: hasta un tercio de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y el 6-10% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen gastritis atrófica autoinmune concurrente.

En esta condición la destrucción de la mucosa oxíntica es mediada por células T y la producción de autoanticuerpos dirigidos contra células parietales y factor intrínseco. Existe evidencia de que *Helicobacter pylori* podría actuar como desencadenante del desarrollo de gastritis autoinmune; sin embargo, los mecanismos propuestos, como mimetismo antigénico o reactividad cruzada, son controversiales y hasta el momento carecen de evidencia sólida^{3,4}.

Los pacientes con gastritis atrófica autoinmune pueden ser asintomáticos, pero muchos de ellos tienen dispepsia tipo distrés posprandial. Dependiendo del grado de déficit de vitamina B₁₂, los pacientes pueden tener síntomas leves y poco específicos (fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo), glositis o cambios neurológicos, cognitivos y psiquiátricos sutiles. Algunos de los síntomas anteriores también pueden ser atribuidos al grado de anemia que el paciente desarrolle por la deficiencia de vitamina B₁₂. Las manifestaciones neurológicas más comunes son las parestesias simétricas y las alteraciones de la marcha.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son: a) presencia de anticuerpos anticélulas parietales; b) antifactor intrínseco gástrico; c) gastrina sérica elevada en ayuno como resultado de secreción desinhibida consecuencia de la atrofia de las células parietales y la hipoclorhidria/aclorhidria; d) disminución de la proporción de pepsinógeno I/II sérico, ya que las células principales cimógenas en la mucosa oxíntica producen una reducción de los niveles de pepsinógeno I, pero no de pepsinógeno II sérico, y e) niveles bajos de vitamina

Tabla 1. Definiciones actuales de mucosa gástrica normal, gastropatía y gastritis de acuerdo con el consenso RE.GA.IN.

Definición	Características	Etiología
Mucosa gástrica dentro de límites normales	Células mucosecretoras y productoras de gastrina en antro, células principales y parietales en cuerpo/fondo y lámina propia con escasos linfocitos	
Gastropatías	Expansión foveolar tortuosa de células mucosecretoras del antro y lámina propia edematosa	Gastropatía reactiva (p.ej., reflujo duodenogástrico, proliferación de CEC con uso crónico de IBP)
Gastritis no atrófica	Células mucosecretoras del antro normales y pérdida de glándulas oxínticas del cuerpo/fondo con lámina propia con infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y PMN como componente activo	Gastritis crónica activa por <i>H. pylori</i> sin pérdida glandular o posterradicación, gastritis autoinmune no atrófica (restringida a mucosa oxíntica)
Gastritis atrófica	Pérdida de células mucosecretoras del antro y glándula oxínticas con inflamación y sustitución por fibrosis (sólo atrofia) o focos de metaplasia e infiltrado inflamatorio de lámina propia e intraglandular	Gastritis crónica activa por <i>H. pylori</i> o autoinmune, ambas con pérdida glandular
Atrofia gástrica sin inflamación	Pérdida de células mucosecretoras del antro y glándula oxínticas con sustitución por fibrosis (sólo atrofia) o focos de metaplasia y lámina propia con escasos linfocitos	Atrofia residual tras erradicación de <i>H. pylori</i>

PMN: polimorfonucleares; CEC: células enterocromafines; IBP: células enterocromafines.

B₁₂ en suero, con anemia macrocítica, ácido metilmalónico elevado, pancitopenia y neutrófilos hipersegmentados.

Los pacientes con gastritis atrófica autoinmune tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores neuroendocrinos gástricos y adenocarcinoma^{1,2}. Se estima una tasa de incidencia de tumores neuroendocrinos gástricos del 0.68% por persona-año. Los tumores neuroendocrinos tipo 1 y 2 surgen de la transformación de células similares a enterocromafines dentro de la mucosa oxíntica debido a la estimulación crónica por altos niveles circulantes de gastrina. Los tumores neuroendocrinos suelen aparecer macroscópicamente como múltiples nódulos o pólipos mucosos pequeños (< 1 cm).

El adenocarcinoma gástrico se desarrolla a través de pasos intermedios de metaplasia intestinal y displasia. En los pacientes con gastritis atrófica autoinmune diagnosticada por biopsia se observa una alta prevalencia (5.3%) e incidencia (14.2 casos por 1,000 personas-año) de adenocarcinoma gástrico, muy superior a la de la población general.

Gastritis atrófica ambiental

La gastritis atrófica ambiental se debe a los efectos adversos de factores ambientales, como la infección por *H. pylori* y quizás los componentes de la dieta, sobre la mucosa gástrica.

La gastritis atrófica metaplásica ambiental y el cáncer gástrico de tipo intestinal están estrechamente asociados patológica, clínica y epidemiológicamente. Por lo tanto, se proponen factores contribuyentes similares para las dos condiciones.

H. pylori desempeña un papel fundamental en el desarrollo de gastritis atrófica metaplásica ambiental y adenocarcinoma gástrico¹⁻⁵. Los estudios histopatológicos indican que la infección crónica por *H. pylori* progresa durante décadas a través de etapas de gastritis superficial crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer. Los mecanismos por los cuales algunos pacientes con infección por *H. pylori* desarrollan metaplasia intestinal y carcinoma son multifactoriales, y probablemente implican una interacción de factores de virulencia bacteriana y factores de susceptibilidad del huésped.

En numerosos estudios se han investigado las posibles causas dietéticas (consumo elevado de sal), con resultados no concluyentes o inconsistentes. Otros posibles factores de riesgo incluyen el tabaquismo y el consumo de alcohol.

El síntoma más frecuente en la gastritis atrófica metaplásica ambiental es la dispepsia, aunque la mayoría de los pacientes serán asintomáticos. En contraste con la gastritis atrófica autoinmune, los niveles de gastrina sérica no están marcadamente elevados ni tampoco se observa la presencia de autoanticuerpos dirigidos a células parietales o factor intrínseco.

Los pacientes con gastritis atrófica metaplásica ambiental tienen un riesgo de 10 a 15 veces mayor de sufrir cáncer gástrico, particularmente de tipo intestinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de gastritis atrófica y metaplásica se basa en la evaluación histológica de biopsias gástricas, en las que se observa atrofia de la mucosa gástrica con pérdida de

células glandulares y en ocasiones su reemplazo por epitelio metaplásico.

La apariencia endoscópica de la gastritis atrófica crónica es normal durante las primeras etapas de la enfermedad. Sólo en los casos de atrofia extensa los pliegues se aplanan y los vasos submucosos son visibles. La mucosa puede parecer pseudopolipoide, ya que las áreas polipoideas representan islas de mucosa oxíntica conservada adyacentes a áreas de atrofia. La endoscopia con luz blanca de alta definición junto con la cromosendoscopia virtual o digital incrementa la detección del fenotipo y topografía de los cambios atróficos, sobre todo de la metaplasia intestinal, y clasificaciones endoscópicas validadas (Kimura-Takemoto para atrofia y estadiaje endoscópico de metaplasia intestinal gástrica (EGGIM) para metaplasia intestinal) tienen correlación con los sistemas de estadificación histopatológica *Operative Link on Gastritis Assessment* (OLGA) y *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment* (OLGIM)¹. Por otro lado, la disposición regular de vénulas colectoras en el cuerpo distal y antro gástrico, que se asocian a una mucosa oxíntica normal y excluyen *H. pylori* con un valor predictivo positivo (VPP) > 90%, sólo pueden detectarse con luz blanca de alta definición. Sin embargo, la biopsia es el método más confiable para diagnosticar y estadificar la gastritis atrófica metaplásica y diagnosticar *H. pylori*, aun con vénulas colectoras regulares. La evaluación de la gravedad de la atrofia gástrica y la determinación del subtipo de gastritis atrófica crónica requieren un mapeo de biopsias gástricas con un número adecuado de biopsias de sitios específicos.

Las biopsias se deben tomar de al menos dos sitios topográficos (antro y cuerpo, en la curvatura mayor y menor de cada uno). La incisura angular se ve especialmente afectada por atrofia y metaplasia, y debe incluirse en el protocolo de biopsia, además de tomar muestras adicionales de lesiones de aspecto sospechoso⁶.

En la gastritis atrófica metaplásica autoinmune las áreas polipoideas pueden representar islas de mucosa oxíntica preservada y la atrofia se pasará por alto a menos que también se tome una muestra del área plana cerca del pólipo. Las biopsias del antro y del cuerpo deben etiquetarse claramente en viales separados, mientras que las biopsias de la incisura normalmente se incluyen con las biopsias antrales^{6,7}.

La tinción con inmunohistoquímica para células endocrinas (células G y células similares a enterocromafines) también es útil para confirmar que la metaplasia pseudopilórica ha reemplazado a la mucosa oxíntica. Las células G son escasas o ausentes en las glándulas pseudopilóricas; en comparación, son abundantes en muestras de biopsia del antro verdadero en la gastritis atrófica metaplásica ambiental, excepto cuando hay metaplasia intestinal antral marcada. La presencia de hiperplasia de células similares a enterocromafines puede ayudar a confirmar que una muestra de biopsia proviene del cuerpo o del fondo.

En la gastritis atrófica crónica se observan dos tipos principales de metaplasia: metaplasia pseudopilórica y metaplasia intestinal. La metaplasia, especialmente de tipo intestinal, es prácticamente una característica universal de la gastritis atrófica crónica y a menudo es la característica morfológica definitoria más confiable. Además, la metaplasia intestinal es una lesión precursora de displasia y cáncer gástrico.

La metaplasia pseudopilórica se refiere al reemplazo de las células parietales y principales en la mucosa oxíntica por células epiteliales secretoras de moco, del tipo que normalmente se encuentran en la mucosa antral. Las glándulas pseudopilóricas tienen la arquitectura enrollada que se observa en el antro normal, pero son más pequeñas, menos numerosas, contienen menos mucina y no tienen células endocrinas de tipo antral, especialmente células G. Hay evidencia de que la metaplasia pseudopilórica es un precursor de la metaplasia intestinal.

La metaplasia intestinal se define por el reemplazo del epitelio superficial, foveolar y glandular en la mucosa oxíntica o antral (o ambas) por epitelio intestinal, que se reconoce fácilmente por la presencia de células caliciformes. La metaplasia intestinal se puede dividir en tres subtipos, los cuales pueden distinguirse, en parte, por las mucinas producidas por las células caliciformes:

- El tipo I (metaplasia intestinal completa) es más evidente y muestra un epitelio del intestino delgado completamente formado, que incluye enterocitos absorbentes eosinófilos con un borde en cepillo definido, células caliciformes y células de Paneth. Las células caliciformes contienen predominantemente sialomucinas.
- El tipo II (metaplasia intestinal incompleta) se asemeja al epitelio colónico, porque no tiene un borde en cepillo definido y consiste en células caliciformes que contienen múltiples gotas de mucina irregulares de diferentes tamaños intercaladas entre células de mucina de tipo gástrico. Las células caliciformes en el tipo II (como en el tipo I) contienen predominantemente sialomucinas.
- El tipo III (también metaplasia intestinal [MI] incompleta) tiene células caliciformes intercaladas que se asemejan al epitelio colónico y contienen predominantemente sulfomucinas en lugar de sialomucinas.

La metaplasia tipo III se ha relacionado con el cáncer gástrico de tipo intestinal en algunos estudios. Por lo tanto, la utilidad clínica de la subtipificación de la metaplasia intestinal no está clara, pero algunos expertos la defienden. El riesgo de cáncer gástrico parece ser mayor en pacientes con MI extensa que involucra la curvatura menor desde el cardias hasta el píloro o todo el estómago, en comparación con pacientes con metaplasia intestinal más focal o predominantemente antral⁸.

Tabla 2. Sistema de estadificación para identificar a pacientes con gastritis crónica atrófica metaplásica que tienen alto riesgo de evolución a cáncer gástrico

Estadio	OLGA	OLGIM
Estadio 0	Puntuación de 0 (sin atrofia) en cuerpo y antro	Puntuación de 0 (sin metaplasia intestinal) en cuerpo y antro
Estadio I	Puntuación de 1 (atrofia leve) en el cuerpo con puntuación de 0 o 1 en el antro, o puntuación de 0 en el cuerpo y puntuación de 1 en el antro	Puntuación de 1 (metaplasia intestinal leve) en el cuerpo con puntuación de 0 o 1 en el antro, o puntuación de 0 en el cuerpo y puntuación de 1 en el antro
Estadio II	Puntuación de 2 (atrofia moderada) o 3 (atrofia grave) en el cuerpo con una puntuación de 0 en el antro; puntuación de 2 en el cuerpo con una puntuación de 1 en el antro, o puntuación de 0 o 1 en el cuerpo con una puntuación de 2 en el antro	Puntuación de 2 (metaplasia intestinal moderada) o 3 (metaplasia intestinal grave) en el cuerpo con puntuación de 0 en el antro; puntuación de 2 en corpus con puntuación de 1 en antro, o puntuación de 0 o 1 en el corpus con puntuación de 2 en el antro
Estadio III	Puntuación de 3 en el cuerpo con puntuación de 1 en el antro; puntuación de 2 en el cuerpo y 2 en el antro, o puntuación de 0 o 1 en el cuerpo con puntuación de 3 en el antro	Puntuación de 3 (metaplasia intestinal grave) en el cuerpo con puntuación de 1 o 2 en el antro, o puntuación de 0 o 1 en el cuerpo con puntuación de 3 en el antro
Estadio IV	Puntaje de 3 en cuerpo y antro; puntaje de 3 en cuerpo y 2 en antro, o puntaje de 2 en cuerpo y 3 en antro	Puntaje de 3 en cuerpo y antro; puntaje de 3 en cuerpo y 2 en antro, o puntaje de 2 en cuerpo y 3 en antro

La estadificación histopatológica de la gastritis atrófica se puede utilizar para identificar a pacientes con gastritis atrófica avanzada y ayudar a predecir los riesgos de cáncer. La enfermedad en estadio avanzado (OLGA III/IV) se asocia con un alto riesgo de cáncer gástrico, mientras que el OLGIM muestra menos variabilidad interobservador y es útil desde el punto de vista pronóstico (Tabla 2). Sin embargo, el OLGIM puede ser menos sensible que el OLGA para identificar gastritis de alto riesgo, y algunos consensos recomiendan utilizar una combinación de OLGA y OLGIM para la estadificación de la gastritis crónica^{1,9}.

Características histológicas

Gastritis atrófica metaplásica autoinmune

En estos pacientes, la metaplasia, la atrofia glandular y la inflamación se limitan al cuerpo y fondo gástrico. En las primeras etapas, denominada gastritis autoinmune activa, la mucosa oxíntica es infiltrada y destruida por linfocitos y células plasmáticas, y esta destrucción desigual de células especializadas (células parietales y principales) dentro de las glándulas oxínticas, con islas preservadas de mucosa oxíntica relativamente normal, conduce a un aspecto pseudopolipósico.

Las características histológicas observadas en biopsias de mucosa oxíntica en etapas tempranas incluyen al menos dos de las siguientes:

- Inflamación crónica profunda.
- Destrucción de las glándulas oxínticas.
- Eosinofilia prominente.
- Metaplasia intestinal, pseudopilórica o pancreática.
- Pseudohipertrofia de células parietales.

En etapas avanzadas el examen macroscópico del estómago mediante endoscopia puede demostrar pliegues ausentes o poco visibles en el cuerpo y fondo gástrico, y los vasos sanguíneos submucosos pueden ser visibles endoscópicamente a través de la mucosa suprayacente delgada y atrófica. La atrofia y la metaplasia suelen estar ausentes en el antro en la gastritis atrófica metaplásica autoinmune.

En la etapa terminal, las glándulas metaplásicas reemplazan total o casi completamente a las glándulas oxínticas. En casos extremos, la mucosa se vuelve viliforme y se parece mucho al intestino delgado normal.

Gastritis atrófica metaplásica ambiental

Caracterizada por múltiples áreas de atrofia, metaplasia e inflamación distribuidas focalmente que, como regla general, se concentran en el antro, aunque la ubicación puede variar según la etapa de la enfermedad. Los cambios pueden ser más evidentes a lo largo de la curvatura menor en la unión del cuerpo y el antro (es decir, la zona de transición) en pacientes con enfermedad leve o temprana, mientras que en la enfermedad grave o avanzada el epitelio metaplásico puede reemplazar casi por completo la mucosa antral normal.

La progresión desde las etapas tempranas a las avanzadas a menudo se refleja en la migración proximal de la zona de transición, que puede demostrarse mediante biopsia endoscópica. La mucosa oxíntica adyacente a la zona de transición es reemplazada progresivamente por mucosa metaplásica intestinal y pseudopilórica. Además, la mucosa oxíntica intacta puede estar adelgazada y tener un número reducido de células parietales.

Tabla 3. Diferencias entre forma autoinmune y ambiental de gastritis crónica atrófica metaplásica (GCAM)

	Gastritis crónica atrófica metaplásica autoinmune	Gastritis crónica atrófica metaplásica ambiental
Sitio	Cuerpo y fondo	Antro, puede progresar a otras regiones en estadios avanzados
Etiología	Autoinmune: anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco	Infección por <i>H. pylori</i> y potencialmente factores dietéticos
Complicaciones	Deficiencia de vitamina B ₁₂ (anemia perniciosa) Deficiencia de hierro Tumores neuroendocrinos Adenocarcinoma gástrico	Adenocarcinoma gástrico Deficiencia de hierro
Tratamiento	Suplementación de vitamina B ₁₂ Erradicación de <i>H. pylori</i>	Erradicación de <i>H. pylori</i>
Vigilancia endoscópica	Escrutinio al diagnóstico No se recomienda vigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"> - OLGA/OLGIM estadio III/IV sin antecedente familiar de cáncer gástrico: cada 3 años - OLGA/OLGIM estadio III/IV con antecedente familiar de cáncer gástrico: 1-2 años - Pacientes con atrofia leve-moderada restringida al antro: no se recomienda vigilancia

TRATAMIENTO Y VIGILANCIA

La vigilancia endoscópica en pacientes con gastritis crónica atrófica metaplásica es controvertida y no se ha recomendado de manera uniforme.

En caso de gastritis atrófica avanzada, las recomendaciones para la vigilancia endoscópica en pacientes con gastritis crónica atrófica metaplásica se basan en la gravedad de la atrofia, el grado de la metaplasia intestinal y los factores de riesgo de cáncer gástrico (por ejemplo, antecedentes familiares de cáncer gástrico)¹⁰.

En los pacientes con etapas avanzadas de gastritis atrófica (cambios atróficos graves o metaplasia intestinal tanto en el antro como en el cuerpo, OLGA/OLGIM estadios III/IV) sin antecedentes familiares de cáncer gástrico, se sugiere endoscopia de vigilancia cada tres años; en cambio, los que tienen antecedentes familiares de cáncer gástrico pueden beneficiarse de un seguimiento más intensivo (uno o dos años después del diagnóstico).

Para los pacientes con atrofia de leve a moderada restringida al antro no se recomienda la vigilancia. Los niveles séricos bajos de pepsinógeno I y/o una proporción baja de pepsinógeno I/II, particularmente cuando se asocia con un estado serológico negativo para *H. pylori*, pueden identificar a los pacientes con mayor riesgo de cáncer gástrico, a quienes se les debe ofrecer la endoscopia; sin embargo, la frecuencia con la que se deben realizar dichas pruebas es incierta^{1,9}.

Las guías de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal de 2019 no recomiendan la vigilancia en todos los pacientes con metaplasia intestinal gástrica (MIG), pero afirman que los pacientes con MIG que tienen mayor

riesgo de cáncer gástrico debido a su origen étnico o antecedentes familiares pueden beneficiarse de la detección⁹.

En pacientes con anemia perniciosa se debe realizar una endoscopia superior para identificar lesiones como tumores neuroendocrinos y cáncer gástrico en el momento del diagnóstico y estadificar la gravedad de la gastritis atrófica metaplásica autoinmune; sin embargo, no existe suficiente evidencia para recomendar la vigilancia.

No existe un tratamiento específico para la gastritis crónica atrófica metaplásica. Si se identifica el agente causante (por ejemplo, *H. pylori*), se debe eliminar lo antes posible. La erradicación de *H. pylori* puede provocar una regresión parcial de la gastritis atrófica en cuerpo y, de forma incierta, también de la MIG en el antro^{1,11}. La erradicación de *H. pylori* antes del desarrollo de la metaplasia gástrica extensa puede ser eficaz para reducir la incidencia del cáncer gástrico, pero puede haber un punto de no retorno durante la secuencia de la carcinogénesis inducida por *H. pylori*, que coincide con la presencia de gastritis crónica atrófica metaplásica extensa.

CONCLUSIONES

El término gastritis crónica atrófica y metaplásica se utiliza para describir una forma de gastritis crónica que, además de inflamación, se asocia con adelgazamiento de la mucosa, pérdida de células especializadas en las glándulas gástricas y metaplasia.

Los dos subtipos principales, autoinmune y ambiental, pueden superponerse clínicamente (Tabla 3). El autoinmune afecta predominante al cuerpo y lleva a una producción reducida o ausente de ácido y pepsina, y a pérdida de

factor intrínseco, que puede progresar a una forma grave de anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ conocida como anemia perniciosa. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir tumores neuroendocrinos gástricos y adenocarcinoma gástrico. En el caso de la gastritis atrófica ambiental, ésta se debe a factores como la infección por *H. pylori* y quizás los componentes de la dieta.

El diagnóstico se basa en la evaluación histológica de biopsias gástricas que demuestran atrofia de la mucosa gástrica con pérdida de células glandulares y su potencial reemplazo por epitelio metaplásico. La evaluación de la gravedad de la atrofia gástrica y la determinación del subtipo de gastritis atrófica crónica requieren un mapeo de biopsias gástricas dirigidas mediante endoscopia de luz blanca de alta definición y con un número adecuado de sitios específicos mediante cromoendoscopia.

No existe un tratamiento específico para la gastritis crónica atrófica metaplásica. Si se identifica el agente causante (por ejemplo, *H. pylori*), se debe ofrecer tratamiento erradicador lo antes posible.

El riesgo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis crónica atrófica metaplásica es incierto y probablemente no justifica una vigilancia rutinaria en pacientes con atrofia de leve a moderada restringida al antro. Las excepciones incluyen pacientes con etapas avanzadas y extensas de gastritis atrófica y metaplásica OLGA/OLGIM III/IV con o sin factores de riesgo de progresión neoplásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407-41.
2. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161:1325-32.e7.
3. Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(2):93-102.
4. Lahner E, Zagari RM, Zullo A, et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [ALGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1621-32.
5. O'Connor HJ. Forty years of *Helicobacter pylori* infection and changes in findings at esophagogastroduodenoscopy. *Helicobacter*. 2023;28:e13026.
6. Nagula S, Parasa S, Laine L, et al. AGA Clinical Practice Update on High-Quality Upper Endoscopy: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;S1542-3565(24)00005-3.
7. Shah SC. Improving the Endoscopic Detection and Management of Gastric Intestinal Metaplasia Through Training: A Practical Guide. *Gastroenterology*. 2022;163(4):806-11.
8. Huang RJ, Choi AY, Truong CD, et al. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2019;13(6):596-603.
9. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(04):365-88.
10. Gupta S, Li D, Serag HBE, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158(3):693-702.
11. Liang Y, Yang Y, Nong R, et al. Do atrophic gastritis and intestinal metaplasia reverse after *Helicobacter pylori* eradication? *Helicobacter*. 2024;29:e13042.

CAPÍTULO 11

Cáncer de colon: ¿hay algo mejor que la colonoscopia?

Jorge Humberto Hernández Félix, Marco Antonio Jiménez Meza, Fidel David Huitzil Meléndez y Mónica Isabel Meneses Medina

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública en México. Según datos del Observatorio Global de Cáncer 2022, se estima una incidencia de 16,082 casos nuevos y 8,263 muertes por CCR en nuestro país, por lo que ocupa ya el primer lugar de muerte por cáncer en ambos sexos¹.

El CCR es prevenible y susceptible de detección oportuna. La historia natural del desarrollo del CCR representa una oportunidad para realizar prevención y detección oportuna, ya que casi el 80% de los casos emergen a partir de un pólipo. Adicionalmente, el tiempo que transcurre desde la aparición del pólipo hasta el desarrollo de cáncer puede ser de entre 5 y 15 años², por lo que la ventana para la detección temprana del CCR y de sus lesiones precursoras es amplia.

Existen diversas modalidades de tamizaje disponibles para el CCR, que incluyen: pruebas de visualización directa, pruebas en heces y pruebas en sangre. Las recomendaciones de tamizaje para la detección del CCR y sus lesiones precursoras varían a nivel mundial³⁻⁵. En este capítulo se resume la evidencia sobre la disponibilidad y eficacia de diferentes modalidades de detección del CCR. También se destacan nuevas pruebas de detección que tienen el potencial de mejorar la participación y la eficacia del tamizaje.

ESTUDIOS DE VISUALIZACIÓN DIRECTA

Existe una amplia variedad de pruebas de tamizaje para CCR de visualización directa: estudios estructurales que nos permiten la inspección visual y toma de biopsias (por ejemplo, colonoscopia y sigmoidoscopia), y estudios de imagen que nos permiten la inspección visual (por ejemplo, colonografía por tomografía computarizada, cápsula endoscópica, enema de bario con doble contraste). A continuación, se describen algunos de ellos.

Colonoscopia

La colonoscopia representa el estándar de oro para evaluar otras pruebas de tamizaje en relación con su sensibilidad y especificidad³. En diversos estudios se ha demostrado que la sensibilidad de la colonoscopia para la detección oportuna del CCR y de lesiones premalignas en adultos de riesgo es de promedio del 95%, mientras que su especificidad es del 86-89%. Los eventos adversos asociados a la colonoscopia de tamizaje son raros: sangrado posterior a colonoscopia, con una tasa de 1.64/1,000 procedimientos; perforación, con una tasa de 0.85/1,000 procedimientos, y muerte, con 0.074/1,000 procedimientos. Otros factores a considerar son la preparación intestinal requerida, las complicaciones cardiopulmonares asociadas a la sedación y la tasa de fallos en la detección de adenomas, que es del 6-12%, y del 5% para el CCR³⁻⁵. A pesar de ser un procedimiento seguro, al ser invasivo la tasa de adherencia a esta recomendación puede ser baja y los pacientes suelen optar por otras formas de tamizaje no invasivo como estudio inicial.

Sigmoidoscopia flexible

Consiste en la visualización directa del colon descendente, sigmoides y recto a través de un colonoscopio flexible. Al igual que la colonoscopia, requiere de preparación intestinal previa. En estudios de casos y controles la colonoscopia ha demostrado superioridad en comparación con la sigmoidoscopia en la reducción de la mortalidad. La sensibilidad de la sigmoidoscopia flexible para la detección oportuna del CCR y de lesiones premalignas es del 95%. Por otra parte, su especificidad para la detección oportuna del CCR es del 87%. Las principales ventajas que tiene el uso de este procedimiento radican en requerir un menor tiempo para la realización del mismo, el requerimiento de un entrenamiento menos extenso por parte de los profesionales y menos costos de atención. Por otra parte, la principal

desventaja radica en la falta de visualización del ciego, colon descendente y transversal, por lo que no se pueden detectar lesiones en estos sitios³⁻⁵.

Colonografía por tomografía computarizada

La colonografía por tomografía computarizada permite la detección y localización de pólipos y CCR a través de reconstrucciones tridimensionales o cuatridimensionales. Se ha comparado la eficacia de la colonografía por tomografía computarizada (CTC) con la de la colonoscopia realizada el mismo día. En un estudio de casi 2,600 individuos asintomáticos se mostró una sensibilidad del 84% y una especificidad del 85% para la detección de adenomas o CCR ≥ 10 mm; sin embargo, la sensibilidad para detectar adenomas ≥ 6 mm disminuyó al 70%, mientras que la especificidad se mantuvo alta (86%). La CTC no suele identificar lesiones menores de 6 mm, aunque la relevancia clínica de estas lesiones aún se discute. En comparación con la colonoscopia, la CTC ofrece ventajas como ser menos invasiva, no requerir sedación y presentar una baja tasa de complicaciones. Sus desventajas, en cambio, incluyen preparación intestinal previa, exposición a radiación y posibles hallazgos extracolónicos que pueden generar la necesidad de pruebas adicionales e incluso sobrediagnósticos. Por otro lado, la CTC podría tener menor sensibilidad para pólipos planos, especialmente adenomas serrados sésiles, en comparación con las lesiones polipoides convencionales. Además, el uso generalizado de la CTC se encuentra limitado por la falta de radiólogos capacitados y centros de imagenología que la ofrezcan³⁻⁵. Finalmente, todo estudio positivo requiere el complemento con una colonoscopia de seguimiento.

PRUEBAS BASADAS EN HECES

En la actualidad existen tres pruebas basadas en heces aprobadas para el tamizaje del CCR: prueba de Guayaco de búsqueda de sangre oculta en heces (gFOBT), prueba de inmunoquímica fecal (*Fecal Immunochemical Test* [FIT]) y prueba MT-sADN de búsqueda de ADN en heces de objetivos múltiples.

Otras pruebas que buscan ARN en heces, proteínas o basadas en la microbiota aún se encuentran en estudio y/o no han sido aprobadas por las agencias regulatorias ni recomendadas en las guías de práctica clínica. Cada una de estas pruebas tiene ventajas y desventajas que las hacen idóneas o no para la detección oportuna de CCR o lesiones premalignas. Para todas las pruebas de heces, un resultado positivo requiere de una colonoscopia de

seguimiento³⁻⁶. Un resumen de las pruebas de heces se presenta en la tabla 1.

Prueba gFOBT

Detecta sangre oculta en heces mediante una reacción química dependiente de la actividad de las enzimas hemoperoxidasas. Se requiere la presencia de concentraciones de hemoglobina (Hb) por encima de los 600 μg Hb/g en heces para su detección; sin embargo, cuando se rehidrata, su sensibilidad analítica aumenta, al igual que el número de falsos positivos. Según las recomendaciones de tamizaje para CCR de diferentes guías internacionales, cuando el resultado de la prueba es negativo, se sugiere repetirla de forma anual o bianual; en caso de ser positiva, se debe realizar colonoscopia. La sensibilidad de esta prueba para la detección del CCR es modesta (39%; intervalo de confianza [IC] 95: 25-55%), mientras que para lesiones premalignas es del 15% (IC 95: 12-20%). Por otro lado, la especificidad para CCR y lesiones premalignas es del 94% (IC 95: 91-96% y 92-96%, respectivamente). En estudios observacionales, el tamizaje con gFOBT ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas en el 1% y la mortalidad específica por CCR en un 8-21%. Dentro de las limitantes de la prueba gFOBT al compararla con las nuevas pruebas basadas en heces (por ejemplo, FIT), se encuentran los diversos métodos existentes, la interpretación, y la adherencia de la población en el tiempo y a las pruebas subsecuentes en caso de un resultado positivo. Adicionalmente, puesto que tiene una gran reactividad con diversos grupos alimentarios (por ejemplo, carnes rojas) y micronutrientes (por ejemplo, cianocobalamina), la tasa de falsos positivos o falsos negativos aumenta³⁻⁵.

Prueba de inmunoquímica fecal

En esta prueba se utilizan anticuerpos para la detección de la fracción de globina de la Hb humana. Los métodos más utilizados son la inmunocromatografía de flujo lateral (prueba cualitativa con resultado positivo o negativo) y la inmunturbidimetría (prueba cuantitativa que ofrece un resultado numérico). La prueba FIT tiene una alta sensibilidad analítica al detectar sangre humana desde 1 hasta 300 μg Hb/g en heces. La prueba FIT, independientemente del método que se utilice, ha demostrado tener una sensibilidad del 76% (IC 95: 57-88%) y una especificidad del 94% (IC 95: 87-97%) para la detección de CCR⁷. En un estudio en el que se comparó la utilidad de la prueba FIT con una o dos muestras, se estimó una sensibilidad para adenoma avanzado del 24% para una muestra y del 50% para dos; para neoplasia colorrectal avanzada (NCA), la sensibilidad fue del 35.5% para una muestra y del 60% para dos, y la especificidad para

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de diferentes pruebas basadas en heces en el tamizaje de CCR

	Sensibilidad para CCR %, (IC 95)	Especificidad para CCR %, (IC 95)	Sensibilidad para lesiones premalignas %, (IC 95)	Especificidad para lesiones premalignas %, (IC 95)
gFOBT	39 (25-55)	94 (91-96)	15 (12-20)	94 (92-96)
FIT	76 (57-88)	94 (87-97)	33 (27-40)	93 (90-95)
Punto de corte de 10 µg Hb	76 (57-88)	90 (86-93)	40 (33-47)	90 (87-93)
Punto de corte de 20 µg Hb	75 (61-86)	95 (92-96)	25 (20-31)	95 (93-96)
ADN en heces (Cologuard®)	75 (56-94)	90 (80-100)	55 (33-78)	80*
ADN en heces siguiente generación	93.9 (87.1-97.7)	90.6 (90.1-91) [†]	43.4 (41.3-45.6)	90.6 (90.1-91)
ARN en heces CRC-PREVENT	94.1 (81-99)	87.9% [‡] (87-89)	46 (42-50)	No reportado
Proteínas fecales				
Calprotectina + FOBT	85.5	50.3	Baja, no recomendada	Baja, no recomendada
M2-PK	79 (73-83)	80 (73-85)	No reportado	No reportado
Microbiota en heces	72 (62-93)	79 (63-96)	No reportado	No reportado
<i>Lachnospirillum</i> marker m3	62.1	78.5	48	41.9 [§]

*Sólo un estudio ha evaluado la especificidad en detección de lesiones premalignas.
[†]Especificidad para neoplasia avanzada (adenomas no avanzados, ausencia de cáncer y colonoscopia negativa).
[‡]Para ausencia de lesiones en colonoscopia.
[§]Especificidad estudiada junto a otras poblaciones bacterianas.

adenoma avanzado fue del 86.9%, mientras que para NCA fue del 92.9%. La prueba FIT ha demostrado una reducción de la mortalidad por CCR de entre un 22 y 62%. Asimismo, la prueba FIT anual ha demostrado una reducción en la incidencia de CCR de entre un 15 y 26%. Algunas limitaciones de la prueba FIT son: el método de recolección (por ejemplo, por el paciente, en casa), la temperatura de almacenamiento de las muestras (por ejemplo, cuando se envían por mensajería), el uso de medicamentos que pueden generar sangrado (por ejemplo, aspirina), el punto de corte de la concentración de Hb/g en heces (que puede diferir en cada población), enfermedades hemorrágicas concomitantes (por ejemplo, enfermedad hemorroidal) y localización del tumor (menor rendimiento en tumores del colon ascendente), entre otras. Un FIT cualitativo se puede ajustar para concentraciones específicas de Hb, mientras que el FIT cuantitativo tiene un límite de detección que oscila entre 6 y 50 µg Hb/g en heces. Con un corte de 10 µg Hb/g en heces, la sensibilidad y la especificidad para detección de CCR es del 90.5 y 81.4%, respectivamente. Si el punto de corte aumenta a 20 µg Hb/g en heces, la sensibilidad disminuye un 3.1% y la especificidad aumenta un 6.5%³⁻⁵. En síntesis, el desempeño de la prueba

FIT cuantitativa depende del punto de corte que se utilice: con puntos de corte más bajos, la prueba es más sensible; con puntos de corte más altos, la especificidad aumenta, por lo se detectarán menos lesiones, pero éstas serán más avanzadas y se requerirá un menor número de colonoscopias.

Pruebas de ADN en heces de objetivos múltiples

Cologuard® es una prueba en la que se buscan mutaciones genéticas (como *KRAS* mutante, *BMP3*, *NDRG4* metilados, *GRIA4* y *VIPR2*) en las células tumorales eliminadas en las heces. Es considerada una prueba no invasiva para detección de CCR^{8,10,11}. Tiene una sensibilidad del 75% (IC 95: 56-94%) para CCR y del 55% (IC 95: 32.6-78%) para lesiones premalignas, con una especificidad del 90% (IC 95: 80-100%) para la detección de CCR y del 80% para lesiones premalignas. No posee las limitaciones dietéticas respecto a otras pruebas basadas en heces; sin embargo, su principal limitación es su costo, que resulta significativamente superior al de una prueba FIT convencional⁸. Adicionalmente, no se encuentra disponible en México. Fue aprobada por la *Food and Drug*

Administration (FDA) en 2014 para la detección de CCR en adultos de riesgo promedio.

Una prueba de siguiente generación de búsqueda de ADN en heces de objetivos múltiples fue evaluada en el ensayo BLUE-C, con 20,176 participantes. Los resultados de este ensayo han sido publicados recientemente. Los nuevos marcadores moleculares incorporados fueron LASS4, LRRC4, PPP2R5C y ZDHHC1. Con esta prueba se encontró una sensibilidad del 93.9% (IC 95: 87.1-97.7%) para detección de cualquier CCR, del 92.7% (IC 95: 84.8-97.3%) para CCR en etapas I, II o III, del 43.4% (IC 95: 41.3-45.6%) para lesiones precursoras avanzadas y del 74.6% (IC 95: 65.6-82.3%) para displasia de alto grado. Por otro lado, la especificidad para neoplasia avanzada fue del 90.6% (IC 95: 90.1-91%), del 92.7% (IC 95: 92.2-93.1%) para hallazgos no neoplásicos o colonoscopia negativa y del 93.4% (IC 95: 92.8-93.9%) para colonoscopia negativa⁹. La prueba aún no ha sido aprobada por ninguna agencia regulatoria.

Estudio de búsqueda de ARN fecal (*mutant ribonucleic acid*)

Esta prueba consiste en la detección y análisis de ARN al aislar células de colon exfoliadas en las heces. Múltiples pruebas se han desarrollado y evaluado en distintos estudios, reportando una sensibilidad que va del 55 al 96% para detección de CCR, con una especificidad del 51-87%. En el estudio CRC-PREVENT se evaluó el rendimiento diagnóstico de una prueba de búsqueda de ARN de múltiples blancos en heces (ColoSense[®]) entre 8,920 participantes. Se encontró una sensibilidad del 94.4% (IC 95: 81-99%) para CCR y del 45.9% (IC 95: 42-50%) para adenomas avanzados, y una especificidad del 87.9% (IC 95: 87-89%) para no encontrar lesiones en colonoscopia¹⁰. Esta prueba no ha sido aprobada por ninguna agencia regulatoria ni se ha recomendado en las guías.

Análisis de biomarcadores de proteínas fecales

Busca componentes proteicos de tejido tumoral eliminado en las heces. Dentro de las proteínas analizadas se encuentran la haptoglobina, LAMP1, SYNE2, LRG1, RBP4, FN1 y calprotectina, entre otras. En un estudio prospectivo, la combinación de calprotectina fecal con FOBT alcanzó una sensibilidad del 85.5% y una especificidad del 50.3% para la detección de neoplasia avanzada. Debido a su baja capacidad diagnóstica para adenomas, no se recomienda como método único de tamizaje. El biomarcador M2-PK tiene una sensibilidad del 79% (IC 95: 73-83%) y una especificidad del 80% (IC 95: 73-86%) para detección de CCR según los resultados de un metaanálisis¹¹.

Microbiota fecal

Consiste en la búsqueda de bacterias que participan en el desarrollo y progresión del CCR a través de la producción de carcinógenos, inducción de la inflamación y regulación del sistema inmunológico. Los principales agentes usados como biomarcadores son las poblaciones de *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* y *Lachnoclostridium*. Estos biomarcadores han demostrado en estudios de casos y controles una sensibilidad del 72% (IC 95: 62-93%) y una especificidad del 79% (IC 95: 63-96%) para la detección de CCR. *Lachnoclostridium* tiene una sensibilidad para la detección de adenomas del 48% y una especificidad conjunta con otras poblaciones bacterianas del 41.9%⁶.

PRUEBAS EN SANGRE

La detección de ADN tumoral circulante (ctADN) y marcadores séricos ha abierto la posibilidad de realizar pruebas sanguíneas para la detección temprana del CCR y lesiones premalignas. Estas pruebas son atractivas para el público por ser mínimamente invasivas y por la posibilidad de combinarse con otros análisis de sangre de rutina. Adler, et al. informaron que el 97% de las 109 personas que se negaron a una colonoscopia aceptaron una prueba no invasiva y el 83% preferirían una prueba sanguínea¹².

Las pruebas en sangre basadas en pruebas moleculares o genéticas detectan lesiones con biología alterada; sin embargo, estas pruebas enfrentan dos desafíos principales: la baja cantidad de ctADN presente en la sangre y la acumulación de mutaciones relacionadas con la edad, no necesariamente asociadas con alguna neoplasia. De esta forma, el efecto sobre la incidencia y la mortalidad de alguna neoplasia es más difícil de cuantificar. En 2021, los centros de servicios de Medicare y Medicaid (CMS) establecieron criterios para la aprobación de pruebas sanguíneas para la detección del CCR. Estas pruebas deben tener una especificidad del 90% y una sensibilidad del 74% para la detección de CCR en comparación con un método estándar (colonoscopia), además de contar con la aprobación de la FDA y el respaldo de al menos una sociedad profesional. Actualmente, sólo existe una prueba aprobada por la FDA (SEPT9 metilada) y varias pruebas en desarrollo.

La mayoría de las pruebas se enfocan en la detección temprana del CCR, mientras que algunas son pruebas multicáncer. Las pruebas dirigidas a la detección de CCR o lesiones precursoras son más fáciles de interpretar en términos de los pasos a seguir y la potencial reducción en la incidencia y mortalidad por CCR gracias a la detección temprana. Las pruebas multicáncer, por el contrario, implican un seguimiento complejo y no está del todo claro el valor diagnóstico

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de diferentes pruebas en sangre utilizadas en el tamizaje de CCR

	Sensibilidad para CCR %, (IC 95)	Especificidad para CCR %, (IC 95)	Sensibilidad para lesiones premalignas %, (IC 95)	Especificidad para lesiones premalignas %, (IC 95)
mSEPT9	68 (48-77)	80% (78-82)	No reportado	No reportado
ADN metilado <i>Freenome</i>	Pendiente	Pendiente	No reportado	No reportado
ctADN LUNAR	83.1 (72.2-90.3)	89.6 (88.8-90.3)	13.2 (11.3-15.3)	89.9 (89.0-90.7)
ctADN CancerSEEK	84%	No reportado	No reportado	No reportado
ctADN GRAIL de Galleri	82% (76-86)	99% (No reportado)	No reportado	No reportado

de la detección de diferentes tipos de cáncer ni los beneficios de una detección temprana.

Un resumen de estas pruebas se presenta en la tabla 2.

Medición de SEPT9 metilado (aprobada por la FDA)

SEPT9 es un gen supresor tumoral que codifica la proteína septina 9, la cual se ha demostrado muta tempranamente en el desarrollo del CCR. La medición de mSEPT9 en plasma es la única prueba de detección de CCR basada en sangre aprobada por la FDA para aquellos individuos que no pueden o no desean realizar pruebas de mayor eficacia; sin embargo, no está aprobada para reembolso por los CMS y no está incluida en la guía más reciente *United States Preventive Services Taskforce 2021*, debido a su insuficiente sensibilidad¹⁷. La prueba mSEPT9 reportó una sensibilidad del 68% para detección de CCR en cualquier etapa clínica y del 64% para CCR en estadios I-III, con una especificidad del 80% para todos los estadios del CCR. Esta sensibilidad no es inferior a la demostrada por la prueba FIT; sin embargo, tiene una menor especificidad⁹. Por otro lado, en comparación con la prueba mt-sADN en heces, la prueba mSEPT9 tuvo una menor sensibilidad para la detección de CCR. A pesar de estas limitaciones, la prueba mSEPT9 sigue siendo una alternativa para las personas que no pueden o no quieren realizar otras pruebas de detección de CCR¹³.

ADN metilado clasificado con inteligencia artificial (no aprobada por la FDA)

La empresa Freenome está evaluando el uso de ADN metilado libre de células con proteínas clasificadas por un

sistema de aprendizaje automático de inteligencia artificial. Esta prueba está diseñada para identificar patrones de biomarcadores libres de células en la sangre para la detección temprana de CCR. El ensayo clínico PREEMPT (NCT04369053) es un estudio prospectivo y multicéntrico iniciado en 2020 que estima reclutar a 50,000 individuos con riesgo promedio, de entre 45 y 85 años, que se someten a colonoscopia de tamizaje para CCR en EE.UU. Los desenlaces primarios incluyen conocer la sensibilidad y la especificidad de esta prueba para la detección del CCR. Se prevé que el estudio finalice el reclutamiento en el año 2024.

Detección de ADN tumoral circulante (no aprobada por la FDA)

La prueba LUNAR de Guardant Health está diseñada para detectar ctADN en sangre. Los resultados del ensayo ECLIPSE, en el que se evaluó la utilidad de esta prueba para detección de CCR y NCA en 7,861 personas de entre 45 y 84 años de riesgo promedio, han sido publicados recientemente. Se encontró una sensibilidad del 83.1% (IC 95: 72.2-90.3%) para detección de CCR, del 87.9% (IC 95: 75.3-94.1%) para CCR en etapas clínicas I, II o III, y del 13.2% (IC 95: 11.3-15.3%) para lesiones precancerosas avanzadas. La especificidad reportada para neoplasia avanzada (CCR o lesiones precancerosas avanzadas) fue del 89.6% (IC 95: 89-90.7%), y para colonoscopia negativa (ausencia de CCR, lesiones precancerosas avanzadas o precancerosas no avanzadas), del 89.9% (IC 95: 89-90.7%)¹⁴.

La prueba CancerSEEK es una prueba multiómica de búsqueda de ctADN y proteínas que utiliza un clasificador automático de inteligencia artificial para identificar ocho tipos de neoplasias, incluyendo CCR. El principal estudio

de casos y controles (NCT04213326) inició en 2019 y ha incluido a 6,400 individuos de 50 años o más divididos en dos cohortes: una con cáncer y otra sin. El objetivo principal de este estudio es evaluar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba para la detección de cáncer invasivo. El estudio cerró el reclutamiento en 2021 y los resultados finales aún están pendientes. Cohen, et al. reportaron resultados preliminares al utilizar la prueba CancerSEEK en 1,005 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer no metastásico. La sensibilidad varió entre el 69 y 98%. El CCR fue el subtipo con mayor sensibilidad (84%). La sensibilidad para detectar CCR en etapa clínica I fue del 43%, del 73% para etapa clínica II y del 78% para detectar etapa clínica III. No se han reportado datos de especificidad¹⁵.

La prueba GRAIL de Galleri es una prueba multicáncer basada en ctADN que busca detectar neoplasias en etapa temprana, incluyendo cáncer de mama, colorrectal, páncreas, pulmón y neoplasias hematológicas. Los autores del estudio observacional prospectivo de casos y controles *The Circulating Cell-free Genome Atlas* publicaron en 2021 un subanálisis de validación con resultados en 50 tipos de cáncer en 4,077 participantes. Se encontró una especificidad general del 99.5% y una sensibilidad general para la detección de cáncer del 51.5%. Para el caso del CCR, la sensibilidad para etapa clínica I fue del 43.3%, para etapa clínica II del 85%, para etapa clínica III del 87.9% y para etapa clínica IV del 95.3%. Los adenomas avanzados no se evaluaron en este estudio¹⁶. La prueba GRAIL está disponible en EE.UU., pero no es cubierta por ningún seguro ni se encuentra recomendada en las guías.

Limitaciones de las pruebas en sangre

Al igual que ocurre con la prueba FIT, las pruebas en sangre deben entenderse como pruebas de tamizaje en dos pasos, en las que un resultado anormal requiere seguimiento con una colonoscopia. La experiencia actual de las pruebas en heces muestra una gran brecha para la realización del segundo paso. En México no existe un programa nacional de tamizaje para CCR. Es posible que nuestro sistema de salud no se encuentre aún preparado para asegurar colonoscopias de seguimiento; incorporar pruebas basadas en sangre como estrategia de salud pública podría contribuir a la saturación del sistema de salud dada la sensibilidad variable para la presencia de etapas clínicas tempranas. Adicionalmente, los costos de las pruebas en sangre son elevados.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la colonoscopia continúa siendo el estándar de oro para la detección de CCR y lesiones premalignas por ser una modalidad que ofrece diagnóstico y tratamiento (permite la remoción de pólipos). Las nuevas pruebas de búsqueda de biomarcadores en heces o en sangre ofrecen la oportunidad de un tamizaje no invasivo, con pruebas sencillas de realizar; sin embargo, debido a su alto costo, podría resultar complicado utilizarlas para tamizaje poblacional en nuestro país. En contraparte, la prueba FIT es útil para tamizajes poblacionales debido a su bajo costo y facilidad de realizar. Finalmente, debemos recordar que toda prueba en heces o en sangre positiva debe tener seguimiento con una colonoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2024.
2. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89:845-60.
3. Bénard F, Barkun AN, Martel M, et al. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):124-38.
4. Burke CA, Lieberman D, Feuerstein JD. AGA Clinical Practice Update on Approach to the Use of Noninvasive Colorectal Cancer Screening Options: Commentary. *Gastroenterology*. 2022;162(3):952-6.
5. Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(19):1965. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779985>
6. Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):852.
7. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706.
8. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287-97.
9. Imperiale TF, Porter K, Zella J, et al. Next-Generation Multitarget Stool DNA Test for Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2024;390(11):984-93.
10. Barnell EK, Wurtzler EM, la Rocca J, et al. Multitarget Stool RNA Test for Colorectal Cancer Screening. *JAMA*. 2023;330(18):1760.
11. Zou J, Xiao Z, Wu Y, et al. Noninvasive fecal testing for colorectal cancer. *Clin Chim Acta*. 2022;524:123-31.
12. Adler A, Geiger S, Keil A, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):1-8.
13. Lamb YN, Dhillon S. Epi proColon[®] 2.0 CE: A Blood-Based Screening Test for Colorectal Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):225-32.
14. Chung DC, Gray DM, Singh H, et al. A Cell-free DNA Blood-Based Test for Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2024;390(11):973-83.
15. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359(6378):926-30. Disponible en: <https://www.science.org>
16. Klein EA, Richards D, Cohn A, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1167-77.
17. Potter NT, Hurban P, White MN, et al. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem*. 2014;60(9):1183-91.

Lesiones quísticas de páncreas: del análisis bioquímico a la búsqueda de variantes génicas

Enrique Murcio Pérez

INTRODUCCIÓN

Las lesiones quísticas de páncreas (LQP) son en su mayoría detectadas de forma incidental. Su prevalencia en la población general suele ser baja (menor al 5%); sin embargo, existe un incremento de ésta con la edad, ocurriendo en hasta el 25% de las personas mayores de 70 años¹. A pesar de que la mayoría de las LQP tienen un comportamiento benigno, existe un riesgo de transformación maligna². Debido a lo anterior es necesario un protocolo diagnóstico para poder determinar cuáles LQP requieren vigilancia o tratamiento.

Existen varias clasificaciones propuestas para las LQP. De forma general, las LQP productoras de moco (neoplasia mucinosa papilar intraductal [IPMN] y neoplasia quística mucinosa) tienen un mayor potencial de transformación maligna, con riesgo de adenocarcinoma de hasta un 12% en los siguientes 10 años del diagnóstico³. Es por ello que para fines prácticos el médico debe tratar de establecer si la lesión es productora de moco o no. Para ello, se ha utilizado el análisis citológico y citoquímico del contenido del quiste, siendo la punción guiada por ultrasonido endoscópico (USE) la herramienta de elección para dicho fin.

INDICACIONES DE PUNCIÓN GUIADA POR ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN

La tomografía computarizada de abdomen y la resonancia magnética con contraste y fase de colangiopancreatografía por resonancia (CPRM) son métodos no invasivos con una buena sensibilidad (superior al 80%) para la detección de LQP⁴. La CPRM tiene una mayor especificidad para establecer el origen mucinoso de una LQP, al permitir identificar la presencia de nódulo mural, dilatación del conducto pancreático y la relación de la LQP con el conducto pancreático; sin embargo, de forma global la CPRM tiene menor especificidad que el USE, pues no permite el análisis citológico y citoquímico.

No todas las LQP requieren la realización de punción guiada por USE. Existen anomalías conocidas como hallazgos preocupantes que justifican la realización de USE. A pesar de que no hay un consenso universal al respecto de éstas, existen similitudes entre diferentes sociedades para la realización de USE en una LQP, las cuales se resumen en la figura 1⁵. El USE debe hacerse con el plan de punción con aguja de la LQP siempre y cuando se considere que los resultados pueden incidir en el manejo de éste. El USE sin punción no ha mostrado diferencias en la sensibilidad/especificidad en comparación con herramientas no invasivas como la CPRM⁶. La punción por USE permite obtener una mayor precisión diagnóstica gracias al análisis citológico y citoquímico del contenido del quiste. Es importante tener en cuenta un factor técnico relevante para el análisis citológico/citoquímico de la punción guiada por USE, el tamaño de la lesión quística. Se ha estimado que el tamaño mínimo de la LQP para obtener material suficiente para el análisis bioquímico mediante punción por USE es de 1.5 cm⁷.

En los siguientes párrafos se discutirá la utilidad del análisis bioquímico y genómico de las LQP.

ANÁLISIS BIOQUÍMICO

La medición de diversos marcadores bioquímicos en el líquido de las LQP ha mostrado un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con el análisis citológico del mismo (Tabla 1). A pesar de la mayor especificidad del análisis citológico para identificar LQP mucinosas, el gran limitante es su sensibilidad (alrededor del 35%), que es determinado principalmente debido a la poca celularidad que se encuentra en el líquido de la LQP⁸.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

Dentro de los diferentes marcadores bioquímicos, el antígeno carcinoembrionario (ACE) es el que ha sido más estudiado y recomendado por diferentes guías para discriminar

- Ictericia obstructiva
- Quiste > 3 cm
- Nódulo mural
- Dilatación del conducto pancreático
- Elevación de niveles séricos de CA 19-9
- Adenopatías asociadas
- Engrosamiento o reforzamiento de la pared del quiste
- Pancreatitis aguda recurrente
- Incremento en tamaño del quiste > 3 mm/año o > 5 mm en 2 años

Figura 1. Indicaciones de realización de ultrasonido endoscópico para evaluación de lesiones quísticas de páncreas.

Tabla 1. Marcadores citoquímicos para el análisis del líquido de LQP	
Marcador citoquímico	Interpretación clínica
ACE > 192 ng/ml	Lesión mucinosa
ACE < 5 ng/ml	Lesión no mucinosa
Glucosa < 50 mg/dl	Lesión mucinosa
Amilasa > 250 U/l	Comunicación con el conducto pancreático principal (IPMN vs. pseudoquiste)

el origen mucinoso de una LQP. En estudios iniciales realizados hace 20 años se buscó determinar el punto de corte ideal para establecer el origen mucinoso de una LQP, siendo el inicialmente aceptado y actualmente recomendado un valor de ACE > 192 ng/ml⁹. En metaanálisis se ha mostrado que un ACE > 192 ng/ml tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 88%. Como en toda prueba diagnóstica, buscar puntos de corte diferentes modifica el rendimiento diagnóstico de la prueba¹⁰. Un valor de ACE < 5 ng/ml tiene una especificidad del 95% para cistoadenoma seroso y un valor de ACE > 800 ng/ml tiene una especificidad del 98% para origen mucinoso; sin embargo, en ambos casos la sensibilidad es baja (alrededor del 50%)¹¹. Es importante mencionar que el grado de elevación del nivel del ACE no se correlaciona con el riesgo de malignidad¹².

Ha habido investigación de otros marcadores citoquímicos, como el CA 19-9, CA 125 y CA 15-3; sin embargo, han mostrado una menor precisión diagnóstica en comparación con el ACE y, por lo tanto, no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica¹³.

GLUCOSA

Un marcador bioquímico que ha tenido gran auge y evidencia de adecuada calidad es la medición de la glucosa

en el líquido de la LQP. En un metaanálisis reciente se mostró que la glucosa baja (< 50 mg/dl) tiene una alta sensibilidad (91%; IC 95%: 88-94), alta especificidad (86%; IC 95%: 81-90) y alta precisión diagnóstica (94%; IC 95%: 91-96) en diferenciar una LQP mucinosa de una no mucinosa. Interesantemente, en este mismo metaanálisis la medición de ACE en combinación con glucosa no mostró una mejor precisión diagnóstica en comparación con la medición de glucosa sola (97% para glucosa + ACE [IC 95%: 95-98] vs. 94% sólo para glucosa [IC 95%: 91-96]; p > 0.05)¹⁴. Si comparamos dichos resultados con el ACE, que se ha considerado por muchos años el marcador bioquímico por excelencia, de acuerdo con los resultados comentados previamente la glucosa tiene un mejor comportamiento discriminatorio.

La medición de glucosa intraquística en sala mediante glucómetro digital ha sido validada en comparación con la glucosa determinada por laboratorio, mostrando una excelente correlación y sin encontrar diferencias en su rendimiento diagnóstico¹⁵.

A pesar de que las guías más recientes sobre evaluación citoquímica de las LQP no han emitido recomendación alguna acerca de la utilidad de la medición de glucosa intraquística como un marcador bioquímico, su alta sensibilidad, especificidad y mejor precisión diagnóstica en comparación con el ACE, aunado a la mayor disponibilidad, posibilidad de medición inmediata en sala durante el procedimiento con glucómetro digital, menor volumen necesario y menor costo, lo posicionan actualmente como un excelente marcador bioquímico discriminador para determinar el origen mucinoso de una LQP.

Otras ventajas en la medición de glucosa son que es económica y que requiere un volumen significativamente menor para su análisis en comparación con el ACE (para glucosa 1-2 µl vs. para ACE 50-200 µl)¹⁶.

AMILASA

Su elevación sugiere comunicación de la lesión con el conducto pancreático, pudiendo observarse en un pseudoquiste, pero también una IPMN. En esos casos, la combinación del resultado de amilasa con el ACE y la glucosa ayudarán a diferenciarlos (por ejemplo, IPMN: amilasa alta, ACE alto, glucosa baja). Un valor de amilasa < 250 U/l prácticamente excluye la posibilidad de un pseudoquiste¹⁷.

ANÁLISIS MOLECULAR

A pesar de que las pruebas citológicas y bioquímicas permiten establecer un diagnóstico preoperatorio adecuado en la mayoría de las LQP, existe un porcentaje de hasta un

Tabla 2. Alteraciones génicas y significado clínico en análisis de LQP

Mutación génica	Interpretación clínica
<i>KRAS</i> / <i>GNAS</i>	Lesión mucinosa
<i>MEN1</i>	Lesión neuroendocrina
<i>TP53</i> , <i>DPC4</i> , <i>mTOR</i> , pérdida alélica	Lesión mucinosa con riesgo de displasia de alto grado o carcinoma
<i>miR-711</i> , <i>miR-3679-5p</i> , <i>miR-6126</i> , <i>miR-6780b-5p</i> , <i>miR-6798-5p</i> y <i>miR-6879-5p</i>	Lesión mucinosa con riesgo de displasia de alto grado o carcinoma
<i>CTNNB1</i>	Tumor sólido pseudopapilar
<i>VHL</i>	Quiste seroso

30% en que el diagnóstico postoperatorio es diferente y benigno, lo cual otorga riesgo quirúrgico al paciente sin beneficio clínico¹¹. Para lograr tener mayor precisión diagnóstica preoperatoria se han realizado estudios con marcadores moleculares en las LQP (Tabla 2).

ANÁLISIS DE ADN Y ARN

Las técnicas de secuenciación de nueva generación permiten la determinación de ADN libre en líquidos corporales. Se ha realizado su medición en el líquido del quiste de LQP para múltiples oncogenes, observando que las mutaciones en *kirsten rat sarcoma virus (KRAS)* y subunidad α de proteína mosaico G (*GNAS*) tienen una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo cercanos al 100% para lesiones mucinosas¹⁸.

Además, los análisis moleculares han establecido predictores de malignidad en el análisis de ADN del líquido de las LQP, como son mayor cantidad de ADN, mutaciones de alta amplitud y mutaciones del *KRAS* con pérdida alélica mayor al 80%¹⁹.

Se han estudiado otros marcadores génicos (gen de la menina 1 [*MEN1*], Von Hippel-Lindau [*VHL*], gen de la proteína tumoral p53 [*TP53*], *SMAD4*, blanco mamífero de la rapamicina [*mTOR*], entre otros) que han mostrado resultados alentadores para mejorar la precisión diagnóstica preoperatoria²⁰. Incluso su medición se ha hecho en tejido obtenido de los componentes sólidos o la pared de la LQP utilizando pinza de biopsia a través de la aguja (pinza Murray), mostrando un elevado éxito técnico, así como sensibilidad y especificidad superior al 80%; sin embargo, la elevada tasa de efectos adversos para una prueba diagnóstica (10%) ha desalentado su uso²¹.

En otros estudios se han evaluado otras técnicas relacionadas con la expresión de microarreglos de ARN (miR), y algunos de ellos han mostrado predecir neoplasia avanzada

en las LQP de tipo mucinoso (miR-711, miR-3679-5p, miR-6126, miR-6780b-5p, miR-6798-5p y miR-6879-5p)²².

A pesar de los resultados prometedores de las pruebas génicas, actualmente el análisis es complejo y costoso, por lo que no se ha implementado en la práctica clínica rutinaria.

CONCLUSIONES

Las herramientas citológicas y citoquímicas nos han permitido un abordaje más preciso y menos invasivo en la evaluación de las LQP. Los resultados de los estudios moleculares dejan claro que existen alteraciones génicas en el líquido de las LQP que pueden ayudar en el diagnóstico del tipo de quiste y el riesgo de neoplasia maligna asociada. Sin embargo, aún se necesita incrementar su disponibilidad, saber cuál de las muchas opciones es la más costo-efectiva y fácil de realizar para mejorar la precisión diagnóstica y, por ende, el tratamiento de las LQP.

BIBLIOGRAFÍA

- Kimura W, Nagai H, Kuroda A, et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 1995;18(3):197-206.
- Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(1):81-6.
- Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg.* 2008;247(4):571-9.
- Song SJ, Lee JM, Kim YJ, et al. Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(1):86-93.
- Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):464-79.
- Tirkes T, Aisen AM, Cramer HM, et al. Cystic neoplasms of the pancreas; findings on magnetic resonance imaging with pathological, surgical, and clinical correlation. *Abdom Imaging.* 2014;39(5):1088-101.
- Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy.* 2017;49(10):989-1006.

8. De Jong K, Poley JW, van Hooft JE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy*. 2011;43(7):585-90.
9. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1330-6.
10. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13(1):48-57.
11. Gaddam S, Ge PS, Keach JW, et al. Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(6):1060-9.
12. Ngamruengphong S, Bartel MJ, Raimondo M. Cyst carcinoembryonic antigen in differentiating pancreatic cysts: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2013;45(11):920-6.
13. Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(3):383-9.
14. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(4):698-712.e6.
15. Zamir E, Zelnik Yovel D, Scapa E, et al. Pancreatic cyst fluid glucose: a rapid on-site diagnostic test for mucinous cysts. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221133581.
16. Zikos T, Pham K, Bowen R, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):909-14.
17. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):481-8.
18. Schmitz D, Kazdal D, Allgäuer M, et al. KRAS/GNAS-testing by highly sensitive deep targeted next generation sequencing improves the endoscopic ultrasound-guided workup of suspected mucinous neoplasms of the pancreas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60(7):489-97.
19. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(6):1095-102.
20. Paniccia A, Polanco PM, Boone BA, et al. Prospective, Multi-Institutional, Real-Time Next-Generation Sequencing of Pancreatic Cyst Fluid Reveals Diverse Genomic Alterations That Improve the Clinical Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2023;164(1):117-33.e7.
21. Rift CV, Melchior LC, Kovacevic B, et al. Targeted next-generation sequencing of EUS-guided through-the-needle-biopsy sampling from pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(1):50-8.e4.
22. Matthaei H, Wylie D, Lloyd MB, et al. miRNA biomarkers in cyst fluid augment the diagnosis and management of pancreatic cysts. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4713-24.

CAPÍTULO 13

Carcinoma hepatocelular, ¿algo más que ultrasonido y α -fetoproteína?

Luis Alejandro Rosales Rentería y María Sarai González-Huezo

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) continúa en ascenso como una de las neoplasias con mayor mortalidad a nivel global; se sitúa en el tercer lugar sólo detrás de pulmón y colon a nivel global y detrás de colon, mama y pulmón a nivel nacional. A pesar de contar con el principal grupo de alto riesgo identificado, la cirrosis y la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), y una estrategia estandarizada –pero limitada– de escrutinio, con ultrasonido (US) semestral con/sin α -fetoproteína (AFP), esto no se ha traducido necesariamente en una disminución en la mortalidad por esta enfermedad¹. Son múltiples las causas que involucran la falta de disminución en la mortalidad por el CHC. Los factores relacionados con la vigilancia que fallan en lograr una disminución en la mortalidad incluyen una falta de programas de vigilancia efectivos, falta de apego a los mismos, problemas técnicos asociados a la realización del US y la sensibilidad y especificidad de la AFP en tumores pequeños, lo que se traduce en una falta de estrategia efectiva para la detección temprana². En la tabla 1 se describen los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para justificar un sistema de vigilancia³. Debido a esto, y en conjunto con el avance tecnológico agigantado de la era digital, la medicina de precisión ha surgido como un paradigma revolucionario en el ámbito de la salud. Es probable que en el CHC, donde la complejidad de esta agresiva neoplasia demanda un enfoque dirigido y personalizado, se pueda observar un beneficio en el futuro cercano. Este capítulo describe lo relacionado con la medicina de precisión en desarrollo para detección temprana y/o diagnóstico del CHC que va más allá del US y la AFP.

MÉTODOS DE ESCRUTINIO NO INVASIVOS ACEPTADOS: IMAGEN

Ultrasonido

En una revisión sistemática en una gran población se estudió el poder de detección del US realizado en forma semestral para identificar el CHC en etapas iniciales, y el resultado

evidenció una sensibilidad del 45%, que sólo se incrementaba hasta el 63% cuando se agregó la determinación de AFP, por lo que es evidente la necesidad de un enfoque más individualizado. Además, ésta disminuye en forma significativa con base en la capacidad de visualización, ya que en el 33% de los pacientes con ascitis o un índice de masa corporal (IMC) > 35 se consideran difíciles, lo que disminuye la sensibilidad a un 27%⁴. Considerando que la etiología de la enfermedad hepática crónica en México se encuentra en una migración hacia etiologías asociadas a disfunción metabólica, la sensibilidad del US como método de escrutinio disminuirá, por lo que será necesario la búsqueda de herramientas alternativas e idealmente más efectivas. Por otro lado, los falsos positivos con esta técnica pueden alcanzar el 25% en etapas tempranas, lo que genera gastos y riesgos innecesarios y ansiedad en el paciente. Además, se ha documentado una pobre adherencia a esta técnica, siendo ésta de aproximadamente el 24%⁵. Por lo que consideramos que la medicina de precisión, con su énfasis en adaptar las decisiones de atención médica a las características genéticas, moleculares y clínicas únicas de cada paciente, brinda una luz de esperanza e innovación revolucionaria para la detección temprana del CHC.

MÉTODOS DE ESCRUTINIO NO INVASIVOS BAJO EVALUACIÓN: IMAGEN

Resonancia magnética contrastada con gadoxetato acortada en fase hepatobiliar

Una alternativa prometedora para la vigilancia del CHC en la cirrosis, particularmente secundaria a enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, es la resonancia magnética contrastada con gadoxetato acortada en fase hepatobiliar (HBP), abreviada como AMRI. Utilizando sólo un pequeño conjunto de imágenes (ponderadas en T1, T2 e imágenes en difusión) adquiridas durante la fase HBP, incluye un tercio de las secuencias típicamente realizadas en una resonancia magnética hepática diagnóstica completa. En varios estudios retrospectivos se sugiere que la AMRI

Tabla 1. Criterios que justifican un sistema de vigilancia según la Organización Mundial de la Salud

Criterios de la OMS para justificar un sistema de vigilancia
1. Problema de salud importante, determinado por su morbilidad y mortalidad
2. Población en riesgo identificada
3. El tratamiento de la enfermedad oculta debe mostrar ventajas sobre el tratamiento en fase sintomática
4. Deben existir exámenes de escrutinio que justifiquen su costo
5. Los exámenes deben ser aceptados por el paciente en riesgo y el personal de salud
6. Deben existir algoritmos de abordaje estandarizados en caso de exámenes anormales
7. Los exámenes de escrutinio deben tener un nivel de certeza aceptable

Adaptado de World Health Organization³.

proporciona una visualización adecuada del hígado con mayor frecuencia que el US. En un estudio multicéntrico prospectivo de la Universidad de California San Diego, se evidenció que el 35% de los pacientes tenían una limitación grave para la visualización por US, mientras que sólo lo fue el 2% de las AMRI⁶. Este estudio, tradicionalmente largo, costoso y no fácilmente accesible, podría mejorar la detección temprana al disminuir la duración y los costos; aún no está ampliamente disponible, pero tiene mayor precisión diagnóstica.

MÉTODOS DE ESCRUTINIO NO INVASIVOS: SEROLÓGICOS

Biomarcadores

Los biomarcadores son indicadores de alguna alteración, ya sea celular, bioquímica, molecular o genética, mediante la cual es posible identificar procesos biológicos específicos, fisiológicos o anormales. Sus características ideales incluyen alta sensibilidad, alta especificidad y ausencia de detección en condiciones premalignas, debe ser de fácil determinación y sus resultados reproducibles, su obtención mínimamente invasiva y, finalmente, su aplicación debe ser aceptable para los pacientes y los médicos. La Red de Investigación en Detección Temprana del *National Cancer Institute* de EE.UU. desarrolló una serie de requisitos para validar su efectividad. Las fases de desarrollo de un biomarcador hasta su aprobación pueden observarse en la tabla 2⁷. Desgraciadamente, y derivado de la falta de generalización en la toma de biopsias tisulares en esta enfermedad, secundaria en gran parte al hecho de que el diagnóstico puede ser realizado de manera confiable mediante estudios de imagen, el conocimiento de la biología tumoral ha sufrido un retraso importante, lo que se traduce en una falta de biomarcadores específicos que

nos guíen no sólo al diagnóstico, sino también a la asignación de un tratamiento personalizado.

α -fetoproteína

La determinación de AFP es el marcador sérico más utilizado en el CHC. Es el análogo fetal de la albúmina sérica, que aumenta su producción durante el desarrollo del hígado embrionario y disminuye rápidamente después del nacimiento. La AFP es el único biomarcador ampliamente utilizado para la detección y el monitoreo del CHC; sin embargo, no posee un rendimiento diagnóstico suficiente como prueba única para el escrutinio. En un metaanálisis, Tzartzeva, et al. demostraron que la AFP puede aumentar la sensibilidad para la detección del CHC en etapas tempranas cuando se combina con US abdominal (63% de sensibilidad para ambos métodos), y que además era la estrategia más costo-efectiva comparada con otros biomarcadores. Puede haber falsos positivos, especialmente en pacientes con infecciones por virus hepatotropos tales como VHB y VHC. Con el punto de corte tradicional de 20 ng/ml, la AFP tiene una sensibilidad variable para la detección del CHC en etapas tempranas que oscila desde el 39 al 64%, con especificidades que van del 76 al 97%. Se ha observado que la cinética de AFP es más importante que un valor único, pues las mediciones seriadas se han asociado a una mayor tasa de detección de la neoplasia en etapas tempranas^{8,9}. En general, el papel de la AFP de manera aislada en el escrutinio del CHC no es eficaz.

α -fetoproteína reactiva con la aglutinina de *Lens culinaris*

La α -fetoproteína reactiva con la aglutinina de *Lens culinaris* (AFP-L3) es una glicofoma fucosilada de la AFP que se

Tabla 2. Desenlaces, diseños de estudios y análisis para la elaboración de biomarcadores para la detección de CHC

Fases	Desenlaces	Diseño del estudio	Análisis
1	TVP y TVN exploratoria	Estudio de casos y controles preclínico	- TVP, TVN, curvas ROC para identificar biomarcadores potenciales
2	TVP y TVN en desenlaces clínicos	Estudio de casos y controles	- TVP, TVN, curvas ROC - Comparación de AFP \pm US - Combinación de biomarcadores - Impacto de covariables en desempeño de biomarcador
3	Detección de CHC preclínico	Diseño PRoBE (recolección de especímenes prospectivos, evaluación cegada retrospectiva)	- TVP, TVN, curvas ROC - Comparación de AFP \pm US - Tiempo entre desenlace y medición de biomarcador - Combinación de biomarcadores
4	Tasas de detección de CHC	Cohorte prospectiva	- VPP - Distribución por estadio de CHC - TVP, TVN, curvas ROC - Beneficios y daños - Comparación de AFP \pm US
5	Disminución en mortalidad de CHC	Ensayo aleatorizado	- Análisis de sobrevida y regresión de Cox - Costos y calidad de vida - Sobrediagnóstico y sobretretamiento

Adaptado de Singal, et al.⁷.
TVP: tasas de verdaderos positivos; TVN: tasas de verdaderos negativos; ROC: curva de características de funcionamiento del receptor; VPP: valor predictivo positivo.

ha propuesto como biomarcador para la detección temprana del CHC. La AFP-L3 ha mostrado una sensibilidad variable para la detección temprana del CHC que va del 49 al 60%, dependiendo de las características de la cohorte estudiada. En un estudio estadounidense de fase III que incluyó 534 pacientes, la AFP-L3 con un punto de corte del 8.3% tuvo una sensibilidad del 40% para diagnosticar CHC en etapa temprana, con una tasa de falsos positivos en el 10%^{8,9}. Estos datos sugieren que la AFP-L3 es insuficiente como prueba serológica de escrutinio utilizada de manera aislada para la detección del CHC.

Des- γ -carboxiprotrombina

La des- γ -carboxiprotrombina (DCP) es otro biomarcador sérico que ha sido validado en ensayos clínicos formales. En un estudio en fase II con 131 individuos con CHC temprano, la DCP demostró un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0.72; sin embargo, en otro estudio de fase III se le otorgó una baja sensibilidad en la detección temprana del CHC (26.3%), con una tasa de falsos positivos del 10%^{8,9}. Al igual que la AFP-L3, la DCP por sí sola no puede recomendarse para un escrutinio confiable o fidedigno del CHC.

ALGORITMOS

La ausencia de un biomarcador efectivo para vigilancia del CHC, aunado a la multimorbilidad asociada a esta

enfermedad, ha favorecido el desarrollo de algoritmos que incluyen múltiples biomarcadores o la combinación de biomarcadores y datos clínicos o demográficos con la intención de incrementar la certeza diagnóstica temprana del CHC.

GALAD

El algoritmo GALAD es un acrónimo compuesto por el género del paciente, edad, niveles de AFP-L3, AFP y DCP. Fue creado a partir de un estudio británico en el que se incluyeron más de 800 pacientes, y fue validado inicialmente en una cohorte multinacional (japonesa, china y alemana) de 6,800 pacientes con enfermedad hepática crónica, 1,038 de ellos con CHC temprano. Se documentó una sensibilidad del 71-82% y una especificidad del 81-89%; sin embargo, en estudios posteriores de fase III se ha documentado una sensibilidad tan baja como del 50%. La etiología de la enfermedad hepática parece estar involucrada en estos resultados¹.

OTROS MÉTODOS DE ESCRUTINIO NO INVASIVOS BAJO EVALUACIÓN

Biopsias líquidas

A través de la biopsia líquida, las mediciones seriadas de diversos analitos pueden ofrecer nuevas perspectivas sobre los procesos biológicos que contribuyen a la dinámica proteogenómica, remodelación de la matriz,

reprogramación metabólica y diversidad clonal del CHC. Con el objetivo de identificar biomarcadores de alta precisión es de vital importancia conocer la biología tumoral. Esto es un hecho en otros tumores, tales como los de pulmón y mama, mientras que en el CHC se encuentra aún bajo evaluación debido a la falta en el pasado de tejido obtenido mediante biopsias de manera rutinaria. La biopsia líquida puede proporcionar un enfoque complementario a la imagenología y podría mejorar las estrategias actuales para la detección temprana del CHC, la selección del tratamiento, el monitoreo de la respuesta terapéutica y la identificación de enfermedad residual mínima (Fig. 1)¹⁰.

Células tumorales circulantes

De manera inicial el objetivo de la biopsia líquida fue describir el perfil de células tumorales en la circulación sistémica en oncología. Estas células migran desde el tumor original a través de la vasculatura adyacente, permitiendo la entrada a la circulación sistémica, donde su cantidad se correlaciona con la carga tumoral. La identificación de las células tumorales circulantes (CTC) proporciona una ventana única a los procesos celulares activos del tumor. Aunque las CTC pueden estar limitadas en su capacidad para detectar el CHC temprano, pueden ser útiles para monitorizar la recurrencia o la respuesta al tratamiento. En una revisión sistemática de 20 estudios se demostró una sensibilidad del 95% y una especificidad del 60% para el diagnóstico del CHC basado en CTC. Las CTC también son útiles para la detección de la recurrencia en dicha neoplasia y para predecir la respuesta y supervivencia en pacientes que reciben quimioembolización transarterial¹⁰.

ADN libre en la circulación

El ADN libre en la circulación (cfADN) se refiere al amplio conjunto de fragmentos de ADN bicatenario circulante asociados con nucleosomas. El perfil genómico del CHC ha identificado a las mutaciones en *TP53*, *CTNNB1* y *TERT* como los principales gatillos que activan la cascada de carcinogénesis del CHC, y varios grupos intentan perfilar estas mutaciones en cfADN para detección y pronóstico del CHC. Investigación reciente ha demostrado que las mutaciones de los genes promotores de *TERT* y *TP53* están presentes en muestras de cfADN en más del 75% de los pacientes con CHC en etapa temprana. En un ensayo clínico reciente se validó un panel de mutaciones multiplex de cfADN en una cohorte prospectiva de 311 pacientes asintomáticos con infección crónica por el VHB, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 94% para la detección de CHC temprano¹⁰. Desgraciadamente, la detección de cfADN

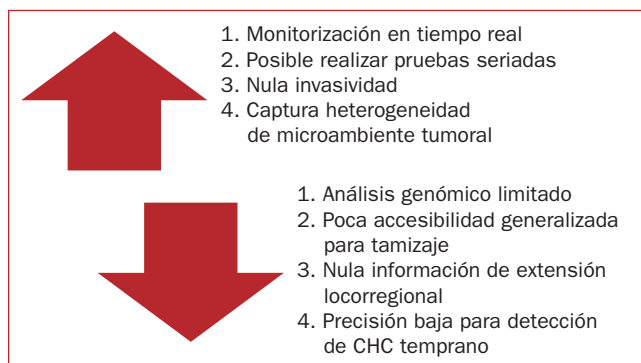


Figura 1. Pros y contra de la biopsia líquida

depende de la carga tumoral, por lo que el cfADN puede ser una herramienta útil para detectar la recurrencia y/o la respuesta y resistencia al tratamiento, pero difícilmente para la detección temprana.

Especies de ARN no codificante

Los ARN no codificantes, como los micro-ARN (miARN), no se traducen en proteínas, sino que actúan como elementos reguladores importantes en alteraciones de la cromatina, transcripción del ADN y bucles cromosómicos. También están inmersos en diversos procesos celulares implicados en la patogénesis del cáncer, incluyendo proliferación celular, migración, invasión y muerte celular. Se han identificado diferentes paneles con capacidad de detección temprana del CHC, que consisten en 5-9 conjuntos de miARN distintos (miARN-21, miARN-26a, miARN-27a, miARN-29a, miARN-29c, miARN-122, miARN-133a, miARN-143, miARN-145, miARN-192, miARN-223, miARN-505 y miARN-801). Sin embargo, hasta la fecha no existe un consenso para establecer límites superiores de normalidad entre los diversos paneles multiplex de miARN, y su naturaleza preclínica los vuelve poco viables como herramienta de detección actualmente¹⁰.

Vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares (EV) son nanovesículas de bicapa lipídica (50 nm a > 1,000 nm de tamaño) producidas espontáneamente por casi todas las células y liberadas al medio extracelular, donde pueden viajar a otros órganos. Las principales subclases de EV incluyen exosomas, microvesículas y vesículas apoptóticas, cada una con sus propias especies distintas de ácidos nucleicos (cfADN, cfARN), proteínas y lípidos. Estas moléculas de carga participan en diversos circuitos de señalización célula a célula, regulando así estados fisiopatológicos. En un estudio reciente se ha

mostrado una sensibilidad del 86% y una especificidad del 91% para detectar CHC en pacientes de alto riesgo¹. En CHC, EV ECG *score*, creado en 2023, se calculó a partir de las lecturas de tres subpoblaciones de EV de CHC (EpCAM+ CD63+, CD147+ CD63+ y GPC3+ CD63+ EV de CHC), y se validó en un estudio de fase II con 104 pacientes con enfermedad hepática crónica, mostrando un AUROC de 0.95 (intervalo de confianza 95%: 0.90-0.99) para distinguir CHC en etapas tempranas de la cirrosis, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 90%¹¹. Existen varias limitaciones asociadas al uso de EV circulantes para la biopsia líquida, incluyendo la especificidad y pureza del tejido, ya que las moléculas de las EV pueden derivarse de otros sitios, incluyendo tejidos no malignos. Además, las técnicas para aislar EV de biofluidos no están estandarizadas, son caras y laboriosas.

CONCLUSIONES

Si bien en este momento el panorama de la detección temprana de este tumor involucra un abanico de posibilidades, la práctica clínica actual no cuenta con otras herramientas más efectivas que lo recomendado por las guías actuales¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023; 78(6):1922-65.
2. Zhang X, El-Serag HB, Thrift AP. Predictors of five-year survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States: an analysis of SEER-Medicare. *Cancer Causes Control*. 2021;32:317-25.
3. World Health Organization. WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance; 2017.
4. Chong N, Schoenberger H, Yekkaluri S, et al. Association between ultrasound quality and test performance for HCC surveillance in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:683-90.
5. Parik, N, Tayob N, Singal A. Blood-based biomarkers for hepatocellular carcinoma screening- Approaching the end of the ultrasound era. *J Hepatol*. 2023;78:207-16.
6. Huang DQ, Fowler KJ, Liao J, et al. Comparative efficacy of an optimal exam between ultrasound versus abbreviated MRI for HCC screening in NAFLD cirrhosis: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:820-7.
7. Singal A, Hoshida Y, Pinato D, et al. International Liver Cancer Association (ILCA) White paper on Biomarker Development for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2021;160:2572-84.
8. Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, Hernaez R, El-Serag, H. The performance of AFP, AFP-3, DCP as biomarkers for detection of hepatocellular carcinoma (HCC): a phase 3 bio- marker study in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;21(2):415-423.e4
9. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen M, Befeler A, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*. 2009;137:110-8.
10. Leirich, B, Zhang J, Monga SP, et al. Battle of the biopsies: Role of tissue and liquid biopsy in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2024;80:515-30.
11. Sun N, Feng Z, Wang Y, et al. HCC EV ECG score: an extracellular vesicle based protein assay for detection of early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;77:774-88.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Ramón I. Carmona Sánchez y Daniel I. Carmona Guerrero

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los trastornos digestivos más frecuentes en la práctica diaria en todos los niveles de atención. En los últimos años ha habido un interés creciente por la ERGE, a la par del incremento de su prevalencia en casi todo el mundo¹. La ERGE se define como una condición que se desarrolla cuando el ascenso del contenido gástrico ocasiona síntomas, complicaciones o ambos, que afectan a la calidad de vida de quien lo padece². Tradicionalmente se ha asociado a la pérdida de la barrera esófago-gástrica por factores como la hipotonía del esfínter esofágico inferior, las relajaciones transitorias del propio esfínter, la disfunción diafragmática crural, la hernia hiatal y el deficiente aclaramiento esofágico del ácido gástrico³. Pero ahora sabemos que su fisiopatología es multifactorial y compleja, pues también involucra la deficiencia de mecanismos protectores de la mucosa contra el ácido, factores gástricos (v. gr., retraso en el vaciamiento y la bolsa de ácido), alteraciones de la sensibilidad esofágica y del procesamiento central de los estímulos⁴. De tal forma que la ERGE es un trastorno compuesto por un grupo heterogéneo de pacientes cuyo principal denominador común es la presencia de pirosis y regurgitaciones, pero con gran variabilidad en las características del material refluido, en la percepción y etiología de los síntomas, así como en la respuesta al tratamiento y su evolución en el tiempo.

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de las enfermedades que considera la variabilidad individual en los genes, el ambiente y estilo de vida de cada persona. Mediante esta perspectiva se intenta predecir de manera más precisa las estrategias de tratamiento y prevención para una enfermedad que funcionarán para un grupo particular de pacientes. La medicina de precisión prioriza explícitamente la individualización de la atención y centra la atención en las características únicas de un paciente en particular⁵.

La naturaleza altamente heterogénea de la ERGE, junto con la multiplicidad de opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles en la actualidad (estilo de vida, farmacológicas, endoscópicas y quirúrgicas), exigen un enfoque que considere las múltiples dimensiones de la enfermedad e integre algoritmos precisos y eficaces destinados a mejorar los resultados clínicos⁶. Es un hecho que no todos los pacientes con ERGE seguirán la misma evolución, no tienen las mismas necesidades terapéuticas ni los mismos riesgos y, por lo tanto, tampoco necesitarán el mismo tratamiento. La precisión en el diagnóstico que ayude a la selección de un tratamiento individualizado es altamente relevante en esta enfermedad.

LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Aunque la medicina de precisión es una tendencia mundial, no se ha desarrollado de manera homogénea en todos los campos de la medicina. En algunas disciplinas, la medicina de precisión se ha basado en la detección de factores genéticos que han sido especialmente útiles y efectivos en áreas como la oncología⁷. Sin embargo, en otras especialidades la medicina de precisión se ha basado en el reconocimiento de determinantes sociales, factores de riesgo ambientales, biomarcadores y sus combinaciones. Un biomarcador es un indicador biológico objetivo de función normal, de procesos patogénicos o de respuestas ante una intervención terapéutica. En la enfermedad por reflujo contamos con dos biomarcadores que son la base para individualizar el tratamiento: la detección de lesiones mucosas y la medición de la exposición del esófago al ácido. Todos los demás factores se deben considerar alrededor de estas dos características principales en la selección del tratamiento específico.

ABORDAR SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON PRECISIÓN

Antes de aplicar cualquier método diagnóstico, debemos reconocer claramente la enfermedad. Los síntomas cardinales de la ERGE son la pirosis o «agruras» y las regurgitaciones ácidas. Pero la enfermedad por reflujo presenta retos particulares en la práctica diaria, como son: la correcta identificación de los malestares, la presentación atípica, el amplio espectro de manifestaciones clínicas, la detección de datos de alarma y la sobreposición con otros padecimientos digestivos.

Es muy común que los enfermos con ERGE consulten al médico manifestando lo que ellos llaman «gastritis». Es bien sabido que la descripción del síntoma es mucho más precisa para determinar correctamente la ERGE que la sola mención del término médico. La pirosis se define como la sensación de ardor retroesternal que asciende del estómago hacia la boca². Las regurgitaciones se definen como el retorno sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago que puede alcanzar la boca. Cuando estos malestares se presentan en forma exclusiva o predominante, alcanzan una sensibilidad y especificidad cercana al 70% para el diagnóstico objetivo de ERGE². La intensidad y la frecuencia de estos síntomas no se correlacionan con el grado de daño de la mucosa esofágica. La más reciente versión del consenso de Lyon considera al dolor torácico como un síntoma típico de la ERGE, pero su presencia obliga a descartar enfermedad cardíaca en forma prioritaria⁸.

La ERGE puede asociarse con malestares bucales, dentales, laríngeos y respiratorios⁹. Las manifestaciones extraesofágicas o atípicas que tienen una asociación establecida con la ERGE son la tos, laringitis, asma y erosiones dentales^{2,8}. Sin embargo, estos padecimientos son multifactoriales, la participación del reflujo en ellos es variable y su relación causal es cuestionable. La presencia de pirosis y regurgitaciones ácidas en un enfermo con sospecha de manifestaciones atípicas puede ser de ayuda en la toma de decisiones al momento de seleccionar las pruebas diagnósticas, pero está lejos de establecer causalidad.

La ERGE se puede asociar a otros síntomas, como eructos, malestar, dolor y opresión retroesternal, náusea e incluso vómito. El valor diagnóstico de todos estos malestares es dudoso si no se asocian a la presencia de los síntomas cardinales. La disfagia es otra manifestación relativamente frecuente, pero se considera un dato de alarma, por lo que su presencia obliga a realizar endoscopia en forma directa.

Además, la ERGE es un padecimiento digestivo común que frecuentemente se traslapa con otras enfermedades, principalmente funcionales, con las que puede compartir factores fisiopatológicos comunes¹⁰. La frecuencia de la sobreposición entre ERGE y dispepsia, ERGE y síndrome de

intestino irritable (SII) o los tres padecimientos juntos varía ampliamente según los criterios diagnósticos utilizados y las poblaciones estudiadas. En un estudio realizado en México, en el que se aplicaron cuestionarios a 1,000 sujetos que acudieron al médico gastroenterólogo, se demostró sobreposición de ERGE/dispepsia en el 8.1%, de ERGE/SII en el 12.6% y de ERGE/dispepsia/SII en el 3.1% de los encuestados¹¹. La sobreposición ERGE/dispepsia se asocia a un mayor riesgo de lesiones orgánicas en comparación con quienes padecen dichas enfermedades de manera aislada¹². El SII en pacientes con ERGE se asocia a mayor dificultad para el control de los síntomas y mayor deterioro de la calidad de vida¹³.

DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN EN ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La definición más actualizada de la ERGE requiere de evidencia concluyente de su relación con el ácido mediante endoscopia, monitorización anormal del reflujo o ambas, en presencia de síntomas compatibles^{2,8}. Sin embargo, en la práctica diaria no siempre es necesario iniciar la evaluación mediante estudios invasivos.

Prueba terapéutica

Si los pacientes presentan síntomas típicos y no hay datos de alarma ni factores de riesgo para complicaciones como esófago de Barrett o cáncer, se recomienda administrar dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones (IBP) 30-60 min antes del desayuno por 2-4 semanas para los síntomas típicos y durante 4-8 semanas para el dolor torácico no cardíaco. Esta prueba terapéutica es ampliamente utilizada. Aunque es una medida accesible, relativamente segura y de bajo costo, tiene limitaciones debido a la falta de estandarización, el efecto placebo implícito, su baja sensibilidad y especificidad (tomando como referencia la endoscopia y la monitorización ambulatoria del pH intraesofágico), así como la subjetividad². Aproximadamente el 60-75% de los enfermos con pirosis y el 50% de aquellos con dolor torácico no cardíaco tienen buen control sintomático a corto plazo, pero esta respuesta por sí sola es insuficiente para un diagnóstico concluyente de ERGE. Algunos expertos recomiendan que, en caso de una respuesta inadecuada, se aumente la dosis a dos veces al día o se cambie a un agente antisecretores más eficaz una vez al día (v. gr., un IBP más potente, que se metabolice por diferente vía, de liberación prolongada o bloqueantes de ácido potasio competitivos [PCAB])¹⁴. Cuando haya una respuesta adecuada, se debe realizar una reevaluación del tratamiento y se debe reducir gradualmente el IBP o el PCAB hasta la dosis efectiva más baja posible.

La prueba terapéutica ha sido extrapolada para su uso en pacientes con síntomas extraesofágicos (disfonía, tos, asma), pero la evidencia de su eficacia es inconsistente y contradictoria^{2,15}. Se recomienda administrar IBP dos veces al día por 12 semanas en pacientes con síntomas extraesofágicos que tienen manifestaciones típicas de reflujo. La mejoría de los síntomas extraesofágicos no debe tomarse como prueba confirmatoria de ERGE. Aquellos con signos extraesofágicos en los que no haya pirosis y regurgitaciones deben ser estudiados con pruebas diagnósticas objetivas. Siempre se debe tener presente que la prueba terapéutica sólo se considera apropiada en ausencia de datos de alarma^{2,8}.

Endoscopia

La endoscopia está indicada en pacientes con datos de alarma (v. gr., disfagia, hemorragia digestiva en cualquier presentación o pérdida de peso involuntaria significativa), riesgo de esófago de Barrett, en aquellos que no respondan a una prueba con IBP y en los casos que presenten recurrencia de síntomas al suspender los antisecretores². La endoscopia proporciona una evaluación directa de la mucosa, la detección de lesiones causadas por el ácido (erosiones) y sus complicaciones (el esófago de Barrett y la estenosis), además de la posibilidad de la toma de biopsias e intervenciones terapéuticas (v. gr., dilataciones). La alta variabilidad interobservador en la descripción de lesiones mínimas, la detección de esofagitis A de Los Ángeles en voluntarios sanos y la automedicación con antisecretores, entre otros factores, han hecho que en los últimos años sólo las formas más graves de daño de la mucosa sean consideradas diagnósticas de ERGE^{8,14,16}. El más reciente consenso de Lyon ha matizado este concepto y ahora establece que la esofagitis de grados B, C y D de Los Ángeles, el esófago de Barrett comprobado por biopsia y la estenosis péptica son concluyentes para el diagnóstico de ERGE⁸. No debemos olvidar que, para incrementar la certeza de esta prueba, los antisecretores deben ser suspendidos 2-4 semanas antes de la realización del estudio. La endoscopia no está indicada para el diagnóstico de las manifestaciones atípicas. Finalmente, una correcta y ordenada evaluación endoscópica proporciona datos invaluable que pueden aportar elementos al diagnóstico personalizado, principalmente mediante la evaluación del hiato diafragmático y la detección de hernia hiatal.

La medición ambulatoria del pH intraesofágico (pH-metría)

La pH-metría permite conocer de forma objetiva las características de la exposición del esófago al ácido, puede establecer la asociación de los síntomas con los episodios

de reflujo y ayuda a conocer las características particulares del material refluído¹⁷. Para ello se cuenta con tres principales tecnologías: la pH-metría alámbrica (con catéter), la pH-metría inalámbrica (con cápsula) y la pH-metría con impedancia (con catéter multicanal). Cada una de estas opciones tiene algunas variantes que permiten medir la exposición en diferentes niveles del esófago y por periodos prolongados de tiempo, lo que mejora el rendimiento diagnóstico de la prueba¹⁸. La selección de la tecnología se basa principalmente en la disponibilidad, pero la prueba más ampliamente utilizada en nuestro medio es la pH-metría con impedancia, que está indicada en pacientes sin lesiones de la mucosa en la endoscopia pero con síntomas refractarios a la terapia antisecretora, en aquellos con evidencia previa de lesiones por endoscopia y síntomas refractarios, así como en pacientes con manifestaciones extraesofágicas pero sin síntomas típicos. El análisis de la pH-metría proporciona diversas métricas, pero el tiempo de exposición al ácido (TEA) es la medida más reproducible y la que mejor predice la respuesta al tratamiento. De manera similar a lo ocurrido con la endoscopia, los valores normales de la TEA se han modificado con la finalidad de categorizar de forma más eficiente a los pacientes con verdadero reflujo. La asociación estrecha de los síntomas con los episodios de reflujo en pacientes con exposición normal del esófago al ácido establece el diagnóstico de hipersensibilidad, lo que abre diferentes opciones terapéuticas. Si bien la pH-metría no está exenta de fallas y limitaciones, es considerada como la prueba patrón en el diagnóstico de la ERGE.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO BASADO EN FENOTIPOS

El reconocimiento de los diferentes fenotipos que integran la ERGE ha proporcionado una forma práctica de clasificación que se traduce en opciones terapéuticas diferenciadas. Los enfermos con ERGE erosiva, ERGE no erosiva y esófago de Barrett comparten síntomas comunes y afectación variable en su calidad de vida, pero su evolución en el tiempo, el riesgo de complicaciones y sus necesidades terapéuticas son diferentes. Aunque en estricto sentido no conocemos la historia natural de la enfermedad, la información disponible hasta el momento indica que los fenotipos son estables en el tiempo y se sobrepone entre sí en muy pocos casos cuando se ha hecho seguimiento a largo plazo¹⁹. Incluso se ha observado que, en general, los cambios en el fenotipo son favorables para la mayoría de los enfermos a lo largo del tiempo.

La combinación de la endoscopia y pH-metría con impedancia deja claro que en todos los grupos existe la participación de algún grado de lesión mucosa y de hipersensibilidad

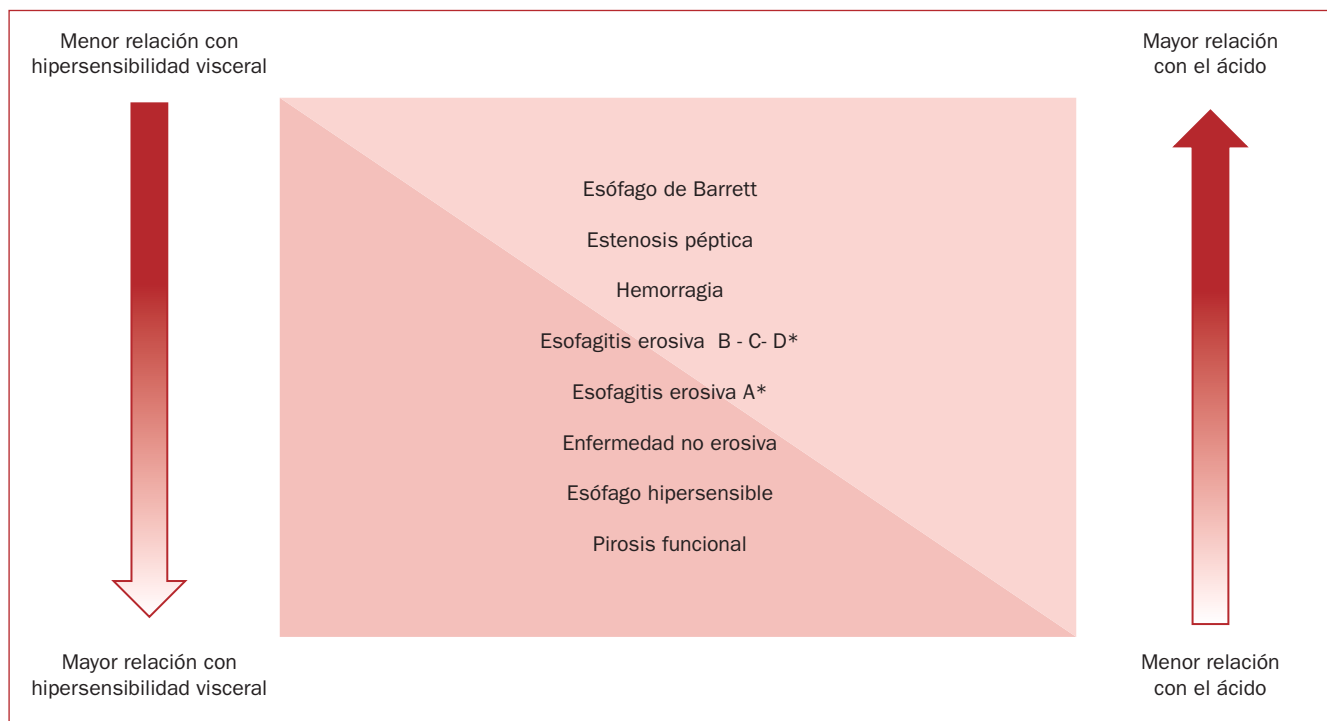


Figura 1. Relación de los fenotipos de la ERGE con la exposición al ácido y la hipersensibilidad visceral. Se observa una relación directa entre la gravedad de las lesiones de la mucosa esofágica con la exposición patológica al ácido y una relación inversa con la hipersensibilidad visceral. Existe un grupo intermedio donde hay participación de ambos factores, lo que explica algunos casos de ERGE refractaria. *De la clasificación de Los Ángeles.

esofágica, pero el peso de cada componente es variable de acuerdo con el fenotipo (Fig. 1). El TEA es un marcador clave para afinar a detalle el fenotipo de los pacientes con ERGE. La asociación estrecha de los síntomas con los eventos de reflujo medida a través del índice de síntomas (IS) y de la probabilidad de asociación con los síntomas incrementa la confianza de que los malestares están realmente asociados al reflujo y aumentan la posibilidad de que el tratamiento con supresores del ácido sea exitoso. Otros factores que se deben tomar en cuenta para la selección de tratamiento son: la obesidad central, la integridad de la motilidad esofágica y de la crura diafragmática, así como la asociación con otros síndromes digestivos caracterizados por hipersensibilidad visceral e hipervigilancia (v. gr., dispepsia funcional y SII).

Recientemente, los fenotipos «tradicionales» han sido ligeramente modificados en los más recientes consensos^{8,16}. Los enfermos con esofagitis A de Los Ángeles se consideran con ERGE limítrofe y reciben un trato similar a la ERGE no erosiva^{2,8,16} (Fig. 2).

Esofagitis erosiva

La presencia de esofagitis erosiva de grado B, C o D de Los Ángeles habitualmente se asocia a un TEA por arriba del 6% en la pH-metría realizada sin previa ingesta de IBP y

refleja una carga ácida elevada. Ambos hallazgos predicen una mejor respuesta a los antisecretores en comparación con otros fenotipos. Las lesiones más graves (esofagitis C o D) y otras métricas de exposición más elevadas (v. gr., más de 80 episodios de reflujo en 24 h, TEA > 12% o puntuación de DeMeester > 50), el reflujo en decúbito y una hernia hiatal grande requieren considerar una inhibición más profunda y continua del ácido, así como algunas medidas adicionales que eviten el reflujo, incluyendo la cirugía. Este grupo también se caracteriza por un riesgo más elevado de complicaciones pépticas (estenosis o hemorragia) y necesidad de tratamiento de mantenimiento continuo a largo plazo.

Esofagitis limítrofe

Este grupo se integra con aquellos enfermos sin erosiones o mínimas, habitualmente con exposición limítrofe al ácido. Las erosiones mínimas pueden detectarse en sujetos asintomáticos y en voluntarios sanos, son difíciles de detectar y son las que logran el menor grado de acuerdo interobservador en la endoscopia. Esto ha hecho que, por consenso, la esofagitis A de la clasificación de Los Ángeles sea considerada como ERGE limítrofe. Lo mismo ocurre cuando el TEA se establece entre el 4 y 6%. En este grupo con hallazgos limítrofes, la participación de la hipersensibilidad

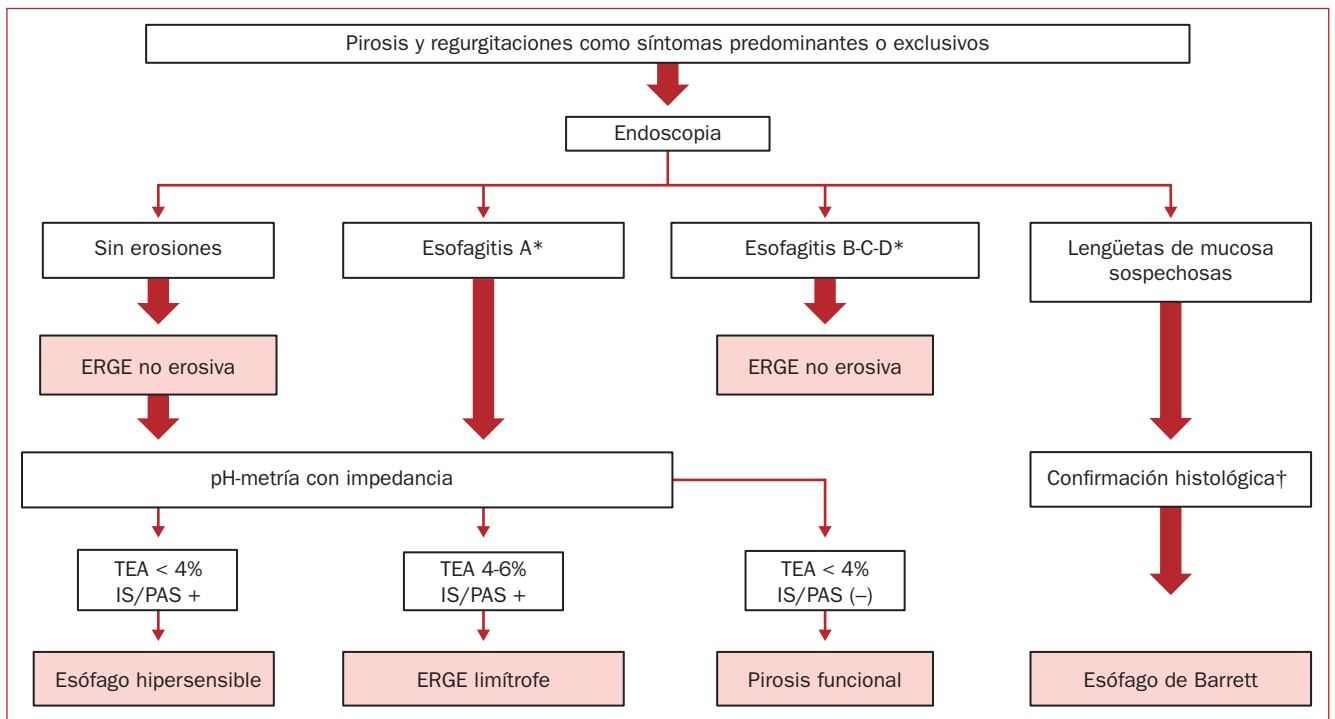


Figura 2. Fenotipos que componen la ERGE. Los fenotipos principales se muestran en los recuadros sombreados. Cabe recordar que estos grupos categóricos son conceptuales. El esquema no muestra la sobreposición que puede observarse en la práctica clínica. *Clasificación endoscópica de Los Ángeles.

† Confirmación histológica de metaplasia intestinal completa.

es mayor, por lo que, además de optimizar el tratamiento antisecretores, se pueden beneficiar de asociar a neuromoduladores. El riesgo de complicaciones a largo plazo es bajo, por lo que son buenos candidatos para tratamiento a libre demanda. Sin embargo, la calidad de vida se ve deteriorada a menudo por la frecuente asociación con otros trastornos funcionales, que deben ser considerados al momento de individualizar el tratamiento.

Esófagitis no erosiva

En general, la ausencia de erosiones, con un TEA fisiológico (menor del 4%), un número bajo de episodios de reflujo (< 40 en 24 h) y sin asociación alguna entre los síntomas y los episodios de reflujo establecen la presencia de pirois funcional, que no se considera parte del espectro de la ERGE. Los enfermos con este trastorno funcional muestran muy mala respuesta a los antisecretores. La hipervigilancia es un factor relevante, por lo que se debe considerar la terapia conductual cognitiva, hipnoterapia y el uso de neuromoduladores. En casos seleccionados se puede considerar la manometría de alta resolución para evaluar a aquellos pacientes con sospecha de síndrome de rumiación o un trastorno motor esofágico. Sin embargo, si en este mismo escenario se documenta una estrecha asociación de los

episodios de reflujo con los síntomas (IS positivo y probabilidad de asociación con el síntoma positivo), se establece el diagnóstico de esófago hipersensible. Estos pacientes pueden beneficiarse de supresión profunda del ácido en combinación con neuromoduladores.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett constituye un grupo con implicaciones especiales²⁰. Su presencia implica la posibilidad de progresión de metaplasia a displasia y a adenocarcinoma. Las personas con esófago de Barrett tienen aproximadamente una tasa anual del 0.2 al 0.5% de desarrollar adenocarcinoma de esófago. El tratamiento del esófago de Barrett consiste principalmente en medicamentos supresores del ácido para reducir los síntomas subyacentes de ERGE y vigilancia endoscópica cada 3-5 años. Evidencia reciente indica que los pacientes con esófago de Barrett que se someten a cirugía antirreflujo no parecen tener un riesgo menor de adenocarcinoma de esófago en comparación con aquellos que usan supresores del ácido gástrico. En pacientes con esófago de Barrett y displasia o cáncer temprano, la terapia endoscópica que consiste en resección y ablación trata con éxito entre el 80 y 90% de los pacientes en manos expertas²¹.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN CONDICIONES ESPECIALES

Manifestaciones atípicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

En estricto sentido, este grupo especial no forma parte del espectro de la ERGE, pero se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad no erosiva. El abordaje inicial de los pacientes depende totalmente de la presencia de manifestaciones típicas y de la identificación objetiva de reflujo patológico. Cuando los enfermos con laringitis, tos o asma tienen pirosis y regurgitaciones asociadas, deben recibir tratamiento anti-secretor a doble dosis durante 12 semanas. Si la respuesta es buena, deberán tratarse como cualquier otro caso de ERGE, mantener el tratamiento por un tiempo apropiado y luego comenzar el proceso de reducción y eventual suspensión del IBP o PCAB. Si la respuesta es mala, deben ser evaluados mediante endoscopia y la conducta dependerá de los hallazgos: inhibición profunda y prolongada del ácido en pacientes con esofagitis erosiva o investigación mediante pH-metría con impedancia en pacientes sin erosiones o esofagitis A. Cuando los enfermos con laringitis, tos o asma no tienen pirosis ni regurgitaciones asociadas, deben ser estudiados inicialmente mediante pH-metría con impedancia sin tratamiento anti-secretor. Aquellos con TEA > 6% deberán tratarse como cualquier otro caso de la ERGE, mientras que aquellos con TEA < 4% deberán ser estudiados para identificar otras posibles causas de sus manifestaciones diferentes al reflujo. La endoscopia no se recomienda en el estudio de las manifestaciones atípicas. En general, el reflujo se considera un factor adyuvante, y no un factor causal, por lo que la detección objetiva del reflujo y la respuesta terapéutica son de vital importancia para el manejo a largo plazo en estos enfermos.

Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes con síntomas sospechosos de ERGE no responden completamente al tratamiento con IBP^{22,23}. El término «ERGE refractaria» se ha utilizado de diferentes formas y su definición es controversial. Se debe hacer una distinción entre síntomas refractarios (es decir, aquellos malestares que pueden o no estar relacionados con la ERGE), síntomas de ERGE refractaria (es decir, síntomas persistentes en pacientes con ERGE comprobada, independientemente de la relación con el reflujo en curso) y ERGE refractaria (es decir, evidencia objetiva de ERGE a pesar de un tratamiento médico adecuado). Los expertos proponen utilizar el término «síntomas de ERGE refractaria»

sólo en pacientes con síntomas persistentes y ERGE previamente comprobada mediante endoscopia o pH-metría²³. Algunos pacientes pueden tener un verdadero reflujo ácido refractario o débilmente ácido a pesar de los IBP, otros no tienen evidencia de reflujo continuo y otros más tienen trastornos esofágicos funcionales que se superponen con la ERGE comprobada.

En estos casos, se recomienda la optimización del estilo de vida (evitar alimentos detonantes, bajar de peso cuando sea necesario) y del tratamiento anti-secretor (verificar dosis y uso apropiado de los anti-secretores, incrementos en las dosis y cambio de un IBP a otro o de IBP a PCAB). El segundo paso es optimizar el tratamiento adyuvante en forma individualizada (bloqueantes de los receptores H₂ de la histamina o antiácidos en aquellos con síntomas nocturnos, procinéticos si se sospecha gastroparesia, neuromoduladores si hay hipersensibilidad o hipervigilancia superpuestas). Si estas medidas no logran controlar los malestares, se requiere una evaluación objetiva que incluya endoscopia y pruebas fisiológicas esofágicas bajo tratamiento, para proporcionar información sobre los mecanismos de generación de síntomas y evidenciar la ERGE refractaria verdadera. Se debe prestar atención al síndrome de rumiación y eructos supragástricos, que pueden contribuir de manera importante a los síntomas refractarios.

¿Cómo seleccionar al mejor candidato para cirugía antirreflujo?

Existe evidencia a favor de la buena efectividad tanto del tratamiento médico como del tratamiento quirúrgico a largo plazo en la ERGE. Sin embargo, el riesgo de complicaciones es más elevado en el acto quirúrgico en comparación con el tratamiento médico, por lo que el candidato a someterse a una cirugía antirreflujo debe ser muy bien seleccionado. Actualmente se recomienda la cirugía antirreflujo en pacientes con evidencia objetiva de ERGE, con regurgitación como síntoma predominante, con hernia hiatal grande, sin trastorno grave de la motilidad esofágica, en ausencia de síntomas significativos de dispepsia o SII, en quienes rechazan el tratamiento médico a largo plazo y, además, el procedimiento debe ser realizado por un cirujano experimentado.

CONCLUSIONES

La ERGE comprende un grupo heterogéneo de pacientes con manifestaciones clínicas comunes pero que, debido a su diversa evolución y riesgo, requieren un tratamiento diferenciado. La medicina de precisión permite optimizar los resultados a largo plazo. La tipificación por fenotipo con

base en la identificación correcta de los síntomas, la detección de lesiones, la medición de la exposición del esófago al ácido y la relación de los síntomas con los episodios de reflujo son los factores más relevantes, pero muchas otras características individuales se deben tomar en cuenta para obtener los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871-80.
2. Valdovinos Díaz MA, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez R, et al. Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Revisión por expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2024;89:121-43.
3. Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17:4154-64.
4. Fass R, Boeckstaens GE, El-Serag H, et al. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:55.
5. Blackstone EH. Precision medicine versus evidence-based medicine: individual treatment effect versus average treatment effect. *Circulation*. 2019;140:1236-8.
6. Triadafilopoulos G, Clarke JO, Hawn M. Precision GERD management for the 21st century. *Dis Esophagus*. 2017;30:1-6.
7. Vo KT, Parsons DW, Seibel NL. Precision medicine in pediatric oncology. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29:63-72.
8. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73:361-71.
9. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*. 2020;324:2536-47.
10. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:639-48.
11. Remes-Troche JM, editor. Síntomas gastrointestinales en México –Una encuesta clínica sobre los trastornos funcionales digestivos– SIGAME 2. 1.ª ed. México: Editorial ASECOM; 2018.
12. Quach DT, Ha QV, Nguyen CTN, et al. Overlap of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia and yield of esophagogastroduodenoscopy in patients clinically fulfilling the Rome IV criteria for functional dyspepsia. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:910929.
13. Alshammari SA, Almutairi MN, Alomar MO, et al. Overlap between gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome and its impact on quality of life. *Cureus*. 2023;15:e50840.
14. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA Clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:984-94.
15. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, et al. Proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux. A systematic review. *J Voice*. 2020;34:918-29.
16. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut*. 2018;67:1351-62.
17. Săraru ER, Enciu V, Peagu R, et al. Advances in the diagnosis of GERD. *Rom J Intern Med*. 2021;59:3-9.
18. Remes-Troche JM, Ibarra-Palomino J, Carmona-Sánchez RI, et al. Performance, tolerability, and symptoms related to prolonged pH-monitoring using the Bravo system in Mexico. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1-5.
19. Carmona-Sánchez R. ¿Qué sabemos acerca de la historia natural de la enfermedad por reflujo gastroesofágico? En: Carmona-Sánchez R, Huerta-Guerrero HM, Jacobo-Karam S, et al, editores. *Abordaje médico, endoscópico y quirúrgico de problemas clínicos comunes*. 1.ª ed. México: Clave Editorial; 2018. p. 15-21.
20. Sharma P. Barrett esophagus: A review. *JAMA*. 2022;328:663-71.
21. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2023;55:1124-46.
22. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, et al. Refractory gastroesophageal reflux disease: A management update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061.
23. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14075.

Caso clínico: gastritis por *Helicobacter pylori*

Francisco Esquivel Ayanegui

INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión, definida como «la adaptación en el tratamiento y la prevención de enfermedades, considerando las diferencias en factores genéticos, moleculares, ambientales y del estilo de vida, específicos en grupos de población»¹, se emplea para optimizar recursos en el desarrollo de tratamientos y métodos diagnósticos, en busca de reducir los efectos secundarios y optimizar los resultados. Aunque la medicina de precisión y la medicina personalizada no comparten la misma definición, en ciertos aspectos pueden ser complementarias.

Este tipo de metodología se ha implementado principalmente en oncología; sin embargo, también puede aplicarse en otras áreas. En el presente capítulo se presenta un caso clínico de gastritis asociada a infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), mediante el cual se analizan aspectos en los que la medicina de precisión y la medicina personalizada puedan ser aplicables.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 58 años, originario y vecino de una comunidad rural del municipio de Zacapu (Mich.), casado, agricultor y con antecedentes de diabetes en rama materna. Fumó de los 15 a los 40 años (3-5 cigarrillos por día) e ingiere bebidas alcohólicas los fines de semana (3-6 cervezas), pero sin llegar a la embriaguez. Apendicectomía a los 25 años, sin complicaciones. No alergias. Inadecuados hábitos dietéticos, con ayunos prolongados y consumo habitual de alimentos irritantes y grasas.

Consulta por padecimiento crónico, de más de 15 años de evolución, caracterizado por dolor o malestar epigástrico frecuente, tipo ardoroso, de predominio posprandial, con exacerbaciones asociadas a transgresiones dietéticas, en ocasiones acompañado de saciedad precoz, náuseas y eructos. Durante los primeros 10 años los síntomas se presentaban de manera periódica,

con mejorías temporales relacionadas con cuidados en la alimentación y consumo de antiácidos. En los últimos cinco años, los síntomas se presentan más frecuentes e intensos, por lo que hace cuatro años consultó al médico de su localidad, quien lo trató inicialmente con dieta, omeprazol (OPZ) y sucralfato por cuatro semanas, con mejoría parcial durante ese periodo. Al suspender el tratamiento, se presentó recaída sintomática, por lo que se solicitó determinación de anticuerpos para *H. pylori*, y como el resultado fue positivo, se le prescribió tratamiento con amoxicilina (AMX) 1 g/día, claritromicina (CLA) 1 g/día y OPZ 40 mg/día, que solamente tomó durante siete días, ya que presentó exacerbación del dolor epigástrico y diarrea. Continuó con cuidados de alimentación y OPZ a demanda por un año. Por persistencia de los síntomas, dos años después se le repite la prueba de anticuerpos, nuevamente con resultado positivo, por lo que se le prescribe tratamiento con OPZ 40 mg/día, metronidazol (MET) 1 g/día, subsalicilato de bismuto 262 mg dos veces al día y levofloxacino (LEV) 750 mg/día, esquema que sólo tomó durante cuatro días, ya que presentó náuseas, epigastralgia, cefalea y mal sabor de boca.

Se mantuvo con dieta y gel de magaldrato/simeticona varios meses, con control parcial de los síntomas. En septiembre de 2023 finalmente acude al gastroenterólogo. Por el historial clínico, se aborda como dispepsia no investigada. Se realiza estudio endoscópico con toma de biopsias de antro, documentándose gastritis crónica folicular activa asociada a *H. pylori* (Fig. 1). Por el antecedente de dos intentos fallidos de erradicación se decide dar terapia dual a dosis alta (TDDA) con tegoprazan 50 mg × 2, AMX 1 g × 3 y se adiciona probiótico formulado con *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus rhamnosus* × 2, durante 14 días, tratamiento que fue completado con efectos secundarios mínimos. A las cinco semanas se le realiza prueba de aliento para corroborar erradicación, que resultó negativa. En los meses posteriores evolucionó favorablemente, sólo con molestias leves al transgredir la dieta y que controla con antiácidos.

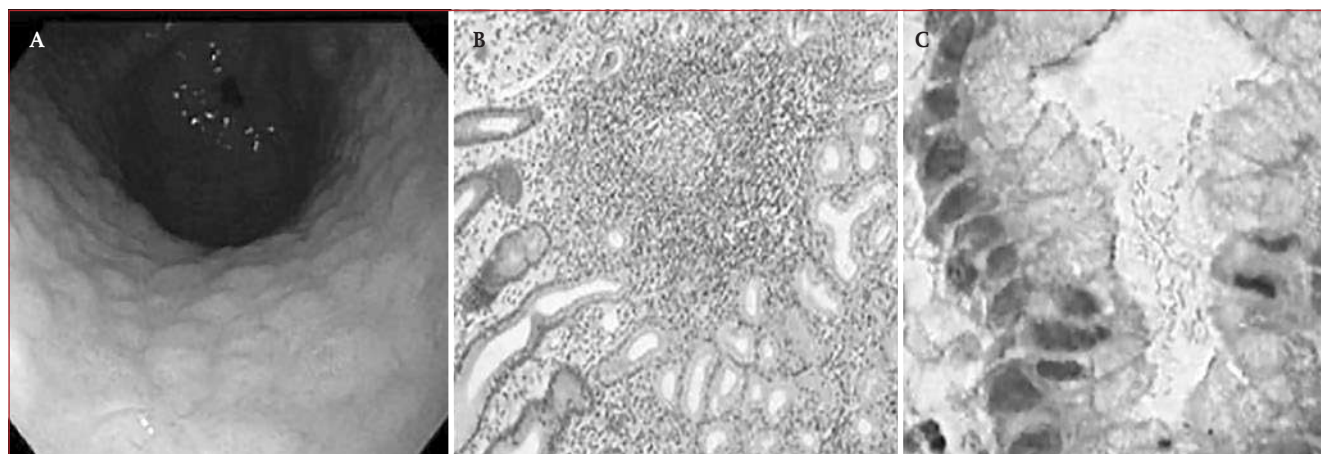


Figura 1. A: imagen endoscópica: gastropatía nodular en parte baja de cuerpo y antro gástrico. B: folículo linfoide en la mucosa gástrica. C: *H. pylori* en la luz de glándula gástrica.

Este caso nos permite hacer algunas reflexiones sobre la infección por *H. pylori* y considerar aspectos en los que la medicina de precisión nos pueda conducir a la medicina personalizada.

La infección por *H. pylori* es considerada como la más prevalente; se calcula que hasta la mitad de la población mundial puede estar colonizada por esta bacteria. Predomina en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, y se relaciona con un estado socioeconómico bajo y deficientes condiciones de salubridad e higiene. La infección suele adquirirse en los primeros años de vida y, de acuerdo al tipo de cepa, condiciones del huésped y factores medioambientales, a largo plazo pueden generarse situaciones clínicas específicas. Alrededor del 75-80% de los individuos colonizados por cepas con patogenicidad baja y adecuados mecanismos locales de defensa presentarán gastritis crónica superficial, habitualmente asintomática. Sin embargo, el 15-20% de los sujetos infectados por cepas con mayor patogenicidad y bajo condiciones propicias del huésped pueden desarrollar lesiones significativas como gastritis crónica activa, úlcera péptica, linfoma de bajo grado asociado a la mucosa y adenocarcinoma gástrico.

Además de las características propias que permiten a *H. pylori* colonizar en el medio ácido del estómago, hay factores de virulencia que favorecen la quimiotaxis, la adherencia a las células epiteliales y la perpetuación del proceso inflamatorio, con daño al ADN de las células epiteliales. Las cepas con la presencia del locus de la isla de patogenicidad para el gen asociado a citotoxina (*cagPAI*), que codifica para el sistema secretor tipo 4 y para la oncoproteína CagA, y que además expresan la citotoxina vacuolizante A, son las que se asocian a enfermedad significativa².

Tabla 1. Indicaciones para investigar infección por *H. pylori*

- Úlcera péptica activa o historia previa de enfermedad ulcerosa
- Individuos con historia familiar de cáncer gástrico
- Pacientes con linfoma gástrico de bajo grado (MALT)
- Posterior a resección endoscópica de neoplasia gástrica incipiente
- Pacientes con dispepsia no investigada
- Requerimiento a largo plazo de AAS/AINE
- Anemia por deficiencia de hierro inexplicable después de descartar otras causas
- Púrpura trombocitopénica en adultos de causa no definida
- Corroborar erradicación ≥ 30 días después de terminar el tratamiento

Adaptada de acuerdo con guías de manejo del consenso de Maastricht VI/Florenia. ASS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

A quién y cómo debemos investigar la presencia de infección por *Helicobacter pylori*

En diferentes guías se ha propuesto en quiénes está indicado investigar la infección por *H. pylori* (Tabla 1), así como los métodos diagnósticos para corroborar la infección, aspectos que se discuten y sustentan en el consenso de Maastricht/Florenia de 2022³.

El diagnóstico puede hacerse por métodos no invasivos, como la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 y la determinación de antígenos monoclonales de *H. pylori* en heces, ambas con sensibilidad y especificidad > 90%. Ambas se han propuesto para el diagnóstico inicial en poblaciones con prevalencia baja, en sujetos menores de 45 años sin datos clínicos de alarma. La endoscopia del tubo digestivo proximal estaría indicada en pacientes mayores de 45 años, con sospecha de lesión, datos de alarma o historia familiar de cáncer. Este procedimiento invasivo permite la

revisión detallada de la mucosa, identificar lesiones específicas y tomar biopsias de antro y cuerpo gástrico para corroborar la infección. Durante el procedimiento se puede realizar una prueba rápida de ureasa para el diagnóstico *in situ*, además de enviar el resto de las biopsias para estudio histopatológico y, en caso necesario y si hay disponibilidad, procesar muestra para cultivo y sensibilidad antimicrobiana.

En relación con el caso clínico y considerando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y de diagnóstico de la infección que nos permitan entrar en el terreno de la medicina de precisión, considerando que en áreas rurales de nuestro país con deficientes condiciones sanitarias la prevalencia de *H. pylori* es mayor, sería deseable que, a futuro y con los avances recientes en el desarrollo de técnicas de detección molecular, se pudiera contar con algún estudio rápido y accesible para diagnosticar la infección e idealmente identificar cepas de mayor virulencia en grupos de población más vulnerables. En la actualidad ya se han desarrollado técnicas moleculares que permiten corroborar la infección y detectar resistencias bacterianas, como se discutirá más adelante. En la práctica clínica actual, en poblaciones con prevalencia alta de *H. pylori*, es incorrecto basar el diagnóstico, y más aún la decisión de dar tratamiento, en la determinación de anticuerpos séricos, como ocurrió en el caso clínico aquí presentado, ya que esta prueba no discrimina entre infección actual o pasada⁴.

La dispepsia no investigada, diagnóstico que se propone en este paciente, es una de las entidades clínicas en que se justifica realizar algún procedimiento para documentar *H. pylori*. En este caso, por la edad, la cronicidad de la enfermedad, la prevalencia regional de la infección y los tratamientos previos insuficientes se decidió realizar el estudio endoscópico.

Una vez documentada la infección, debe darse tratamiento. A través de los años, se han utilizado diversos esquemas de erradicación, ninguno de los cuales ha sido 100% eficaz. La terapia triple con inhibidor de bomba de protones (IBP) + AMX + CLA fue propuesta por muchos años como el tratamiento de primera línea; sin embargo, en la actualidad se ha desechado en muchos sitios debido a altos índices de resistencia a CLA y solamente se justificaría en áreas con resistencia menor al 15%, o cuando se pueda documentar sensibilidad de *H. pylori* a este antibiótico. Además, en nuestro país la resistencia a MET es alta (> 60%) y se ha incrementado en los últimos años la resistencia a fluoroquinolonas. Si bien la prescripción correcta de antibióticos es fundamental, también se ha demostrado que la inhibición profunda y sostenida de la secreción de ácido, ya sea con IBP o más recientemente con bloqueantes de ácido competitivos con potasio (p-CAB), es importante para optimizar los resultados. Ante el incremento gradual de resistencias bacterianas a varios de los antibióticos habituales, con la

Tabla 2. Mutaciones de *H. pylori* asociadas con resistencia a CLA, LEV, tetraciclina y rifampicina

- CLA: gen 23S de ARNr
- LEV: gen *gyrA* de girasa
- TET: gen 16S de ARNr
- RIF: gen *rpoB* de ARN polimerasa
- La detección molecular de resistencias a MET y AMX es más compleja

consecuente reducción en los índices de erradicación, las guías y propuestas de manejo han ido cambiando en los últimos cinco años. Es aquí donde hay un nicho de oportunidad para aplicar conceptos de la medicina de precisión y trasladarlos al tratamiento personalizado. La aplicación y expansión de técnicas moleculares ha permitido identificar mutaciones genéticas específicas (Tabla 2), responsables de la resistencia a diversos antibióticos⁵. Mediante el empleo de estos métodos para documentar la infección y conocer la sensibilidad antimicrobiana será factible diseñar esquemas de erradicación más eficaces para individuos o grupos de población específicos^{6,7}.

Mientras se tiene acceso a la tecnología, el tratamiento se puede implementar de acuerdo con guías y consensos nacionales e internacionales, que en términos generales concuerdan. La propuesta del último consenso mexicano⁸ se puede ver en la figura 2, iniciando con alguno de los dos esquemas cuádruples, con bismuto o concomitante por 14 días, y en caso de falla, se puede utilizar otro como tratamiento de segunda línea.

De los antibióticos empleados, los que tienen menor índice de resistencia a nivel global son rifabutina, tetraciclina y AMX, esta última disponible en nuestro país. En el caso clínico presentado, y conociendo los eventos adversos que presentó con esquemas de CLA y MET, se decidió dar la TDDA con 3 g de AMX, y buscando mayor potencia y duración del efecto antisecretor se sustituyó el IBP por un p-CAB, en este caso tegoprazan a dosis de 100 mg/día, tratamiento que fue bien tolerado, con efectos secundarios mínimos y con el que se logró la erradicación.

En resumen, a través de un caso de dispepsia no investigada en el que se corroboró gastritis crónica activa folicular asociada a *H. pylori*, se han hecho algunos comentarios sobre la enfermedad y aspectos en los que, tal vez en un futuro no lejano, pueda implementarse la medicina de precisión, con la posibilidad de diagnosticar en poblaciones de riesgo no sólo la infección, sino también cepas con mayor virulencia. En el área de manejo de la infección es indudable que la posibilidad de hacer detección molecular de resistencia a antibióticos permitirá guiar el tratamiento a cada paciente y optimizar los resultados.

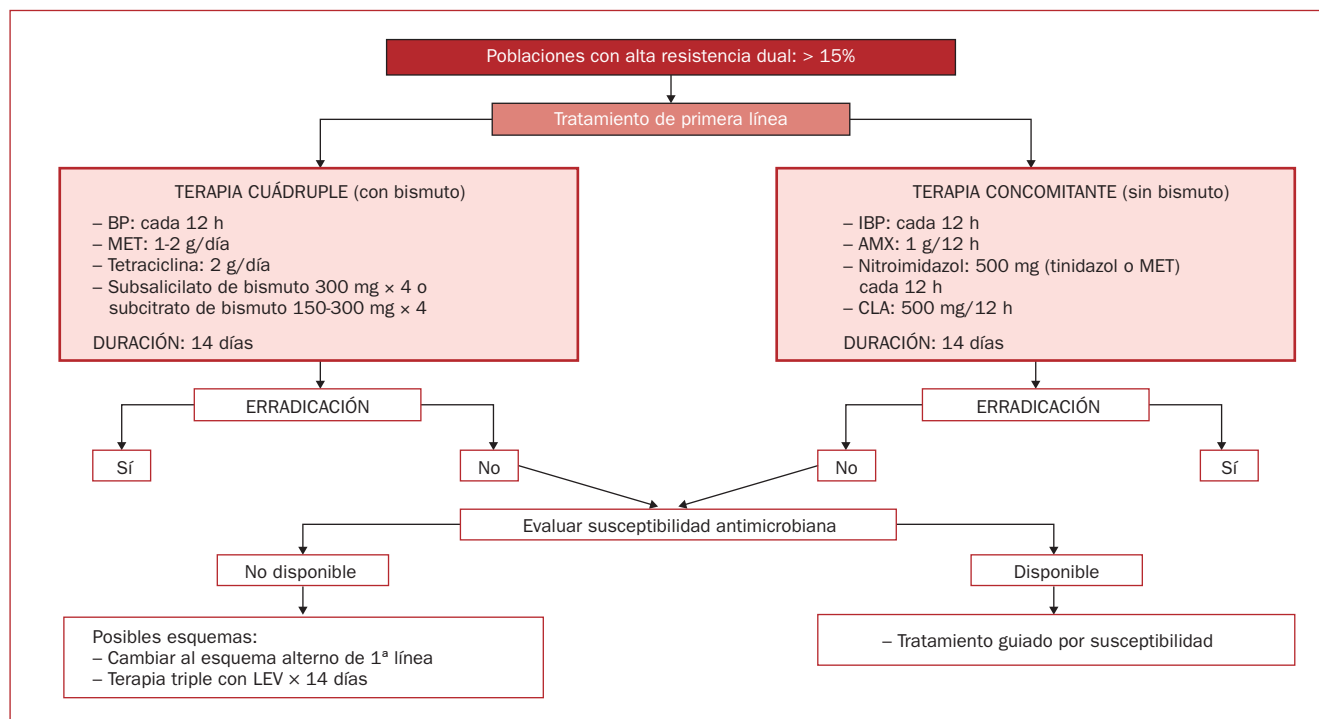


Figura 2. Guía de manejo: IV Consenso Mexicano sobre *H. pylori*.

BIBLIOGRAFÍA

- Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. Rev Med Clin Condes. 2022;33(1):7-16.
- Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017;22(Suppl 1):e12405.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022;71:1724-62.
- Crowe SE. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2019;380:1558-65.
- Wang YH, Li Z, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in Helicobacter pylori. Helicobacter. 2018;23:e12512.
- Graham DY, Liou JM. Primer for development of guidelines for Helicobacter pylori therapy using antimicrobial stewardship. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20:973-83.
- Moss SF, Shah SC, Tan MC, et al. Evolving concepts in Helicobacter Pylori management. Gastroenterology. 2024;166:267-83.
- Bosques FJ, Remes-Troche JM, Gonzalez-Hueso MS, et al. IV Consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Mex. 2018;83(3):325-41.

CAPÍTULO 16

Caso clínico: medicina de precisión en la esteatosis hepática metabólica

Juanita Pérez-Escobar, Graciela Elia Castro-Narro y Aline Huerta

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años que acude a consulta por síntomas inespecíficos y que aporta, entre otros exámenes, ultrasonido abdominal y exámenes de laboratorio. Los datos más relevantes y destacados son: peso, 97.2 kg; talla, 1.60 m; índice de masa corporal (IMC), 37.9 kg/m²; BHC, leucocitos 7.5; Hb, 15.8 g/dl; plaquetas, 341,000; glucosa, 205 mg/dl; creatinina, 0.5 mg/dl; colesterol total, 210; HDL, 37.7; LDL, 110.7; VLDL, 31.6; triglicéridos, 187; bilirrubina total, 0.8 U/l; BD, 0.2 U/l; BI, 0.6 U/l; AST, 48 U/l; ALT, 67 U/l; FA, 147 U/l; GGT, 67 U/l; DHL, 165 UI/l; proteína C-reactiva ultrasensible, 38.2 mg/l, y HbA1c, 8.6%. En el ultrasonido hepatobiliar se observa un aumento difuso de ecogenicidad del parénquima hepático compatible con esteatosis hepática. Se solicitó elastografía transitoria: 6.5 kpa, 335 CAP(dB/m).

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática metabólica (MASLD, nueva nomenclatura) es la acumulación de vacuolas cargadas de lípidos en los hepatocitos, en un contexto de adiposidad visceral, resistencia a la insulina y otras características del síndrome metabólico¹. Su forma más grave, la esteatohepatitis metabólica, se está convirtiendo en la principal etiología de la enfermedad hepática terminal, indicación de trasplante hepático y carcinoma hepatocelular (CHC), y también contribuye a las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y los tumores malignos extrahepáticos. En la actualidad, el tratamiento se limita a la modificación del estilo de vida y la optimización de las comorbilidades metabólicas, aunque algunos de los fármacos utilizados para estas últimas también han demostrado ser beneficiosos para el hígado². En la actualidad se carece de modalidades de tratamiento aprobados^{3,4}.

La medicina de precisión en el contexto de la MASLD se centra en la personalización de diagnósticos y tratamientos para cada paciente, teniendo en cuenta sus características genéticas, moleculares y clínicas específicas. Esta

aproximación permite una mejor comprensión de la heterogeneidad de la enfermedad y una atención más efectiva y personalizada para cada individuo.

GENÉTICA

Polimorfismos asociados

El conocimiento de los factores genéticos y epigenéticos asociados a la prevalencia y la gravedad de la enfermedad supone un paso más hacia un tratamiento más personalizado de los pacientes.

En estudios de asociación de genoma completo se han identificado varios polimorfismos asociados a MASLD. La sustitución de isoleucina por metionina en la posición 148 (I148M) (rs738409 C > G que codifica para PNPLA3 I148M) en la proteína 3 que contiene el dominio fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) está fuertemente asociada con MASLD y su gravedad⁵, y en particular también con el riesgo de CHC. La homocigosis para la variante común parece conferir un riesgo 10 veces mayor de CHC en MASLD⁵⁻⁷. El polimorfismo PNPLA3 no es suficiente por sí mismo para inducir una enfermedad hepática significativa, pero en presencia de factores metabólicos como la obesidad o ser portador de la variante mutante conlleva un mayor riesgo de MASLD más grave. Por lo tanto, en la actualidad se considera más un impulsor de la enfermedad que una causa genética específica de la misma.

Además, también se ha demostrado que la mutación PNPLA3 I148M es importante en otras enfermedades hepáticas⁸, lo que refuerza aún más el concepto de modificador de la enfermedad, en lugar de causa específica.

Otro gen que se ha asociado con la MASLD es el HSD17B13, un miembro de la familia de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, formada por 14 enzimas estructuralmente relacionadas e implicadas en el metabolismo de los esteroides y los ácidos grasos⁹. La HSD17B13 se expresa principalmente en el hígado y es una enzima de gotas lipídicas con propiedades de deshidrogenasa de retinol. Se expresa

en gran medida en los pacientes con MASLD en comparación con los controles sanos, y las variantes del gen *HSD17B13* se han asociado recientemente con una menor lesión hepática, fibrosis e inflamación en pacientes con esteatosis.

Objetivos terapéuticos basados en la genética

La delimitación de las bases genéticas de la MASLD también abre nuevas vías terapéuticas. Las estrategias incluyen terapias biológicas para el silenciamiento génico, que puede realizarse mediante la degradación de ARNm blanco utilizando ARN de interferencia (ARNi) y oligonucleótidos antisentido (ASO)¹⁰. Los ASO pueden omitir exones y mediar en la eliminación de secuencias mutantes en el ARNpre-m, lo que conduce al rescate de la función proteica. Se han puesto en marcha en ensayos clínicos de fase I/II para MASLD, regulando significativamente a la baja la expresión hepática del ARNm y la proteína HSD17B13, lo que lleva a una marcada reducción de los niveles de transaminasas.

Más concretamente, en los estudios realizados con ARO-HSD, un ARNi terapéutico diseñado para reducir la expresión del ARNm de la HSD17B13 en los hepatocitos, se ha mostrado una buena tolerancia en humanos, lo que ha dado lugar a cambios significativos en la media de la alanina-aminotransferasa a los 71 días de tratamiento: -7.7% (25 mg), -39.3% (100 mg) y -42.3% (200 mg) ($p < 0.001$ para cohortes agrupadas). Este ensayo aún se encuentra en las primeras fases y se requiere un seguimiento a largo plazo para determinar sus efectos sobre la MASLD¹¹.

DIAGNÓSTICO PRECISO

Aunque la biopsia hepática es el método de referencia para el diagnóstico de la MASLD, se dispone de imágenes y puntuaciones diagnósticas no invasivas y más seguras que incorporan datos bioquímicos y clínicos utilizados en la práctica diaria¹². Por ejemplo, la ultrasonografía es una modalidad no invasiva utilizada con frecuencia para el cribado de la esteatosis, pero no es tan sensible.

Específicamente para la esteatosis, índices como el índice de esteatosis hepática, el índice de hígado graso, la puntuación de grasa hepática o el producto de acumulación de lípidos son índices clínicos de uso común, por lo que se ha propuesto su utilidad como herramientas de cribado¹³. Del mismo modo, las pruebas disponibles para detectar la presencia de MASLD son el índice de esteatosis hepática, el ActiTest y el NashTest; y para la detección de fibrosis, el índice de fibrosis 4 (FIB-4), el índice de relación entre AST y plaquetas, la puntuación BARD y la puntuación de fibrosis NAFLD.

Otras herramientas para la detección de la fibrosis incluyen modalidades de imagen y biomarcadores bioquímicos,

como el fragmento de citoqueratina 18, la puntuación FibroScan-AST, la puntuación fibrosis hepática aumentada (*Enhanced liver fibrosis*), Fibro Meter, Fibro Test, Hepascore, así como la elastografía transitoria, la elastografía por resonancia magnética (elastografía transitoria controlada por vibración), la elastografía por onda de cizallamiento (SWE) (incluida la SWE puntual y 2D), las imágenes por impulsos de fuerza de radiación acústica o la tomografía computarizada para la evaluación de la fibrosis¹⁴. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico es relativamente limitado y no pueden sustituir a la biopsia hepática. Por lo tanto, es necesario desarrollar pruebas diagnósticas más precisas, incluidos biomarcadores específicos multiprueba y probablemente biomarcadores multiómicos, para aumentar el rendimiento diagnóstico de las pruebas no invasivas y, de este modo, conducir finalmente a diagnósticos más precisos y a la estratificación de la enfermedad en el futuro.

Éste es un campo científico muy activo en la actualidad, en el que varios grupos de investigación están utilizando herramientas y técnicas novedosas, como el aprendizaje automático y la inteligencia artificial, para generar pruebas diagnósticas y pronósticas no invasivas precisas, sensibles y específicas para MASLD. Se espera que, en una fase posterior, estas pruebas serán más personalizadas y algunas de ellas se aplicarán a los distintos escenarios clínicos de MASLD¹⁵, cuyos resultados obtenidos se esperan con gran expectación.

VALORACIÓN DE RIESGO

Esta evaluación de riesgo incluye determinar la probabilidad de padecer fibrosis avanzada (que se considera la característica más relevante a identificar), y se basa en una combinación de pruebas no invasivas utilizadas de forma combinada o consecutiva¹⁶. El enfoque más comúnmente propuesto incluye una prueba de primera línea basada en el cálculo del FIB-4 (basado en la edad, el recuento de plaquetas y los niveles de aminotransferasas), seguida de una prueba de segunda línea. Si es negativo, el tratamiento incluye la modificación del estilo de vida y una nueva evaluación en el seguimiento tras un intervalo de tiempo, que suele ser de 2-5 años. En los pacientes remitidos, se realizarán pruebas adicionales para excluir otras enfermedades y determinar el estadio de la enfermedad. Esto puede incluir una biopsia hepática (Fig. 1).

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Ejercicio, pérdida de peso y nutrición

El tratamiento de la MASLD sigue siendo un verdadero reto, y tomando en cuenta que se desconocen en gran medida los factores que impulsan la heterogeneidad, la

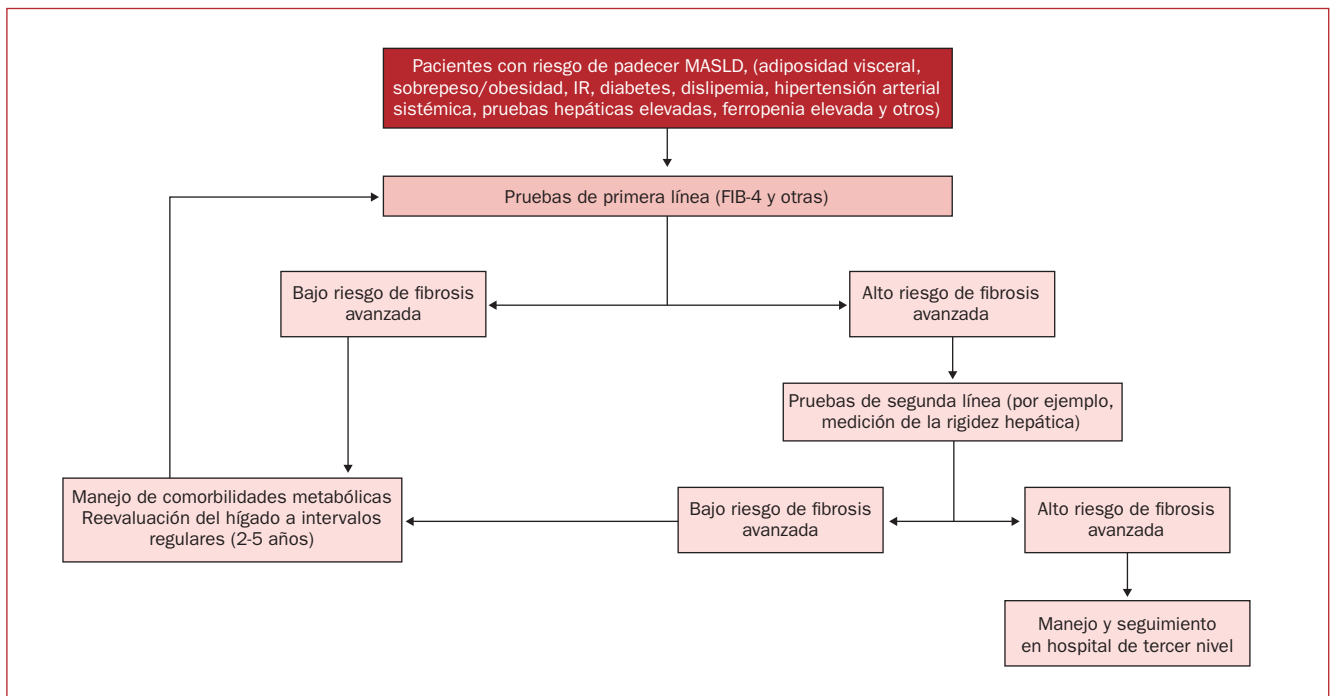


Figura 1. Algoritmo de evaluación de riesgo en MASLD (adaptado de Franque SM. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24:885-99).

era de la medicina de precisión aún está por llegar. Dado que la MASLD se produce principalmente en el contexto de trastornos «metabólicos», la corrección de los factores relacionados con las comorbilidades ha demostrado tener un impacto sobre la misma^{17,18}.

La pérdida de peso mejora la esteatosis, la esteatohepatitis y la fibrosis. Incluso en pacientes con cirrosis, la pérdida de peso mejora la hipertensión portal, lo que probablemente se traduzca en un menor riesgo de descompensación hepática. En muchos estudios se ha examinado qué tipo de dieta tiene el efecto más profundo, pero, en general, los datos parecen indicar que el resultado depende principalmente de la cantidad de peso perdido, independientemente del tipo de dieta. Esto ofrece la oportunidad de proporcionar un asesoramiento dietético adaptado a las preferencias del paciente y a otros factores que influyen en la aplicabilidad del esquema de tratamiento¹⁹. También el aumento de la actividad física, independientemente de la pérdida de peso, tiene un efecto beneficioso. Tampoco en este caso hay una superioridad evidente de un tipo de ejercicio sobre otro, lo que ofrece de nuevo la posibilidad de individualizar el tratamiento en función de las posibilidades y preferencias específicas del paciente. La cirugía bariátrica también mejora las diferentes características de la MASLD, por lo que ofrece una opción de tratamiento dentro de las indicaciones aprobadas y basada en un enfoque multidisciplinario²⁰.

El tratamiento médico nutricio orientado por la nutrigénica y nutrigenómica en la MASLD podría mejorar el

pronóstico de los pacientes. La nutrigénica hace referencia a la respuesta que tiene el genoma ante los nutrientes y, en relación contraria, la nutrigenómica representa el impacto que genera la nutrición en la expresión genética²¹.

Algunos de los aspectos destacados sobre la influencia que tiene la MASLD sobre los nutrientes se relacionan a variantes como el PNPLA3 I148M, relacionado con la disminución de la esteatosis hepática al consumir fuentes de omega-3, y al consumir omega-6 u omega-9 se genera el efecto contrario, con la producción de triglicéridos y, en consecuencia, mayor inflamación. En el caso de los carbohidratos, existe evidencia respecto al impacto que ejercen los alimentos adicionados con fructosa como es el caso de los refrescos. Esto genera la lipogénesis por la activación de la vía del factor de transcripción *sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1c). El aporte de proteínas es crucial en la prevención y el manejo de la sarcopenia en la MASLD, ya que se generan cambios en los genes asociados a la regulación de autofagia, como el gen *ATG7* (*autophagy-related protein 7*)²².

Tratamiento farmacológico

Agentes farmacológicos como las incretinas (*glucagon-like peptide 1* [GLP-1], GIP, glucagón solos o muy probablemente en combinaciones), agonistas del receptor, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, agonistas del receptor peroxisomaproliferador activado, inhibidor de

DPP-4, estatinas o cirugía bariátrica son posibles opciones de tratamiento para la MASLD. De forma más específica, para las personas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), la hormona intestinal GLP-1 sola o combinada con otros análogos de la incretina, como el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, conduce a pérdida de peso favorable, disminución de la resistencia a la insulina y descenso de los niveles de transaminasas y del contenido de grasa hepática. En ausencia de DM2 y presencia de prediabetes, se recomienda el uso de vitamina E²³. Para los sujetos con MASLD y DM2 sin peso corporal excesivo, la pioglitazona sería una opción que ha demostrado una mejora de la esteatosis hepática²⁴.

Recientemente, los ensayos clínicos sobre la MASLD también se han centrado en moléculas relacionadas con el metabolismo lipídico que podrían beneficiar a la población con este padecimiento, como los inhibidores de acetil-CoA, los inhibidores alostéricos de acetil-CoA carboxilasa 1 y 2, los inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, los inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa y los activadores de la proteína-quinasa activada por AMP, los reguladores de la expresión de SREBP-1c, los inhibidores de LXR y SREBP-1c, los inhibidores de la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, los ácidos biliares secundarios hidrofílicos y no tóxicos, los agonistas no esteroideos de receptor farnesoide X, los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea, los análogos de factor de crecimiento de fibroblasto 19 y los agonistas del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 21.

DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar del progreso significativo, la aplicación de la medicina de precisión en la MASLD enfrenta desafíos, incluyendo la necesidad de estudios a gran escala para validar biomarcadores y terapias personalizadas, así como la integración de estos avances en la práctica clínica. La colaboración multidisciplinaria entre investigadores, clínicos y tecnólogos será crucial para superar estos obstáculos y maximizar el potencial de la medicina de precisión para transformar el manejo de la MASLD.

CONCLUSIONES

La medicina de precisión ofrece un enfoque revolucionario para el tratamiento de la MASLD, con el potencial de mejorar significativamente los resultados de salud para los pacientes. A medida que se avanza, la integración de conocimientos genéticos, moleculares y clínicos continuará desempeñando un papel crucial en la personalización de la atención médica para individuos afectados por esta compleja y heterogénea enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-835.
- Romeo S, et al. "Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease". *Nature Genetics*. 2008;40(12):1461-5.
- Anstee QM, Darlay R, Cockell S, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol*. 2020;73:505-15.
- Dongiovanni P. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6969.
- Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61:75-81.
- Trépo E, Caruso S, Yang J, et al. Common genetic variation in alcohol-related hepatocellular carcinoma: a case-control genome-wide association study. *Lancet Oncol*. 2022;23:161-71.
- Marchais-Oberwinkler S, Henn C, Möller G, et al. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases (17 β -HSDs) as therapeutic targets: Protein structures, functions, and recent progress in inhibitor development. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;125:66-82.
- Kole R, Krainer A, Altman S. RNA therapeutics: Beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:125-40.
- Zhang H-B, Su W, Xu H, et al. HSD17B13: A Potential Therapeutic Target for NAFLD. *Front Mol Biosci*. 2021;8:824776.
- Meritsi A, Latsou D, Tzorlalis I, et al. Blood based biomarkers as non-invasive screening tools for hepatic fibrosis in subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metab Clin Exp*. 2022;128:154969.
- Contreras D, González-Rocha A, Clark P, et al. Diagnostic accuracy of blood biomarkers and non-invasive scores for the diagnosis of NAFLD and NASH: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2023;28:100873.
- Alkhourri N, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? *Metab Clin Exp*. 2016;65:1087-95.
- Valenzuela-Vallejo L, Guatibonza-García V, Polyzos SA, et al. Liver Biopsy-based Validation, Confirmation, and Comparison of the Diagnostic Performance of Established and Novel Non-alcoholic Fatty Liver Disease Indices in a Mediterranean and Australian Population. *Metab Clin Exp*. 2023. En prensa.
- Francque SMA, Verrijken A, Mertens I, et al. Noninvasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease in obese or overweight patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1162-8.
- Glass O, Filozof C, Noureddin M, et al. Standardisation of diet and exercise in clinical trials of NAFLD-NASH: Recommendations from the Liver Forum. *J Hepatol*. 2020;73:680-93.
- Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3:100322.
- Romero-Gómez M, Aller R, Martín-Bermudo F. Dietary recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A nutritional geometry perspective. *Semin Liver Dis*. 2022;42:434-45.
- Xu X, Poulsen KL, Wu L, et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:287.
- Dallio M, Romeo M, Gravina AG, et al. Nutrigenomics and Nutrigenetics in Metabolic- (Dysfunction) Associated Fatty Liver Disease: Novel Insights and Future Perspectives. *Nutrients*. 2021;13(5).
- Ramos-Lopez O. Multi-Omics Nutritional Approaches Targeting Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Genes*. 2022;13(11).
- Genua I, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, et al. NAFLD and type 2 diabetes: A practical guide for the joint management. *Gastroenterol Hepatol*. 2022. En prensa.
- Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(2):495-509.
- Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315.

CAPÍTULO 17

Caso clínico: recompensación hepática

Mario Orlando Santana-Montes e Ignacio García-Juárez

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 55 años de edad con diagnóstico previo de cirrosis hepática por consumo de alcohol. En febrero de 2023 fue hospitalizado debido a un primer episodio de hemorragia digestiva alta de origen variceal y presencia de ascitis de grado II.

Durante la hospitalización se detectó aumento del perímetro abdominal secundario a líquido de ascitis no complicado, por lo que se le proporcionó tratamiento médico. Tras mostrar mejoría clínica, fue dado de alta con instrucciones de continuar con el seguimiento endoscópico periódico y se le prescribió un tratamiento farmacológico que incluía espironolactona 100 mg al día, furosemida 40 mg al día y carvedilol 12.5 mg al día. Se completó la erradicación endoscópica de las vrices esofágicas seis meses después del alta hospitalaria. El paciente también participó en reuniones semanales de grupos de ayuda durante un año y recibió tratamiento para el trastorno por abuso de alcohol con gabapentina 1,200 mg al día.

Un año después del internamiento inicial, el paciente se presenta a la consulta de seguimiento en la clínica de hepatología, donde se le encontró asintomático, sin experimentar nuevos episodios de descompensación hepática y con mejoría en el perfil bioquímico, reflejado en un puntaje del score de Child-Pugh de B (9 puntos) a A (6 puntos) y un MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) Na de 18 a 11 puntos. El paciente refiere abstinencia del consumo de alcohol desde hace más de 12 meses.

¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta en el contexto clínico de este paciente?

- Se deberá iniciar evaluación para el protocolo de trasplante hepático por el alto riesgo de mortalidad a corto plazo.
- Se deberá valorar suspender el uso de diuréticos y continuar la misma dosis de carvedilol, así como motivar al paciente a continuar en abstinencia del consumo de alcohol.
- Se deberá solicitar ecocardiograma transtorácico como parte del protocolo de colocación de TIPS por ascitis y sangrado variceal refractarios.
- Se deberá suspender el carvedilol y mantener *únicamente con espironolactona para cumplir con la definición de recompensación hepática.*

HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS

En los últimos años ha habido un cambio significativo en las causas principales de la cirrosis a nivel global. A medida que la incidencia de la infección por el virus de la hepatitis C ha disminuido, se ha observado un incremento en la prevalencia de la enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol y a la disfunción metabólica. Este cambio representa una modificación relevante en la epidemiología de la cirrosis¹.

La mortalidad asociada con la cirrosis hepática ha alcanzado cifras alarmantes en la última década, con aproximadamente un millón de muertes anuales a nivel mundial, convirtiéndose en una de las principales causas de morbi-mortalidad. En América Latina, la cirrosis descompensada y sus complicaciones se encuentran entre las 10 principales causas de muerte, con tasas de mortalidad que llegan hasta 19.9 por cada 100,000 habitantes².

Sin importar la etiología de la cirrosis, la hipertensión portal surge de una serie de respuestas maladaptativas desencadenadas por el daño hepático repetitivo generado por factores tóxicos, metabólicos y/o infecciosos. Inicialmente, la distorsión de la arquitectura hepática (causada por acumulación de tejido fibroso, formación de los *nódulos de regeneración*, extinción del parénquima) lleva al incremento en la resistencia vascular intrahepática. Dichos cambios estructurales condicionan un aumento en el gradiente de presión venosa hepática (*GPVH*), que al alcanzar un valor > 10

mmHg permite la formación de colaterales portosistémicas, la vasodilatación esplácnica compensatoria y la activación de mecanismos neurohumorales que resultan en el inicio de una circulación hiperdinámica.

Desde una perspectiva clínica se ha demostrado que la cirrosis descompensada (caracterizada por la presencia de complicaciones como ascitis de grado II, hemorragia variceal y/o encefalopatía hepática [HE] manifiesta) se asocia a una disminución drástica en la supervivencia, con una mediana de supervivencia de tan sólo 1.5 años, en comparación con la cirrosis compensada, que muestra una mediana de supervivencia de 12 años^{2,3}.

La hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) se reconoce como el principal mecanismo fisiopatológico que conduce a la descompensación clínica en la cirrosis. En la actualidad, existen diversas herramientas para su determinación. Esto incluye la medición invasiva del GPVH, que se considera significativo cuando es mayor de 10 mmHg. Además, se puede recurrir a la realización de endoscopia para la detección de várices gastroesofágicas, así como a estudios de imagen para identificar la presencia de colaterales portosistémicas. También se utiliza la combinación de la rigidez hepática determinada por elastografía de transición junto con la cuenta plaquetaria. Esta última herramienta no invasiva identifica la CSPH cuando la rigidez hepática supera los 25 kPa en pacientes no obesos, o está entre 15 y 20 kPa con plaquetas menores de 110 K/mm³ o entre 20 y 25 kPa con plaquetas inferiores a 150 K/mm³⁻⁵.

En pacientes con cirrosis compensada, se reconocen al menos dos etapas clínicas distintas basadas en la presencia o ausencia de CSPH. La identificación precoz de esta última en pacientes compensados, preferiblemente a través de los *métodos no invasivos, es crucial debido a su estrecha asociación con el desarrollo de resultados clínicos desfavorables*. Recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado y controlado se resaltó la eficacia de la terapia continua con β -bloqueantes no selectivos en pacientes con cirrosis compensada e CSPH, reduciendo significativamente la aparición del primer episodio de descompensación (especialmente el desarrollo de ascitis) y la mortalidad relacionada con causas hepáticas⁶.

Asimismo, se ha observado la presencia de diversos fenotipos clínicos de descompensación aguda en la cirrosis, tales como la cirrosis descompensada estable, inestable y prefalla hepática aguda sobre crónica (ACLF). Estos fenotipos se han clasificado considerando la frecuencia de readmisión hospitalaria y la aparición de ACLF en un seguimiento de 90 días. En el estudio PREDICT se resalta que tanto la inflamación sistémica como el grado de CSPH son determinantes clave en la evolución de dichos fenotipos⁷.

La mortalidad entre los pacientes con cirrosis descompensada que experimentan episodios sucesivos de

descompensación, como sangrado variceal recurrente, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal, es significativamente más alta que en el primer episodio de descompensación. Según la séptima edición del consenso para la hipertensión portal Baveno, se ha identificado una fase de descompensación más avanzada que refleja una circulación hiperdinámica más comprometida. Esto subraya la importancia de una atención especializada y una intervención temprana en estos pacientes para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad⁵⁻⁷.

CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

En la última consulta del paciente se suspendió el uso de diuréticos por ausencia de ascitis clínicamente evidente y se continuó el carvedilol a la misma dosis. El paciente se ha mantenido en abstinencia del consumo de alcohol y sin nuevos episodios de descompensación por más de 18 meses.

¿Cuál de las siguientes aseveraciones es correcta en el contexto de recompensación de la cirrosis?

- El concepto de recompensación hepática no cuenta con criterios bien establecidos para su definición.
- Los métodos no invasivos como la elastografía de transición son capaces hoy en día de determinar la presencia de CSPH tras la eliminación de la causa primaria de la cirrosis.
- Los pacientes que cursan con recompensación de la cirrosis tienen menor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) en el seguimiento, por lo que no ameritan continuar el tamizaje.
- Los pacientes con cirrosis por alcohol tienen mayor probabilidad de abandonar la lista de espera para trasplante por mejoría clínica tras discontinuar el consumo crónico de alcohol en comparación con otras etiologías de la cirrosis.

RECOMPENSACIÓN CLÍNICA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

Tradicionalmente se ha considerado que la progresión irreversible de la cirrosis, de compensada a descompensada, marcaba un punto de no retorno en la historia natural de la enfermedad hepática. Sin embargo, en los últimos años este concepto ha sido objeto de cuestionamiento debido a evidencia reciente que sugiere la posibilidad de recompensación hepática e incluso la regresión de la cirrosis tras la cura de la causa subyacente.

Este fenómeno ha dado lugar a un nuevo paradigma y al concepto de recompensación hepática. En los estudios iniciales en que se respaldó esta idea se demostró que la cura de la causa subyacente en pacientes con descompensación previa condujo a mejoras clínicas significativas e incluso a la eliminación de la lista de espera para trasplante hepático^{6,7}.

En 2021, con la última edición del consenso de Baveno se establecieron por primera vez criterios para la definición uniforme de la recompensación hepática. Para que un paciente pueda considerarse recompensado, debe cumplir con los siguientes criterios:

- Eliminación/cura sostenida del factor etiológico primario de la cirrosis.
- Resolución de la ascitis y la HE tras discontinuar el uso de diuréticos y las medidas antiemionio, así como la ausencia de sangrado gastrointestinal variceal por 12 meses.
- Mejoría sostenida en la función bioquímica (albúmina, bilirrubina e INR).

Según el consenso de Baveno, el término «recompensación» se refiere a la regresión parcial de los cambios estructurales y funcionales asociados con la cirrosis después de eliminar el factor etiológico primario. Esta eliminación es un requisito esencial para definir esta etapa⁵⁻⁷.

Dicha eliminación del factor etiológico primario implica lograr una respuesta virológica sostenida (SVR) en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, suprimir la replicación viral en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B, así como la abstinencia crónica en los pacientes con hepatopatía por alcohol. El impacto de remover el factor etiológico primario en otras formas de cirrosis sigue siendo incierto. Además, la definición de criterios para una cura etiológica exitosa en el resto de etiologías de la cirrosis constituye un área en desarrollo y requiere una mayor claridad y consenso^{7,8}.

En estudios prospectivos se ha observado que al remover la causa primaria de la cirrosis puede existir una reducción significativa en el GPVH, que condiciona una disminución en el riesgo de nuevos episodios de descompensación e incluso resolución de la cirrosis en el seguimiento histológico a largo plazo^{9,10}.

Al incluir la resolución sostenida de la descompensación en la definición de recompensación hepática se contrataca el fenómeno conocido como MELD purgatorio en la lista de espera para el trasplante hepático. Dicho fenómeno se atribuye al impacto negativo que tiene la disminución en el puntaje MELD tras la cura exitosa de la etiología subyacente, lo que se refleja en la posición del paciente en la lista de espera, sin que exista una mejoría clínica considerable.

Si bien en el consenso de Baveno VII se señala la necesidad de una mejoría en la función bioquímica como parte de los criterios de la recompensación hepática, no se

determinan puntos de corte específicos de los parámetros bioquímicos para definir la fase de recompensación. Otro aspecto importante a determinar es el pronóstico de los pacientes descompensados que logran la cura del factor etiológico primario y que se encuentran en vías de recompensación sin alcanzar todos los criterios necesarios que la definen^{5,10}.

De igual manera, permanece indeterminada hasta el día de hoy la capacidad de los métodos no invasivos para monitorear la regresión de la enfermedad y determinar la presencia de CSPH tras la eliminación del factor etiológico primario.

La severidad de la enfermedad hepática es uno de los principales predictores de una mayor probabilidad de recompensación hepática. Por lo tanto, se requiere una evaluación regular de la severidad para iniciar el tratamiento farmacológico temprano y reducir la proporción de pacientes que experimentan un episodio de descompensación hepática en primera instancia. Además, en estudios previos se ha asociado el sexo femenino con una mayor probabilidad de lograr la recompensación, aunque no está claro si las señales endocrinas y hormonales desempeñan algún papel en este curso clínico. Otro factor que parece influir en la posibilidad de recompensación es la severidad de la hipertensión portal. Como se mencionó anteriormente, la reducción de la hipertensión portal mediante el uso de β -bloqueantes no selectivos se asocia con una menor probabilidad de descompensación hepática inicial^{6,7,10}.

A pesar de estos hallazgos, aún no se ha determinado el porcentaje de disminución óptimo necesario en el GPVH, tras la eliminación del factor etiológico primario, en pacientes con cirrosis compensada e CSPH que se asocia a una reducción en el riesgo de descompensación. Específicamente, en el consenso de Baveno VII (Fig. 1) se establece que en pacientes con cirrosis compensada por VHC que logran una SVR y que en el seguimiento posterior al tratamiento antiviral muestran mejoría persistente en los valores de rigidez hepática y la cuenta plaquetaria (< 12 kPa y plaquetas $> 10^3/\mu\text{L}$), es posible omitir el seguimiento de la hipertensión portal (mediante elastografía de transición y/o esofagogastroduodenoscopia), dado que ya no tienen CSPH propiamente dicha^{5,9,10}.

Además, es crucial considerar los mecanismos moleculares y las vías de señalización involucradas tanto en la regresión de la cirrosis como en la regeneración hepática, ya que podrían servir como blancos terapéuticos para facilitar el proceso de recompensación. Asimismo, la translocación bacteriana y la inflamación sistémica son áreas de interés importantes, dada su contribución fundamental en la progresión de la enfermedad hepática.

En un estudio reciente se observó que los pacientes con cirrosis recompensada y niveles detectables de IL-1 α e IL-1 β

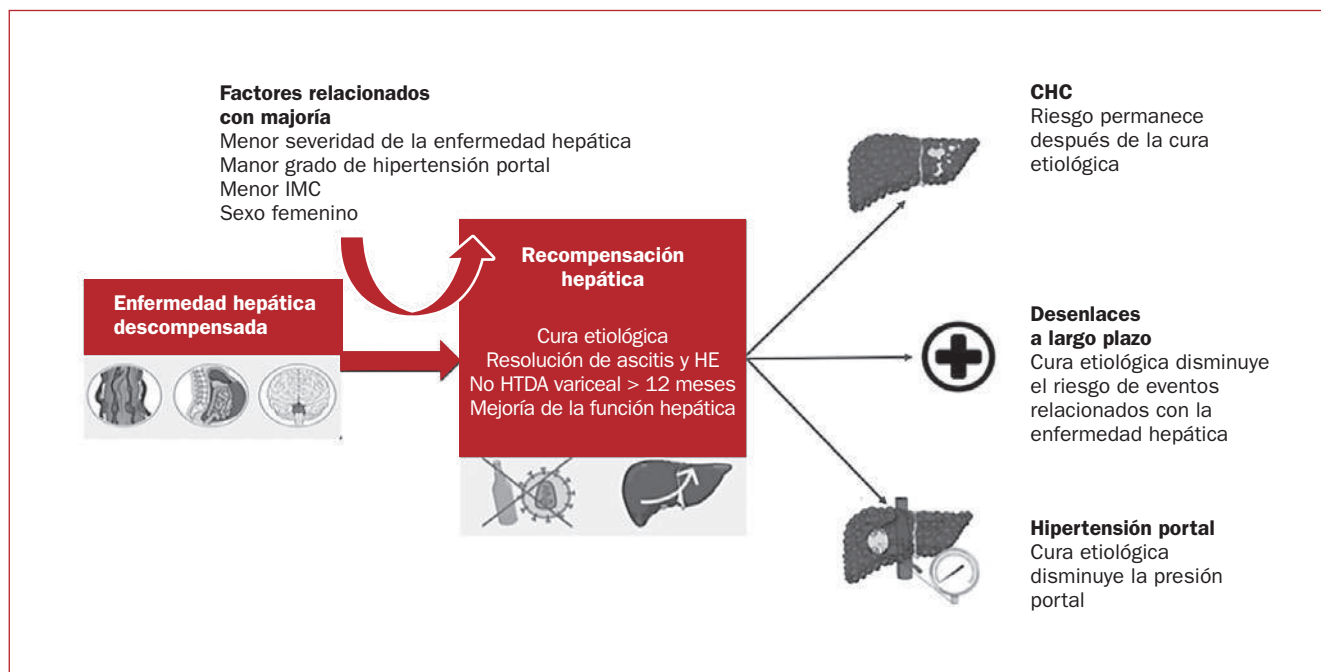


Figura 1. Concepto de recompensación hepática de acuerdo a Baveno VII.

presentaban un riesgo continuo de ACLF en comparación con aquellos pacientes cuyos niveles de estas citocinas eran indetectables. Se identificaron los niveles de IL-1 β como predictores independientes de ACLF grave en estos pacientes; sin embargo, este riesgo no se observó en los pacientes con cirrosis compensada¹⁰.

Aunque clínicamente no se puede distinguir entre un paciente compensado y uno recompensado, aún no se ha definido si el pronóstico a largo plazo es comparable en ambos grupos. Del mismo modo, no hay información definitiva sobre si la fase de recompensación se asocia con un menor riesgo de desarrollo de CHC. En varios estudios retrospectivos, el proceso de carcinogénesis no pareció disminuir completamente con la supresión de la etiología subyacente una vez que se ha presentado descompensación previa, por lo que los programas de tamizaje para CHC deberán continuarse incluso cuando exista una fase de recompensación^{5,8,9}.

CONCLUSIONES

En los últimos años, el modelo unidireccional de progresión de la enfermedad en la cirrosis ha sido objeto de cuestionamiento debido a la posibilidad de recompensación y regresión después de la cura de la etiología subyacente.

En el último consenso de Baveno, se establecieron criterios uniformes para definir la fase de recompensación de la cirrosis.

La evidencia inicial sugiere una reducción significativa en el riesgo de descompensación y mortalidad relacionada con el hígado en pacientes que han alcanzado la fase de recompensación. El impacto en la práctica clínica real aún está por definirse.

BIBLIOGRAFÍA

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71.
- Díaz LA, Ayares G, Arnold J, et al. Liver diseases in Latin America: Current status, unmet needs, and opportunities for improvement. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2022;20(3):261-78.
- D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018;68(3):563-76.
- Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100316.
- De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
- Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2019;393:1597-608.
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol.* 2020;73(4):842-54.
- Xu X, Wang H, Zhao W, et al. Recompensation factors for patients with decompensated cirrhosis: a multicentre retrospective case-control study. *BMJ Open.* 2021;11:e043083.
- Pose E, Torrents A, Reverter E, et al. A notable proportion of liver transplant candidates with alcohol-related cirrhosis can be delisted because of clinical improvement. *J Hepatol.* 2021;75:275-83.
- Monteiro S, Grandt J, Uschner FE, et al. Differential inflammasome activation predisposes to acute-on-chronic liver failure in human and experimental cirrhosis with and without previous decompensation. *Gut.* 2021;70:379-87.

CAPÍTULO 18

Medicina de precisión en enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

CASO CLÍNICO

Varón de 35 años de edad, mestizo mexicano, con diagnóstico de colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) con extensión de pancolitis de cinco años de evolución, que ha sido tratado con más de dos ciclos de esteroides en el último año, por lo que se inicia tratamiento con azatioprina a dosis de 50 mg al día, que tolera de manera satisfactoria. Sin embargo, al ajustar la dosis a 2 mg/kg el paciente presenta leucopenia de 2,400 con neutrófilos totales de 485 y además cuadro de pancreatitis aguda sin otra etiología, por lo cual se suspendió la azatioprina. Por todo lo anterior, se tuvo que iniciar terapia biológica a base de infliximab, a la cual presentó adecuada respuesta y remisión clínica por al menos un año, aunque posteriormente presentó pérdida de respuesta al biológico, acudiendo al servicio de urgencias por recaída grave de la CUCI. Como era refractario al tratamiento con esteroides intravenosos, se le dio terapia de rescate con ciclosporina, con la que tuvo adecuada respuesta. Se midieron los niveles de infliximab, que resultaron muy bajos, y de los anticuerpos antiinfliximab, que eran muy altos, por lo que se decidió iniciar vedolizumab posterior a tres meses en remisión clínica y bioquímica con ciclosporina. El paciente se ha mantenido en remisión profunda a nivel clínico, bioquímico, endoscópico e histológico, con un índice integral Yamamoto-Furusho de 0 puntos (Tabla 1), bajo tratamiento con vedolizumab por más de un año.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la medicina de precisión?

La medicina de precisión hace referencia a la adaptación del tratamiento médico de acuerdo a las características individuales de cada paciente, basándose en la identificación de diversos marcadores biológicos a través de las ciencias llamadas ómicas, que nos permite analizar e integrar datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos

y metabolómicos, entre otros, enfocado en el entorno de cada paciente. Con todo esto se consigue la posibilidad de aplicar intervenciones terapéuticas con el fin de evitar posibles efectos secundarios y proporcionar el tratamiento más adecuado para la disminución de los costos y mejoría en la calidad de vida de los enfermos.

¿Qué son las ómicas?

Ómicas es un término que hace referencia a las diferentes ramas de la biología molecular que estudian, a través de diferentes técnicas de investigación, la totalidad de un sistema. Estas ómicas incluyen la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, entre otras.

A continuación, se describirá el papel de las ómicas enfocado a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con el fin de estratificar y poder, en un futuro, dar un tratamiento específico acorde a las características específicas de cada paciente con EII.

GENÓMICA

La genómica se encarga del estudio de las secuencias de genomas completos y la información que contienen. Estos estudios han permitido identificar genes que confieren susceptibilidad para enfermedades con o sin un componente hereditario y, al mismo tiempo, entender su fisiopatología. Proyectos como el estudio de asociación del genoma completo han ayudado a encontrar más de 220 *loci* asociados con la EII¹, tal como se ilustra en la tabla 2. Existen diversos polimorfismos como el de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) descritos a continuación como los alelos comunes (TPMT * 1 y * 15) y 20 alelos mutantes (TPMT * 2, * 3A, * 3B, * 3C, * 3D, * 4, * 5, * 6, * 7, * 8, * 9, * 10, * 11, * 12, * 13, * 14, * 15, * 16, * 17, * 18) que son responsables de la nula actividad de la TPMT^{2,3} y están asociados con la toxicidad hematológica. La distribución de los alelos mutantes de TPMT difiere

Tabla 1. Nuevo índice integral de enfermedad para actividad en CUCI o índice Yamamoto-Furusho

Actividad de la enfermedad	Número de heces sanguinolentas por día	Hemoglobina	PCR-us	Albúmina	Hallazgos endoscópicos	Hallazgos histopatológicos
0 Remisión	Usual (sin sangre)	> 12	≤ 0.20	≥ 3.5	Mucosa normal	Normal
1 Leve	2-3	12-10	0.21-0.35	3.4-3.0	Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve	Actividad leve
2 Moderada	4-6	9.9-8	0.36-1.0	2.9-2.5	Eritema marcado, patrón vascular ausente, erosiones y friabilidad	Actividad moderada
3 Severa	> 6	< 8	> 1.0	< 2.5	Sangrado espontáneo y ulceraciones	Actividad intensa

Cada variable es medida en una escala de 0 a 3 puntos: remisión, 0-3 puntos; actividad leve, 4-6 puntos; actividad moderada, 7-12 puntos; actividad grave, 13-18 puntos.

significativamente entre las poblaciones étnicas. TPMT* 3A (3.2-5.7%) es el alelo mutante más frecuente en poblaciones caucásicas, seguido de TPMT * 2 (0.2-0.5%) y TPMT * 3C (0.2-0.8%), que representa la gran mayoría (> 95%) de alelos mutantes^{4,5}. El haplotipo del HLA-DQA1 * 02:01-HLA-DRB1 * 07:01 se asoció con un incremento de 2.6 veces al desarrollo de pancreatitis en pacientes con EII que toman tiopurinas⁶.

Por otro lado, se han descrito diversos polimorfismos que tienen que ver con la respuesta a la terapia biológica antifactor de necrosis tumoral α (anti-TNF), con el fin de predecir la respuesta individual a la terapia anti-TNF⁷. En la enfermedad de Crohn (EC) luminal, la tasa de respuesta a la terapia anti-TNF fue del 74.7% en pacientes con el genotipo del ligando Fas-843 CC/CT en comparación con una tasa de respuesta del 38.1% en pacientes con el genotipo TT (razón de momios [RM]: 0.11; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.08-0.56; p < 0.01). Por otro lado, los pacientes con el genotipo caspasa-9 TT respondieron a la terapia anti-TNF, en contraste con el 66.7% de los pacientes con los genotipos CC y CT (RM: 1.50; IC 95%: 1.34-1.68; p = 0.04). Otra variante en el gen FASLG fue capaz de predecir la respuesta terapéutica al infliximab en pacientes con EC fistulizante en la semana 10⁸. En otro estudio se reportó que el genotipo GG de FCGR3A tuvo una mejor respuesta a la terapia anti-TNF a las ocho semanas en pacientes con EC⁹.

El gen relacionado con la autofagia (ATG16L1) se encarga de la eliminación de bacterias intracelulares y es expresado en líneas de células epiteliales intestinales. El genotipo TT del ATG16L1 (rs10210302) respondió mejor al tratamiento con adalimumab después de 12, 20 y 30 semanas de tratamiento en comparación con el genotipo CC en pacientes con EC¹⁰.

La interleucina (IL) 23 está involucrada en la patogénesis de la EII. Diversas variantes genéticas en el gen IL-23R se han asociado con respuesta al infliximab en pacientes con CUCI moderada-grave en la semana 14, en donde el

Tabla 2. Genes asociados con la susceptibilidad genética en EII

ECC	CUCI	EII	Proceso fisiopatológico relacionado
<i>LRRK2</i> <i>ATG16L1</i> <i>IRGM</i> <i>NOD2</i>	<i>PARK7</i> <i>DAP</i>	<i>CUL2</i>	Autofagia
<i>CPB4</i>	<i>SERINC3</i> <i>AGR2</i>	<i>ORDML3</i> <i>XBP1</i>	Estrés de retículo endoplásmico
	<i>ARPC2</i> <i>LSP1</i> <i>AAMP</i> <i>ITGAL</i> <i>CALM3</i>		Migración celular
<i>PRDX5</i> <i>BACH2</i> <i>ADO</i> <i>GPX4</i> <i>GPX1</i> <i>SLC22A4</i> <i>LRRK2</i> <i>NOD2</i>	<i>HSPA6</i> <i>DLD</i> <i>PARK7</i>	<i>CARD9</i> <i>UTS2</i> <i>PEX13</i>	Estrés oxidativo
<i>GCKR</i>	<i>ALDOB</i>	<i>SLC2A4RG</i>	Metabolismo de carbohidrato
<i>FASLG</i> <i>THADA</i>	<i>DAP</i>	<i>PUS10</i> <i>MST1</i>	Apoptosis
<i>VAMP3</i> <i>FGFR1OP</i> <i>ADAM30</i> <i>LGALS9</i>	<i>TTL8</i> <i>CEP72</i> <i>TPPP</i>	<i>KIF21B</i>	Proceso intracelular
<i>MUC19</i> <i>ITLN1</i>	<i>GNA12</i> <i>HNF4A</i> <i>CDH1</i> <i>ECM1</i> <i>MUC12</i> <i>MUC20</i> <i>ERRF1</i>		Barrera epitelial

(Continúa)

Tabla 2. Genes asociados con la susceptibilidad genética en EII (continuación)

ECC	CUCI	EII	Proceso fisiopatológico relacionado
<i>STAT3</i> <i>STAT6</i>	<i>ERF11</i> <i>HNF4A</i> <i>PLA2G2A/E</i>	<i>REL</i> , <i>PTGER4</i> <i>NKX2-3</i>	Restitución
<i>SLC9A4</i> <i>SLC22A5</i> <i>SLC22A4</i>	<i>AQP12A/B</i> <i>SLC9A3</i> <i>SLC26A3</i> <i>OCTN1</i> <i>OCTN2</i>		Transporte de solutos
<i>ITLN1</i> <i>NOD2</i> <i>ATG16L1</i>		<i>XBP1</i>	Células de Paneth
<i>NOD2</i> <i>ITLN1</i> <i>VDR</i> <i>TLR1</i>	<i>SLC11A1</i> <i>FCGR2A/B</i> <i>TLR1</i> <i>TLR2</i> <i>TLR6</i> <i>CARD11</i>	<i>CARD9</i> <i>REL</i>	Respuesta inmune innata
<i>CCL11</i> <i>CCL2</i> <i>CCL7</i> <i>CLL8</i> <i>CCR6</i>	<i>IL8RA</i> <i>IL8RB</i>	<i>MST1</i>	Reclutamiento de células inmunológicas
<i>ERAP2</i> <i>LNPEP</i> <i>DENND18</i>			Presentación antigénica
<i>NDFIP1</i> <i>TAGAP</i> <i>IL2RA</i> <i>PTPN22</i> <i>IL-31RA</i> <i>RASGRP1</i>	<i>IL-2</i> <i>TNFRSF9</i> <i>PIM3</i> <i>IL7R</i> <i>TNFRSF8</i> <i>INF-G</i> <i>IL-20</i>	<i>TNFRSF8</i> <i>IL-23</i> <i>PRDM1</i> <i>ICOSLG</i> <i>IL-12B</i>	Regulación de células T
<i>IL-5</i> <i>IKZF1</i> <i>BACH2</i> <i>RASGRP1</i>	<i>IL-7R</i> <i>IRF5</i>		Regulación de células B
<i>IL-3</i> <i>IL-4</i> <i>IL-5</i> <i>IL-13</i> <i>CSF-2</i>	<i>IL-10</i> <i>IL-19</i> <i>IL-20</i> <i>IL-24</i> <i>IL-35</i> <i>IL-37</i> <i>TGF-B</i>	<i>IL-3</i> <i>IL-4</i> <i>IL-5</i> <i>IL-10</i> <i>IL-13</i> <i>CSF-2</i> <i>IL-19</i>	Citocinas inmunorreguladoras
<i>IL-27</i> <i>SBN02</i> <i>NOD2</i>	<i>IDO</i>	<i>CREM</i> <i>IL-10</i>	Tolerancia inmune

genotipo AA de los polimorfismos rs1004819, rs10889677 y rs11209032, el genotipo GG para rs2201841 y el genotipo CC para rs1495965 del gen *IL-23R* aumentaron la respuesta al infliximab. Sin embargo, el genotipo GG para rs7517847 y

rs11465804, el genotipo CC para rs10489629 y el genotipo AA para rs1343151 en *IL-23R* disminuyeron la probabilidad de responder a este fármaco¹¹. En otro estudio se encontró que el genotipo TC/CC para rs10499563 en el gen de *IL-6* y los genotipos GA/AA tuvieron mejor respuesta a la terapia anti-TNF, pero el efecto del alelo C de *IL-1RN* (rs4251961) se asoció con una peor respuesta a la terapia anti-TNF¹².

Los polimorfismos del gen *TNFAIP3* (rs6927172), la *IL-1β* (rs3804099 y rs4848306), la *IL-6* (rs3804099 y rs10499563), la *IL-17* (rs2275913) e interferón γ (rs2430561) se asociaron con una respuesta beneficiosa entre los pacientes con EII.

Otros polimorfismos localizados a nivel del gen *NOD2* estuvieron asociados con la localización a nivel ileal ($p = 0.00001$; RM: 1.90), estenosis ($p = 0.003$; RM: 1.82) y comportamiento fistulizante ($p = 0.0002$; RM: 1.25), necesidad de cirugía ($p = 0.002$; RM: 1.73) y curso de enfermedad complicada ($p = 0.006$; RM: 2.96)¹³.

Datos de un metaanálisis de siete estudios pequeños también demostraron un aumento no significativo del alelo común HLA-DRB1*04 en la EC (RM: 1.62; IC 95%: 0.73-3.61)¹⁴. El alelo HLA-DRB1*0103 se ha asociado a CUCI en relación con manifestaciones graves como la necesidad de colectomía y pancolitis ($p = 0.003$; RM: 3.6; IC 95%: 1.46-8.9), mientras que el alelo HLA-DRB1*15 se asoció con pancolitis en pacientes mexicanos con CUCI ($p = 0.001$; RM: 8.5)¹⁵.

Un curso clínico benigno caracterizado por recaída inicial y luego remisión prolongada se asoció con los alelos HLA-DRB1 * 14 ($p = 0.03$; RM; 4.63; IC 95%: 1.08-21.23) y HLA-DRB1 *08 ($p = 0.04$; RM: 4.34; IC 95%: 1.9-33.3). Sin embargo, el alelo HLA-DRB1*07 ($p = 0.001$; RM: 9.76) se asoció significativamente con la dependencia de esteroides en pacientes mexicanos con CUCI¹⁶.

En otro estudio, los pacientes mexicanos con CUCI positivos para anticuerpos antineutrófilo con patrón perinuclear (p-ANCA) tuvieron mayor frecuencia del alelo HLA-DR7 en comparación con los pacientes p-ANCA negativo (22 vs. 5.1%; $pC: 0.02$; RM: 5.2; IC 95%: 1.06-37.82). El análisis por subgrupos mostró una frecuencia significativamente mayor del alelo HLA-DRB1* 07 con CUCI grave y positividad de p-ANCA (100 vs. 0%; $pC: 0.0000001$; RM: 35)¹⁷.

Un aumento significativo de frecuencias de los polimorfismos de genes de *IL-1* como el *IL-1RN6/1 TC* (rs315952) y *RN6/2 CC* (rs315951) y disminución de la frecuencia de genotipos de *IL-1B-511 TC* (rs16944) en pacientes mexicanos con CUCI comparados con controles sanos. En el análisis de subgrupos, se encontró una asociación significativa entre el *RN6/2 GG* (rs315951) y el *IL-1B-511 CC* (rs16944) genotipos y la presencia de dependencia de esteroides en pacientes con CUCI ($pC: 0.0001$ y RM: 15.6, y $pC: 0.008$ y RM: 4.09, respectivamente). Los pacientes con CUCI mostraron aumento en las frecuencias de los haplotipos *IL-1RN CTC* y *TCG* en comparación con controles sanos ($p = 0.019$ y OR: 1.43, y

p = 0.000001 y RM: 2.63, respectivamente). Dos haplotipos (TTG y CTG) presentaron frecuencia disminuida en los pacientes en comparación con controles sanos (p = 0.0000001 y RM: 0.11, y p = 0.000002 y RM: 0.11, respectivamente)¹⁸.

La asociación entre puntuaciones genéticas utilizando los polimorfismos genéticos significativos en el análisis univariado demostró que existen grandes diferencias en la probabilidad de desarrollar fenotipo fistulizante en la EC cuando están presentes los siguientes polimorfismos genéticos: IL23R, LOC441108, PRDM1 y NOD2; (p = 0.0009; RM: 1.43); con la necesidad de cirugía se asociaron los genes *IRGM*, *TNFSF15*, *C13ORF31* y *NOD2* (p = 0.000023; RM: 1.35), y con el desarrollo de estenosis los genes *NOD2*, *JAK2* y *ATG16L1* (p = 0.0003; RM: de 1.29) entre los pacientes con EC con baja y alta puntuación genética¹⁹. En la tabla 3 se resumen los marcadores genéticos asociados a desenlaces clínicos en pacientes mexicanos con EII.

TRANSCRIPTÓMICA

La transcriptómica es el área que brinda información sobre la presencia cualitativa y cuantitativa de ARN, reflejando de forma indirecta la dinámica de los componentes activos dentro de la célula en diferentes modelos y ambientes. Una de las desventajas de esta área es que no analiza posibles reguladores genéticos postranscripcionales, por lo que debe ayudarse de otras ramas de la biológica molecular para ofrecer información reproducible.

Dentro de las técnicas más usadas en la transcriptómica se encuentran el *Serial Analysis of Gene Expression* (SAGE) y las micromatrices²⁰. Las técnicas SAGE permiten cuantificar la presencia de ARN a través del uso de una transcriptasa inversa que produce ADN y que posteriormente es amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa. Por otro lado, las micromatrices son una tecnología en la cual existe ARNm unido sobre una superficie sólida, en la cual se colocan las muestras en estudio para detectar ARN a través de la medición de la hibridación entre una sonda específica y la molécula blanco, que se manifiesta mediante fluorescencia.

Se han realizado diversos estudios en población mexicana en los que se han evaluado diversos marcadores genéticos expresados en la mucosa colónica en pacientes con CUCI que se han asociado con diversos desenlaces clínicos de la enfermedad.

El receptor γ activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) es miembro de una familia de receptores nucleares que interactúa con proteínas nucleares, las cuales actúan como coactivadores y correpresores. En las células epiteliales del colon es donde se expresa el PPAR γ de manera principal, y en menor grado en macrófagos y linfocitos, en donde juega un papel en la regulación de la inflamación intestinal.

Tabla 3. Marcadores genéticos asociados con desenlaces clínicos en pacientes mexicanos con EII

Marcador genético	Desenlace clínico
<i>IL-15</i>	Curso clínico y esteroide dependencia
<i>TLR5</i> , <i>TLR8</i> y <i>TLR9</i>	Actividad histológica
<i>IL-6</i>	Actividad histológica
<i>MDR1</i>	Esteroides dependencia
<i>RN6/2 GG (rs315951)</i> <i>IL-1β-511 CC (rs16944)</i>	Esteroides dependencia
<i>IL-18</i>	Esteroides dependencia
<i>HLA-DRB1*0103</i>	Proctocolectomía
<i>HLA-DRB1*15</i>	Pancolitis
<i>HLA-DRB1*14</i> y <i>HLA -DRB1 * 08</i>	Curso clínico benigno
<i>HLA-DRB1*07</i>	Esteroides dependencia
<i>CXCL8</i>	Manifestaciones extraintestinales, actividad histológica y duración de la enfermedad

La expresión del gen *PPAR- α* se encontró significativamente disminuida en pacientes con CUCI activa en comparación con los grupos de CUCI en remisión (p = 0.001) y de controles sin inflamación (p = 0.001). La expresión de PPAR- α en la mucosa confiere un mayor riesgo de CUCI activa (p = 0.0001; RM: 22.6). Además, se observó aumento en la expresión de PPAR- α en pacientes con CUCI que fueron tratados con 5-aminosalicilatos en comparación con los que recibieron cualquier otra terapia combinada (p = 0.03; RM: 0.08). La expresión del gen *PPAR γ* disminuyó en el grupo de CUCI activa en comparación con el de CUCI en remisión (p = 0.001) y el grupo de control sin inflamación (p = 0.001). Un aumento en la expresión del gen *PPAR γ* se asoció con un curso clínico benigno caracterizado por una remisión clínica prolongada mayor a cinco años (p = 0.001; RM: 0.05)^{21,22}.

El gen *MDR1* es un gen de multirresistencia a drogas. La expresión del gen *MDR1* se encontró disminuida en pacientes con CUCI activa en comparación con pacientes con CUCI en remisión y el grupo de control normal (p = 0.034 y p = 0.002, respectivamente). Los niveles de *MDR1* disminuyeron en los pacientes con CUCI en remisión en comparación con el grupo de control sin inflamación (p = 0.04). La respuesta al tratamiento médico y la remisión a largo plazo se asociaron con alta expresión génica de *MDR1* (p = 0.009 y p = 0.002, respectivamente)²³.

La expresión génica de *IL-18* se encontró aumentada significativamente en la mucosa colónica de pacientes con

CUCI activa y en remisión en comparación con el grupo de control sano ($p = 0.006$ y $p = 0.007$, respectivamente). No hubo diferencia significativa encontrada entre los grupos de CUCI activa y en remisión. La expresión elevada de IL-18 se asoció con el uso de esteroides ($p = 0.04$)²⁴.

La expresión de IL-6 se encontró aumentada en pacientes con CUCI activa en comparación con los controles sin inflamación ($p = 0.004$) y CUCI en remisión ($p = 0.014$). No se encontró una diferencia significativa entre los pacientes con CUCI en remisión y controles sin inflamación ($p = 0.446$). La expresión génica de TNF- α fue mayor en biopsias de pacientes con actividad de CUCI en comparación con el grupo de control ($p = 0.004$) y en aquellos con CUCI en remisión ($p = 0.001$). La expresión génica de IL-6 se correlacionó de manera significativa con la actividad histológica ($p = 0.02$), concluyendo que la IL-6 es el mejor marcador de inflamación colónica en pacientes con CUCI²⁵.

La expresión génica de diversos *Toll like receptors* (TLR), como el TLR2, TLR4, TLR8 y TLR9, se encontró disminuida en los pacientes con CUCI en remisión en comparación con aquellos con CUCI activa ($p = 0.05$), mientras que el TLR5 mostró cierta tendencia ($p = 0.06$). Sin embargo, los TLR5, TLR8 y TLR9 se correlacionaron significativamente con actividad histológica en pacientes con CUCI ($p = 0.0001$)²⁶.

PROTEÓMICA

Esta rama de la biología se encarga de identificar y cuantificar los niveles de cada proteína codificada por el ADN²⁷. Dentro de sus técnicas más utilizadas se encuentran la electroforesis bidimensional y la espectrografía en masa. La electroforesis bidimensional utiliza un gel para separar proteínas en base a dos características biofísicas (tamaño, estado conformacional y/o punto isoeléctrico), que posteriormente es analizado por un *software*. Por otro lado, la espectrografía en masa mide la cantidad de proteínas en base a su relación carga-masa. Otras técnicas tradicionales como el *Western blot* son demasiado laboriosas y requieren de múltiples recursos, por lo que su utilidad es limitada comparada con las nuevas tecnologías. Gracias a la proteómica, conocemos que existen aproximadamente 2,000 diferentes proteínas formando la membrana celular, 141 proteínas dentro del retículo endoplásmico, 750 proteínas que constituyen la mitocondria, entre otros organelos donde alteraciones específicas en la composición ayudan a establecer relaciones con enfermedades en particular^{28,29}.

En un estudio se identificaron tres marcadores proteómicos en suero –la IL-10, el factor neurotrófico glial derivado de la línea celular y la glucoproteína de superficie de células T CD8– que estuvieron asociados de manera significativa con recaída en pacientes con EII³⁰.

En esta área también se han identificado múltiples anticuerpos a nivel serológico en pacientes con EII que se han asociado con diversos desenlaces clínicos. En pacientes con CUCI se han identificado p-ANCA o un patrón atípico llamado x-ANCA, cuya positividad se asoció con el desarrollo de pouchitis posterior a una proctocolectomía o bien con el desarrollo de artralgias, respectivamente^{31,32}, y los anticuerpos antinucleares asociados a dependencia de esteroide en CUCI³³. Por otro lado, se han identificado múltiples anticuerpos contra diversos carbohidratos de hongos, como los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anti-*glucosaminoglicano* (ACCA), anti-*laminaribiosido* (ALCA) y anti-*mannosido* (AMCA), además de anticuerpos dirigidos contra antígenos bacterianos como los anti-OmpC, anti-I2, anti-FlaX y anti-CBir, que se han asociado con mayor riesgo de resección intestinal, así como con el desarrollo de estenosis y fístulas en pacientes con EC³⁴. En la tabla 4 se resumen los marcadores serológicos en EII y su asociación con desenlaces clínicos.

Además, se han identificado múltiples marcadores proteómicos incrementados en pacientes mexicanos con CUCI activa como el TLR9³⁵, IL-17³⁶, IL-24³⁷, IL-10 e IL-20³⁸, centaurina β 1³⁹, IL-19⁴⁰, IL-27⁴¹, IL-35⁴², CARD9, CARD10, CARD11, CARD14 y CARD15⁴³, IL-36 y IL-38⁴⁴, TRPV1⁴⁵, TRPV2-6⁴⁶ y metaloproteinasas 10 y 23⁴⁷.

Finalmente, se ha identificado la detección a nivel proteico *in vivo* e *in situ* del TNF- α mediante microscopía confocal por fluorescencia en colonoscopias de pacientes con EC, con el fin de identificar respondedores a la terapia biológica anti-TNF- α debido a su expresión proteica aumentada⁴⁸.

METABOLÓMICA

La metabolómica se encarga del estudio de los metabolitos producidos por un sistema biológico y su dinámica frente a estímulos ambientales o alteraciones genéticas. La información obtenida, conocida en su conjunto como metaboloma, representa el resultado de la interacción entre otras áreas de la biología molecular como transcriptómica, proteómica e interaccómica.

La metabolómica es la ómica más recientemente desarrollada, por lo que algunas de sus técnicas de experimentación aún siguen bajo perfeccionamiento. Dentro de estas técnicas encontramos la espectrometría de masa, la espectrometría de resonancia magnética nuclear y la espectrometría vibracional, cada una usando diferentes medios para evaluar partículas en base a su relación carga-masa.

En pacientes con EII se han propuesto modelos del metaboloma realizado en heces con el fin de ayudar a diferenciar

Tabla 4. Marcadores serológicos en EII

Marcador serológico	Origen	Más frecuente		Desenlace clínico
		CUCI	EC	
VSG	Secretado en respuesta a inflamación	+++	++	Marcador de actividad
PCR		+++	+++	Marcador de actividad Marcador de recaída
ANCA	Autoinmune	++++	+	Marcador pronóstico de pouchitis Pobre respuesta a terapia biológica
ASCA	Microbiano	+	++++	Niveles elevados asociados con inicio temprano, localización ileal, involucro perianal y cirugía en EC
ANA	Autoinmune	++	+	Asociado a esteroide dependencia Manifestaciones extraintestinales (uveítis anterior y pioderma gangrenoso)
Anti-CBir	Microbiano	+	+++	Asociado con curso clínico agresivo
Anti-OmpC	Microbiano	+	+++	Patrón estenosante y desarrollo de complicaciones (patrón estenosante, patrón fistulizante y resección intestinal)
Anti-FLA-X	Microbiano	+	++	Fenotipo complicado (patrón estenosante y fistulizante) y resección intestinal
Anti-A4-FLA2	Microbiano	+	++	
Anti-I2	Microbiano	+	+++	Enfermedad complicada y riesgo de cirugía
ACCA	Microbiano	-	+	Curso clínico grave Mayor riesgo de cirugía
AMCA	Microbiano	-	+	
ALCA	Microbiano	-	+	

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo; ANA: anticuerpo antinuclear; Anti-A4-FLA2: anticuerpo anti flagelina A4.

entre pacientes con CUCI en fase activa y en remisión. Esta alteración en el metaboloma se debe a que la inflamación de la mucosa provoca una malabsorción reflejada en la fase aguda por un aumento de los aminoácidos de cadena ramificada. Por otro lado, la disbiosis de la microbiota (disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Corionivbacterium cocoides*) se manifiesta como incremento de los ácidos grasos de cadena corta y lactato⁴⁹.

En un estudio reciente en el que se evaluaron marcadores metabólicos se encontró que los niveles bajos de propionil-L-carnitina, sarcosina y carnitina, así como el nivel elevado de sorbitol, se asociaron con recaída en pacientes con EII³⁰.

CONCLUSIONES

La medicina de precisión ayudará a identificar diversos perfiles de pacientes con EII con el fin de poder predecir el pronóstico y la respuesta terapéutica a los diversos tratamientos, lo cual permitirá en un futuro la individualización de cada una de las terapias de acuerdo a los diversos marcadores de las ómicas en pacientes con EII.

BIBLIOGRAFÍA

- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;1:119-24.
- Schaeffeler E, Lang T, Zanger UM, et al. Highthroughput genotyping of thiopurine S-methyltransferase by denaturing HPLC. *Clin Chem*. 2001;47:548-55.
- Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics*. 2004;14:407-17.
- Ansari A, Hassan C, Duley J, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1743-50.
- Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Drozdziak M. Frequency distribution of thiopurine S-methyltransferase alleles in a Polish population. *Ther Drug Monit*. 2004;26:541-5.
- Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat Genet*. 2014;46:1131-4.
- Prieto-Pérez R, Almoguera B, Cabaleiro T, et al. Association between genetic polymorphisms and response to anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:225.
- Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:613-26.
- Moroi R, Endo K, Kinouchi Y, et al. FCGR3A-158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn's disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics*. 2013;65:265-71.
- Koder S, Repnik K, Ferkolj I, et al. Genetic polymorphism in ATG161I gene influences the response to adalimumab in Crohn's disease patients. *Pharmacogenomics*. 2015;16:191-204.

11. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1811-9.
12. Bank S, Andersen PS, Burisch J, et al. Associations between functional polymorphisms in the NFB signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenom J.* 2014;14:526-34.
13. Helio T, Halme L, Lappalainen M, et al. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut.* 2003;52:558-62.
14. Cassinotti A, Birindelli S, Clerici M, et al. HLA and autoimmune digestive disease: a clinically oriented review for gastroenterologists HLA and autoimmune digestive disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:195-217.
15. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga LF, Vargas-Alarcón G, et al. Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol.* 2003;64:119-23.
16. Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Bores L, Granados J. HLA-DRB1 alleles are associated with the clinical course of disease and steroid dependence in Mexican patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2010;12:1231-5.
17. Yamamoto-Furusho JK, Uscanga-Domínguez L, Lopez-Martínez A, et al. Association of the HLA-DRB1*0701 allele with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(10):1617-20.
18. Yamamoto-Furusho JK, Santiago-Hernández JJ, Pérez-Hernández N, et al. Interleukin 1 b (IL-1B) and IL-1 antagonist receptor (IL-1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:531-5.
19. Herrlinger KR, Jewell DP. Interactions between genotype and response to therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1403-12.
20. Harbers M, Carninci P. Tag-based approaches for transcriptome research and genome annotation. *Nature Methods.* 2005;2:495-502.
21. Yamamoto-Furusho JK, Jacintez-Cazares M, Furuzawa-Carballeda J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors family is involved in the response to treatment and mild clinical course in patients with ulcerative colitis. *Dis Markers.* 2014;2014:932530.
22. Yamamoto-Furusho JK, Peñalosa-Coronel A, Sánchez-Muñoz F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) expression is down-regulated in patients with active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:680-1.
23. Yamamoto-Furusho JK, Villeda-Ramírez MA, Fonseca-Camarillo G, et al. High gene expression of MDR1 (ABCB1) is associated with medical treatment response and long term remission in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:541-2.
24. Villeda Ramírez MA, Mendivil Rangel EJ, Domínguez López A, et al. Interleukin-18 up regulation is associated with the use of steroids in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:E50-1.
25. Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez MA, Sánchez-Muñoz F, et al. IL-6 and TNF- α gene expression in the rectal mucosal of patients with chronic idiopathic ulcerative colitis and controls [in Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:334-40.
26. Sanchez-Munoz F, Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez MA, et al. Transcript levels of toll-like receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:138.
27. Ghaemmaghami S. Global analysis of protein expression in yeast. *Nature.* 2003;737-41.
28. Yates JR 3rd, Gilchrist A, Howell KE, et al. Proteomics of organelles and large cellular structures. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:702-14.
29. Sun H, Wu X, Wu F, et al. Associations of genetic variants in the PSCA, MUC1 and PLCE1 genes with stomach cancer susceptibility in a Chinese population. *PLoS One.* 2015;10:e0117576.
30. Borren NZ, Plichta D, Joshi AD, et al. Multi-"Omics" Profiling in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease Identifies Biomarkers Predicting Relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:1524-32.
31. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut.* 2001;49:671-7.
32. Barahona-Garrido J, Hernández-Calleros J, Cabiedes J, et al. Distinguishing between anti-neutrophil cytoplasmic antibody patterns in inflammatory bowel disease: is the "atypical pattern" adding more information? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1854-5.
33. Barahona-Garrido J, Camacho-Escobedo J, García-Martínez CI, et al. Antinuclear antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1039-43.
34. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut.* 2007;56:1394-403.
35. Sánchez-Muñoz F, Fonseca-Camarillo GC, Villeda-Ramírez MA, et al. TLR9 mRNA expression is upregulated in patients with active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1267-8.
36. Fonseca-Camarillo G, Mendivil EJ, Furuzawa-Carballeda J, et al. Interleukin 17 gene and protein expression are increased in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:E135-6.
37. Camarillo GF, Furuzawa-Carballeda J, Martínez-Benítez B, et al. Role of the interleukin 24 in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2209-10.
38. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Llorente L, et al. IL-10- and IL-20-expressing epithelial and inflammatory cells are increased in patients with ulcerative colitis. *J Clin Immunol.* 2013;33:640-8.
39. Yamamoto-Furusho JK, Furuzawa-Carballeda J, Fonseca-Camarillo G. Gene and protein expression of centaurin beta 1 (CENTB1) are up-regulated in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e238-9.
40. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Granados J, et al. Expression of interleukin (IL)-19 and IL-24 in inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Clin Exp Immunol.* 2014;177:64-75.
41. Furuzawa-Carballeda J, Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 27 is up-regulated in patients with active inflammatory bowel disease. *Immunol Res.* 2016;64:901-7.
42. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: Intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Cytokine.* 2015;75:389-402.
43. Yamamoto-Furusho JK, Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, et al. Caspase recruitment domain (CARD) family (CARD9, CARD10, CARD11, CARD14 and CARD15) are increased during active inflammation in patients with inflammatory bowel disease. *J Inflamm (Lond).* 2018;15:13.
44. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Iturriaga-Goyon E, et al. Differential Expression of IL-36 Family Members and IL-38 by Immune and Nonimmune Cells in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5140691.
45. Toledo-Mauriño JJ, Furuzawa-Carballeda J, Villeda-Ramírez MA, et al. The Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Is Associated with Active Inflammation in Ulcerative Colitis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:6570371.
46. Toledo Mauriño JJ, Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, et al. TRPV Subfamily (TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, and TRPV6) Gene and Protein Expression in Patients with Ulcerative Colitis. *J Immunol Res.* 2020;2020:2906845.
47. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Martínez-Benítez B, et al. Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and MMP10, MMP23 in inflammatory bowel disease: Cross-sectional study. *Scand J Immunol.* 2020;e12962.
48. Atreya R, Neumann H, Neufert C, et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med.* 2014;20:313-8.
49. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2013;62:531-9.

Medicina de precisión: fundamental para elegir el tratamiento

Adenocarcinoma de esófago y estómago

Héctor de la Mora Molina

INTRODUCCIÓN

Los cánceres gastroesofágicos son un grupo de cánceres heterogéneos y agresivos de mal pronóstico. El carcinoma epidermoide de esófago, el adenocarcinoma de esófago, el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) y el adenocarcinoma gástrico tienen distintas características moleculares, lo cual puede impactar en los blancos terapéuticos.

En etapas localizadas los tratamientos son generalmente multimodales, combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia. En cambio, en etapas avanzadas o metastásicas el tratamiento se basa en quimioterapia e incorpora la medicina de precisión cuando ésta resulta útil. Actualmente, los tratamientos autorizados por los organismos reguladores a nivel nacional e internacional incluyen las terapias antirreceptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), la inmunoterapia y la quimioterapia; sin embargo, el conocimiento de nuevos blancos moleculares abre un futuro de nuevos tratamientos dentro de la medicina de precisión para los cánceres gastroesofágicos.

Por décadas, la quimioterapia de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina) combinada con platinos (oxaliplatino y cisplatino) ha sido el estándar de tratamiento en los cánceres gastroesofágicos, independientemente del sitio o la histología, tanto en enfermedad avanzada como paliativa y en enfermedad localizada, ya sea perioperatoria o adyuvante. En general, la mediana de supervivencia global (SG) de un paciente con cáncer metastásico con tratamiento ronda en menos de un año, y en los últimos años se ha buscado el advenimiento de nuevas terapias sistémicas basadas en diversas caracterizaciones moleculares con el fin de mejorar la supervivencia de estos pacientes. De igual modo, en enfermedad localizada o localmente avanzada resecable las tasas de recaídas suelen ser mayores del 50%.

TERAPIAS ANTI-HER2

El primer biomarcador es el conocido como HER2, que forma parte de la familia de los receptores del factor de

crecimiento epidérmico y que está asociado con incremento en la división, proliferación, diferenciación y apoptosis de las células tumorales de los cánceres de mama, estómago y vejiga, entre otros.

El HER2 está sobreexpresado en carcinomas gástricos y de la UGE en aproximadamente un 20% de los casos. El análisis del estado del HER2 se determina ya sea por técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) o de hibridación con fluorescencia *in situ*, y existen criterios particulares para definir su positividad.

La utilidad en primera línea de etapa avanzada se demostró en el estudio *ToGA*, en el cual se agregó trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra HER2, a la quimioterapia basada en una fluoropirimida y un platino, logrando un beneficio absoluto en la SG de 2.7 meses sobre la quimioterapia sola (mediana de 13.8 vs. 11.1 meses). Este beneficio se vio en toda la población del estudio, pero en los pacientes con mayor expresión de HER2 el beneficio absoluto en la mediana de SG fue de hasta 4.2 meses (16 vs. 11.8 meses). A pesar del éxito del estudio *ToGA*, muchos ensayos clínicos con otros agentes contra HER2 (pertuzumab o lapatinib) o en otras líneas han fallado, a diferencia de lo encontrado en el cáncer de mama, lo que supondría diferencias en la biología tumoral entre ambos cánceres, diferencias de la expresión de HER2 en la membrana y la interpretación de su expresión, así como una regulación a la baja de la sobreexpresión del receptor, lo que supondría su poca utilidad en tratamientos de segunda línea. Por otro lado, se han identificado diversos mecanismos de resistencia primaria y secundaria, por lo que su comprensión permitirá estrategias para vencerlos.

De la misma manera, y a pesar de los resultados positivos del estudio *ToGA*, el uso de terapia anti-HER en enfermedad localizada tampoco es claro. En el estudio HER-FLOT, de fase II y de un solo brazo, los pacientes con tumores de la UGE HER2 positivo recibieron quimioterapia esquema FLOT (5-fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino y docetaxel) perioperatorio aunado a trastuzumab y completaron nueve ciclos más de trastuzumab, obteniendo tasas de

respuesta patológica completa del 21.4% y una mediana de supervivencia libre de recurrencia (SLR) de 42.5 meses. En el estudio PETRARCA, de fase II y aleatorizado a dos grupos, se investigó la eficacia de agregar trastuzumab y pertuzumab a la quimioterapia esquema FLOT de manera perioperatoria, logrando mejorar la tasa de respuesta patológica completa (35 vs. 12%) cuando se comparó sólo con quimioterapia, pero se mantuvo la tasa de resección R0 y la morbilidad quirúrgica similar entre ambos grupos. El problema fue que agregar la terapia anti-HER2 no mejoró la SG ni la SLR y sí provocó más efectos adversos, por lo que no se realizó un estudio de fase III. En otros dos estudios de fase II se obtuvieron resultados similares: en el estudio NEOHX, de un solo brazo, se combinó trastuzumab a quimioterapia esquema CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) perioperatorio; y en el estudio INNOVATION se compararon tres grupos de tratamiento perioperatorio: quimioterapia (esquema elegido por el investigador), quimioterapia y trastuzumab, y quimioterapia con trastuzumab y pertuzumab, obteniendo resultados en mejor respuesta patológica completa sin aún otros resultados.

En general, agregar terapia anti-HER2 a la quimioterapia en el escenario de enfermedad localizada, aunque parece mejorar la tasa de respuesta, no tiene beneficio en la supervivencia y debe investigarse en estudios de mayor tamaño, por lo que este biomarcador no es parte de nuestra práctica en enfermedad no avanzada.

El advenimiento de los conjugados anticuerpo-fármacos (un anticuerpo monoclonal y quimioterapia en un solo fármaco) es prometedor en pacientes con HER2 positivo. El trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un anticuerpo anti-HER2 unido a un inhibidor de topoisomerasa que se precipita liberando el fármaco citotóxico tanto en las células en donde se une el anticuerpo como en las células vecinas, permitiendo vencer la barrera que supone la heterogeneidad de la sobreexpresión del HER2. De hecho, este fármaco está aprobado en el cáncer gástrico o de la UGE que haya progresado a un esquema basado en trastuzumab debido a la información que aportó el estudio *DESTINY-Gastric01*, en el que se mostró un beneficio en la SG contra quimioterapia de segunda línea de 4.1 meses (mediana de SG de 12.5 vs. 8.4 meses) y una tasa de respuesta objetiva del 51% comparada con la de la quimioterapia, que fue del 14%. En otros estudios con este mismo medicamento se han mostrado resultados similares en otras poblaciones y en comparación con otras combinaciones de quimioterapia. Por otro lado, este medicamento conjugado podría utilizarse en aquellos que sobreexpresan HER2 de menor manera (definido como HER2 *low* y que sería representado por aquellos HER2 por IHQ 2+/ISH- e IHQ 1+) y que abre la posibilidad de beneficio en una población que actualmente se considera HER2 negativa. Una

vez demostrado el beneficio en enfermedad avanzada, se comenzarán estudios en enfermedad localizada.

Antes de hablar de la inmunoterapia de manera particular, en los pacientes HER2 positivo se ha adicionado la inmunoterapia (pembrolizumab) al esquema de trastuzumab con quimioterapia del estudio *ToGA* y se ha comparado versus placebo en el estudio KEYNOTE-811, observando en un análisis interino que la triple terapia mostró mejores resultados que el esquema con placebo, lo que significaría un nuevo paradigma en la primera línea en tumores que expresan HER2, aunque aún están pendientes los resultados finales. Cabe destacar que, a pesar de esto, esta combinación ya fue aprobada por la FDA. De la misma manera, corren estudios con T-DXd e inmunoterapia.

INMUNOTERAPIA

La segunda terapia de precisión que mencionaré serán los inhibidores de punto de control inmune (más conocidos como inmunoterapia), los cuales cuentan con varios biomarcadores ya utilizados. Los biomarcadores que han mostrado ser más sensibles como predictores de la eficacia de estos fármacos son la presencia de inestabilidad microsatelital (MSI-H) o deficiencia de la reparación de errores de emparejamiento (dMMR), los cánceres gástricos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV), la carga mutacional tumoral (TMB) y, en menor medida, la expresión de PD-L1 en las diversas células tumorales e inmunes.

La inmunoterapia tiene como blanco el PD-1 (en las células T) y el PD-L1 (en las células tumorales) con diversos beneficios de acuerdo con la etapa de la enfermedad y la línea de tratamiento donde se han probado. En casos en los que los pacientes han recibido ya diversas líneas de tratamiento, nivolumab –un anticuerpo anti-PD-1– mostró beneficio contra placebo tanto en población asiática (5.26 meses con nivolumab vs. 4.14 meses con placebo) como en población no asiática, con resultados similares y observando mayor beneficio en aquellos tumores que expresan PD-L1 con un puntaje combinado positivo (CPS) ≥ 1 (el número de células PD-L1 positivas, incluyendo tumorales, linfocitos y macrófagos, en relación con el total de células del tumor). Sin embargo, en un ensayo clínico de fase III en pacientes más allá de la segunda línea de tratamiento, avelumab no demostró beneficio, y de la misma forma pembrolizumab (KEYNOTE-061) no fue mejor que paclitaxel en la segunda línea de tratamiento con CPS ≥ 1 ; sin embargo, en un análisis no planeado existe cierto beneficio cuando se toma un CPS ≥ 10 . Varios medicamentos anti-PD-1 se han probado en combinación con la quimioterapia estándar en primera línea de enfermedad metastásica. Nivolumab mostró beneficio en la SG en combinación con quimioterapia versus

sólo quimioterapia en el estudio de fase III *CheckMate-649* en población con CPS ≥ 5 (13.1 vs 11.1 meses). Esto no se replicó en el estudio KEYNOTE-062 con el uso de pembrolizumab (también PD-1) con y sin quimioterapia versus quimioterapia, ya que la combinación no fue mejor que la quimioterapia aun con CPS ≥ 10 . En este mismo estudio se observó un aparente beneficio de pembrolizumab monofármaco versus quimioterapia con CPS ≥ 10 ; sin embargo, no se realizó análisis estadístico para demostrar la superioridad de pembrolizumab en CPS ≥ 10 porque no se demostró superioridad en CPS ≥ 1 . En otro estudio con pembrolizumab (KEYNOTE-590) más enfocado al cáncer de esófago, pero con un 12% de pacientes con tumores en la UGE, se observó un beneficio absoluto en la SG de 2.6 meses cuando se comparó con sólo quimioterapia (12.4 vs. 9.8 meses) en todos los subgrupos de pacientes, y aún mayor en pacientes con CPS ≥ 10 (13.5 vs. 9.4 meses). Actualmente se están realizando diversos estudios en el escenario de enfermedad localizada con uso perioperatorio de la combinación de quimioterapia e inmunoterapia versus quimioterapia. Tenemos dos estudios de fase III con resultados preliminares tanto con pembrolizumab (KEYNOTE-585) como con durvalumab (anti-PD-L1) (MATTERHORN), mostrando un aumento de la tasa de respuesta completa contra su brazo comparador de quimioterapia; sin embargo, en ambos estudios, aún con resultados inmaduros, no se observó beneficio en la SLR ni en la SG, por lo que habrá que esperar para tener resultados. Un estudio que sí es positivo, pero en un escenario particular, es el *CheckMate-577*, un ensayo clínico aleatorizado y de fase II en el que se incluyeron pacientes con cáncer de esófago o de la UGE (60 y 40%, respectivamente), tanto adenocarcinomas como carcinomas epidermoides, que hubieran recibido quimiorradioterapia neoadyuvante y no hubieran tenido respuesta completa en la pieza quirúrgica. Se aleatorizó a recibir nivolumab o placebo. El principal objetivo fue la supervivencia libre de enfermedad, la cual fue mejor en el brazo de nivolumab (22.4 vs. 11 meses en el brazo de placebo). Llama la atención que en el análisis de subgrupos el beneficio se mantuvo en los adenocarcinomas, pero no en los tumores localizados en la UGE, además de que no se utilizó un biomarcador en este estudio particular.

En enfermedad localizada, excepto en este estudio de adyuvancia después de no obtener respuesta patológica completa post-QTRT y cirugía, el uso de inmunoterapia aún está en espera de resultados y habrá que conocer si será necesario utilizar el CPS como biomarcador para determinar el uso de la inmunoterapia en esta etapa de la enfermedad.

En relación con los nuevos inhibidores de punto de control inmune que se encuentran en desarrollo, el sintilimab (anti-PD-1) mostró beneficio en la SG en combinación con quimioterapia en enfermedad avanzada en la primera línea de tratamiento en un estudio de fase III desarrollado

en China (18.4 vs. 12.9 meses) con CPS ≥ 5 , y de la misma forma en enfermedad avanzada en primera línea de tratamiento el tislelizumab (anti-PD-1) (estudio RATIONAL 305), que fue probado en combinación con quimioterapia y que de manera preliminar tiene resultados positivos en la SG.

Todos estos estudios se hicieron con ciertas discrepancias, lo cual, aunado a esquemas de quimioterapia distintos y con diversos subgrupos con alta sensibilidad a la inmunoterapia, como aquellos con MSI-H y EBV+, conlleva que se observen resultados diversos.

Es importante mencionar de nuevo los biomarcadores que se han asociado a mejor respuesta con el uso de inmunoterapia, y me refiero a la MSI-H o dMMR, los cánceres gástricos asociados al EBV y la TMB.

Los tumores MSI-H representan uno de los cuatro subtipos del Atlas del Genoma del Cáncer (*The Cancer Genome Atlas* [TCGA]). La incidencia del estatus MSI-H en el cáncer gástrico oscila entre un 8 y 25%, la cual es menor en enfermedad avanzada. Las proteínas de MMR tienen como función reparar los errores que ocurren durante la replicación del ADN. Cuando las proteínas del MMR son deficientes, los defectos de la replicación del ADN llevan a la acumulación de mutaciones y a la expresión de neoantígenos, que actúan como potenciales blancos del sistema inmune. La deficiencia de las MMR lleva a este fenotipo de MSI-H, el cual es posible medir por PCR, mientras que se puede observar la ausencia de las proteínas del MMR mediante IHQ, teniendo una correlación del 95% entre ambas pruebas. Debido a la inmunogenicidad de los tumores con MSI-H/dMMR, estos son más atraídos por el sistema inmune, observando mayor infiltración de células inmunes y mayor efecto de la inmunoterapia.

En un análisis *post hoc* de los estudios KEYNOTE-059 (más allá de segunda línea) y KEYNOTE-061 (en segunda línea), el KEYNOTE-062 (primera línea) fue realizado para evaluar la eficacia de pembrolizumab versus quimioterapia en pacientes con MSI-H en adenocarcinoma gástrico y de la UGE. En general, 7 de 174 (4%) del KEYNOTE-059, 27 de 514 (5.3%) del KEYNOTE-061 y 50 de 682 (7.3%) del KEYNOTE-062 con MSI-H se incluyeron en el análisis. Para el momento del análisis, la SG en los pacientes que recibieron pembrolizumab en los tres estudios no había sido alcanzada, mientras que la del brazo de quimioterapia es de ocho meses. Además, la tasa de respuesta es mucho mayor en los grupos con inmunoterapia. En un metaanálisis que incluyó cuatro estudios de fase III (KEYNOTE-062, *CheckMate-649*, *JAVELIN Gastric 100* y KEYNOTE-061) se midió la MSI-H en 2,545 pacientes y hubo una proporción del 4.8% positivos para MSI-H. En el grupo de MSI-H, el HR para beneficio de la SG fue de 0.34 (IC 95%: 0.21-0.54) comparado con 0.85 (IC 95%: 0.71-1.00) en el grupo de estabilidad. De la misma manera se observó beneficio en la supervivencia libre de

progresión (SLP) y en la respuesta, lo que sugiere que el estatus de MSI-H es un biomarcador que predice mejores resultados con la inmunoterapia, independientemente de la línea de tratamiento.

En el estudio de fase II KEYNOTE-158 pantumor, explícitamente designado para tumores MSI-H, se utilizó pembrolizumab en una población MSI-H con un resultado excepcional, con una tasa de respuesta objetiva del 45% (IC 95%: 45.8-67.2%) y una mediana de SLP de 11 meses en la cohorte de cáncer gástrico. Los resultados de este estudio llevaron a la FDA a aprobar por primera vez el uso de un fármaco bajo un biomarcador. El cáncer gástrico fue el segundo tipo de tumor incluido en el estudio KEYNOTE-158 y coincide con los análisis *post hoc* de los estudios KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 y KEYNOTE-062, así como de los pacientes con MSI-H del estudio *CheckMate-649* de nivolumab con quimioterapia (23 pacientes con MSI-H con una mediana de SG de 38.7 vs. 12.3 meses con sólo quimioterapia).

En el escenario de enfermedad localizada, el tratamiento perioperatorio con MSI-H también se ha estudiado con resultados preliminares. El GERCOR NEONIPIGA es un estudio de fase II de tratamiento perioperatorio de 32 pacientes con cáncer gástrico MSI-H que recibieron ipilimumab con nivolumab neoadyuvante y nivolumab adyuvante. Tres pacientes tuvieron respuesta endoscópica completa sin necesidad de cirugía y los otros 29 fueron llevados a cirugía, de los cuales 17 (58.6%; IC 90%: 41.8-74.1%) lograron respuesta patológica completa. Los resultados de este estudio han sentado las bases de la factibilidad y eficacia de la inmunoterapia en el escenario perioperatorio del cáncer gástrico con MSI-H.

Otro biomarcador o marcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia es la TMB (*tumor mutation burden*), que sugiere que a mayor tasa de mutaciones en un tumor, mayor será la expresión de neoantígenos, lo cual induce a una mayor inmunogenicidad y mayor respuesta del sistema inmune, lo que se traduce en eficacia de la inmunoterapia. Es importante mencionar que este resultado es más costoso de obtener, ya que amerita un panel genómico completo con una secuenciación masiva. En cuanto a la evidencia en el cáncer gástrico, en un análisis de subgrupo del estudio KEYNOTE-061, tener una TMB alta (≥ 10 vs. < 10 mutaciones/Mb) se asoció a mejor tasa de respuesta, SLP y SG cuando se utilizó pembrolizumab. Llama la atención que este beneficio se mantuvo aun excluyendo a los pacientes con MSI-H. La FDA tiene aprobado el uso de inmunoterapia en cualquier tumor sólido con TMB ≥ 10 mutaciones/Mb según un análisis de subgrupo del KEYNOTE-158; sin embargo, la evidencia no es suficiente para el uso de la inmunoterapia en pacientes con TMB alta en cáncer gástrico, por lo que se necesitan más estudios.

Los cánceres gástricos asociados al EBV es otro grupo molecular del TCGA y representan el 9% de la cohorte de esta clasificación. La presencia del EBV se ha asociado a infiltración por células T CD8+ e incremento de la expresión de PD-L1 y PD-L2, siendo un potencial biomarcador para el tratamiento con inmunoterapia. En un único estudio coreano de seis pacientes se mostró una tasa de respuesta del 100% en pacientes positivos al EBV, mientras que varios estudios no han logrado demostrar esta misma respuesta. Estas diferencias en las tasas de respuesta entre los diferentes estudios se atribuyen a factores confundidores como TMB y expresión de PD-L1. Por este motivo, el rol de la inmunoterapia en tumores positivos al EBV requiere de mayor investigación.

Con base en la evidencia mostrada y como parte de la medicina de precisión de la práctica diaria, es recomendable en todo paciente con cáncer gástrico, esofágico o de la UGE solicitar CPS en enfermedad avanzada y la determinación de MSI-H (mediante PCR o las proteínas del MMR por IHQ) tanto en enfermedad avanzada como en localizada para decidir el mejor tratamiento. El uso de la TMB y la determinación de la presencia del EBV se debe considerar en el ámbito de ensayos clínicos y de recursos no limitados.

NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS EN EL CÁNCER GÁSTRICO

FGFR2

El gen *FGFR2* está amplificado en aproximadamente el 15% de los pacientes con cáncer gástrico a nivel mundial y se traduce en peor pronóstico. Por lo tanto, algunos fármacos se han probado contra este receptor. Por ejemplo, el bezarituzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que selectivamente se une al FGFR2b, inhibe la unión al ligando y media una respuesta citotóxica mediada por células dependientes de anticuerpos. Se probó en el estudio FIGHT, de fase II y aleatorizado, en el que se comparó la terapia estándar con quimioterapia 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX6) versus este mismo tratamiento y bezarituzumab. La combinación mejoró la SLP y la SG en el cáncer gástrico que sobreexpresaba FGFR2b. Interesantemente se encontró una correlación significativamente positiva entre la presencia de una tinción homogénea de FGFR2b (IHQ puntaje de 2+ o 3+ en $\geq 10\%$ de las células tumorales) y el beneficio en la SG de 25.4 meses del brazo de bezarituzumab versus 11.1 meses del brazo de quimioterapia. Estos resultados muestran lo relevante de tener un biomarcador. Bezarituzumab se encuentra en prueba en dos estudios de primera línea de fase III, el FORTITUDE-101 y el FORTITUDE-102, tanto con quimioterapia como con inmunoterapia. Derazantinib es un inhibidor

de tirosina-cinasa que inhibe FGFR1, FGFR2 y FGFR3. En estos momentos se está llevando a cabo un estudio de fase I/II en combinación con paclitaxel, ramucirumab o atezolizumab (anti-PD-L1) en pacientes con cáncer gástrico HER2 negativo con alteraciones genéticas de *FGFR2* como traslocaciones, amplificaciones o mutaciones de *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3*.

Claudina 18.2

Las claudinas (CLDN) son proteínas que mantienen las uniones intercelulares adheridas. La CLDN 18.2 está presente en diferentes células epiteliales de las células de la mucosa gástrica. El zolbetuximab es un anticuerpo IgG1 quimérico que tiene como blanco la CLDN 18.2. En el ensayo clínico FAST, aleatorizado y de fase II, se seleccionaron pacientes con cáncer gástrico avanzado y tumores con CLDN 18.2 positiva, y se agregó zolbetuximab a la quimioterapia, lo cual mejoró la SLP y la SG en comparación con la quimioterapia. El beneficio fue mayor en el subgrupo de pacientes con mayor expresión en $\geq 70\%$ de las células tumorales. Por este motivo se iniciaron dos estudios de fase III: el GLOW, con CAPOX y zolbetuximab, con un beneficio de 1.4 meses en la SLP (8.21 vs. 6.80 meses) y de 2.23 meses en la SG (mediana de 14.39 vs. 12.16 meses con placebo), y el *Spotlight*, con resultados similares. Este blanco terapéutico tiene otros fármacos en investigación con resultados prometedores.

CONCLUSIONES

El cáncer representa un problema de salud pública dada su alta letalidad, es una enfermedad muy heterogénea y su comprensión debe adaptarse a esto. Los tumores que expresan HER2 y los tumores CPS PD-L1 positivos son considerados dos entidades distintas en las que ya existe un biomarcador con terapias dirigidas, y otras combinaciones se encuentran bajo investigación. Otros biomarcadores como las amplificaciones de FGFR2 y la expresión de CLDN 18.2 son estrategias que abren la puerta a nuevas estrategias de terapias personalizadas. Es relevante reconocer lo más pronto posible en el diagnóstico de la enfermedad estos biomarcadores para alterar la historia natural de la enfermedad, buscando mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alsina M, Arrazubi V, Diez M, et al. Current developments in gastric cancer: from molecular profiling to treatment strategy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(3):155-70.
- Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):57.
- Li JJ, Rogers JE, Yamashita K, et al. Therapeutic advances in the treatment of gastroesophageal cancers. *Biomolecules.* 2023;13(5):796.
- Pihlak R, Fong C, Starling N. Targeted therapies and developing precision medicine in gastric cancer. *Cancers.* 2023;15(12):3248.
- Rajdev L, Kennedy EB, Shah MA. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: asco guideline q and a. *JCO Oncology Practice.* 2023;19(4):197-200.

CAPÍTULO 20

Medicina de precisión: fundamental para elegir el tratamiento Adenocarcinoma de colon y recto

Salvador Escorza Calzada, Mónica Isabel Meneses Medina, Vanessa Rosas Camargo y Fidel David Huitzil Meléndez

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto (CCR) representa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad de todas las neoplasias diagnosticadas en el mundo. En México, de acuerdo con GLOBOCAN 2022, representa el primer lugar en mortalidad por cáncer¹.

El paradigma del concepto de «un mismo tratamiento para el mismo diagnóstico» se ha deconstruido en las últimas décadas. Los importantes avances en la medicina de precisión han permitido encontrar blancos terapéuticos que individualizan el tratamiento para cada paciente, impactando en la supervivencia (Fig. 1).

En una evaluación retrospectiva de 1,420 casos de pacientes con CCR metastásico (mCCR) se encontró que la mediana de la supervivencia global (SG) de los pacientes con este diagnóstico se ha incrementado en los últimos 15 años, pasando de 22.6 a 32.4 meses².

En la tabla 1 se muestran las alteraciones moleculares accionables más frecuentes en CCR³.

Es fundamental identificar estos perfiles moleculares para la elección del tratamiento. Los avances terapéuticos pertenecen a la categoría de inmunoterapia (Fig. 2) o terapia biológica (Fig. 3). Terapia biológica hace referencia al uso de anticuerpos o pequeñas moléculas dirigidas contra vías de señalización anormalmente activadas en CCR, mientras que la inmunoterapia utiliza anticuerpos para interferir la relación de supresión que ejerce la célula tumoral sobre el linfocito T, a través de una interacción mediada por ligando-receptor, cuya primera descripción, realizada por James Allison y Tasuku Honjo, fue meritoria del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 2018. Actualmente es inapropiado intentar determinar la ruta de tratamiento de un paciente con CCR sin conocer el estado de los biomarcadores, en particular el estado de inestabilidad microsátelite (MSI), biomarcador de selección para el tratamiento con inmunoterapia. El beneficio que aporta el tratamiento con inmunoterapia a los pacientes con CCR e MSI alta (MSI-H) es cualitativamente superior a tal punto

que ahora es posible hablar de tratamiento curativo de cáncer de recto sin necesidad de utilizar cirugía, quimioterapia o radioterapia, anteriormente considerados pilares del tratamiento curativo de esta enfermedad.

Los marcadores con la mayor relevancia clínica se resumen a continuación.

BIOMARCADORES DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA

El mayor beneficio clínico de la inmunoterapia se ha limitado a un subgrupo de pacientes.

En tumores con deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento de bases (*mismatch repair deficiency* [dMMR]), el mayor beneficio clínico de la inmunoterapia se ha limitado a un subgrupo de pacientes con características específicas. Se han dedicado grandes esfuerzos para definir tales características, conocidas también como biomarcadores de respuesta a inmunoterapia:

- Inestabilidad microsateletal alta (*microsatellite instability – high*): reflejo de la deficiencia en la expresión o función de las proteínas de reparación del sistema de reparación de errores de emparejamiento de bases de ADN.
- Alta carga mutacional (*tumor mutation burden*): se refiere al número de mutaciones somáticas que exhiben las células tumorales.
- Expresión de PD-L1: sin aplicación en el CCR.

Las interacciones a este nivel son complejas, y se ha planteado que tanto la MSI-H como la alta carga mutacional resultan en una elevada formación de neoantígenos en la célula tumoral, facilitando a los linfocitos su identificación y eliminación de dichas células tumorales³.

Se pueden acumular daños durante procesos específicos en el metabolismo del ADN, como durante su replicación, reparación y recombinación. La incorporación errónea de nucleótidos genera apareamientos erróneos base-base. Si el ADN dañado no se repara, se generan mutaciones en células somáticas o germinales. El resultado final puede

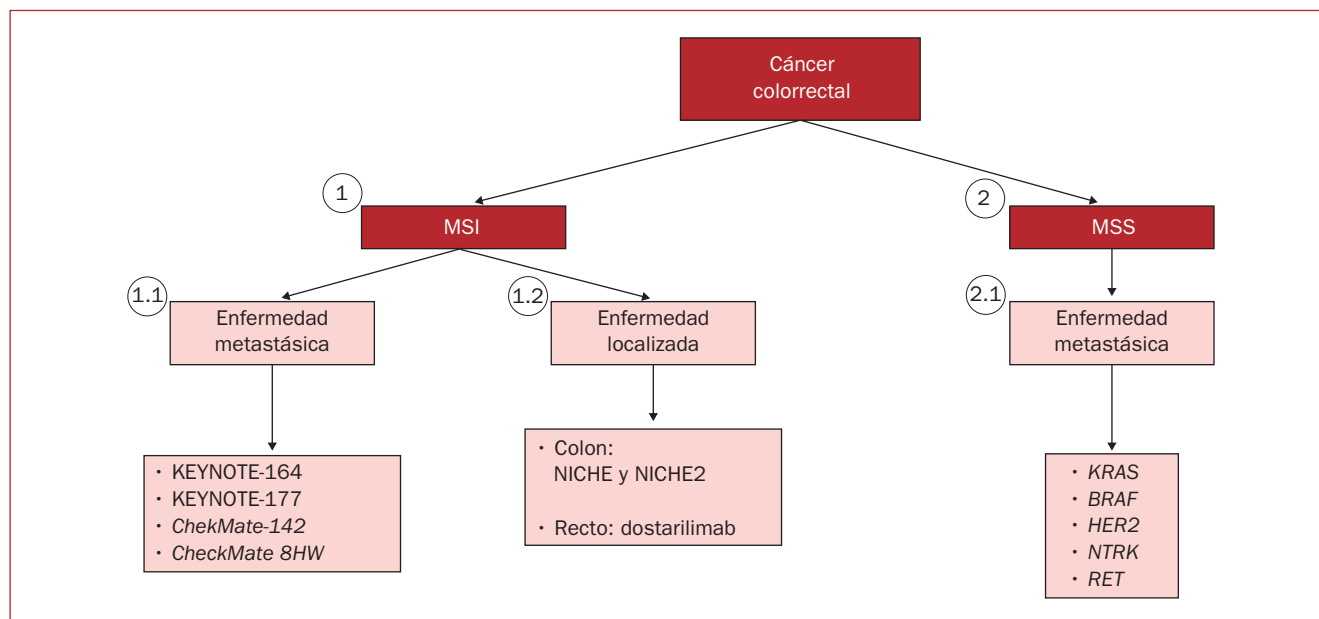


Figura 1. Algoritmo de tratamiento basado en biomarcadores.

Tabla 1. Alteraciones genéticas en cáncer colorrectal			
Alteraciones genéticas	¿Accionable?	Tratamiento	Ensayo
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Sí	Pembrolizumab Nivolumab	KEYNOTE-177 CheckMate-142 CheckMate 8HW
<i>KRASG12C</i>	Sí	Sotorasib Adagrasib	CodeBreak 100 KRYSTAL-1
<i>BRAFV600</i>	Sí	Encorafenib + cetuximab	BEACON
<i>POLE</i>	Sí	Inmunoterapia	Evaluación retrospectiva ⁴
<i>HER2</i>	Sí	Trastuzumab + pertuzumab Trastuzumab deruxtecán Trastuzumab + tucatinib Trastuzumab + lapatinib	MyPathway Destiny-CRC01 MOUNTAINEER HERACLES
<i>NTRK</i>	Sí	Entrectinib Larotrectinib	ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 NAVIAGATE
<i>RET</i>	Sí	Selpercatinib	LIBRETTO-001

NA: no aplica.

incluir alteraciones del fenotipo celular o causar disfunción celular y/o enfermedad.

El sistema MMR (*mismatch repair*) permite la identificación y reparación de bases mal emparejadas durante la replicación, recombinación o daño iatrogénico del ADN, particularmente en los microsatélites. Los microsatélites son secuencias repetitivas del ADN distribuidas a lo largo de regiones codificantes y no codificantes del genoma.

Su naturaleza repetitiva los hace sensibles a errores de apareamiento. Cuando existen deficiencias en el sistema MMR, se acumulan mutaciones repetitivas, lo cual se conoce como MSI³.

Los cuatro genes involucrados en la regulación del sistema MMR son: *MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*. Las cuatro proteínas codificadas por estos genes forman heterodímeros: *MLH1/PMS2* y *MSH2/MSH6*. El heterodímero de *MSH2* y *MSH6*,

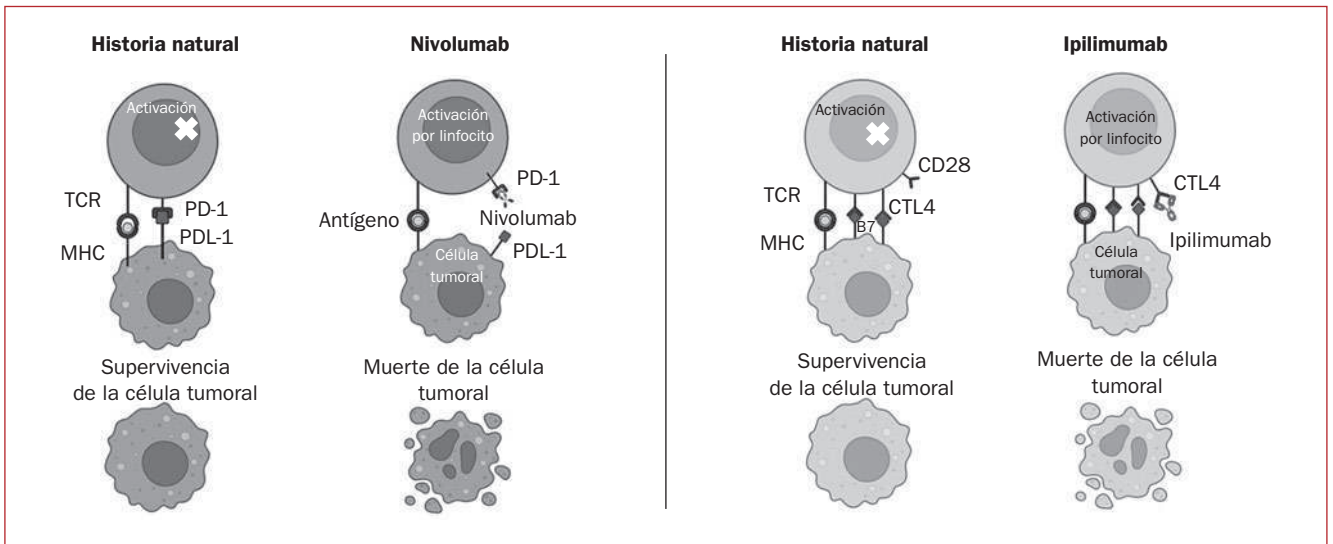


Figura 2. Actividad de los fármacos anti-PD-1/PD-L1 y CTLA4 en células tumorales.

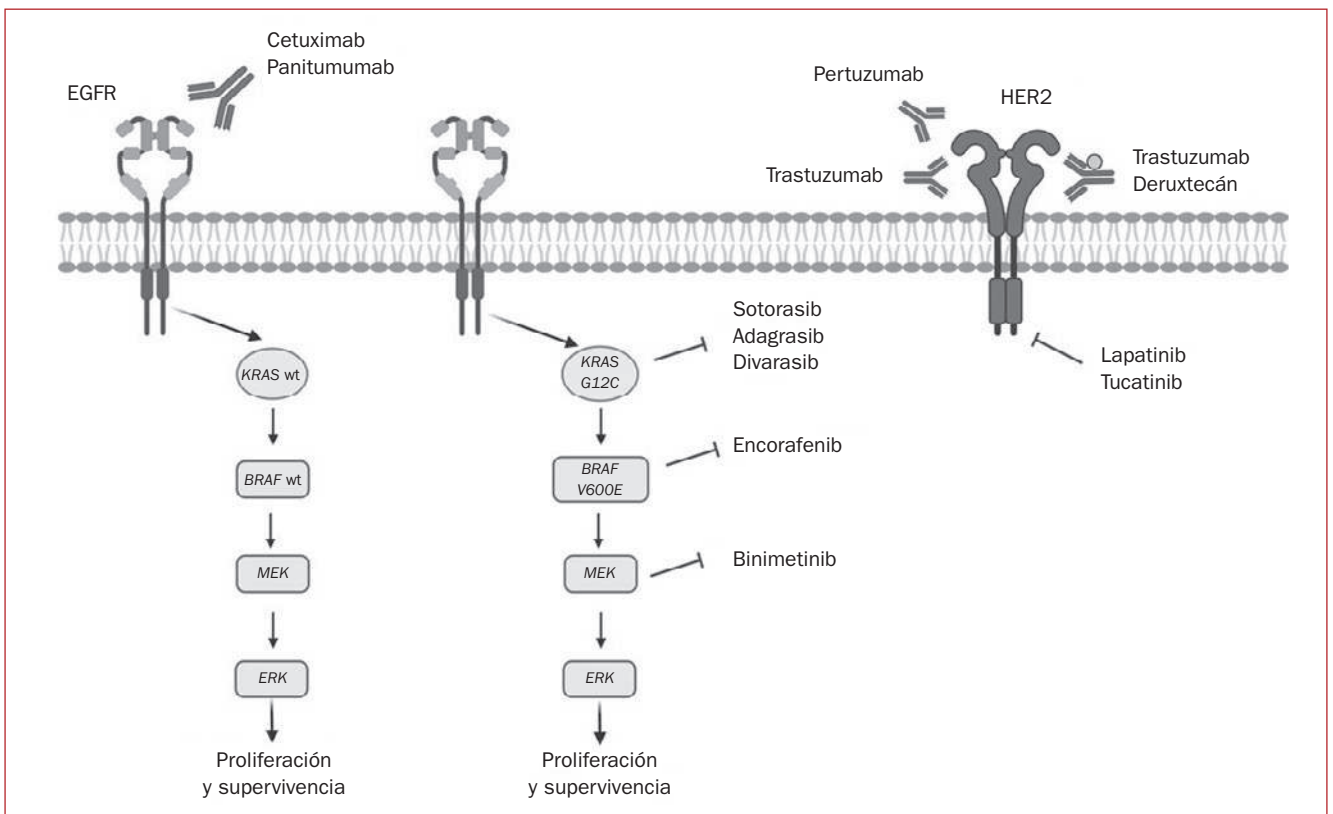


Figura 3. Actividad de los fármacos sobre las vías de señalización EGFR y HER2.

denominado MutS α , está involucrado en la identificación inicial de las bases mal pareadas. El complejo formado por *MLH1* y *PMS2* se conoce como MutL α . La unión de este complejo asegura que sea la hebra de ADN hija la que será reparada.

La MSI es el fenotipo resultante de defectos funcionales en el sistema MMR. La inactivación bialélica de alguno de los genes (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*) involucrados en el sistema MMR, ya sea por mutaciones somáticas, germinales o silenciamiento epigenético, incrementa la tasa de mutaciones

en las células y favorece el desarrollo de tumores. La MSI se caracteriza por un estado de hipermutación de las células. Esto genera una diversidad genotípica y fenotípica alta de clonas celulares precancerosas con MSI que siguen un proceso de selección y supervivencia darwiniana³.

Existen diferentes pruebas para detectar deficiencias en el sistema MMR:

- Prueba de inmunohistoquímica (IHQ): se busca la expresión por IHQ de las proteínas del sistema MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) como prueba indirecta de deficiencia del sistema. La falta de expresión de alguna de éstas tiene una concordancia > 90% con una prueba molecular de ADN que busca la presencia de MSI³.
- Prueba molecular de MSI: evalúa directamente la eficiencia del sistema MMR. Se realiza una prueba molecular con PCR del ADN extraído de tejido tumoral para identificar microsatélites poly-A⁵. La MSI se clasifica según el algoritmo del NCI como sigue:
 - Alta MSI: si dos o más de los cinco marcadores del panel muestran inestabilidad.
 - Baja MSI: si uno de los cinco marcadores del panel muestra inestabilidad.
 - Estable MSI: si ninguno de los marcadores (0%) de cualquier panel muestra inestabilidad³.
- Secuenciación de siguiente generación (NGS): permite la identificación de deficiencias en el sistema MMR al comparar lecturas secuenciales alrededor de regiones microsatélites en el tumor con lecturas en tejido normal. La sensibilidad de la NGS va del 96 al 100% y su especificidad es cercana al 100%³.

La carga mutacional se refiere al número total de mutaciones somáticas no sinónimas normalizado con el número total de megabases secuenciadas, y se reporta como el número de mutaciones por megabase. Los reportes de la *Foundation Medicine* clasifican la carga mutacional como baja (1-5 mut/mb), intermedia (6-19 mut/mb) o alta (> 20 mut/mb). Samstein, et al. estratificaron la carga mutacional en deciles de acuerdo a histología y reportan que, a mayor número de mutaciones, habrá mayores tasas de respuesta objetiva (TRO), mejor supervivencia libre de progresión (SLP) y mejor SG con inmunoterapia³.

Aplicación en la clínica – Enfermedad avanzada

El estudio KEYNOTE-016 es considerado pivotal, ya que demostró elevadas tasas de respuesta a inmunoterapia en tumores con dMMR. En este estudio se evaluó la actividad de pembrolizumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra PD-1) en 41 pacientes con neoplasias avanzadas colorrectales, gastrointestinales no colorrectales y de endometrio refractarios a tratamiento. En los pacientes con dMMR se obtuvieron TRO del 40-70%⁵.

En mayo de 2017 fue aprobado por la FDA el primer inhibidor del punto de control inmune, pembrolizumab, para el tratamiento del mCCR con dMMR refractario al tratamiento convencional. Dicha aprobación se basó en los resultados del estudio KEYNOTE-164, en el que se evaluó el papel de pembrolizumab en pacientes con mCCR y dMMR refractarios a más de dos líneas (cohorte A) o una línea (cohorte B) de tratamiento convencional⁶. Estos resultados demostraron que pembrolizumab era eficaz en pacientes con mCCR y dMMR pretratados, al proporcionar actividad antitumoral prolongada. En el KEYNOTE-177 se evaluó el papel de pembrolizumab en mCCR en comparación con quimioterapia en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente. La SLP fue de 16.2 meses con pembrolizumab versus 8.2 meses con quimioterapia. En el análisis final, la significancia estadística para la SG no fue alcanzada con pembrolizumab en comparación con 36.7 meses con quimioterapia (HR: 0.74; IC 95%: 0.53-1.03; p = 0.036); sin embargo, hubo una alta tasa de entrecruzamiento⁷.

El segundo inhibidor del punto de control inmune aprobado por la FDA para el tratamiento del mCCR con dMMR refractario al tratamiento convencional fue nivolumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra PD-1. En el estudio *CheckMate-142*, de fase II en mCCR con MSI-H/dMMR sin tratamiento previo, se demostró que nivolumab tiene resultados consistentes con los obtenidos con pembrolizumab. El beneficio se observó independientemente de la expresión de PD-L1 por IHQ⁸. La combinación de nivolumab con ipilimumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra CTLA4) demostró una alta tasa de respuesta y control de la enfermedad. Este beneficio fue independiente del estado mutacional de *BRAF* o *RAS*, expresión tumoral de PD-L1 o antecedente de síndrome de Lynch. Recientemente se ha reportado que el estudio *CheckMate 8HW* cumplió su objetivo primario, al demostrar una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en pacientes que recibieron la combinación de nivolumab e ipilimumab en comparación con quimioterapia en pacientes mCCR dMMR sin tratamiento previo (SLP no alcanzada vs. 5.9 meses; HR: 0.21; p < 0.0001)⁹. En la tabla 2 se resumen los principales resultados del uso de la inmunoterapia en el escenario de mCCR con dMMR.

Cáncer colorrectal localizado y/o localmente avanzado

Los resultados en el escenario de enfermedad avanzada precipitaron la evaluación de estos agentes en el contexto de enfermedad localizada y/o localmente avanzada. En el año 2022 se reportó el análisis final del estudio NICHE, en el cual se evaluó el papel de la combinación de nivolumab con ipilimumab con o sin celecoxib como tratamiento

Tabla 2. Eficacia de la inmunoterapia en mCCR con dMMR

Ensayo, año y fase	Población	Tratamiento	TRO y RC	SG y SLP
KEYNOTE-164 Cohorte A Fase II	> 2 L n = 61	Pembrolizumab	32.8 y 4.9%	31.4 y 2.3 meses
KEYNOTE-164 Cohorte B Fase II	> 1 L n = 63	Pembrolizumab	34.9 y 14.3%	47 y 4.1 meses
KEYNOTE 177 2022 Fase III	1 L n = 153	Pembrolizumab	43 y 11%	NR y 16.5 meses
CheckMate-142 2022 Fase II	1 L n = 45	Nivolumab + ipilimumab	69 y 13%	NR y NR
CheckMate 8HW 2024 Fase III	1 L y > 1 L n = 255	Nivolumab + ipilimumab	NA	SLP a 24 meses: 72 vs. 14%

NA: no aplica; NR: no alcanzado; L: línea.

neoadyuvante en cáncer de colon localizado dMMR o pMMR. En los 32 pacientes dMMR, se observó una respuesta patológica en el 100% de ellos, con un 97% en los que se encontró < 10% de tumor viable y respuesta patológica completa (RPC) en el 69%. A un seguimiento de 25 meses, ninguno de los pacientes había presentado recurrencia¹⁰.

En el estudio subsecuente, NICHE-2, se incluyeron 112 pacientes con cáncer de colon dMMR localizado, a los que se les administró nivolumab e ipilimumab antes de ser sometidos a cirugía. Con una mediana de 5.4 semanas desde la primera dosis de inmunoterapia y hasta la cirugía, se observó un 95% de respuestas con < 10% de tumor viable y un 67% de RPC. No hubo recurrencias en una mediana de seguimiento de 13.1 meses. Los resultados finales se encuentran pendientes¹¹.

En 2022, Cercek, et al. publicaron los resultados de un estudio en el cual se incluyeron 12 pacientes con cáncer de recto, etapa clínica II-III y dMMR, los cuales recibieron tratamiento neoadyuvante con dostarlimab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, por seis meses. La intención era administrar tratamiento con inmunoterapia y posteriormente radioterapia y cirugía, de acuerdo a la respuesta. En este estudio se observó un 100% de respuestas clínicas completas (RCC) sostenidas. Ningún paciente requirió radioterapia ni cirugía¹². Ante estos resultados, ha surgido el concepto de tratamiento de enfermedad localizada sin cirugía (estrategia *watch & wait* [«observar y esperar»])³. En la tabla 3 se resumen los principales resultados de la eficacia de la inmunoterapia en CCR localizado y/o localmente avanzado con dMMR.

TUMORES CON PRESERVACIÓN DEL SISTEMA DE REPARACIÓN DE ERRORES DE EMPAREJAMIENTO DE BASES

Respecto a la enfermedad con preservación del sistema de reparación de errores de emparejamiento de bases (pMMR), los biomarcadores desarrollados de respuesta a tratamiento se utilizan específicamente en el escenario de enfermedad metastásica. Existe evidencia para dirigir el tratamiento de acuerdo con el estado mutacional de algunos genes.

Terapia anti-EGFR en RAS/BRAF silvestre o *wild type*

Existen diversos estudios en los que se ha evaluado el uso de la terapia anti-EGFR con cetuximab (un anticuerpo monoclonal quimérico de unión a EGFR) o panitumumab (un anticuerpo monoclonal completamente humanizado específico a EGFR). Se ha determinado que el mayor beneficio de estos fármacos es en aquellos tumores *RAS/BRAF wild type (wt)*. *RAS* y *RAF* son proteínas intracelulares de señalización en la vía *EGFR/RAS/RAF*. Se teoriza que las mutaciones en *RAS* o *RAF* confieren actividad constitutiva independiente por debajo de EGFR, anulando el efecto del bloqueo del receptor. Por esta razón, cetuximab y panitumumab están indicados en tumores *RAS/BRAF wt*.

En el estudio CRYSTAL se incluyeron pacientes con mCCR y se les asignó a recibir FOLFIRI con o sin cetuximab. En el grupo de pacientes *KRAS wt*, la SG fue significativamente

Tabla 3. Eficacia de la inmunoterapia en CCR localizado y/o localmente avanzado con dMMR

Ensayo, año y fase	Población	Tratamiento	RPC y RCC	SLR
NICHE 2022 Fase II	Colon n = 32	Nivolumab + ipilimumab	69% y NA	Sin recurrencia
NICHE-2 2022 Fase II	Colon n = 112	Nivolumab + ipilimumab	67% y NA	Sin recurrencia
Cercek, et al. 2022 Fase II	Recto n = 12	Dostarlimab	NA y 100%	Sin recurrencia

Tabla 4. Ensayos que evalúan terapia dirigida a KRAS G12C

Ensayo, año y fase	Población	Tratamiento	TRO	SLP
CodeBreak 300 2023 Fase III	> 1 L n = 160	Sotorasib + panitumumab	26.4%	5.6 meses
KRYSTAL-1 2023 Fase I/II	> 1 L n = 63	Adagrasib + cetuximab	46%	6.9 meses
GO42144 2023 Fase I	1 L n = 55	Divarasib	29%	6 meses

mayor (23.5 vs. 20.0 meses; HR: 0.796; p = 0.0093), así como la SLP (9.9 vs. 8.4 meses; HR: 0.696; p = 0.0012) y la tasa de respuesta (57.3 vs. 39.7%) en comparación con quimioterapia con esquema FOLFIRI¹³.

En el estudio PRIME se aleatorizó a pacientes con mCCR y KRAS *wt* a recibir quimioterapia con o sin panitumumab. La SG para mCCR KRAS *wt* fue de 23.9 meses en el brazo con panitumumab versus 19.7 meses sin este fármaco (HR: 0.83; IC 95%: 0.70-0.98) y la SLP fue de 10 versus 8.6 meses (HR: 0.80; IC 95%: 0.67-0.95; p = 0.01)¹⁴.

KRAS G12C

Por mucho tiempo se consideró que las mutaciones en KRAS no podían ser blancos terapéuticos. En la actualidad se han logrado importantes avances que permiten inhibir esta proteína, en específico a los portadores de mutaciones en KRAS G12C (presente en el 3-4% de los pacientes con mCCR)¹⁵, con nuevos agentes: sotorasib, adagrasib y divarasib. En la tabla 4 se resumen los principales resultados de los ensayos clínicos que evalúan la terapia dirigida a KRAS G12C.

HER2

Aproximadamente el 3-5% de los casos de CCR tienen amplificación de HER2¹⁶. Actualmente, la evidencia más sólida del uso de fármacos anti-HER2 se encuentra en el tratamiento de pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento para enfermedad metastásica. En la tabla 5 se resumen los principales resultados de los estudios que evalúan la eficacia de la terapia anti-HER2 en mCCR.

BRAF V600E

Las mutaciones BRAF V600E se consideran de mal pronóstico, con una prevalencia de alrededor del 10% en pacientes con mCCR. Encorafenib, un inhibidor de BRAF, y binimetinib, un inhibidor selectivo de MEK, han sido desarrollados con la finalidad de actuar sobre esta vía de señalización. En el estudio BEACON se aleatorizó a 605 pacientes con mCCR con mutación en BRAF V600E y hasta dos líneas previas de tratamiento a recibir encorafenib, binimetinib y cetuximab (tripleto), encorafenib y cetuximab (doblete) o cetuximab con quimioterapia (grupo control). Se encontró una SG de 9

Tabla 5. Eficacia de la terapia anti-HER2 en mCCR

Ensayo, año y fase	Población	Tratamiento	TRO y RC
MOUNTAINEER 2023 Fase II	> 1 L n = 117	Tucatinib + trastuzumab	38.1 y 2%
HERACLES 2016 Fase II	> 1 L n = 27	Trastuzumab + lapatinib	30 y 4%
MyPathway 2019 Fase IIa	> 1 L n = 57	Pertuzumab + trastuzumab	30 y 2%
DESTINY-CRC02 2023 Fase II	> 1 L n = 122	Trastuzumab deruxtecán	37.8 y 0%

versus 5.4 meses y una tasa de respuesta del 26 versus 2% al comparar los grupos de triplete versus de control¹⁷.

Fusiones en RET y NTRK

El concepto de terapia agnóstica a tejido ha tomado forma en las últimas décadas. Como ejemplo de ello son las terapias dirigidas hacia las fusiones tanto en RET como en NTRK, las cuales promueven una activación constitutiva que conlleva una estimulación oncogénica.

En el estudio canasta *Libretto-001* se asignó a 45 pacientes (10 de ellos con mCCR) con fusión en RET a recibir selpercatinib, un inhibidor selectivo contra RET. La mediana de duración de respuesta fue de 9.4 meses y el 20% de los pacientes tuvieron respuesta parcial. Estas alteraciones son infrecuentes, reportándose en alrededor de 1.2% de los pacientes con mCCR¹⁸.

Respecto a NTRK, existen dos fármacos avalados, larotrectinib y entrectinib, que han demostrado eficacia en diversos estudios en tumores sólidos con fusiones NTRK³. En la tabla 6 se resumen los principales resultados de los ensayos en los que se ha evaluado la efectividad de fármacos en fusiones de NTRK.

CONCLUSIONES

Tanto el reconocimiento de alteraciones moleculares específicas como el desarrollo de terapia molecular dirigida han permitido evolucionar el concepto de la terapia personalizada, que a día de hoy se ha convertido en un estándar de tratamiento, logrando obtener tasas de respuestas cada vez mayores y pudiendo sostenerlas por periodos prolongados, mejorando así la supervivencia de los pacientes con CCR.

Tabla 6. Efectividad de fármacos con actividad en fusiones NTRK

Fármaco	Población	TRO y RC	SLP
Larotrectinib NCT02122913 NCT02637687 NCT02576431	Fusión TRK Tumores sólidos n = 153	79 y 16%	28.3 meses
Entrectinib ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2	Fusión TRK Tumores sólidos n = 54	57 y 7%	11.2 meses

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. (n.d.). Global Cancer Observatory. World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/>
- Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7(1):16.
- Referencia con permiso de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) de Colon Cancer V.1.2024. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024. Todos los derechos reservados. Para consultar la versión más reciente y completa de la directriz, visitar en línea NCCN.org
- Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):207-16.
- Diaz LA, Uram JN, Wang H, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient cancer independent of tumor histology. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):3003.
- Le DT, Diaz LA Jr, Kim TW, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *Eur J Cancer.* 2023;186:185-95.
- Diaz LA Jr, Shiu K-K, Kim T-W, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):659-70.
- Lenz H-J, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):161-70.
- Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/

- mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *JCO*. 2024;42.3_suppl.LBA76.
10. Verschoor YL, van den Berg J, Beets G, et al. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. *JCO*. 2022;40(16_suppl):3511.
 11. Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Ann Oncol*. 2022;33:S1389.
 12. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2363-76.
 13. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.
 14. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1346-55.
 15. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 2023;389:2125-39.
 16. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*. 2018;124(7):1358.
 17. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:1632-43.
 18. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1261-73.

Adenocarcinoma de páncreas y tumores neuroendocrinos

Vanessa Rosas Camargo, Salvador Escorza Calzada y Marco Antonio Jiménez Meza

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS

Introducción

El cáncer de páncreas (adenocarcinoma ductal de páncreas) es un problema de salud mayor. A nivel mundial ocupa el duodécimo lugar en incidencia (510,570 casos nuevos) y el sexto en mortalidad (466,983 muertes). En EE.UU. es la tercera causa de muerte por cáncer, aunque se estima que para el año 2030 será la segunda causa de muerte. En México, en 2022 se estimaron 5,822 casos nuevos y 5,267 muertes, ocupando el duodécimo lugar en incidencia y el séptimo en mortalidad¹.

Se reconoce que el cáncer de páncreas es una enfermedad sistémica y con mal pronóstico. Entre los factores que contribuyen a ello destaca que el 50% de los casos se diagnostican en etapa avanzada o metastásica, alta tasa de recurrencia después de cirugía y falta de estrategias de tamizaje en la población general². No obstante, en los últimos años la tasa de supervivencia relativa a cinco años para todas las etapas ha aumentado: el 8% entre 2006 y 2012, y el 12% entre 2012 y 2018³. Aunque marginal, este aumento sugiere que los avances en la caracterización genómica y tratamiento del cáncer de páncreas contribuyen a mejores desenlaces a largo plazo para un subgrupo de pacientes. Por lo tanto, se requiere un abordaje de precisión y paciente específico en el manejo del cáncer de páncreas.

Alteraciones somáticas en el cáncer de páncreas

Se han identificado mutaciones somáticas recurrentes en la carcinogénesis del cáncer de páncreas; las principales ocurren en el oncogén *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) (90-95% de los casos) y en los genes supresores de tumores *TP53* (70%), *SMAD4* (*mothers against decapentaplegic homolog 4*) (31%) y *CDKN2A* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) (35%)⁴. Más allá de

mutaciones somáticas en estos cuatro genes, otras mutaciones somáticas recurrentes ocurren con una prevalencia menor (Fig. 1).

La mayoría de las mutaciones en *KRAS* ocurren en el codón 12 (80%), principalmente G12D (35%), G12V (20-30%) y G12R (10-20%); otras menos frecuentes son Q61 (~ 5%) y G12C (~ 1%). Las mutaciones en *KRAS* alelo específico están asociadas a supervivencia global (SG) independientemente de la etapa clínica; por ejemplo, en mutaciones en *KRAS*^{G12R} la mediana de SG es de 34 meses, en *KRAS*^{Q61} es de 20 meses y en *KRAS*^{G12D} es de 22 meses⁵.

Durante décadas fue un desafío la terapia anti-RAS, pero en 2013 se descubrió la inhibición alostérica mutación específica *KRAS*^{G12C}⁶. Y desde entonces se han reportado resultados de ensayos clínicos de inhibidores de *KRAS*^{G12C}, sotorasib (AMG510) y adagrasib (MRTX849) en diferentes tumores sólidos; por ejemplo, en cáncer de pulmón avanzado *KRAS*^{G12C}, ambos medicamentos se encuentran aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), mientras que en México sólo sotorasib tiene aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para cáncer de pulmón avanzado *KRAS*^{G12C}.

En cáncer de páncreas avanzado *KRAS*^{G12C} pretratado hay resultados promisorios. Por ejemplo, en el *CodeBreak 100*⁷, un estudio de fase I/II, se incluyeron 38 participantes con cáncer de páncreas avanzado *KRAS*^{G12C} pretratado, de los cuales el 78% habían recibido dos o más líneas de tratamiento, y sotorasib demostró una tasa de respuesta del 21%, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de cuatro meses y una SG de 6.9 meses. En el estudio KRYSTAL-1⁸, un estudio de fase II, adagrasib también demostró actividad clínica en este subgrupo: tasa de respuesta del 33%, mediana de SLP de 5.3 meses y de SG de ocho meses. El beneficio parece marginal; sin embargo, actualmente no hay esquemas terapéuticos estándar para el tratamiento de tercera línea del cáncer de páncreas avanzado.

Por otro lado, el 5-10% de los casos de cáncer de páncreas no tienen mutaciones en *KRAS*. Estos casos *KRAS* no mutado

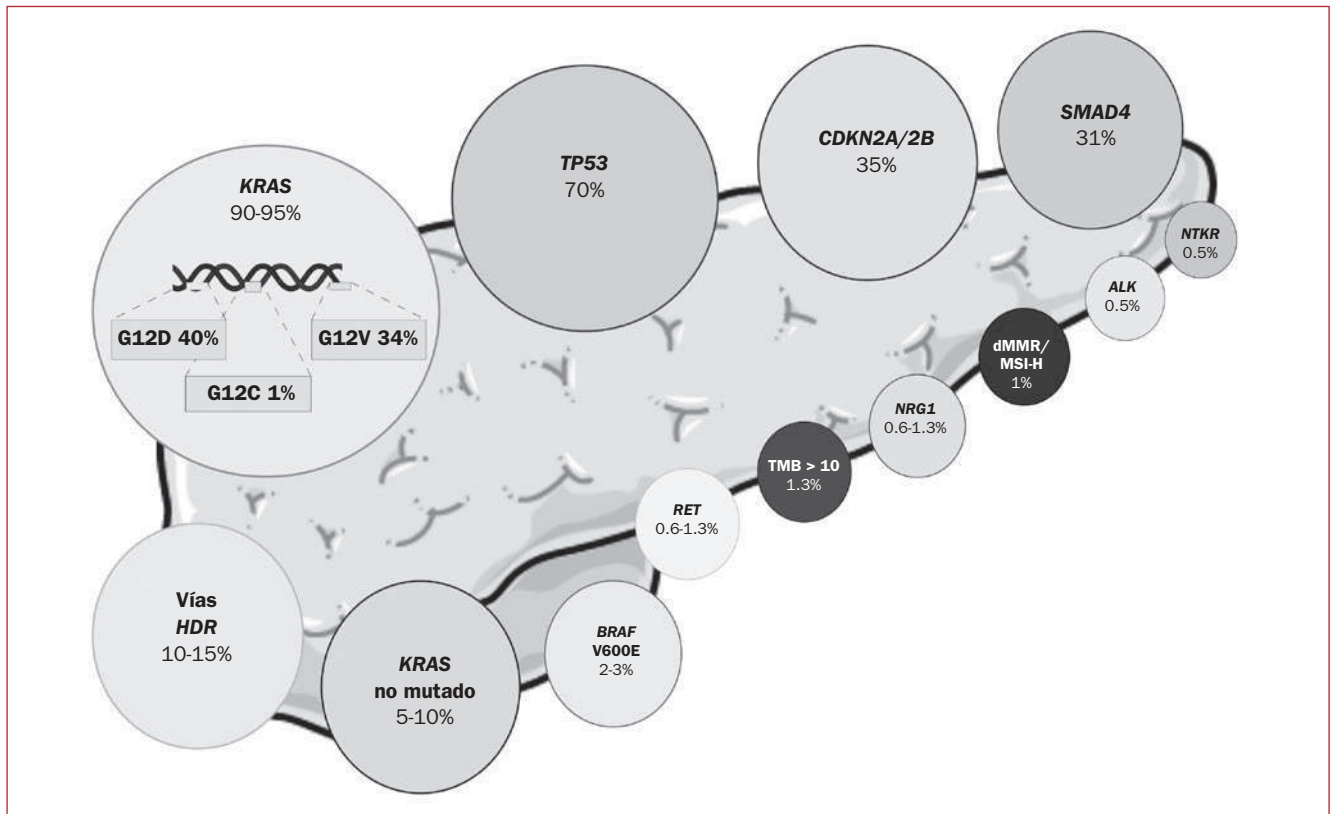


Figura 1. Mutaciones somáticas en cáncer de páncreas.

(wild type wt) están asociados con un mejor pronóstico, con una mediana de SG para todas las etapas de: 38 versus 14 meses, para *KRAS WT* y *KRAS* mutado, respectivamente⁷. Los casos *KRAS wt* están enriquecidos para alteraciones genómicas potencialmente accionables; es decir, alteraciones para las cuales existe evidencia clínica o preclínica sólida de un beneficio predictivo de una terapia específica en cualquier tipo de cáncer.

Philip, et al. reportaron que el gen más frecuentemente mutado en cáncer de páncreas *KRAS wt* es *TP53* (45%), seguido por *BRAF* (13%), y en este subgrupo las mutaciones V600 se encuentran en el 37%. Destacan mutaciones en genes involucrados en la reparación del daño al ADN como *BRCA2* (5.2%), *ATM* (4.7%), *BAP1* (2.9%), *RAD50* (2.3%), *FANCE* (2.1%) y *PALB2* (2.1%); amplificaciones en el número de copias ocurren en el 10%, principalmente en *FGF3*, *ERBB2*, *FGFR3*, *NTRK* y *MET*, y los eventos de fusión más prevalentes ocurren en *BRAF*, *FGFR2*, *ALK* y *RET*. Adicionalmente, el cáncer de páncreas *KRAS wt* es más probable que tenga inestabilidad microsatelital alta (*microsatellite instability-high [MSI-H]*) o deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (*mismatch repair deficient [dMMR]*) (4.7 vs. 0.7%) y carga mutacional tumoral alta (*high tumor mutational burden [TMB-H]*) (4.5 vs. 1%) en comparación con los casos *KRAS*

mutado⁹. La mayoría de estas alteraciones genómicas son potencialmente accionables.

Mediante perfiles de expresión génica se han descrito diferentes subtipos moleculares. Collisson, et al. describieron tres subtipos (clásico, cuasimesenquimal y exocrino); Bailey, et al., cuatro subtipos (inmunogénico, progenitor, ADEX, escamoso), y Moffitt, et al., dos subtipos (clásico y basal). Los subtipos escamoso (Bailey), cuasimesenquimal (Collisson) y basal (Moffitt) se alinean bien en todas las clasificaciones y tienen pobre pronóstico⁹; sin embargo, la relevancia clínica de estos subtipos aún es poco clara. En un esfuerzo por desarrollar estrategias de tratamiento personalizado y mejorar los desenlaces oncológicos, en el estudio COMPASS (*Comprehensive Molecular Characterization of Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma for Better Treatment Selection*) se realizó secuenciación de genoma completo y ARN en tiempo real en pacientes con cáncer de páncreas avanzado antes de empezar quimioterapia de primera línea. En el estudio se demostró que el perfilamiento genómico es factible, que la respuesta a la quimioterapia de primera línea (34% en clásico vs. 8% en basal) y la SG (10.4 meses en clásico vs. 6.3 meses en basal) difieren entre los diferentes subtipos¹⁰.

Pishvaian, et al. publicaron los resultados del programa KYT (*Know Your Tumor*), un registro nacional de EE.UU.

prospectivo en el que se incluyeron pacientes con cáncer de páncreas que fueron referidos a un centro coordinador para realizar estudios moleculares en tejido, y pacientes y médico tratante recibían un reporte de recomendaciones de tratamiento molecularmente adaptado. Fueron referidos 1,856 pacientes, se incluyeron 1,028, el 26% (282) con alteraciones genómicas accionables. Para el análisis de supervivencia se incluyeron 667 pacientes, quienes recibieron al menos una línea de tratamiento en etapa avanzada y seguimiento adecuado. De 189 pacientes con alteraciones genómicas accionables, 46 (24%) recibieron terapia dirigida y 143 (76%) no recibieron terapia dirigida. La mediana de la SG fue significativamente mayor en el grupo de terapia dirigida que en el grupo contrario (2.58 vs. 1.51 años). La mediana de la SG para los pacientes sin alteraciones genómicas accionables fue de 1.32 años, la cual no difiere significativamente del grupo sin terapia dirigida¹¹. El estudio KYT es una prueba de concepto de que el perfilamiento genómico puede mejorar los desenlaces de un subgrupo de pacientes con cáncer de páncreas; sin embargo, ejemplifica también una de las barreras de implementar un abordaje de oncología de precisión: el acceso a terapias dirigidas, ya que menos del 5% de los participantes de este estudio recibieron dicho tratamiento.

Con el advenimiento de las pruebas moleculares y las nuevas terapias dirigidas, la necesidad de obtener tejido de características óptimas para la realización de estas pruebas se ha incrementado y el papel de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) probablemente irá disminuyendo. En un metaanálisis en el que se comparó la certeza diagnóstica de la BAAF y la biopsia con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico, se encontró que la biopsia con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico tiene una certeza diagnóstica superior para el diagnóstico de cáncer de páncreas, con una razón de momios agrupada de 1.87 (IC 95%: 1.33-2.63)¹². Los gastroenterólogos juegan un papel fundamental en el diagnóstico, por lo que es indispensable estandarizar la toma de biopsias no sólo para optimizar el diagnóstico, sino también para realizar estudios de perfilamiento genómico exhaustivo utilizando cantidades limitadas de tejido.

Actualmente, las guías de práctica clínica de la *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN] recomiendan realizar estudios de perfilamiento genómico exhaustivo basado en tejido en todos los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o avanzado que son candidatos a tratamiento oncológico¹³. Uno de los estudios más utilizados es FoundationOne®CDx, que evalúa 324 genes, carga mutacional tumoral e inestabilidad de microsatélites, se encuentra aprobado por la FDA y es posible realizarlo a través de diferentes proveedores en nuestro país. Se prefiere realizar estudios de perfilamiento genómico exhaustivo en tejido,

aunque si éste no es factible, se puede realizar a través del análisis del ADN libre circulante a partir de una muestra de sangre del paciente (biopsia líquida).

En la tabla 1 se presentan las diferentes opciones de tratamiento en cáncer de páncreas localmente avanzado o avanzado con alteraciones genómicas accionables de acuerdo con las guías de práctica clínica de la NCCN. Cabe señalar que estos tratamientos están indicados después de progresión a primera línea y son recomendación 2A o 2B¹³.

Alteraciones germinales en el cáncer de páncreas

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas son esporádicos y el 5-10% están asociados a predisposición hereditaria; los genes más reconocidos son *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PALB2*, *FANCC*, *FANCG* y *ATM*¹³. Cabe destacar que la prevalencia de variantes patogénicas (VP) o probablemente patogénicas en línea germinal varía según la población. Así, en México recientemente hicimos un estudio prospectivo en pacientes con cáncer de páncreas realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el cual la prevalencia de VP en línea germinal fue del 18%; los principales genes involucrados fueron *CDKN2A* (5.6%) y *ATM* (3.7%), y *BRCA1* y *BRCA2* se identificaron en menos del 1%¹⁴.

La identificación de VP en línea germinal es relevante para los pacientes y sus familiares. Por un lado, en los pacientes permite implementar estrategias de tratamiento personalizadas o «tratamientos a la medida»; por ejemplo, los pacientes con cáncer de páncreas avanzado y mutaciones en *BRCA1/BRCA2* que recibieron quimioterapia basada en platinos sin progresión de la enfermedad después de cuatro meses son candidatos a tratamiento de mantenimiento con olaparib¹⁵. Adicionalmente, los pacientes con mutaciones en genes involucrados en la vía de reparación de ADN por recombinación homóloga (por ejemplo, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51*, *FANC*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*) pueden tener mayor sensibilidad a la quimioterapia basada en platinos, traduciéndose en mayor tasa de respuesta y SG¹³.

Por otro lado, en los familiares es posible realizar asesoramiento genético, estudios en cascada que permitan identificar a portadores asintomáticos e implementar estrategias de detección oportuna de cáncer en aquellos individuos de alto riesgo de acuerdo con las recomendaciones internacionales¹³.

Desde el año 2019, las guías de práctica clínica de la NCCN¹³ recomiendan la evaluación universal de VP en línea germinal, independientemente de la historia personal o familiar de cáncer y etapa clínica, utilizando paneles genéticos amplios para los síndromes de cáncer hereditario.

Tabla 1. Opciones de tratamiento en cáncer de páncreas localmente avanzado o avanzado con alteraciones genómicas accionables

Medicamento	Alteración genómica	Comentarios
Entrectinib Larotrectinib	Fusiones <i>NTRK</i>	Aprobados por la FDA y COFEPRIS Disponibles en México
Selpercatinib	Fusiones <i>RET</i>	Aprobado por la FDA
Dafrafenib + trametinib	<i>BRAF</i> V600E	Aprobado por la FDA Disponibles en México
Olaparib	<i>BRCA1/2</i> (germinal)	Aprobado por la FDA y COFEPRIS Mantenimiento Disponible en México
Rucaparib	<i>BRCA1/2</i> (somática), <i>PALB2</i>	No aprobado por la FDA para esta indicación
Pembrolizumab	MSI-H, dMMR o TMB-H	Aprobado por la FDA y COFEPRIS Disponible en México
Dostarlimab-gxly	MSI-H, dMMR	Aprobado por la FDA
Nivolumab + ipilimumab	TMB-H	No aprobado por la FDA para esta indicación Disponible en México
Sotorasib	<i>KRAS</i> ^{G12C}	No aprobado por la FDA para esta indicación Disponible en México
Adagrasib	<i>KRAS</i> ^{G12C}	No aprobado por la FDA para esta indicación

Uno de los paneles comerciales más utilizados es Invitae Multi-Cancer Panel®, que incluye 70 genes y es posible realizar en México a través de diferentes proveedores.

En la figura 2 presentamos el caso clínico de una paciente con cáncer de páncreas localmente avanzado portadora de una VP en línea germinal en *ATM* que, después de recibir quimioterapia basada en platinos y radioterapia, ha tenido una respuesta y supervivencia excepcionales, resaltando la importancia de la determinación universal de VP en línea germinal y las «estrategias terapéuticas a la medida» en el cáncer de páncreas.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Introducción

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PanNET) son tumores poco frecuentes. Se originan de células endocrinas en el páncreas y pueden asociarse con secreción de hormonas peptídicas que suelen derivar en síntomas acorde a su función, comúnmente llamados «funcionales». En los últimos años se ha detectado un incremento en su incidencia. Una evaluación retrospectiva detectó que la tasa de incidencia de tumores neuroendocrinos incrementó 6.4

veces de 1973 (1.09 casos por 100,000 individuos) a 2012 (6.98 casos por 100,00 individuos)¹⁶. Se hipotetiza que este incremento se debe al incremento del uso de técnicas de imagen diagnóstica por otras causas, las cuales han revelado estas neoplasias en sujetos asintomáticos.

Alteraciones germinales en los tumores neuroendocrinos pancreáticos

La mayoría de estos tumores son esporádicos; sin embargo, existe un conjunto de síndromes hereditarios raros que se asocian al desarrollo de PanNET, principalmente neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), enfermedad de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa. Los pacientes con NEM 1 se encuentran en mayor riesgo de desarrollarlos; se estima que el 80-100% se verán afectados por algún tipo de PanNET, ya sea funcional o no funcional. Los PanNET asociados con síndromes hereditarios suelen tener un mejor pronóstico.

Desde el año 2021, las guías de práctica clínica de la NCCN recomiendan la evaluación del riesgo y estudio genético para los pacientes que cumplen algún criterio para síndromes de neoplasias endocrinas hereditarias y hacen una consideración para aquellos pacientes con gastrinomas, PanNET multifocales y PanNET independientemente de la edad¹⁷.

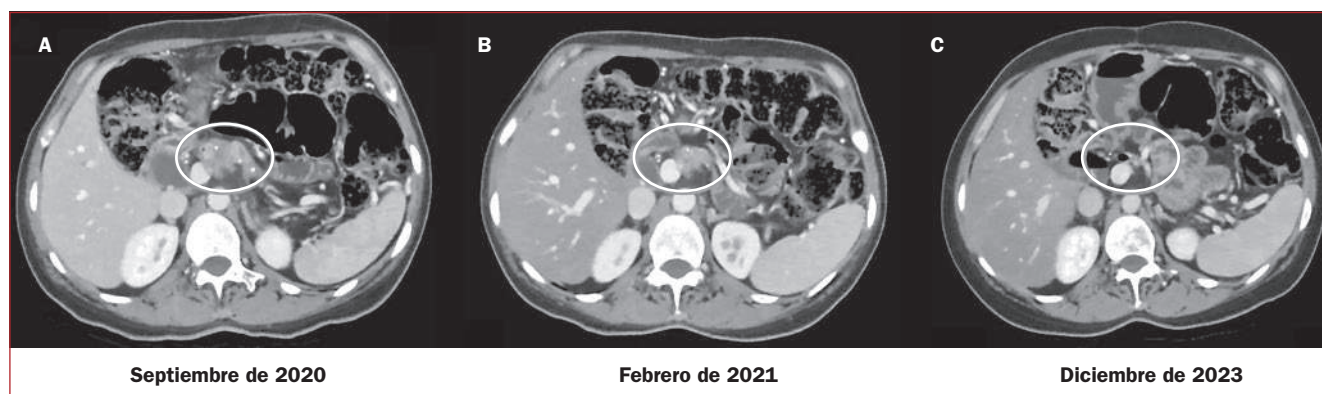


Figura 2. Caso clínico de cáncer de páncreas y VP en línea germinal. Mujer de 46 años con cáncer de páncreas localmente avanzado por involucro del tronco celiaco (A), portadora de variante patógena en línea germinal en gen ATM. Recibió quimioterapia con esquema mFOLFIRINOX (5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecan) durante cuatro meses con enfermedad estable por imagen. Posteriormente recibió quimioterapia y radioterapia concomitantes durante seis semanas con respuesta parcial por imagen (B). Dada la respuesta fue llevada a laparotomía, no fue posible resecar el tumor primario. En la última tomografía (C) mantiene respuesta parcial por imagen sin evidencia de enfermedad a distancia.

Medicina de precisión en los tumores neuroendocrinos pancreáticos

Los PanNET expresan niveles altos de receptores de somatostatina, por lo que pueden ser identificados por análogos de somatostatina radiomarcados, lo cual puede ayudar en el diagnóstico y el tratamiento. Por ejemplo, en un estudio diseñado para determinar de manera prospectiva la utilidad clínica de la tomografía por emisión de positrones con (68)Ga-DOTATATE para detectar tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) que incluyó 131 pacientes, se observó que la imagen por (68)Ga-DOTATATE PET/CT detectó el 95.1% de las lesiones presentes, mientras que las técnicas anatómicas detectaron un 45.3% y el (111)In-pentetreotide SPECT/CT un 30.9% de las lesiones. El abordaje por PET (68)Ga-DOTATATE cambió el 32.8% de los manejos establecidos y encontró lesiones en el 65.2% de los pacientes con síntomas carcinoides pero con evaluación bioquímica negativa, de los cuales el 40% de estos no fueron detectados por otras técnicas¹⁸.

Por otro lado, en el estudio CLARINET se incluyeron pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados, bien o moderadamente diferenciados, no funcionales y expresión de receptores de somatostatina, los cuales se aleatorizaron a recibir el análogo de somatostatina lanreótido o placebo con el objetivo de evaluar la SLP. La tasa de SLP a 24 meses fue del 65.1% en el grupo de lanreótido y del 33% en el grupo de placebo. No se encontraron diferencias en cuanto a la SG¹⁹. Desde entonces, lanreótido es parte fundamental de las opciones terapéuticas de los pacientes con PanNET.

Adicionalmente, la terapia con radionúclidos para receptores de péptidos (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy* [PRRT]) es una forma de tratamiento para los tumores neuroendocrinos que utiliza octreótido (péptido) y un

radionúclido (177Lu). El estudio prospectivo pivotal fue NETTER-1, en el cual los pacientes fueron aleatorizados a recibir 177Lu-DOTATATE o dosis altas de octreótido. El tratamiento con 177Lu-DOTATATE demostró beneficio en la SLP (tasa de SLP a 20 meses: 65.2 vs. 10.8%) y tasa de respuesta (18 vs. 3%). En el seguimiento a largo plazo, el tratamiento con 177Lu-DOTATATE no mejoró significativamente la SG en comparación con las dosis altas de octreótido; no obstante, se observó una diferencia de 11.7 meses en la mediana de SG a favor de tratamiento con 177Lu-DOTATATE, la cual es clínicamente relevante²⁰. Recientemente, en el estudio NETTER-2 se evaluó el uso de 177Lu-DOTATATE como tratamiento de primera línea en pacientes con tumores neuroendocrinos GEP avanzados de grado II-III. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 177Lu-DOTATATE más octreótido o únicamente octreótido. Se encontró que la combinación ofreció una mediana de SLP de 22.9 versus 8.5 meses con el grupo de control. La tasa de respuesta objetiva también fue superior con la combinación, la cual se encontró en el 43 versus 9.3% conferido por el control²¹. Éste es el primer estudio aleatorizado que demuestra el beneficio de la PRRT en primera línea en pacientes con tumores neuroendocrinos GEP. Esta terapia dirigida se encuentra aprobada por la FDA desde 2018 para los pacientes con tumores neuroendocrinos GEP localmente avanzados no resecables o metastásicos, de grado bajo o intermedio, y está disponible en México.

CONCLUSIONES

La medicina de precisión ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas, y su aplicación clínica es hoy día una realidad para un subgrupo de pacientes que pueden tener «tratamientos a la medida».

Sin embargo, existen múltiples barreras para su implementación rutinaria. Es necesario desarrollar, difundir información y herramientas para el personal de salud involucrado en el manejo del cáncer de páncreas que permitan identificar al diagnóstico y en tiempo real a aquellos «respondedores extraordinarios» que tendrán el mayor beneficio de un abordaje basado en oncología de precisión.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. (n.d.). Global Cancer Observatory. World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed
- Sohal DP, Walsh RM, Ramanathan RK, et al. Pancreatic Adenocarcinoma: Treating a Systemic Disease With Systemic Therapy. *J Nat Cancer Inst.* 2014;106(3):dju011.
- Cancer facts & figures 2023. American Cancer Society. (n.d.). Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2023-cancer-facts-figures.html>
- Raphael BJ, Hruban RH, Aguirre AJ, et al. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2017;32(2):185-203.e13.
- Yousef A, Yousef M, Chowdhury S, et al. Impact of KRAS mutations and co-mutations on clinical outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2024;8(1):27.
- Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013;503(7477):548-51.
- Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(1):33-43.
- Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4097-106.
- Philip PA, Azar I, Xiu J, et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022;28(12):2704-14.
- Aung KL, Fischer SE, Denroche RE, et al. Genomics-Driven Precision Medicine for Advanced Pancreatic Cancer: Early Results from the COMPASS Trial. *Clin Cancer Res.* 2018;24(6):1344-54.
- Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):508-18.
- Hassan GM, Laporte L, Paquin SC, et al. Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration versus Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Biopsy for Pancreatic Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):2951.
- Referencia con permiso de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) de Pancreatic Adenocarcinoma V.1.2024. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024. Todos los derechos reservados. Para consultar la versión más reciente y completa de la directriz, visitar en línea NCCN.org
- Rosas Camargo V, Arteaga J, Melchor Ruan J, et al. Prospective prevalence estimation of BRCA1, BRCA2, and other germline mutations associated with hereditary pancreatic cancer (HPC) using a comprehensive gene panel in an unselected cohort of Mexican patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *JCO.* 2023;41:16_suppl.10609.
- Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:317-27.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42.
- Referencia con permiso de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) de Neuroendocrine and Adrenal Tumors V.1.2023. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. Todos los derechos reservados. Para consultar la versión más reciente y completa de la directriz, visitar en línea NCCN.org
- Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):588-96.
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
- Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus highdose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-63.
- Singh S, Halperin DM, Myrehaug S, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE in newly diagnosed patients with advanced grade 2 and grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Primary analysis of the phase 3 randomized NETTER-2 study. *JCO.* 2024;42:3.

CAPÍTULO 22

Carcinoma hepatocelular. Terapias sistémicas en carcinoma hepatocelular

Eric Kauffman Ortega

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado, el 80% representado por el carcinoma hepatocelular (CHC), es el sexto cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte asociada a cáncer de forma global, por debajo del cáncer pulmonar y colorrectal, con más de 900,000 nuevos casos y más de 830,000 muertes reportadas en el año 2020. En 2019, el CHC asociado al virus de la hepatitis B (VHB) representó el 41% de los casos, seguido de virus de la hepatitis C (VHC) en un 28.5%, enfermedad hepática relacionada a alcohol en un 18.4% y enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica en el 6.8%. A pesar de que los desenlaces de pacientes con CHC en etapas avanzadas han mejorado desde el advenimiento de las terapias basadas en inhibidores de punto de control, sólo el 30% de los pacientes tienen una respuesta objetiva y la supervivencia global a tres años se mantiene por debajo del 50%¹. De forma global, se predice un incremento del 55% entre los años 2020 y 2040 del número anual de nuevos casos de cáncer hepático (CHC y colangiocarcinoma), con 1.4 millones de nuevos casos diagnosticados en el año 2040².

Para establecer el pronóstico y las estrategias de tratamiento del CHC la clasificación que más se utiliza es la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), que en su actualización más reciente destaca lo siguiente³:

- La utilidad del puntaje albúmina-bilirrubina (ALBI) en la pronóstico de pacientes con función hepática conservada.
- La propuesta de dos conceptos importantes: migración de estadio terapéutico (el perfil del paciente induce un cambio en la estrategia terapéutica a aquella de estadios más avanzados) y progresión intratable (falla al tratamiento o progresión sin cambio en el estadio, con uso de estrategias terapéuticas de estadios más avanzados).
- Estratificación del estadio BCLC B en tres subgrupos de pacientes de acuerdo a la carga tumoral y función hepática: B1 (candidatos a trasplante hepático si cumplen criterios extendidos), B2 (flujo portal

preservado y carga tumoral definida, candidatos a tratamiento locoregional) y B3 (patrón infiltrativo, difuso, bilobar, candidatos a terapia sistémica).

- Inmunoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con BCLC C.
- Clasificación de la progresión radiológica y su pronóstico.

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

Tratamientos de primera línea: el advenimiento de los inhibidores de punto de control

La proliferación celular tumoral es favorecida por la capacidad de éstas para evadir el sistema inmunológico a través de diversos mecanismos, como lo es la mayor expresión de moléculas de punto de control inmunológico, tales como la molécula de muerte programada 1 (PD-1), su ligando (PD-L1) y la proteína 4 citotóxica asociada a linfocitos T (CTLA-4). Los inhibidores de punto de control tienen la capacidad de revertir dicho fenotipo inmunosupresor al bloquear dichas moléculas. Asimismo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es de suma importancia para la supervivencia y proliferación de las células tumorales, favoreciendo la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Los agentes anti-VEGF modulan y normalizan la vasculatura tumoral, causando hipoxia, mejor disponibilidad de fármacos antitumorales y efecto inmunomodulador que favorece la efectividad de los inhibidores de punto de control⁴. En la actualidad existen cuatro tratamientos de primera línea aprobados para CHC (Tabla 1).

Atezolizumab + bevacizumab

IMbrave150 es un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de atezolizumab (anti-PD-L1, dosis de 1,200 mg IV cada

Tabla 1. Eficacia de las terapias sistémicas de primera línea

	SHARP	REFLECT	<i>IMbrave150</i>	HIMALAYA
Fármaco	Sorafenib	Lenvatinib	A+B	STRIDE
Sobrevida global, meses (IC 95%) HR (IC 95%)	10.7 (9.4-13.3) 0.69 (0.55-0.87) p < 0.001	13.6 (12.1-14.9) 0.92 (0.79-1.06) -	19.2 (17.0-23.7) 0.66 (0.52-0.85) p < 0.001	16.4 (14.2-19.6) 0.78 (0.67-0.92) p = 0.0037
Sobrevida libre de progresión, meses HR (IC 95%)	5.5 (4.1-6.9) 0.58 (0.45-0.74) p < 0.001	7.4 (6.9-8.8) 0.66 (0.57-0.77) p < 0.0001	6.9 (5.7-8.6) 0.65 (0.53-0.81) p < 0.001	3.8 (3.7-5.3) 0.90 (0.77-1.05) -
Respuesta objetiva, % Completa Parcial	2.0 0 2.0	24.1 1.0 23.1	30.0 8.0 22.0	20.1 3.1 17.0
Control de la enfermedad, %	43.0	75.5	74.0	60.1
Tiempo a respuesta, meses (IC 95%)	-	-	-	2.2 (1.8-4.0)

tres semanas) con bevacizumab (anti-VEGF, dosis de 15 mg/kg IV cada tres semanas) en comparación con sorafenib (inhibidor multicitinasa, 400 mg por vía oral cada 12 h) en pacientes con CHC irresecable sin exposición previa a tratamiento sistémico. El desenlace primario compuesto evaluado fue la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, de acuerdo a *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* 1.1. Se incluyeron 501 pacientes (70% etiología viral, 68% hepatitis B), Child-Pugh A (70% A5) con *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1, la mayoría en estadio avanzado (BCLC C, 81%). Durante la evaluación inicial, en agosto de 2019, y tras una mediana de seguimiento de 8.6 meses, el uso de atezolizumab + bevacizumab (A+B) se asoció a un 42% menos de mortalidad (HR: 0.58; IC 95%: 0.42-0.79; p < 0.001) y mayor sobrevida libre de progresión (6.8 vs. 4.3 meses)⁵. Tras una mediana de seguimiento de 15.6 meses, se documentaron hallazgos similares con el uso de A+B, con un 34% menor riesgo de mortalidad (HR: 0.66; IC 95%: 0.52-0.85; p < 0.001) y una sobrevida de 19.2 meses (IC 95%: 17.0-23.7) en el grupo de A+B contra 13.4 meses (IC 95%: 11.4-16.9) en el grupo de sorafenib, y respuesta objetiva del 30% (22% parcial, 8% completa) en el grupo de A+B⁶. Asimismo, la combinación de A+B mostró beneficios en términos de calidad de vida y funcionamiento del paciente⁷. Los principales efectos secundarios graves (grado III-IV) fueron hipertensión, elevación de aminotransferasas y proteinuria; solamente se reportó sangrado variceal en el 2.4% de los pacientes^{5,6}. En relación con la etiología de la cirrosis, de forma inicial en el *IMbrave150* se demostró beneficio en la supervivencia global en todos los subgrupos, excepto en los pacientes con etiología no viral (HR para mortalidad: 1.05; IC 95%: 0.68-1.63);

sin embargo, en un análisis de subgrupos posterior no se demostraron diferencias en la respuesta objetiva, sobrevida global o sobrevida libre de progresión entre las distintas etiologías⁸. En pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B-C), en estudios retrospectivos se ha demostrado un impacto negativo en la supervivencia al compararlo con pacientes Child-Pugh A (mediana de supervivencia de 6.7 vs. 16.8 meses, respectivamente; p = 0.0003), por lo que el impacto de la disfunción hepática afecta al beneficio global del tratamiento⁹. Asimismo, en relación con la selección de pacientes es importante recordar lo siguiente:

- Se realizó endoscopia superior en los seis meses previos para identificar y tratar las várices esofágicas (β-bloqueante no selectivo o ligadura variceal).
- Contraindicaciones para el uso de bevacizumab: uso de anticoagulantes o antiagregantes a dosis terapéuticas, trombocitopenia < 75 × 10⁹/l, descontrol hipertensivo (presión sistólica ≥ 150 mmHg o diastólica ≥ 100 mmHg) o antecedente de crisis hipertensivas, enfermedad cardiovascular significativa (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, aminotransferasas por encima de cinco veces el límite superior normal, insuficiencia renal, con tasa de filtrado glomerular < 50 ml/min, eventos arteriales trombóticos o sangrado en los seis meses previos, proteinuria ≥ 1 g en 24 h).
- Contraindicaciones para atezolizumab, entre otras: antecedente o presencia de enfermedad autoinmune activa, excepto hipotiroidismo primario, diabetes *mellitus* tipo 1 y enfermedades cutáneas localizadas.
- Se incluyeron pacientes con trombosis portal.

Durvalumab + tremelimumab

HIMALAYA es un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que se compararon tres grupos de tratamiento en pacientes con CHC irreseccable sin exposición previa a tratamiento sistémico: durvalumab + tremelimumab (STRIDE) (300 mg de anti-CTLA-4 tremelimumab IV en dosis única + 1,500 mg de anti-PD-L1 durvalumab IV cada cuatro semanas), durvalumab en monoterapia (1,500 mg IV cada cuatro semanas) y sorafenib (400 mg por vía oral cada 12 h). El desenlace primario del estudio fue sobrevida global (STRIDE contra sorafenib). Asimismo, como desenlace secundario se evaluó la no inferioridad en la sobrevida global entre durvalumab en monoterapia y sorafenib. Se incluyeron 1,171 pacientes (59% etiología viral, 52% hepatitis B), Child-Pugh A (72% A5), con ECOG 0-1, la mayoría en estadios avanzados (BCLC C 80%). STRIDE disminuyó el riesgo de muerte en un 22% contra sorafenib (HR: 0.78; IC 95%: 0.67-0.92; $p = 0.0037$) con una sobrevida global a 36 y 48 meses del 30.7 y 25.2%, respectivamente (19.8 y 15.1% en el grupo de sorafenib), y alcanzando una respuesta objetiva del 20.1% (17% parcial, 3.1% completa). Asimismo, durvalumab en monoterapia fue no inferior a sorafenib en la sobrevida global. En el 12.6% de los pacientes se presentaron efectos adversos inmunomediados graves (grado III-IV), siendo los más frecuentes la hepatitis, colitis y afección cutánea. Sólo el 25.8% presentó efectos adversos graves relacionados con el tratamiento (en comparación con el 43% en los pacientes que recibieron A+B). A diferencia del *IMbrave150*, se excluyeron pacientes con trombosis de la vena porta principal (Vp4)^{10,11}. En un metaanálisis reciente de ocho estudios de fase III, en el que se incluye el HIMALAYA, se confirmó el beneficio de la inmunoterapia en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la etiología de la enfermedad hepática¹².

Atezolizumab + bevacizumab o durvalumab + tremelimumab como terapia de primera línea

STRIDE representa una opción más segura al ser un tratamiento libre de anti-VEGF y puede ser administrado en pacientes con contraindicaciones absolutas o relativas al bevacizumab (27% de los pacientes), particularmente en aquellos con comorbilidades cardiovasculares (consideración importante ante la creciente epidemia de síndrome metabólico y enfermedad hepática esteatósica asociado a disfunción metabólica). Asimismo, puede ser una opción en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado o en quienes no se puede realizar una endoscopia superior para escrutinio de várices esofágicas. Considerando los resultados de los estudios de fase III, donde las tasas de respuesta objetiva de A+B y STRIDE fueron del 30 y 20%, respectivamente,

A+B puede representar la terapia de elección en aquellos pacientes con carga tumoral alta (más del 50% de involucro hepático) en quienes una respuesta objetiva puede mejorar los síntomas y preservar la función hepática (Fig. 1)¹³. Asimismo, los inhibidores de punto de control en monoterapia (durvalumab y tislelizumab) han demostrado no inferioridad contra sorafenib en estudios de fase III. Aquellos pacientes con contraindicación para recibir inmunoterapia (coinfección por VHB-VHC, infección por VIH, trasplantedos de órgano sólido, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad autoinmune previa) deben recibir sorafenib o lenvatinib como terapia de primera línea.

Inhibidores multikinasa

Sorafenib

Sorafenib, un inhibidor multikinasa de los receptores 1-3 de VEGF y del receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas, fue el primer fármaco aprobado en pacientes con CHC irreseccable, en base a los resultados de SHARP, un estudio multicéntrico de fase III, doble ciego y controlado con placebo en el que se comparó sorafenib (400 mg por vía oral cada 12 h) contra placebo en pacientes con CHC avanzado ($n = 602$, 46% etiología viral, 26% por alcohol), donde se observó una mediana de sobrevida mayor comparado con placebo (10.7 vs. 7.9 meses; HR: 0.69; IC 95%: 0.55-0.87; $p < 0.001$), con respuesta objetiva del 2%¹⁴. Dichos hallazgos fueron confirmados en un estudio realizado en la región Asia-Pacífico¹⁵. En un metaanálisis de datos individuales se demostró el impacto de la etiología (infección por VHC) y su asociación con mejores desenlaces. Los efectos secundarios más frecuentes asociados al sorafenib fueron diarrea, fatiga y síndrome de mano-pie. En diferentes estudios se ha sugerido que el desarrollo de toxicidad asociado al tratamiento se traduce en mejor sobrevida. Aquellos pacientes que desarrollan síndrome de mano-pie durante el tratamiento han demostrado mejor respuesta y mayor tiempo a la progresión, particularmente en aquellos con efectos secundarios graves. En un registro observacional prospectivo en el que se evaluó la seguridad de sorafenib ($n = 3,202$, 61% Child-Pugh A, 21% Child-Pugh B), no se observaron diferencias en el tipo e incidencia de efectos secundarios; sin embargo, sí diferencias notorias en la sobrevida global entre ambos grupos (13.6 vs. 5.2 meses, respectivamente)¹⁶.

Lenvatinib

Lenvatinib, un inhibidor de los receptores 1-3 de VEGF, receptores 1-4 del factor de crecimiento fibroblástico, receptor α del PDGF, RET y KIT, demostró ser no inferior a sorafenib

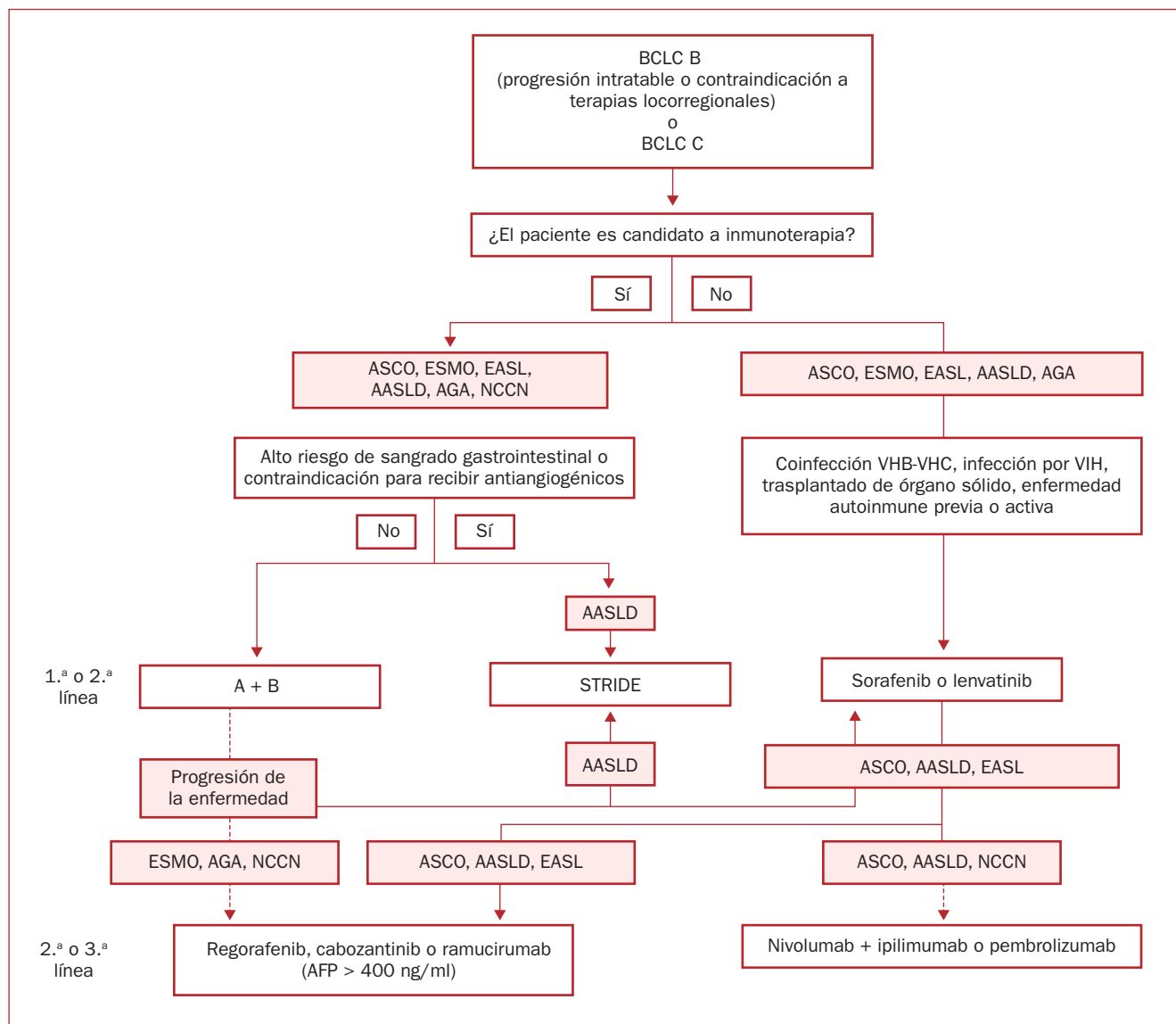


Figura 1. Posicionamiento de terapias de primera y segunda línea en CHC.

en el estudio REFLECT. A pesar de una supervivencia global similar entre ambos grupos (13.6 meses con lenvatinib y 12.3 meses con sorafenib), lenvatinib se asoció a una mejoría significativa de todos los desenlaces secundarios, incluyendo respuesta objetiva (24.1 vs. 9.2%) y supervivencia libre de progresión (7.4 vs. 3.7 meses), y la respuesta objetiva (41 vs. 12%) fue mayor con lenvatinib. A diferencia del estudio SHARP, en el REFLECT se excluyeron pacientes con ECOG 2 y carga tumoral alta, definido como involucro de más del 50% del parénquima hepático e invasión portal/biliar¹⁷. Los principales efectos secundarios graves más frecuentes fueron hipertensión y proteinuria. Hasta el momento no existen estudios prospectivos que sustenten el uso de lenvatinib en pacientes con función hepática alterada (Child-Pugh B-C).

Tratamientos de segunda línea

En aquellos pacientes previamente tratados con A+B, según la recomendación de los expertos se sugiere el uso de inhibidores multikinasa, siendo sorafenib y lenvatinib las opciones preferidas. Aquellos pacientes que recibieron sorafenib o lenvatinib como primera línea de tratamiento pueden recibir tratamiento con terapias de segunda línea establecidas (regorafenib, cabozantinib o ramucirumab) (Fig. 1).

CONCLUSIONES

La terapia sistémica con inhibidores de punto de control ha revolucionado el panorama terapéutico, particularmente

en aquellos pacientes bien seleccionados en estadios avanzados, con intención de expandir su uso en estadios más tempranos. Aproximadamente el 50-60% de los pacientes con CHC son tratados con terapias sistémicas; sin embargo, la falta de defectos moleculares prevalentes como blancos terapéuticos ha prevenido la implementación de la medicina de precisión en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20:864-84.
2. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77:1598-606.
3. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681-93.
4. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:151-72.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-905.
6. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76:862-73.
7. Galle PR, Finn RS, Qin S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:991-1001.
8. Espinoza M, Muquith M, Lim M, et al. Disease etiology and outcomes after atezolizumab plus bevacizumab in hepatocellular carcinoma: Post-hoc analysis of IMbrave150. *Gastroenterology.* 2023;65:286-8.
9. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology.* 2022;76:1000-12.
10. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1:EVIDoa2100070.
11. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab, plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* Online ahead of print.
12. Meyer T, Galani S, Lopes A, et al. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: An updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. *J Hepatol.* 2023;79:e73-6.
13. Zanusso V, Rimassa L, Braconi C. The rapidly evolving landscape of HCC: Selecting the optimal systemic therapy. *Hepatology.* 2023. Online ahead of print.
14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
15. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.
16. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65:1140-7.
17. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163-73.

Medicina de precisión: oportunidades y retos en nuestro entorno.

Medicina de precisión en países en desarrollo

Carlos A. Aguilar Salinas y Rita Angélica Gómez Díaz

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas son condiciones heterogéneas¹. Bajo el mismo término se incluyen entidades nosológicas que comparten manifestaciones clínicas pero que tienen diferencias significativas en su fisiopatología o en los factores causales. Un ejemplo es la diabetes tipo 2, un síndrome que incluye condiciones que comparten el mismo cuadro clínico (hiperglucemia) pero cuyas causas subyacentes varían, desde el envejecimiento, la obesidad, la deficiencia grave de secreción de insulina o una resistencia marcada o grave de los tejidos periféricos a la acción de la hormona. Ello explica la variabilidad de su severidad, de la edad al diagnóstico, de la respuesta al tratamiento y de la incidencia de sus complicaciones crónicas. El mejor ejemplo es comparar el cuadro clínico de la diabetes que inicia antes de los 40 años contra la que inicia después de los 70. Mientras que en el primer escenario el riesgo de discapacidad temprana, mortalidad prematura y existencia de complicaciones microvasculares es muy alto, en el segundo es poco probable que la diabetes cause discapacidad o altere la expectativa de vida.

Pese a la diversidad del perfil del paciente con enfermedades crónicas, se prescribe el mismo tratamiento para la mayoría de los casos. En los tiempos actuales, las guías terapéuticas se basan en los resultados de los estudios clínicos controlados. Se extrapolan los resultados obtenidos de poblaciones seleccionadas a los casos que tratamos a diario, aun cuando no cumplan con los criterios de inclusión del estudio clínico. La misma limitante se aplica para los modelos predictivos (p. ej., las herramientas cardiovasculares) o los criterios diagnósticos de algunas condiciones que pueden ser influidas por la etnicidad (p. ej., el índice de masa corporal). La extrapolación de lo global a lo individual tiene limitaciones aún mayores en las poblaciones que no están representadas en las fuentes usadas como evidencia. Las minorías étnicas de los países de mayor desarrollo (como los asiáticos, los africanos, las

mestizos latinoamericanos o las comunidades indígenas) no participaban en los estudios a menos que las instancias regulatorias lo exigieran para lograr la representatividad adecuada de la muestra². Lo mismo ha sucedido en las grandes muestras recolectadas en los consorcios genéticos y los biobancos.

Hace 20 años cobraron popularidad dos conceptos: la medicina personalizada y la medicina de precisión³. La medicina de precisión es una estrategia que parte de la población general a sujetos en particular, agrupados en perfiles, tan homogéneos como sea posible⁴. En cambio, en la medicina personalizada el mismo paciente es la principal fuente de información según datos clínicos, dispositivos portátiles y de cuestionarios. La información sirve para ajustar el tratamiento o elegir terapias complementarias para mejorar la efectividad. Ambas estrategias deben apegarse a la mejor evidencia posible, al igual que las guías de práctica clínica. Para integrar estas dos visiones, la revista *The Lancet* convocó a un grupo de trabajo, el cual propuso el modelo EPPOS (*Evidence, Precision, Personalized, Objective, Subjective medicine*)⁵. EPPOS se construye sobre métodos basados en evidencia adaptados para la medicina de precisión. Busca mejorar las predicciones al estratificar una cohorte en subgrupos de características similares o usando las características de los participantes para modelar los resultados del tratamiento. EPPOS puede aplicarse en la prevención (al identificar a las personas que tienen mayor riesgo de tener algún desenlace), en la elección del tratamiento, en el ajuste de los medicamentos o en la vigilancia terapéutica de cada una de las intervenciones que realizamos. Podemos hacer el enfoque ya sea con datos genómicos o metabólicos para elegir cuál es el mejor tratamiento, y al mismo tiempo podemos usar los datos derivados del monitoreo continuo de glucosa para elegir cuál es el mejor tipo de insulina o cómo distribuir la dosis. La aplicación del modelo EPPOS en las enfermedades metabólicas fue motivo de una serie de cuatro artículos publicados en *The Lancet Diabetes and Endocrinology*.

LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO

En uno de los manuscritos de la serie de *The Lancet*⁶, se hace una reflexión sobre el valor de la medicina de precisión y la medicina personalizada en los países en desarrollo. Los autores provienen de Asia, América Latina y África. El manuscrito concluye que, pese a las limitaciones de información y recursos, los países en desarrollo deben considerar la medicina personalizada y de precisión como un objetivo prioritario. Esta recomendación se sustenta en la carga de enfermedad que enfrentan nuestros países originada por las enfermedades metabólicas. A diferencia de lo que ocurre en países desarrollados, se mantiene en crecimiento la incidencia de la diabetes y enfermedades relacionadas con la obesidad. El mayor número de casos se concentra en dichas regiones. La medicina personalizada/de precisión ofrece la promesa de reducir los costos al optimizar la estrategia de detección e incrementar la efectividad y seguridad del tratamiento, al identificar los casos con el mejor perfil. Para hacer realidad los beneficios, se requieren fuentes de evidencia tan sólidas como las existentes en el hemisferio norte. Los tamaños de muestra pueden ser optimizados al limitarse al subgrupo de la población en que se desea aplicar la evidencia; sin embargo, su estrategia de muestreo debe garantizar la representatividad de la población. El manuscrito propone priorizar los estudios a desarrollar (Tabla 1):

- Al menos una encuesta de base poblacional que represente a la población objetivo: México cuenta con las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANut), las cuales cubren las tendencias epidemiológicas desde 1990 hasta la fecha. Con capacidad para medir la prevalencia de las enfermedades y factores de riesgo que tienen una prevalencia mayor del 6%, la ENSANut es una fuente invaluable de información en que se basa la toma de políticas públicas y el impacto de los servicios médicos⁷. Nuestro país es de los pocos que comparte la información a la comunidad, al depositar los resultados de los cuestionarios y de la mayoría de los resultados bioquímicos en la encuestoteca, alojada en el portal del Instituto Nacional de Salud Pública. Por lo anterior, nuestro país tiene el primer requisito cumplido para el desarrollo de la medicina de precisión. Pese a lo anterior, es deseable tener encuestas regionales o enfocadas en grupos especiales de la población (primeros 1,000 días de vida, migrantes, grupos étnicos de interés especial).
- Cohortes con seguimiento a largo plazo: los modelos predictivos se diseñan basados en datos de la población en que se aplicarán. La mayoría de las herramientas predictivas provienen de poblaciones

Tabla 1. Fuentes de información y estrategias requeridas para implementar un programa de medicina de precisión en países en desarrollo

- Encuesta representativa de la población blanco
- Fuentes confiables donde se registren los datos clínicos (expediente electrónico, cohortes con seguimiento)
- Obtención, almacenamiento y procesamiento de materiales biológicos (biobancos y registros)
- Infraestructura para el procesamiento de datos: servidores y portales en que se almacena y distribuye la información con el control de calidad requerido
- Comunicación de los datos: estrategia de difusión de la infraestructura, resultados adaptados al tipo de audiencia
- Transferencia de la información al sistema de salud: las intervenciones deben ser calibradas, validadas y supervisadas. Su impacto en el sistema de salud debe ser medible
<i>Adaptado de Misra, et al.⁶</i>

distintas a la nuestra, y por ello no toman en cuenta sus peculiaridades. Por ejemplo, las enfermedades metabólicas se expresan en mestizos mexicanos a una edad temprana y con un menor índice de masa corporal. La mayoría de las escalas de predicción cardiovascular tienen una exactitud baja en nuestra población. Por otra parte, existen variantes genéticas que son población específica, lo que cambia la capacidad predictiva o diagnóstica de los *scores* de riesgo poligénico. México tiene pocos estudios de cohorte con seguimiento a largo plazo. La complejidad y costo de los estudios limitan su factibilidad. Es difícil que un centro de investigación único pueda tener la organización y el número de participantes suficientes para crear la evidencia con la calidad requerida. La mayoría de las cohortes usadas en la medicina de precisión fueron financiadas por los gobiernos y su información fue compartida a la comunidad científica. Las agencias que sustentan la ciencia en los países en desarrollo deben priorizar la creación de cohortes que sirvan para resolver los problemas nacionales de mayor impacto. Otra alternativa es fortalecer los expedientes electrónicos de los hospitales públicos y privados, cuya información pueda ser anonimizada e incorporada en cohortes vivientes. De la mano, se debe fortalecer la calidad y la accesibilidad de los registros de los certificados de defunción para usarlos con fines científicos. México tiene una enorme área de oportunidad al respecto.

- Biobancos: algunas de las ciencias ómicas en que se basa la medicina de precisión requieren el acceso a

materiales biológicos que permita contar con nuevos biomarcadores que aumenten la precisión de los algoritmos diagnósticos y terapéuticos. Los biobancos permiten contar con fuentes de información de fácil acceso que ahorran gastos en nuevos muestreos. En México no existe una legislación específica para la creación y operación de un biobanco⁸. No existen fuentes de financiamiento que favorezcan su creación y mantenimiento. Es otra área de oportunidad para México.

- Programas de infraestructura para crear, mantener y analizar las bases de datos: múltiples instituciones cuentan con investigadores experimentados en el tema. Los grandes centros académicos cuentan con la infraestructura para el desarrollo de la medicina de precisión; sin embargo, no cuentan con las fuentes de información requeridas. La cultura del trabajo multidisciplinario debe extenderse a todos los que deben participar en el proceso de creación de la evidencia.

A continuación, se describen ejemplos que muestran la viabilidad del proceso en nuestro país. Un ejemplo es la generación del biobanco de enfermedades metabólicas, que conglomeró a más de 10,000 personas estudiadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, donde contamos con datos genéticos, metabólicos, antropométricos derivados de un expediente clínico electrónico y que recibió el reconocimiento del Gobierno de México como el primer biobanco a nivel nacional.

Un segundo ejemplo es la identificación de los subfenotipos en la diabetes tipo 2 descritos inicialmente por Emma Ahlquist. Haciendo uso de una gran base de datos, identificó que existían cinco subtipos de diabetes que tenían cursos y pronósticos distintos. Clasificó la diabetes tipo 2 en cinco subgrupos: diabetes con autoinmunidad, deficiencia grave en la secreción de insulina, resistencia grave a la acción de la hormona, diabetes relacionada con la obesidad y diabetes relacionada con el envejecimiento. Los subfenotipos han sido replicados por múltiples grupos. El grupo con mayor resistencia a la insulina tiene mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales. Una de las críticas a este abordaje es que no es un diagnóstico definitivo; muchos de los pacientes que inicialmente fueron diagnosticados como con una deficiencia severa a la secreción de insulina cambian de fenotipo cuando mejora el control metabólico. Los fenotipos tienen transiciones en el tiempo. Este abordaje propuesto por Ahlquist implica la medición de anticuerpos anti-GAD y del péptido C, mediciones de alto costo inviables para economías emergentes. Nuestro grupo desarrolló un método que fuera equivalente y que no necesitara de la medición del péptido C. Utilizó redes neuronales y se generaron cuatro modelos, en los cuales se midió la acción de la

insulina con el indicador METS-IR y el contenido de grasa intraabdominal con el indicador METS-VF. Se probó que el método tiene una correlación alta a lo que se obtiene con el modelo de Ahlquist. Se preparó una calculadora del fenotipo, la cual es de acceso libre en la página del INCMNSZ. Se aplicó la metodología en la ENSANut 2016 a una cohorte que seguimos durante tres años para ver los factores asociados a la incidencia de diabetes y a los pacientes tratados en el Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del INCMNSZ⁹. En la ENSANut, el subfenotipo de deficiencia en la acción de insulina fue el más común, pero esto no se debía a la presencia de anticuerpos o a mutaciones que disminuyeran la secreción de insulina, sino al descontrol metabólico. En la cohorte CAIPaDi, los pacientes que tenían el fenotipo de deficiencia en secreción de insulina, al recibir tratamiento migraban al fenotipo relacionado con la obesidad. Además, se aplicó esta metodología en las encuestas de salud de EE.UU.: los fenotipos relacionados con la obesidad y la deficiencia severa en la secreción de insulina eran mucho más frecuentes en los mexicanos que en los caucásicos. Dado que las variables clínicas no necesariamente son exclusivas de la atención de las personas con diabetes, también lo podíamos aplicar a las personas en riesgo de tener diabetes. Gracias a la creación de una cohorte de 6,144 adultos que seguimos por tres años, observamos que las personas con el fenotipo de resistencia grave a la insulina son las que tenían mayor probabilidad de tener diabetes incidente. La aplicación de la medicina de precisión (usando datos locales) permite identificar la población en que debemos priorizar las intervenciones para la prevención de la enfermedad. Se debe trabajar en la estandarización de las metodologías y en los algoritmos diagnósticos para poderlo trasladar en la práctica clínica.

LA MEDICINA PERSONALIZADA EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO

La medicina personalizada usa información obtenida del paciente para elegir la mejor opción diagnóstica o terapéutica. Su implementación es de menor costo que la medicina de precisión; sin embargo, requiere, por igual, la validación de la estrategia y su comparación contra el estándar de tratamiento vigente. La aplicación de la medicina personalizada debe disminuir tiempo, costos o riesgos relacionados con el diagnóstico o tratamiento. Los usuarios deben ser capacitados para su aplicación.

Un ejemplo de la aplicación de la medicina personalizada en México es el CAIPaDi del INCMNSZ¹⁰. Con casi 10 años en funcionamiento, su trabajo resulta en ahorros y éxito terapéutico en un alto porcentaje de los usuarios (pacientes con diabetes tipo 2 con menos de cinco años de evolución). La

estrategia del CAIPaDi integra todas las evaluaciones requeridas por los estándares vigentes de tratamiento en una visita, lo que ahorra tiempo al paciente y a la institución. Se usa un expediente electrónico que identifica mediante algoritmos las áreas del tratamiento que requieren ser abordadas en forma prioritaria (como las barreras para lograr la adherencia o marcadores de mal pronóstico). El impacto de las intervenciones se potencia al integrar el manejo en una consulta al término de cada visita. Los procedimientos se estandarizaron para lograr la reproducibilidad de los resultados.

Otro ejemplo es la incorporación de algoritmos en el expediente electrónico. El INCMNSZ cuenta con el sistema INVESTIGA, el cual nos permite identificar condiciones médicas asintomáticas (como la hipercolesterolemia familiar, hipotiroidismo, presencia de Lpa elevada) con fines diagnósticos o terapéuticos. El algoritmo utiliza los resultados de laboratorio y palabras clave identificadas en las notas del expediente para identificar la enfermedad y el paciente de interés. El sistema manda alertas al expediente electrónico y al investigador sobre la posible existencia de un paciente con alta probabilidad de tener la condición de interés. En el futuro, el uso de algoritmos será práctica clínica cotidiana, ya que reducirá costos y evitará retrasos.

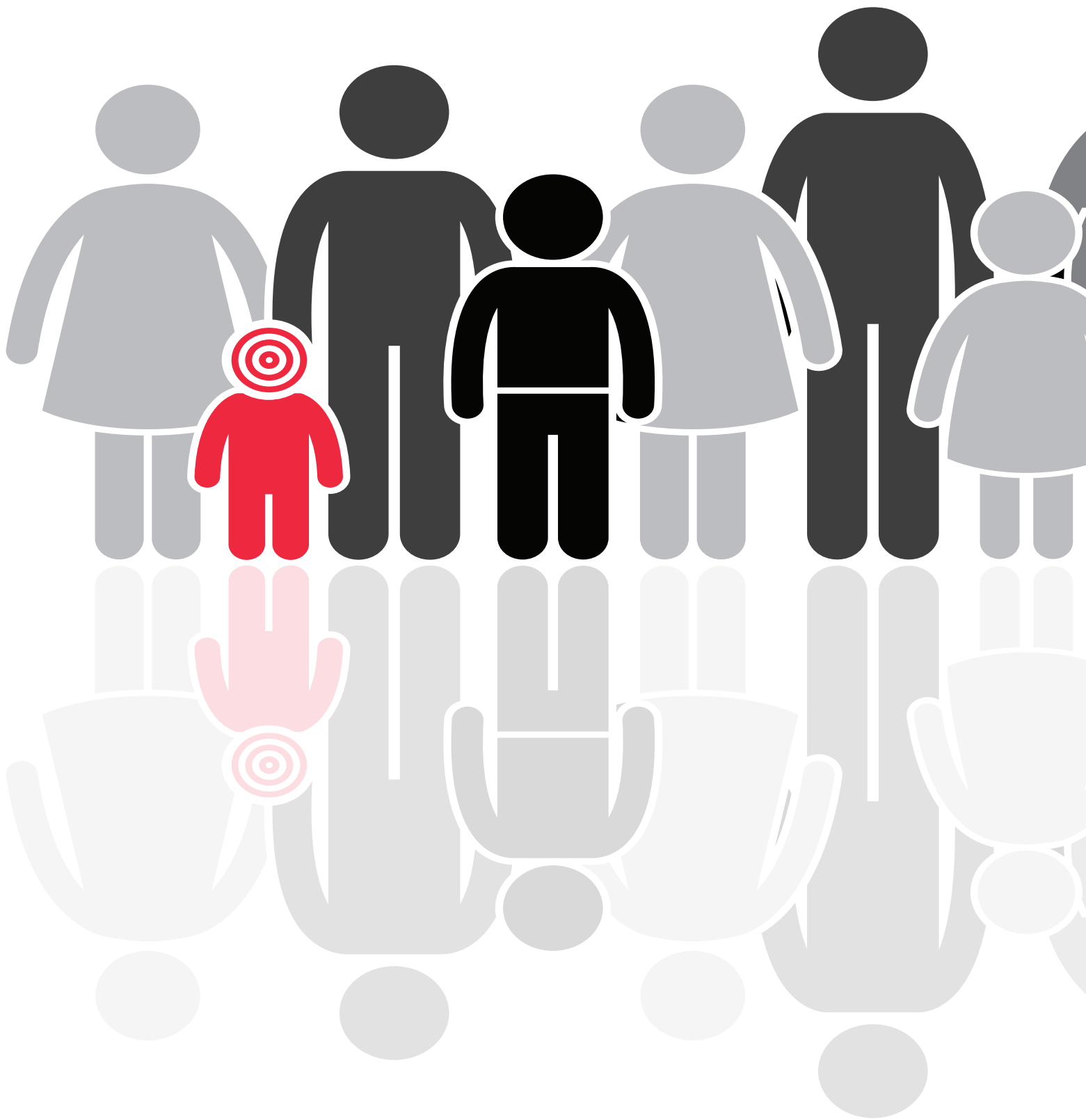
Otros ejemplos son el uso de los *scores* poligénicos de riesgo y la adaptación del tratamiento usando la información generada por sensores, aplicaciones telefónicas. En los países desarrollados el uso de dichas herramienta es el estándar de manejo en los países desarrollados en muchas enfermedades metabólicas; sin embargo, los *scores* poligénicos deben ser calibrados para cada población, tomando en cuenta la existencia de asociaciones genéticas específicas para la población. Tal es el caso de un haplotipo en el transportador SLC16A11 asociado con la diabetes tipo 2 en mestizos mexicanos; esta asociación no se observa en caucásicos o en la raza negra.

CONCLUSIONES

Las enfermedades metabólicas son una amenaza para la salud mundial. La medicina de precisión es una alternativa para reducir la carga que causan al paciente y al sistema de salud. Debemos fomentar la transferencia de los avances alcanzados en mejores procedimientos en la práctica clínica. La medicina de precisión requiere la participación de todo el sistema de salud. Es un ejemplo de cómo trabajando en equipo se pueden mejorar la prevención y el tratamiento de los grandes problemas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sulc J, Winkler TW, Heid IM, et al. Heterogeneity in Obesity: Genetic Basis and Metabolic Consequences. *Curr Diab Rep.* 2020;20(1):1-9.
2. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, et al. Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature.* 2023;622(7984):775-83.
3. Wang X. New strategies of clinical precision medicine. *Clin Transl Med.* 2022;12(2):e135.
4. Abul-Husn NS, Kenny EE. Personalized Medicine and the Power of Electronic Health Records. *Cell.* 2019;177(1):58-69.
5. Franks PW, Cefalu WT, Dennis J, et al. Precision medicine for cardiometabolic disease: a framework for clinical translation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):822-35.
6. Misra S, Aguilar-Salinas CA, Chikowore T, et al. The case for precision medicine in the prevention, diagnosis, and treatment of cardiometabolic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):836-47.
7. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, et al. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006-2018. *Salud Publica Mex.* 2021;63(6, Nov-Dic):713-24.
8. Rivera-Alcántara JA, Esparza-Hurtado N, Galán-Ramírez GA, et al. A systematic review of biobanks in Latin America: Strengths and limitations for biomedical research. *Int J Biol Markers.* 2024;39(2):91-106.
9. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001550.
10. Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, Bello-Chavolla OY, et al. Long-term effectiveness of a type 2 diabetes comprehensive care program. The CAIPaDi model. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:128-37.v



Adium