

Desafíos en Gastroenterología Moderna

**Joseph Alexander Veloz Rodríguez
Thalia Isabel Crespo González
Esteban Sebastian Vaca Auz
Consuelo Isamar Gaibor Barahona
María Antonieta Acosta Ayovi**

Desafíos en Gastroenterología Moderna

Consejo Editorial

María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia

Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla

César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena

Revisores

Daniela Alejandra Burgos Donoso, Hospital General del Sur de Quito
- IESS

María José Toro Paca, Hospital General del Sur de Quito-IESS

Declaración de conflicto de intereses de los autores

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses financieros, personales, académicos o profesionales que puedan haber influido de manera inapropiada en la elaboración, análisis o publicación de este trabajo. Asimismo, confirman que el contenido presentado ha sido desarrollado con criterios de objetividad, transparencia e integridad científica.

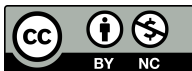
Las políticas editoriales de VELSERIS— autoría, conflictos de interés, manejo de correcciones y retractaciones, revisión por pares y conducta editorial — se rigen por las Core Practices publicadas por el Committee on Publication Ethics (COPE), disponibles en publicationethics.org/core-practices.

Publicado por VELSERIS, Manta, Ecuador

ISBN:978-9907-801-53-8 Cámara ecuatoriana del libro

<http://doi.org/10.56470/978-9907-801-53-8>

Esta obra se distribuye bajo licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



Índice de Autores

Joseph Alexander Veloz Rodríguez

Médico General UCSG

Médico General,

Director Médico Centro Médico Hermano Gregorio

Thalia Isabel Crespo González

Médica Universidad de Cuenca

Esteban Sebastian Vaca Auz

Médico General Universidad Técnica del Norte

Médico General Ministerio de Salud Pública

Consuelo Isamar Gaibor Barahona

Médico Universidad de Guayaquil

Médico General Centro Médico Medilink

María Antonieta Acosta Ayovi

Médico General ESPOCH

Médico General Consulta Privada

Índice

Microbiota intestinal y trasplante de microbiota fecal	6
Joseph Alexander Veloz Rodríguez	6
Terapias biológicas y moléculas pequeñas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	35
Thalia Isabel Crespo González	35
Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD)	57
Esteban Sebastian Vaca Auz	57
Pancreatitis Aguda Grave y Necrotizante	76
Consuelo Isamar Gaibor Barahona	76
Hemorragia Digestiva Alta y Baja: Abordaje Clínico, Endoscópico y Terapéutico de la Etiología Variceal y No Variceal	95
María Antonieta Acosta Ayovi	95

Microbiota intestinal y trasplante de microbiota fecal

Joseph Alexander Vélez Rodríguez

Introducción y relevancia clínica actual

En la última década, la especialidad de gastroenterología ha experimentado un cambio de paradigma conceptual y fisiológico fundamental. La medicina contemporánea ha dejado de concebir al tracto gastrointestinal humano de manera reduccionista, como un simple tubo destinado a la digestión de macro y micronutrientes, la absorción de agua y la excreción de desechos. Hoy en día, el intestino es reconocido como un ecosistema inmensamente complejo y dinámico, habitado por billones de microorganismos que conviven en una relación simbiótica con el huésped. Este vasto conjunto de bacterias, arqueas, virus, hongos y protozoos, junto con sus genomas y productos metabólicos, constituye lo que denominamos el microbioma intestinal humano. Clásicamente, la medicina y la microbiología consideraban a los microorganismos de forma casi exclusiva bajo el prisma de la patogenicidad y las enfermedades infecciosas; sin embargo, la evidencia actual ha establecido de manera irrefutable que la microbiota residente actúa, a todos los efectos prácticos, como un "órgano oculto" o adquirido, indispensable para el mantenimiento de la homeostasis metabólica, inmunológica, endocrina y neurológica del ser humano.

Para dimensionar la magnitud de este ecosistema, se estima que el tracto gastrointestinal alberga aproximadamente 3.8×10^{13} bacterias, una cifra que es al menos equivalente, y posiblemente superior, al número total de células somáticas y germinales que componen el cuerpo humano. Además, la carga genética colectiva de estos microorganismos supera al genoma humano en una proporción asombrosa de 100 a 1. Esta inmensa diversidad genética dota al huésped de un arsenal enzimático y de vías metabólicas de las que

carece constitutivamente, permitiendo, por ejemplo, la fermentación de carbohidratos complejos que de otro modo serían indigeribles. La composición de esta comunidad no es estática; es altamente dinámica y está profundamente moldeada por factores genéticos del huésped, el tipo de parto (vaginal frente a cesárea), la lactancia, el entorno geográfico, la dieta a lo largo de la vida y, de manera muy crítica, la exposición a intervenciones farmacológicas, especialmente los antibióticos de amplio espectro.

El estado de equilibrio funcional, diversidad y riqueza entre el huésped y su microbiota se denomina eubiosis. Por el contrario, la alteración cualitativa o cuantitativa de esta comunidad ecológica se conoce como disbiosis. Esta última se caracteriza típicamente por una tríada: la pérdida de diversidad microbiana global, la disminución drástica de taxones beneficiosos (simbiontes) y la proliferación descontrolada de microorganismos potencialmente dañinos (patobiontes). La disbiosis intestinal ha dejado de ser una mera observación correlacional para convertirse en un factor fisiopatológico causal implicado en un espectro cada vez mayor de patologías. En el ámbito de la gastroenterología, la disbiosis es el motor de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*, juega un papel central en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y modula la hipersensibilidad visceral en el síndrome de intestino irritable. A nivel extraintestinal, la disfunción del eje intestino-hígado es determinante en la progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la cirrosis descompensada, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la depresión mayor y el trastorno del espectro autista.

En este complejo escenario biológico, la modulación terapéutica y dirigida de la microbiota intestinal ha emergido como una de las fronteras más prometedoras de la medicina traslacional moderna. El Trasplante de Microbiota Fecal, definido clínicamente como la infusión de una preparación fecal líquida o liofilizada proveniente de un donante sano rigurosamente cribado en el tracto gastrointestinal

de un paciente receptor, representa la estrategia de modulación más radical, completa y efectiva disponible en la actualidad. Aunque el concepto de utilizar heces humanas con fines terapéuticos tiene raíces históricas anecdóticas que se remontan al siglo IV en la medicina tradicional china (con las descripciones del médico Ge Hong sobre la administración de "sopa amarilla" para el tratamiento de la diarrea severa e intoxicaciones alimentarias), y posteriormente en 1958 cuando el Dr. Ben Eiseman reportó el uso de enemas fecales para tratar la enterocolitis pseudomembranosa, su integración formal en la práctica clínica basada en el método científico es un fenómeno de la última década.

El trasplante de microbiota ha revolucionado por completo el algoritmo de manejo de la infección recurrente por *C. difficile*, demostrando tasas de curación sin precedentes y transformándose rápidamente de una terapia de rescate empírica a una recomendación formal de primera línea respaldada por las guías clínicas de sociedades de prestigio internacional como el American College of Gastroenterology (ACG), la American Gastroenterological Association (AGA) y la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). El propósito de este extenso capítulo es proporcionar al especialista y al residente en formación una revisión exhaustiva, rigurosa y actualizada sobre la fisiopatología del ecosistema microbiano, las herramientas diagnósticas contemporáneas para su evaluación clínica, el estado del arte del abordaje terapéutico mediante el trasplante y otras terapias emergentes basadas en el microbioma, así como los retos regulatorios y las controversias ético-médicas que definirán el futuro de esta fascinante disciplina.

Fisiopatología y mecanismos de interacción huésped-microbiota

La influencia del microbioma sobre la salud sistémica del huésped no ocurre por simple presencia pasiva, sino que está mediada por una intrincada y constante red de interacciones moleculares que operan tanto a nivel local (en la interfase de la mucosa intestinal) como a nivel sistémico (a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático).

Los mecanismos fisiopatológicos precisos que subyacen a los beneficios de una microbiota saludable y que explican el asombroso éxito clínico del trasplante de microbiota fecal se pueden categorizar en tres ejes funcionales fundamentales: la inducción de resistencia a la colonización, la modulación inmunológica de la barrera mucosa y la regulación de vías metabólicas complejas.

Resistencia a la colonización: El escudo ecológico

El lumen del tracto gastrointestinal humano, particularmente el colon, es uno de los ambientes biológicos más densamente poblados y competitivos del planeta. La microbiota autóctona y establecida previene activamente la invasión y proliferación de patógenos exógenos oportunistas (tales como *Clostridioides difficile*, especies de *Salmonella*, *Shigella* o cepas enteropatógenas de *Escherichia coli*) mediante un fenómeno ecológico sumamente eficiente denominado "resistencia a la colonización". Este es un mecanismo de defensa multifactorial y redundante que incluye:

- **Exclusión competitiva por nutrientes y nichos:** Las bacterias comensales adaptadas a lo largo de la evolución humana compiten de manera extremadamente eficaz por nutrientes limitados en el intestino. Consumen rápidamente los monosacáridos y disacáridos derivados de la degradación de la mucina epitelial y compiten por micronutrientes vitales como el hierro, privando a los patógenos de los recursos metabólicos básicos necesarios para su supervivencia, germinación de esporas y replicación activa. Asimismo, ocupan físicamente los receptores de adhesión celular en el epitelio intestinal, impidiendo el anclaje físico de las bacterias invasoras.
- **Producción de moléculas antimicrobianas directas:** Diversas cepas bacterianas simbióticas tienen la capacidad de sintetizar bacteriocinas (péptidos antimicrobianos de espectro reducido), microcinas y sistemas de toxinas que ejercen una actividad bactericida o bacteriostática directa contra competidores filogenéticamente relacionados en su entorno inmediato. Por ejemplo, ciertas cepas de bacilos y enterococos

producen antibióticos que lisan activamente la pared celular de patógenos grampositivos.

- **Alteración fisicoquímica del microambiente luminal:** El vigoroso metabolismo bacteriano disminuye significativamente el pH intraluminal a través de la producción masiva de ácidos grasos de cadena corta y ácido láctico. Esta acidificación, junto con alteraciones en el potencial de oxidorreducción (creando un ambiente de anaerobiosis estricta), genera un entorno fisicoquímico francamente hostil para el crecimiento de muchos patógenos entéricos facultativos.

En el contexto clínico de la infección por *C. difficile*, la exposición previa del paciente a ciclos de antibióticos de amplio espectro (típicamente clindamicina, fluoroquinolonas o cefalosporinas) actúa como un evento catastrófico que diezma la biomasa y la diversidad de la microbiota comensal, anulando por completo esta resistencia a la colonización. El trasplante de microbiota fecal funciona porque restaura de manera abrupta y masiva la diversidad taxonómica, reintroduciendo especies bacterianas clave (principalmente correspondientes a los grandes filos Firmicutes y Bacteroidetes). Estos nuevos colonizadores compiten inmediatamente por los nutrientes y restablecen el metabolismo normal de las sales biliares intraluminales, lo cual, como veremos más adelante, es el paso crítico para inhibir bioquímicamente la germinación de las esporas latentes de *C. difficile*.

Modulación inmunológica e integridad de la barrera mucosa

Lejos de ser un compartimento aislado, la microbiota intestinal actúa como el principal estímulo formativo para el desarrollo postnatal y la maduración continua del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el cual representa el componente más extenso del sistema inmunológico humano. Existe una diafonía ininterrumpida y vital entre los antígenos microbianos y el huésped.

- **Inducción activa de tolerancia inmunológica:** Ciertas bacterias comensales específicas, como *Bacteroides fragilis* (principalmente a través de la presentación de su polisacárido

capsular tipo A) y numerosas especies pertenecientes a los clústeres IV y XIVa del género *Clostridium*, tienen la notable capacidad de promover la diferenciación y proliferación de linfocitos T reguladores (linfocitos Treg Foxp3 positivos) en la lámina propia intestinal. Esta vía de señalización está mediada por la estimulación de células dendríticas tolerogénicas que secretan interleucina-10 (IL-10) y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta). El resultado final es la supresión activa de respuestas inflamatorias excesivas y la prevención de reacciones autoinmunitarias tanto contra antígenos alimentarios inofensivos como contra las propias bacterias comensales.

- **Mantenimiento del equilibrio Th1/Th17:** En estados documentados de disbiosis, ciertos patobiontes y la pérdida de la función de barrera pueden inducir una expansión patológica e incontrolada de células colaboradoras Th1 y Th17 de perfil marcadamente proinflamatorio. La secreción resultante de interferón gamma e interleucina-17 exacerba el daño y la necrosis tisular crónica, estableciendo un círculo vicioso de inflamación y destrucción epitelial que constituye el mecanismo cardinal en la patogenia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- **Refuerzo estructural de la función de barrera:** Microorganismos especializados como *Akkermansia muciniphila* habitan en la capa de moco y regulan directamente el recambio bioquímico y el grosor protector de la mucina segregada por las células caliciformes epiteliales. De manera paralela, diversos metabolitos microbianos estimulan intracelularmente la expresión genética y el correcto ensamblaje de proteínas fundamentales de las uniones estrechas intercelulares (tight junctions), tales como las claudinas, la ocludina y la proteína zonula occludens-1 (ZO-1). El fortalecimiento de esta barrera física es imperativo para disminuir la permeabilidad paracelular intestinal y prevenir el fenómeno de la endotoxemia metabólica, definido como la traslocación silenciosa de lipopolisacáridos

bacterianos desde la luz intestinal hacia la circulación portal y sistémica.

Señalización metabólica profunda: Ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares

El conjunto de metabolitos producidos por la microbiota (el metaboloma microbiano) actúa funcionalmente como un órgano endocrino extendido, secretando mediadores que alcanzan órganos distantes. Los dos grandes grupos de metabolitos más extensamente estudiados por su profunda relevancia clínica en gastroenterología y hepatología son:

- 1. Ácidos Grasos de Cadena Corta:** El butirato, el propionato y el acetato son los productos bioquímicos finales de la fermentación bacteriana anaerobia de carbohidratos complejos y fibras dietéticas que escapan a la digestión humana. El butirato merece una mención especial por ser la principal e indispensable fuente de energía metabólica para los colonocitos epiteliales. Más allá de su rol energético, estos ácidos ejercen efectos biológicos pleiotrópicos mediante la inhibición enzimática de las histonas deacetilasas, lo que modifica la epigenética celular y promueve la transcripción de genes antiinflamatorios. Además, actúan como ligandos directos mediante la activación de receptores específicos acoplados a proteínas G (como GPR41, GPR43 y GPR109A) ubicados en la superficie de células inmunes y endocrinas (estimulando, por ejemplo, la liberación de péptido similar al glucagón tipo 1, GLP-1). La depleción severa de cepas productoras de butirato (como la bacteria *Faecalibacterium prausnitzii*) es un hallazgo casi universal y un biomarcador constante en las recaídas de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 2. Biotransformación y metabolismo de los ácidos biliares:** Los ácidos biliares primarios (como el ácido cólico y el quenodesoxicólico), que son sintetizados a partir de colesterol en los hepatocitos, alcanzan el colon de manera natural tras facilitar la absorción de lípidos en el intestino delgado. En el entorno colónico, las bacterias comensales emplean enzimas hidrolasas de sales biliares e

hidroxiesteroide deshidrogenasas para desconjugar y deshidroxilar estas moléculas, transformándolas en ácidos biliares secundarios biológicamente potentes (como el ácido desoxicólico y el ácido litocólico). Estos metabolitos bacterianos son los ligandos endógenos de receptores nucleares críticos como el receptor farnesoide X (FXR) y el receptor acoplado a proteína G TGR5. En el contexto fisiopatológico del síndrome metabólico y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la disbiosis intestinal altera severamente la composición del pool de ácidos biliares. Esta alteración reduce drásticamente la activación del receptor FXR en el íleon terminal y el hígado, lo que resulta en un aumento descontrolado de la lipogénesis hepática de novo, una inflamación profibrótica mediada por la activación de las células de Kupffer, y la inevitable progresión clínica desde la esteatosis simple hacia la esteatohepatitis y la cirrosis.

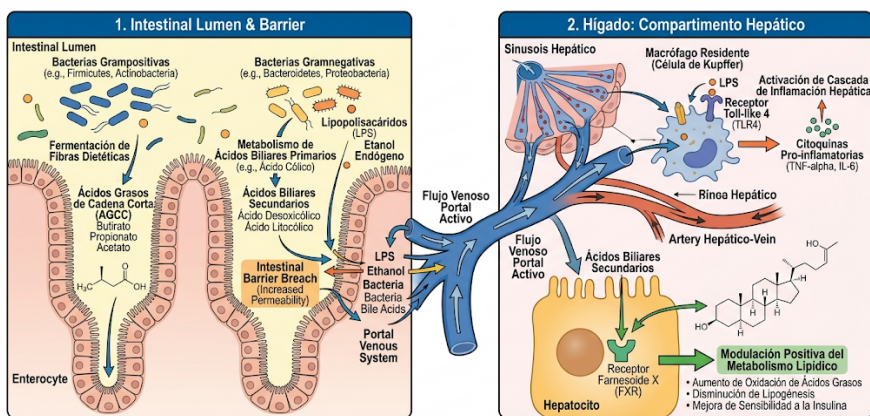


FIGURA 1: DIAGRAMA ILUSTRATIVO DETALLADO DEL EJE ANATÓMICO Y FUNCIONAL MICROBIOTA-INTestino-HÍGADO.

Leyenda Sugerida: Mecanismos fisiopatológicos subyacentes del eje intestino-hígado en la preservación de la salud y en el desarrollo de la enfermedad hepática asociada a la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).

Fuente: Adaptación de conceptos fisiopatológicos descritos en la literatura hepatológica reciente de Journal of Hepatology.

Diagnóstico y herramientas analíticas de evaluación del microbioma

A diferencia de la infectología médica clásica, la cual ha estado históricamente sustentada en los estrictos postulados de Koch y fundamentada en los cultivos bacterianos en placas de Petri de laboratorio, el estudio del microbioma intestinal humano ha demandado un enfoque completamente distinto. Debido a que la inmensa mayoría de los microorganismos comensales intestinales son anaerobios estrictos que perecen en contacto con el oxígeno ambiental, las técnicas de cultivo tradicionales logran capturar e identificar menos del treinta por ciento de la diversidad ecológica real. En el ámbito clínico, diagnóstico e investigativo actual, evaluar de manera integral un estado de disbiosis requiere responder a dos preguntas fundamentales: comprender la estructura taxonómica de la composición (quiénes componen la microbiota y en qué cantidades) y desentrañar la función metabólica (qué están produciendo y cómo interactúan con el huésped). Para ello, se han desarrollado tecnologías ómicas de alto rendimiento que no dependen del cultivo celular.

Cuantificación ecológica de la diversidad microbiana

En la ecología microbiana aplicada a la clínica gastroenterológica, la complejidad funcional y la salud intrínseca del ecosistema intestinal se miden tradicionalmente mediante dos grandes parámetros matemáticos y estadísticos de diversidad:

- **Diversidad Alfa:** Este concepto mide la riqueza interna (que representa el número total absoluto de distintas especies presentes) y la uniformidad (que evalúa cuán equitativamente está distribuida la abundancia entre esas especies) dentro de una única muestra biológica de un paciente determinado. El índice estadístico más universalmente utilizado en los estudios de gastroenterología es el Índice de Shannon, una fórmula matemática logarítmica que aumenta su valor conforme existen más especies presentes y sus poblaciones están equilibradas. En la práctica clínica, una caída significativa de

la diversidad alfa es casi siempre el sello distintivo y la bandera roja de una disbiosis patológica severa, como la que se observa post-antibioticoterapia o durante los brotes graves de colitis ulcerosa.

- **Diversidad Beta:** A diferencia de la alfa, la diversidad beta mide la distancia, la disimilitud taxonómica o el recambio de especies entre diferentes muestras o comunidades distintas. Por ejemplo, es la métrica estándar empleada para comparar de forma rigurosa cuán diferente era el microbioma del paciente receptor antes del trasplante fecal, frente a cuán similar se ha vuelto al perfil genético de la microbiota del donante sano semanas o meses después de la intervención clínica. Se evalúa rutinariamente mediante complejas métricas matemáticas computacionales como la distancia filogenética de UniFrac y se visualiza gráficamente a través de diagramas de Análisis de Coordenadas Principales para facilitar la interpretación del clínico.

Tabla 1. Comparativa detallada de las metodologías tecnológicas contemporáneas empleadas rutinariamente para el estudio avanzado del microbioma en la investigación médica gastroenterológica, contrastando sus ventajas metodológicas y sus implicaciones clínicas prácticas. Fuente: Elaboración estructurada con base en las directrices técnicas de la European Society of Neurogastroenterology and Motility.

Plataformas analíticas avanzadas: De la genómica a la metabolómica

Metodo logía	Objetivo Principal	Resolució n	Vent ajas Clíni cas	Limitaci ones
-----------------	-----------------------	----------------	------------------------------	------------------

Secuenciación 16S	Perfil bacteriano y arqueas	Género / Especie	Bajo costo, estandarizado, útil para grandes cohortes.	Solo identifica bacterias; sesgos por PCR; no detecta viabilidad.
Shotgun (Metagenómica)	Genoma total (bacterias, virus, hongos)	Cepa	Alta resolución; detecta vías metabólicas y resistomas.	Alto costo computacional y financiero; sobrecarga de ADN del huésped.
Metatranscriptómica	Perfil de ARN mensajero (ARNm)	Genes activos	Revela actividad metabólica real en el momento.	Extrema labilidad del ARN; requiere procesamiento inmediato.

Metabolómica	Perfil de metabolitos químicos	Moléculas bioactivas	Muestra el fenotipo bioquímico final (AGC, A c . Biliar es).	Difícil discernir si el origen es microbiano o del huésped.
--------------	--------------------------------	----------------------	--	---

Es fundamental enfatizar, para la práctica clínica del gastroenterólogo de consulta, que si bien todas estas sofisticadas herramientas analíticas son absolutamente cruciales en el entorno de la investigación biomédica basal, para la caracterización exhaustiva de bancos de donantes de heces, la predicción de respuestas en el marco de ensayos clínicos aleatorizados y el seguimiento del prendimiento del injerto post-trasplante, actualmente no existe una "firma disbiótica fecal" validada, protocolizada y aprobada por las agencias reguladoras que justifique la prescripción de mapeos genéticos de microbiota en la práctica clínica diaria de consultorio para el diagnóstico rutinario de enfermedades digestivas fuera de protocolos de investigación formales debidamente aprobados.

Abordaje terapéutico, estado del arte y niveles de evidencia disponible

La terapia mediante trasplante de microbiota fecal ha transitado de forma vertiginosa a lo largo de los últimos diez años desde las fronteras de la medicina empírica experimental hacia su consolidación como una terapia biológica estrictamente protocolizada y basada en sólidas evidencias de ensayos clínicos de gran tamaño. A continuación, se detalla minuciosamente el estado actual del manejo clínico desglosado por las patologías diana más relevantes, integrando los niveles formales de evidencia clínica y los grados de recomendación estipulados por las sociedades rectoras de la gastroenterología mundial.

Infección recurrente y refractaria por *Clostridioides difficile*

La infección recurrente inducida por esporas de *C. difficile* es indudablemente la principal, más exitosa y más sólidamente establecida indicación médica para la prescripción de un trasplante de microbiota fecal en la actualidad. Tras experimentar y tratar con antibióticos un primer episodio inicial de esta grave colitis pseudomembranosa, el riesgo epidemiológico de sufrir una primera recurrencia sintomática oscila entre el veinte y el treinta por ciento. Alarantemente, este riesgo escala de forma logarítmica a más de un sesenta por ciento después de haber superado múltiples episodios previos. La patogenia de esta recurrencia radica en que la exposición repetida e inevitable a antibióticos como la vancomicina oral o la fidaxomicina agrava severamente la disbiosis subyacente y aplasta cualquier intento del ecosistema por recuperar su resiliencia natural.

El ensayo clínico aleatorizado y controlado seminal liderado por el Dr. Els van Nood y su equipo de investigadores en 2013, cuyos contundentes resultados fueron publicados en *The New England Journal of Medicine*, marcó el inicio de la era moderna de la bacterioterapia. Este estudio pionero demostró de manera concluyente una tasa de eficacia curativa clínica superior al ochenta y un por ciento tras una única infusión de heces procedentes de donante, en marcado contraste con una pobre tasa de respuesta de apenas el treinta y un por ciento observada en el brazo de control sometido a la terapia antibiótica estándar prolongada con vancomicina. De hecho, el ensayo clínico debió detenerse de manera prematura por razones de ética médica ante el beneficio irrefutable y estadísticamente arrollador observado en los pacientes sometidos al trasplante fecal.

Numerosos metaanálisis posteriores de alta calidad estadística han confirmado reiteradamente tasas globales de curación clínica sostenida sistemáticamente superiores al noventa por ciento en el contexto de la prevención secundaria de recurrencias múltiples.

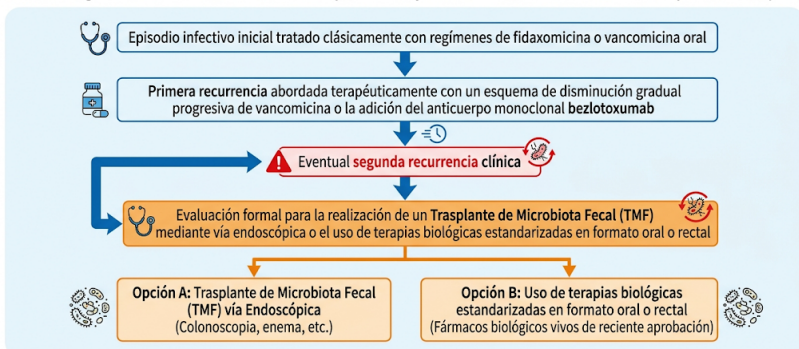
- **Nivel de Evidencia y Grados de Recomendación formal:** Las guías clínicas conjuntas más recientes emitidas

por la American Gastroenterological Association y el American College of Gastroenterology, así como los consensos europeos de la ESGE, otorgan de manera unánime al trasplante de microbiota fecal una **Recomendación Fuerte, cimentada sobre un Alto Nivel de Evidencia Científica** para todos aquellos pacientes adultos que han experimentado de manera documentada dos o más recurrencias de infección por *C. difficile* (es decir, que cursan al menos su tercer episodio clínico en total) y que han fracasado estrepitosamente a un curso previo de terapia antimicrobiana en dosis y duración adecuadas. Así mismo, las directrices actuales consideran apropiada su indicación (con un nivel de evidencia de grado moderado) en aquellos pacientes hospitalizados en estado crítico que presentan una colitis infecciosa severa o fulminante con megacolon inminente que se muestra totalmente refractaria a la máxima terapia médica combinada tras un periodo de observación de cuarenta y ocho a setenta y dos horas.

- **Innovaciones Terapéuticas y Farmacológicas Recientes:** El panorama terapéutico ha evolucionado recientemente con la aprobación histórica por parte de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de los primeros productos farmacológicos clasificados formalmente como Productos Bioterapéuticos Vivos indicados específicamente para la prevención de recurrencias de esta enfermedad. Los productos biológicos *Fecal microbiota, live-jslm*, un consorcio bacteriano estandarizado formulado para administración vía enema rectal, y *Fecal microbiota spores, live-brpk*, un producto ultra-purificado de esporas de Firmicutes administrado de forma muy conveniente en cápsulas orales, han demostrado superioridad clínica estadísticamente significativa frente a la administración de placebo en ensayos de fase tres rigurosos. Estos nuevos productos farmacológicos comerciales representan una transición crítica y muy anticipada en la especialidad hacia terapias celulares estandarizadas, fabricadas en masa, que logran mitigar eficazmente los riesgos biológicos inherentes y las

complejidades logísticas crónicas asociadas a los laboriosos bancos de heces y al trasplante tradicional de material no procesado de forma industrial.

FIGURA 2: Algoritmo de toma de decisiones clínicas para el manejo escalonado de la Infección Recurrente por *C. difficile* (rCDI)



Leyenda Sugerida: Algoritmo de tratamiento clínico progresivo de la infección entérica por *C. difficile*, destacando el posicionamiento estratégico temprano del trasplante fecal en el paciente refractario o con recurrencia múltiple.

Fuente: Adaptación e integración clínica basada en los flujogramas de toma de decisiones de las recientes guías del ACG y consensos europeos.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn)

A diferencia del escenario de la infección recurrente (donde un único patógeno invasor domina abrumadoramente el paisaje biológico y el ecosistema completo debe ser "reiniciado" de forma casi mecánica), la patogenia subyacente de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, y muy particularmente de la Colitis Ulcerosa, es el de una enfermedad inmunomediada extremadamente compleja, crónica, recidivante y de etiología genéticamente polifactorial. La disbiosis documentada de forma consistente en los brotes agudos de Colitis Ulcerosa se caracteriza por una reducción sistemática, drástica y profunda de las poblaciones de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (notablemente de la especie *F. prausnitzii*).

A la fecha, se han diseñado y publicado en la literatura de primer nivel cuatro grandes Ensayos Clínicos Aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo de muy alta calidad metodológica

internacional que han evaluado el impacto real del trasplante en pacientes con Colitis Ulcerosa activa de grado leve a moderado. Al evaluar en conjunto la vasta cantidad de datos derivados de estos estudios prospectivos, la evidencia global demuestra fehacientemente que la intervención iterativa con trasplante de microbiota es capaz de inducir tasas de remisión tanto clínica como endoscópica objetiva, completamente libres de requerimientos de corticosteroides sistémicos, en aproximadamente un veinticinco a un treinta por ciento de la cohorte de pacientes estudiada (frente a unas tasas de curación espontánea en el grupo placebo que oscilan marginalmente entre el cinco y el diez por ciento). Sin embargo, el protocolo de abordaje y la complejidad logística de ejecución en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal resultan ser drásticamente distintos, y considerablemente más engorrosos, en comparación con los esquemas utilizados rutinariamente en enfermedades infecciosas:

- Se requiere obligatoriamente implementar un enfoque de tratamiento caracterizado por **dosis biológicas múltiples y una muy alta intensidad de infusión periódica** (por ejemplo, el diseño de protocolos que exigen al paciente someterse a infusiones repetidas de forma semanal a lo largo de un periodo de ocho a doce semanas consecutivas, o la realización de infusiones masivas iniciales vía colonoscopia total seguidas por programas domiciliarios prolongados de múltiples enemas de mantenimiento).
- En este campo de investigación específica, ha emergido con fuerza empírica el enigmático concepto biológico del **"Súper-donante"**. En los ensayos pioneros, los investigadores notaron con asombro estadístico que una proporción inmensa de los éxitos clínicos, las cicatrificaciones mucosas y las remisiones sostenidas se derivaron en gran medida de los lotes de material fecal proporcionados por uno o dos individuos excepcionales específicos, cuyo perfil genético basal evidenciaba una riqueza asombrosamente alta de familias bacterianas antiinflamatorias específicas. En respuesta a esta dependencia biológica impredecible, la técnica contemporánea del agrupamiento sistemático de donaciones provenientes de múltiples individuos distintos ha

sido adoptada de forma estandarizada en los laboratorios como una estrategia lógica diseñada para garantizar por fuerza bruta la máxima diversidad microbiana posible y así mitigar drásticamente la enorme dependencia estadística de la incierta eficacia funcional que pueda poseer el microbioma de un único individuo donante aislado.

- **Nivel de Evidencia y Recomendación Clínica formal:**

Teniendo en cuenta la variabilidad de las tasas de remisión y la tremenda carga logística implicada, las guías oficiales vigentes publicadas por las sociedades especializadas como la ECCO y la AGA europea y americana dictaminan de manera consensuada que el trasplante en la Colitis Ulcerosa activa debe considerarse y practicarse de forma exclusiva y restrictiva **únicamente dentro de los márgenes estrictos de protocolos de ensayos clínicos debidamente registrados** en comités de ética médica, o subsidiariamente bajo normativas de uso compasivo humanitario minuciosamente regulado a nivel hospitalario, otorgando a esta intervención una recomendación de carácter estrictamente condicional, sustentada en un nivel de evidencia científica que, de momento, se cataloga globalmente como de calidad baja a moderada en el mejor de los escenarios. Cabe añadir como nota clínica importante que el intento de extrapolar y utilizar esta misma técnica biológica para el manejo de los brotes activos de la Enfermedad de Crohn luminal y fistulizante ha arrojado en la literatura especializada resultados sustancialmente más heterogéneos, inconsistentes y en gran medida desalentadores, por lo cual dicha práctica no cuenta con recomendación clínica alguna fuera del estricto marco experimental en la gastroenterología actual.

Otras fronteras emergentes: Síndrome de Intestino Irritable y Hepatología Crónica

- **Manejo en el Síndrome de Intestino Irritable:** Los múltiples ensayos clínicos diseñados para investigar el rol del trasplante en subgrupos de pacientes con síndrome de

intestino irritable (principalmente orientados a aquellos con perfiles funcionales predominantes de diarrea o fenotipos de carácter mixto) han arrojado resultados sorprendentemente conflictivos y contradictorios que dificultan la creación de protocolos de actuación estandarizados. Mientras que algunos estudios recientes de gran repercusión mediática documentaron una mejora clínica subjetiva y objetiva verdaderamente masiva al utilizar meticulosamente material fecal procesado en condiciones estrictas de anaerobiosis de laboratorio e infundido directamente en las porciones distales del duodeno a través de gastroscopia sedada, de forma simultánea, otros estudios doble ciego igualmente rigurosos realizados de forma paralela en países nórdicos evidenciaron de manera desconcertante que la administración simulada de tabletas encapsuladas de placebo resultó ser estadísticamente superior en la resolución de síntomas funcionales que el propio trasplante activo empaquetado en cápsulas orales entéricas idénticas. Estas profundas discrepancias sugieren la hipótesis biológica de que la intervención y disrupción artificial de la microbiota comensal endógena y basal de un paciente altamente sensible podría paradójicamente terminar exacerbando la sintomatología subyacente si, por razones inmunológicas del huésped, no se logra establecer un anclaje e injerto permanente y simbiótico de las nuevas cepas donadas a lo largo de la mucosa intestinal receptora. **Nivel de Evidencia Clínica:** Profundamente inconsistente y carente de reproductibilidad sistemática. En consecuencia, su implementación se encuentra tajantemente contraindicada y no recomendada para la práctica clínica diaria de consultorio en patologías funcionales del tracto digestivo.

- **Enfermedad Hepática Crónica Descompensada y Disfunción Metabólica Sistémica:** En el desafiante escenario de pacientes que padecen estadios avanzados de cirrosis descompensada complicados con episodios de encefalopatía hepática clínicamente severa, recurrente y absolutamente refractaria al manejo conservador clásico con dosis altas de rifaximina y lactulosa, las investigaciones piloto

y ensayos experimentales fase uno y dos han aportado datos sumamente prometedores. El uso de infusiones de microbiota (administradas principalmente mediante abordajes endoscópicos profundos por enema o mediante formulaciones complejas de cápsulas orales resistentes a los ácidos gástricos) ha demostrado poseer la notable capacidad clínica a corto plazo de reducir significativamente las elevadas tasas de reingresos hospitalarios de urgencia y de mejorar sustancialmente el rendimiento cognitivo de los pacientes. Este efecto neurocognitivo beneficioso se logra teóricamente al modular intensamente la arquitectura de la disbiosis entérica encargada fisiológicamente de la sobreproducción metabólica masiva del neurotóxico amoníaco a nivel luminal y su posterior paso al torrente sanguíneo encefálico. De forma paralela y emergente, en el prolífico ámbito de investigación actual del hígado graso metabólico (MASLD) y la resistencia insulínica sistémica central, se han documentado de forma inicial pero consistente en diversos estudios mejoras bioquímicas temporales y transitorias en la sensibilidad tisular periférica a la insulina plasmática y reducciones muy significativas en los marcadores de la excesiva permeabilidad intestinal del endotelio. Sin embargo, resulta primordial aclarar que, de momento, dichos estudios bioquímicos alentadores se han realizado a corto plazo y no han logrado acompañarse de pruebas irrefutables o hallazgos biopsicos que demuestren una regresión anatómica, histológica y definitiva demostrada de los cordones de colágeno causantes de la fibrosis hepática instaurada a largo plazo en cohortes humanas extensas, manteniéndose esta área en el campo de la hepatología investigativa pura de vanguardia.

Criterios de exclusión de donantes y selección crítica de las rutas de administración clínica

Toda la premisa fundamental de seguridad y bioética que rige a la terapia de transferencia celular del microbioma descansa imperativamente en la protocolización obsesiva y meticulosa empleada para el cribado, selección y testeo recurrente de las

personas sanas que actúan como donantes solidarios, así como en la idoneidad clínica individualizada aplicada por parte del médico endoscopista tratante al momento de seleccionar la vía anatómica de infusión terapéutica final.

Categoría	Criterios de Exclusión (Ejemplos clave)	Pruebas de Laboratorio Requeridas
Clínicos	IMC >30 o <18.5, EII, SII, autoinmunidad, neoplasias, cirugía GI mayor, síndrome metabólico.	Anamnesis exhaustiva superior a la de bancos de sangre.
Epidemiológicos	Conductas de riesgo sexual, tatuajes recientes, viajes a zonas endémicas, uso de antibióticos (< 3-6 meses).	Cuestionarios estandarizados de riesgo y testeo regional.
Serología	Infección sistémica aguda o latente (viral, bacteriana o parasitaria).	VIH 1/2, VHB, VHC, Sífilis, CMV, EBV, <i>Strongyloides</i> , SARS-CoV-2.
Análisis Fecal	Patógenos entéricos, inflamación mucosa, bacterias multirresistentes (MDRO).	PCR GI múltiple (<i>C. diff</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Giardia</i>), coprocultivo extendido, calprotectina fecal normal.

FIGURA 3: EVOLUCIÓN CIENTÍFICA Y SOFISTICACIÓN EXPONENCIAL EN LA MODULACIÓN ESPECÍFICA DEL ECOSISTEMA MICROBIANO (LÍNEA TEMPORAL ASCENDENTE)

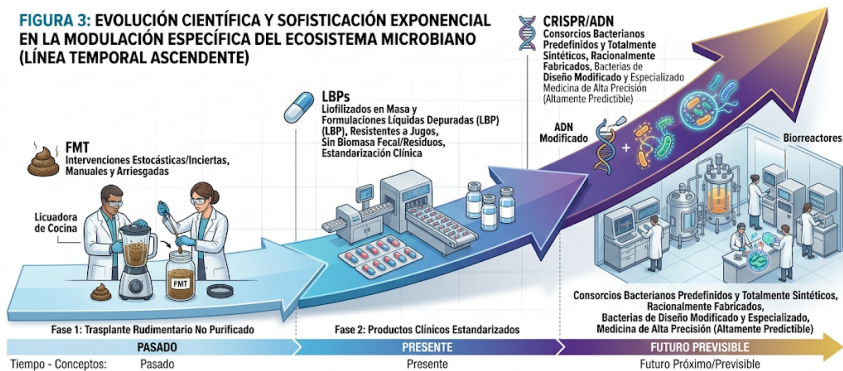


FIGURA 3: EVOLUCIÓN CIENTÍFICA Y SOFISTICACIÓN EXPONENCIAL EN LA MODULACIÓN ESPECÍFICA DEL ECOSISTEMA MICROBIANO (LÍNEA TEMPORAL ASCENDENTE)
Leyenda de figura: Demostración gráfica clara que esquematiza visual y temporalmente la inmensa evolución técnica, cronológica y de biotecnología aplicada de las crecientes temáticas enfocadas en interacciones de base celular, remarcando la inevitable e imparable transición técnica y práctica en el corto plazo desde las intervenciones estocásticas iniciales inciertas, complejas e inherentemente arriesgadas y manuales hasta llegar a los dominios e inherentemente arriesgadas y manuales hasta llegar a los dominios altamente predecibles y estrictos que definen verdaderamente y marcan el ideal y el paradigma de la novedosa medicina de alta precisión fundamentada mediante consorcios y microorganismos modificados y puramente sintéticos y limpios en laboratorio.
Fuente referencial propuesta: Creación ideada prospectivamente inspirándose estrechamente en las proyecciones conceptuales y analíticas recientemente esbozadas e **introducidas con detalle** en revisiones generales correspondientes al compendio científico revisado minuciosamente por expertos y publicado en la edición del año cursante en el *Lancet Gastroenterology and Hepatology*.

Respecto a la compleja estrategia anatómica en relación con la entrega material de los derivados bacterianos preparados, es importante indicar que la elección ideal por el personal se realiza analizando caso a caso el estado agudo de inflamación u otros predictores relevantes intrínsecos al enfermo agudo.

Vía de Administración	Eficacia aprox. (rCDI)	Ventajas Principales	Limitaciones y Riesgos
Colonoscopia	~90%	Evaluación visual de la mucosa; infusión directa y precisa en el colon derecho/ciego.	Invasiva; requiere preparación intestinal, sedación y riesgo de perforación.

Enema Rectal	~75-80%	Poco invasivo, bajo costo, aplicable en consultorio sin sedación.	Menor eficacia; no alcanza el colon proximal; difícil retención en colitis severa.
Cápsulas Orales	~85-90%	Totalmente no invasivo; excelente aceptación y tolerancia del paciente.	Requiere infraestructura de liofilización; alta carga de pastillas por toma.
Sonda Nasoyeyunal	~80%	Útil en pacientes inmovilizados, UCI o con contraindicación para colonoscopia.	Riesgo infrecuente pero grave de broncoaspiración; mala tolerancia (náuseas).

Controversias, retos actuales y direcciones futuras en la investigación biomédica

El avance vertiginoso de esta biotecnología desde el empleo en gran medida desesperado y puramente empírico de casos clínicos compasivos hacia la actual estandarización rigurosa de grandes ensayos prospectivos de diseño muy complejo con grupos controlados paralelos, ha abierto interrogantes profundos que dejan temporalmente al descubierto inmensas lagunas científicas y controversias de un carácter técnico, clínico, ético y sobre todo fuertemente marcado por la duda y complejidad del ámbito regulatorio estatal farmacéutico moderno a nivel mundial y gubernamental estricto para controlar patentes, licencias y posibles catástrofes ocultas silentes a mediano plazo por los posibles efectos pleiotrópicos profundos inexplorados sistémicos de base microbiana al paciente en años futuros prolongados y latentes en estos receptores biológicos iniciales en medicina interna moderna clínica.

Seguridad biomédica integral del procedimiento a largo plazo y la preocupación real sobre el traspaso profundo de fenotipos complejos hereditarios o genéticos ambientales

Aun cuando el modelo general ha demostrado ser y actuar con notable perfil sumamente seguro en lo correspondiente a la evolución en el corto plazo inmediato y a la estadística general, persisten temores científicos enormes orientados a un peligro en la evolución y viabilidad total general.

- **Transmisión inadvertida aguda a pacientes frágiles o severamente inmunocomprometidos de organismos vivos no letales para el huésped donante con características genéticas no virales sino resistentes y patógenas o agentes muy complejos y MDRO en etapa asintomática de la cadena de salud o en pandemias.** En pleno proceso cronológico del progreso en 2019 y también sumado al estrés biológico general por factores infecciosos emergentes internacionales en etapas de disrupción total hacia la entrada a la crisis mundial de salud del inicio temprano de 2020 de impacto sistémico al sector salud global y de manera paralela de la gran y reciente crisis del SARS por coronavirus reciente mundial, las principales entidades oficiales agencias y autoridades rectoras sanitarias como entidades reguladoras médicas de Estados Unidos y Europa procedieron a ejecutar mediante alarmas alertas obligadas paralizantes, tras observar alarmados el incremento súbito tras detectarse el desarrollo de graves reportes confirmando el desarrollo directo consecutivo hacia septicemias desastrosas secundarias posteriores mortales confirmadas postinfusión bacterianas originadas a raíz del ingreso por materia de cepas agresivas gram negativas de variantes letales y mortales con perfiles confirmados de *E. coli* productoras invasivas y de genoma secretor con enzima destructora resistente confirmada toxigénica multiresistentes con enzimas letales mortales en un evento transmitido fatal a los huéspedes receptores.
- **Transferencia biológica inintencionada pero plausible en receptores de fenotipos subyacentes e**

inherentes crónicos silentes e invisibles o enfermedades de carácter multifactorial, y autoinmune metabólica profunda silente que están aún poco entendidas y codificadas epigenéticamente en los donantes activos.

Resulta a la luz de los recientes artículos de primera línea un factor real comprobable objetivado, con base de gran contundencia biomédica innegable por la vía comprobable fuertemente objetivada empíricamente con experimentos de gran precisión realizados previamente replicados y constatados de una manera muy exitosa y repetible constantemente por el uso de roedores y estudios en biomodelos de gnotobióticos (libres originariamente en nacimiento del colon del sistema sin carga estériles desde nacimiento natural genético y posteriormente introducidos artificialmente para testeo con flora de enfermos humanos receptores), el cual postula y confirma directamente experimentalmente sobre la total certeza fundamentada objetiva técnica médica en base confirmada y sólida al ratón murino de la viabilidad innegable al transferirse un perfil metabólico obesogénico crónico del huésped genético original subyacente tras infundirse la materia fecal compleja en otro nuevo de perfil sano. En esta área concreta a modo preventivo y para descartar futuros eventos a seres humanos se ha publicado un seguimiento formal donde se recaban datos médicos donde existen reportes iniciales en la revista y de forma clínica inicial donde en paciente que recibieron se postula haber generado clínicamente nueva y demostrable e inicial y súbita gran aparición veloz o desencadenamiento sistémico autoinmune e inclusive agravamiento marcado no justificado pero acelerado de patologías base atópicas e inmunes o engordamiento exagerado de nueva o aparición subita documentada ex novo sin otra causa comprobada demostrable tras intervenciones no muy seguras de los primeros prototipos procedimentales hace varios años y sin filtro tan excesivo moderno o exigentes cribados de control biomédico modernos y estrictos metabólicos de hoy como barrera.

El laberinto legal institucional: ¿Producto Tejido humano biológico básico o un diseño artificial estructurado catalogable puramente y exclusivamente a nivel global y corporativo por los grandes reguladores en la categoría legal y farmacéutica de Fármaco de industria?

La realidad técnica institucional actual de grandes organismos e instituciones agencias grandes reguladoras institucionales formales (como son principalmente y de peso gubernamental central grandes referencias mundiales como FDA en la jurisdicción o modelo de la directriz principal en Estados Unidos o EMA central continental y directriz rectora de normativas para la Unión Europea europea institucional e independiente y los distintos comités éticos de regulación médica internacional nacional local paralelos de los respectivos Estados) se han visto sumamente presionados burocráticamente de manera histórica burocrática y política pero abrumados intensamente intentando generar debates legales constantes tratando sobre los principios básicos orientados imperiosamente orientados obligatoriamente para la tarea urgente moderna de clasificar adecuadamente bajo taxonomía legal y codificar normativamente obligatoria un estatus adecuado internacional estandarizado seguro que garantice clasificar biológicamente y de manera correcta de una forma jurídica contundente definitiva pero inamovible hacia dónde pertenece un extracto fluido de una hez o las grandes colecciones bacterianas sintéticas extraídas del producto puro fecal en un individuo original sano en donación biológica voluntaria humana al otro. ¿Es un material fluido complejo derivado puramente biológico como modelo y tejido asimilable normativamente a donaciones análogas de control básico pero similar normativamente en manejo y banco comparado bajo similares estatutos que a sangre derivada puramente biológicamente desde un brazo e idéntica o a extracciones quirúrgicas biológicas del banco normativo análogo del donante biológico o trasplante o se considera farmacológicamente un componente procesado y modificado químicamente sintético alterable y un fármaco de control estricto que exigiría a la industria

en cada paso biotecnológico ser caracterizado al nivel nanométrico obligatoriamente?

Puntos clave fundamentales y conclusiones a retener para la práctica

- **Rotura radical del viejo paradigma:** La estructura integral biológica en masa completa profunda denominada el microbioma ecológico del ámbito humano intestinal sistémico sobrepasa inmensamente todas las barreras clásicas teóricas antiguas reduccionistas y dogmáticas o limitantes puramente de un órgano anatómico para solo asimilar digestión luminal y fermentativa pura básica para asimilar carbohidratos; su impacto biológico, y su gran e inmenso rol sistémico, de base activa moduladora central se relaciona íntimamente de forma interconectada en gran parte a la actividad basal celular sistémica periférica modula a sistemas inmunológicos linfáticos internos distales a las áreas originarias que le cobijan en grandes y densas placas ubicadas anatómicamente desde sus paredes en epitelios hacia su flujo activo, impactando a todos los grandes tejidos glandulares desde la compleja dinámica originaria desde su gran volumen basal de producción lipídica hepática endógena, diferenciación del sistema innato y linfático e inclusive de sus enormes mediadores biológicos neurotransmisores del sistema de señales aferentes ascendentes y su intrincado impacto al área encefálica en general mediante rutas directas nerviosas autónomas en general al afectar la profunda pero imperceptible e innegable conexión fisiológica con el gran e inmenso campo neuroendocrino sistémico del inmenso y vital eje y cableado anatómico directo nervioso central entre todos los órganos del intestino hasta la parte endocrina o de cerebro principal central y centralizado.
- **Actualidad de los estándares innegables de oro internacionales del área biológica empírica clínica y efectividad resolutive e incontrovertible comprobada por evidencia en primera línea estadística de eficacia biológica sobre el estándar**

histórico previo: Constituye, demuestra e impone por sobre toda gran expectativa clínica antigua conservadora su enorme potencial consolidándose e imponiendo como gran referente general inamovible hoy del gran e insuperable e inmejorable arsenal médico gastroenterológico su eficacia inmensa en las tasas gigantes contundentes aplastantes con índices sostenibles mayores en número a unas remisiones altísimas (estadísticas totales que exceden ampliamente consistentemente o afianzan siempre grandes valores innegables generalizados globales del más del ochenta y cinco por ciento de respuestas con enorme éxito y salvataje resolutivo en urgencias e índices contundentes biológicos innegables generales y un gran perfil resolutivo temporal e innegable pero altamente sostenibles positivos a futuro cercano en seguimiento de las tasas efectivas clínicas).

- **Transición inminente innegable o el desarrollo y gran cambio de fase al paradigma biotecnológico biológico del mañana muy próximo:** Inexorablemente en unos años todas nuestras prácticas diarias se afianzarán y modernizarán al descartarse de nuestros grandes centros del día a día clínico y hospitalario a modo gradual innegable al gran paradigma arcaico o inicial de un clásico TMF manual procesado complejo rudimentario con el trasplante integral estandarizado crudo sin purificar en un ambiente manual o sin filtrar de enorme carga de biomasas genómicas biológicas fecales originarias provenientes orgánicamente enteras del paciente donante que las entrega en fresco para paulatinamente de manera firme modernizarnos o abrir una gran etapa científica a base inamovible y definitiva para todas las entidades y las sociedades de toda ciencia actual especializada abrazar la altísima especificidad e indicación de seguridad impuesta y proveída desde los consorcios biológicos racionales puros microbianos estandarizados rigurosos limpios de los productos purificados que incluyen el filtrado del control en nanotecnología para postbióticos químicos filtrados con exactitud de las cápsulas certificadas liofilizadas de los modernos componentes o entidades complejas

denominadas o tipificadas bajo la forma o el gran nombre en general o nomenclatura regulatoria estandarizada general médica de la era o un concepto puramente farmacológico integral denominado e implementado o etiquetado por su concepto internacional en inglés y por la agencia e industrias corporativas de control general para la salud biológica inmensa LBP que paulatinamente de forma directa proveerán gran revolución del control integral o farmacológico seguro estandarizado de la gran medicina moderna especializada para asegurar inmensa precisión actual e impecable de manera innegable hacia futuro de modulación precisa de ecología molecular médica sin riesgos agregados generalizables biológicos desconocidos profundos y éticos para la especialidad de digestivo clínico futuro y hepatología de investigación con gran base clínica especializada comprobada y futura moderna pero sólida para sus egresados u especialistas de gran impacto.

Bibliografía

1. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. American College of Gastroenterology Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. The American Journal of Gastroenterology. 2021;116(6):1124-1147.
2. Keller JJ, Tariq R, Joosse RS, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut BMJ. 2021;70(1):15-28.
3. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2015;149(1):102-109.e6.
4. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. The Journal of the American Medical Association. 2019;321(2):156-164.

5. Baunwall SMD, Lee Hansen M, Lund-Tønnesen DP, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: an updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* by The Lancet. 2020;29-30:100642.
6. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, et al. Clinical Practice Guidelines for Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Use in Non-*Clostridioides difficile* Infection Indications. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2023;8(4):354-368.
7. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* BMJ. 2019;68(12):2111-2121.
8. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5(5):430-432.
9. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(3):220-229.
10. Peery AF, Kelly CR, Kao D, et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update on Fecal Microbiota Transplantations: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(5):981-987.

Terapias biológicas y moléculas pequeñas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Thalia Isabel Crespo González

Introducción y relevancia clínica actual

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que engloba principalmente a la colitis ulcerosa (CU) y a la enfermedad de Crohn (EC), es un trastorno inmunomediado crónico y progresivo del tracto gastrointestinal. Durante las últimas dos décadas, la incidencia y prevalencia de la EII han aumentado de forma exponencial a nivel mundial, transformándose en un desafío de salud pública global. Históricamente, el manejo farmacológico de la EII se basaba en terapias escalonadas ("step-up") utilizando aminosalicilatos, corticosteroides sistémicos y agentes inmunomoduladores convencionales (tiopurinas y metotrexato). Si bien estos fármacos continúan siendo útiles en subgrupos específicos de pacientes, su capacidad para alterar el curso natural de la enfermedad a largo plazo, prevenir el daño estructural y evitar la cirugía es limitada.

La introducción del infliximab, el primer anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), a finales de la década de 1990, marcó un hito sin precedentes en la gastroenterología. Este avance inauguró la era de las terapias biológicas, cambiando el paradigma de tratamiento desde el mero control de los síntomas clínicos hacia el concepto de "curación mucosa" o remisión profunda. La evidencia acumulada demostró tempranamente que la curación endoscópica se asocia con tasas más bajas de hospitalización, reducción en la necesidad de resecciones quirúrgicas y disminución del riesgo de displasia y cáncer colorrectal asociado a EII.

En la actualidad, el arsenal terapéutico se ha expandido drásticamente. A los fármacos anti-TNF se han sumado nuevas clases de terapias biológicas con mecanismos de acción más específicos, como los inhibidores de las integrinas (anti-integrinas) y los antagonistas de las interleucinas (anti-IL-12/23 y anti-IL-23 específicos). Más recientemente, la irrupción de las "moléculas pequeñas" (small molecules), que incluyen a los inhibidores de las cinasas Janus (JAK) y los moduladores de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), ha revolucionado aún más los algoritmos de tratamiento. A diferencia de los biológicos, que son proteínas complejas de gran tamaño (aprox. 150 kDa) administradas por vía intravenosa o subcutánea, las moléculas pequeñas son compuestos de bajo peso molecular (menos de 1 kDa) que se administran por vía oral, carecen de inmunogenicidad y actúan intracelularmente o en receptores de superficie específicos.

El consenso internacional STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease), avalado por la Organización Internacional para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IOIBD), establece claramente que el objetivo terapéutico (treat-to-target) no debe limitarse a la respuesta clínica. Los objetivos a corto plazo incluyen la respuesta clínica y la normalización de la proteína C reactiva (PCR); a mediano plazo, la disminución de la calprotectina fecal y la remisión clínica; y a largo plazo, la curación endoscópica, la normalización de la calidad de vida y la ausencia de discapacidad. En la CU, la curación histológica se reconoce cada vez más como un objetivo coadyuvante deseable, aunque aún no es un mandato absoluto.

En este contexto de múltiples opciones terapéuticas eficaces, el reto actual para el gastroenterólogo clínico no es solo inducir la remisión, sino seleccionar el fármaco adecuado para el paciente adecuado en el momento oportuno. Esta selección debe basarse en un análisis meticuloso del fenotipo de la enfermedad, la gravedad clínica y endoscópica, la presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI), las comorbilidades del paciente y el perfil de seguridad del fármaco.

El presente capítulo ofrece una revisión exhaustiva, basada en la evidencia y en las guías de práctica clínica más recientes de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), la *American Gastroenterological Association* (AGA) y el *American College of Gastroenterology* (ACG), sobre el uso de terapias biológicas y moléculas pequeñas en la EII.

Fisiopatología y mecanismos de acción

La etiopatogenia de la EII es multifactorial y resulta de una interacción compleja entre la predisposición genética, factores ambientales (como la dieta, el tabaquismo y el uso de antibióticos), alteraciones en el microbioma intestinal (disbiosis) y una respuesta inmunitaria mucosa desregulada frente a antígenos lumenales. Las terapias avanzadas actuales actúan sobre vías inmunológicas específicas que perpetúan la inflamación intestinal.

Vía del Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α)

El TNF- α es una citocina pleiotrópica proinflamatoria producida principalmente por macrófagos, monocitos y linfocitos T. En la mucosa intestinal de pacientes con EII, el TNF- α se encuentra marcadamente elevado. Actúa a través de dos receptores (TNFR1 y TNFR2) y ejerce múltiples efectos patogénicos: induce la apoptosis de las células epiteliales (alterando la barrera intestinal), estimula la secreción de otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6), incrementa la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular y promueve la activación de metaloproteinasas de matriz que causan daño tisular. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF se unen tanto al TNF- α soluble como al transmembrana, neutralizando su actividad biológica, induciendo la apoptosis de las células T activadas y revirtiendo el daño inflamatorio.

Tráfico leucocitario y moléculas de adhesión

El reclutamiento de linfocitos desde la circulación sistémica hacia la mucosa intestinal es un paso crítico en la patogenia de la EII. Este proceso está mediado por la interacción entre las integrinas presentes en la superficie de los linfocitos y las moléculas de adhesión celular en el endotelio vascular. La integrina **$\alpha 4\beta 7$** se expresa específicamente

en los linfocitos T con tropismo intestinal. Su ligando fisiológico es la molécula de adhesión celular de direccionamiento de la mucosa tipo 1 (MAdCAM-1), la cual se expresa constitutivamente en las vénulas endoteliales altas del tejido linfoide asociado al intestino (GALT). El bloqueo específico de la integrina $\alpha 4\beta 7$ impide de manera selectiva la extravasación de linfocitos hacia la lámina propia intestinal, limitando la inflamación local sin comprometer la inmunidad sistémica.

Eje Interleucina 12 e Interleucina 23 (IL-12/IL-23)

Las citocinas IL-12 e IL-23, producidas por las células presentadoras de antígenos, son fundamentales para la diferenciación y supervivencia de los linfocitos T efectores. La IL-12 promueve la diferenciación de las células T colaboradoras tipo 1 (Th1), que producen interferón gamma (IFN- γ) y TNF- α . Por su parte, la IL-23 es crucial para el mantenimiento y la expansión de las células Th17, las cuales secretan IL-17, IL-21 e IL-22 y están profundamente implicadas en la inflamación tisular crónica de la EC y la CU. Ambas interleucinas comparten una subunidad proteica común, la p40, mientras que la subunidad p19 es exclusiva de la IL-23 y la subunidad p35 es exclusiva de la IL-12. El bloqueo farmacológico puede dirigirse de forma dual contra la subunidad p40 (inhibiendo tanto IL-12 como IL-23) o de forma selectiva contra la subunidad p19 (inhibiendo únicamente IL-23), lo que permite afinar la modulación inmunitaria y, teóricamente, preservar la función de la IL-12 mediada por Th1 en la defensa contra patógenos intracelulares e inmunovigilancia tumoral.

Vía de señalización JAK-STAT

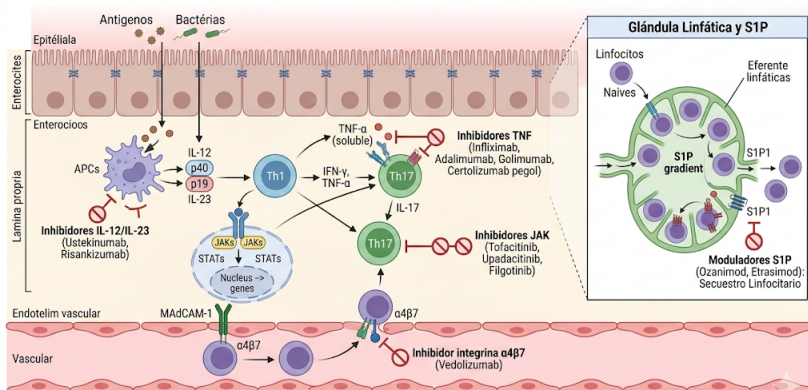
Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina cinasas intracelulares (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) acopladas a la porción intracelular de múltiples receptores de citocinas. Tras la unión de una citocina a su receptor, las JAK se fosforilan recíprocamente y luego fosforilan a los Transductores de Señales y Activadores de la Transcripción (STAT). Los STAT fosforilados se dimerizan, translocan al núcleo y regulan la transcripción de genes proinflamatorios. Dado que numerosas citocinas implicadas en la EII

(como IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, IFN- γ) dependen de la vía JAK-STAT para la transducción de señales, la inhibición de estas cinasas bloquea simultáneamente múltiples ejes inflamatorios. Las moléculas pequeñas inhibitoras de JAK pueden ser pan-JAK o mostrar selectividad por una isoforma específica (por ejemplo, inhibidores selectivos de JAK1), lo que busca optimizar la eficacia minimizando los efectos adversos (como la neutropenia mediada por JAK2).

Modulación del receptor de Esfingosina-1-Fosfato (S1P)

Los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) se expresan en la superficie de los linfocitos y regulan su salida desde los ganglios linfáticos hacia la circulación periférica y los tejidos inflamados, respondiendo a un gradiente quimiotáctico de S1P. Los moduladores de los receptores S1P actúan como agonistas funcionales que inducen la internalización y degradación de estos receptores (principalmente el subtipo S1P1). Al perder la expresión de S1P1 en su superficie, los linfocitos efectores quedan atrapados y "secuestrados" de manera reversible en los órganos linfoides secundarios, disminuyendo drásticamente su número en sangre periférica y previniendo su migración a la mucosa intestinal, sin afectar la función de las células de memoria residentes en los tejidos.

Vías fisiopatológicas y sitios de acción de las terapias avanzadas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal



Vías fisiopatológicas y sitios de acción de las terapias avanzadas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Fuente sugerida: Adaptado de Gastroenterology 2022; 162: 1424-1438.

Diagrama ilustrativo de las vías inmunológicas en la EII y las dianas farmacológicas. Debe mostrar un enterocito y la lámina propia con células presentadoras de antígenos, linfocitos Th1/Th17, la luz vascular con endotelio expresando MAdCAM-1. Indicar con iconos de inhibición los sitios de acción de los anti-TNF (bloqueando TNF soluble y de membrana), vedolizumab (bloqueando la interacción $\alpha 4\beta 7$ - MAdCAM-1), ustekinumab/risankizumab (bloqueando IL-12/23 producida por macrófagos), inhibidores de JAK (actuando intracelularmente) y moduladores SIP (secuestrando linfocitos en el ganglio linfático).

Diagnóstico y herramientas de evaluación

Antes del inicio de cualquier terapia biológica o molécula pequeña, es imperativo establecer la gravedad basal de la enfermedad mediante parámetros objetivos. Esta estratificación no solo guía la elección del fármaco, sino que establece un punto de referencia para evaluar la eficacia terapéutica en el marco del abordaje *treat-to-target*.

Evaluación clínica y endoscópica

En la CU, las puntuaciones clínicas de uso habitual incluyen el índice de Mayo parcial. Sin embargo, la evaluación endoscópica es fundamental. Se emplean la subescala endoscópica de Mayo (donde el objetivo terapéutico es alcanzar una puntuación de 0 o 1) y el índice de Gravedad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa (UCEIS, objetivo ≤ 1). En la EC, la heterogeneidad clínica hace necesario el uso del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI) o el índice de Harvey-Bradshaw. Endoscópicamente, la gravedad se cuantifica con el *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD). La curación endoscópica en la EC se define generalmente como la ausencia de úlceras o un SES-CD < 3.

Biomarcadores

La endoscopia frecuente es invasiva y costosa. Por ello, los biomarcadores no invasivos juegan un rol central en la monitorización de las terapias avanzadas. La proteína C reactiva (PCR) tiene una semivida corta (19 horas) y es un excelente marcador de inflamación sistémica en pacientes que montan una respuesta adecuada de fase aguda (aunque un subgrupo de pacientes no eleva PCR a pesar de la inflamación activa). La calprotectina fecal (CF) es

una proteína de unión al calcio y zinc derivada de los neutrófilos, altamente específica para la inflamación intestinal. Según el consenso STRIDE-II, el objetivo es mantener una CF < 250 mcg/g, aunque rangos más estrictos (< 150 mcg/g) predicen mejor la curación mucosa.

Monitorización de Fármacos Terapéuticos (TDM)

La monitorización de fármacos (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) implica la medición de los niveles valle (trough levels) del fármaco y los anticuerpos antifármaco (ADA).

- **TDM Reactiva:** Está universalmente recomendada por la AGA y ECCO en pacientes que presentan falla primaria (ausencia de respuesta en la fase de inducción) o pérdida de respuesta secundaria (recaída tras respuesta inicial). Permite diferenciar entre fallo mecanístico (niveles terapéuticos adecuados sin respuesta clínica, indicando necesidad de cambio de clase), fallo farmacocinético (niveles subterapéuticos sin ADA, requiriendo optimización de dosis) o fallo inmunogénico (niveles indetectables con altos títulos de ADA, requiriendo cambio de molécula dentro de la misma clase).
- **TDM Proactiva:** Consiste en medir niveles en pacientes en remisión clínica para optimizar dosis de forma preventiva. Su uso rutinario es objeto de debate, pero estudios recientes sugieren un beneficio clínico para fármacos anti-TNF (especialmente infliximab) tras la inducción y durante el mantenimiento, aunque la evidencia para vedolizumab y ustekinumab es más débil y actualmente no se recomienda fuera del entorno de ensayos clínicos.

Evaluación por Imagen Cross-sectional

En la EC, la afectación transmural y de intestino delgado proximal requiere evaluación mediante Entero-Resonancia Magnética (Entero-RM) o ecografía intestinal (Intestinal US). La curación transmural está emergiendo como un objetivo terapéutico superior a la curación mucosa aislada, asociándose a menores tasas de hospitalización y requerimiento de esteroides a largo plazo.



Algoritmo de decisión basado en la Monitorización Terapéutica de Fármacos (TDM) reactiva en terapias biológicas (específicamente anti-TNF). Un árbol de decisión que comienza en "Pérdida de respuesta secundaria en paciente con anti-TNF". Ramificaciones según niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco (ADA). Ejemplo: Nivel bajo/ADA negativo -> Optimizar dosis (acortar intervalo o aumentar dosis). Nivel bajo/ADA positivo de título alto -> Cambiar a otro biológico de la misma clase. Nivel adecuado -> Falla mecánica -> Cambiar de clase terapéutica. Leyenda: Abordaje clínico basado en la TDM reactiva en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Abordaje terapéutico y evidencia disponible

La elección de la terapia requiere evaluar la gravedad clínica, los predictores de mala evolución clínica (edad temprana al diagnóstico, úlceras profundas, enfermedad perianal en EC, pancolitis grave), las comorbilidades y las preferencias del paciente. A continuación, se detallan las clases terapéuticas aprobadas.

Inhibidores del TNF- α (Anti-TNF)

Constituyen la terapia biológica más antigua y con mayor experiencia de uso, considerándose el tratamiento de primera línea en enfermedad grave o complicada (EC fistulizante, CU aguda grave).

- **Infliximab (IFX):** Anticuerpo monoclonal quimérico (IgG1) de administración intravenosa. Aprobado para EC y CU. En la EC, los estudios ACCENT I y II demostraron su eficacia para inducir y mantener la remisión clínica y el cierre de fistulas. En la CU, los estudios ACT 1 y 2 demostraron inducción de remisión mucosa. Dado su carácter quimérico, es altamente inmunogénico. El estudio histórico SONIC (EC) y UC-SUCCESS (CU) establecieron contundentemente que la terapia combinada de infliximab más azatioprina es superior a la monoterapia con cualquiera de los agentes para alcanzar la curación mucosa sin el desarrollo de anticuerpos antifármaco. Nivel de Evidencia (NE): Alto; Grado de Recomendación (GR): Fuerte.
- **Adalimumab (ADA):** Anticuerpo monoclonal totalmente humano administrado por vía subcutánea. Aprobado para EC (ensayos CHARM, CLASSIC) y CU (ensayos ULTRA 1 y 2). Al ser humano, presenta menor inmunogenicidad intrínseca que el IFX, aunque la terapia combinada sigue ofreciendo beneficios farmacocinéticos. NE: Alto; GR: Fuerte.
- **Golimumab y Certolizumab pegol:** Golimumab está aprobado solo para CU (ensayos PURSUIT). Certolizumab (fragmento Fab conjugado con polietilenglicol) está aprobado por la FDA (no por la EMA) para EC.

Inhibidores de Integrinas

- **Vedolizumab (VDZ):** Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$. Su mecanismo de acción es intestino-selectivo, sin efecto inmunosupresor sistémico. Aprobado para EC y CU (programa GEMINI). Destaca por su perfil de seguridad excepcionalmente favorable, siendo de elección en pacientes de edad avanzada, aquellos con antecedentes de neoplasias o infecciones graves recurrentes. En el ensayo clínico de fase 3b VARSITY (el primer estudio comparativo directo "head-to-head" en EII biológica), vedolizumab demostró superioridad sobre adalimumab para alcanzar la remisión clínica y la

curación endoscópica a la semana 52 en pacientes con CU activa moderada a grave. Sin embargo, su inicio de acción puede ser más lento comparado con los anti-TNF, por lo que no es el fármaco de elección en situaciones de rescate de colitis aguda grave. NE: Alto; GR: Fuerte.

Inhibidores de IL-12/23 e IL-23 selectivos

Esta familia destaca por un excelente equilibrio entre alta eficacia clínica a largo plazo y un perfil de seguridad sistémica muy seguro, comparable al del placebo en las tasas de infecciones graves.

- **Ustekinumab (UST):** Anticuerpo monoclonal que bloquea la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23. Aprobado para EC (ensayos UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI) y CU (UNIFI). Se inicia con una dosis única intravenosa calculada por peso para una saturación tisular rápida, seguida de mantenimiento subcutáneo. Presenta muy baja inmunogenicidad (<5%), por lo que generalmente se utiliza en monoterapia sin necesidad de inmunomoduladores concomitantes. NE: Alto; GR: Fuerte.
- **Risankizumab (RZB):** Inhibidor selectivo de la subunidad p19 de la IL-23. Aprobado para la EC activa de moderada a grave. En el programa de fase 3 (ADVANCE y MOTIVATE para inducción, FORTIFY para mantenimiento), RZB alcanzó tasas extraordinariamente altas de curación endoscópica profunda a largo plazo, superando el 50% de remisión endoscópica al año de tratamiento. Recientemente aprobado también para CU. NE: Alto; GR: Fuerte.
- **Mirikizumab:** Inhibidor de IL-23p19 aprobado recientemente para CU tras el programa LUCENT-1 y LUCENT-2. Destaca porque fue el primer ensayo clínico en establecer formalmente la reducción significativa de la urgencia intestinal (uno de los síntomas más discapacitantes para el paciente) como un objetivo medible y alcanzable. NE: Moderado; GR: Fuerte.
- **Guselkumab:** Otro inhibidor de la IL-23p19, con sólida evidencia en CU (ensayos QUASAR) y actualmente posicionado para su aprobación y uso amplio.

Moléculas Pequeñas: Inhibidores de JAK

De administración oral, ofrecen un inicio de acción sumamente rápido (en días), lo que las hace atractivas para el control rápido de los síntomas.

- **Tofacitinib:** Inhibidor pan-JAK (predominantemente JAK1 y JAK3). Aprobado para CU (ensayos OCTAVE Induction 1, 2 y OCTAVE Sustain). Ha demostrado eficacia en pacientes refractarios a anti-TNF. Sin embargo, su perfil de seguridad incluye riesgo dosis-dependiente de herpes zóster, dislipidemia y, basándose en estudios en artritis reumatoide (ORAL Surveillance), advertencias de seguridad cardiovasculares y neoplásicas en poblaciones de riesgo. NE: Alto; GR: Fuerte (en CU).
- **Upadacitinib (UPA):** Inhibidor oral selectivo y reversible de JAK1. Aprobado tanto para CU (U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH) como para EC (U-EXCEL, U-ENDURE). En metaanálisis en red recientes, UPA 45 mg para inducción ha demostrado la mayor eficacia comparativa para inducir la remisión clínica en CU refractaria frente al resto de agentes biológicos. NE: Alto; GR: Fuerte.
- **Filgotinib:** Inhibidor selectivo de JAK1 aprobado por la EMA (ensayo SELECTION) para CU, con un perfil favorable de seguridad respecto a marcadores lipídicos y eventos adversos.

Moléculas Pequeñas: Moduladores del Receptor S1P

- **Ozanimod:** Aprobado para CU basándose en el ensayo TRUE NORTH. Administrado por vía oral, requiere un ajuste de dosis gradual (titulación escalonada) durante la primera semana para mitigar el riesgo de bradicardia transitoria de primera dosis. Está contraindicado en pacientes con infarto de miocardio reciente, bloqueos auriculoventriculares severos no tratados con marcapasos y apnea del sueño grave no tratada. NE: Moderado/Alto; GR: Fuerte.

- **Etrasimod:** Un modulador selectivo del receptor S1P más reciente (ensayo ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12) aprobado para CU moderada a grave. Ha demostrado tasas sostenidas de remisión mucosa. Su vida media más corta teóricamente permite una recuperación más rápida del recuento de linfocitos en caso de tener que interrumpir la medicación por una infección severa.

Tabla 1: Características, dosificación e indicaciones de biológicos y moléculas pequeñas en EII.

Clase Terapéutica	Fármaco	Vía de Administración y Dosis Estándar de Mantenimiento	Indicación (Aprobaciones principales)	Observaciones / Peculiaridades
Anti-TNF	Infliximab	IV, 5 mg/kg cada 8 semanas	EC, CU	Alta inmunogenicidad; riesgo incrementado con monoterapia frente a comboterapia.
Anti-TNF	Adalimumab	SC, 40 mg cada 2 semanas	EC, CU	Autoadministración en domicilio; requiere curva de aprendizaje.

Anti-Integrina	Vedolizumab	IV o SC, 300 mg IV cada 8 sem / 108 mg SC cada 2 sem	EC, CU	Selectividad intestinal; perfil de seguridad excelente, óptimo en ancianos.
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	SC, 90 mg cada 8 a 12 semanas	EC, CU	Inducción siempre IV basada en peso; baja tasa de formación de anticuerpos.
Anti-IL-23p19	Risankizumab	SC, 180 mg a 360 mg cada 8 semanas	EC (reciente CU)	Inducción IV; tasas muy altas de curación endoscópica.
Inhibidor JAK	Upadacitinib	Oral, 15 a 30 mg diarios	EC, CU	Rápido inicio de acción; requiere cribado cardiovascular, screening para Herpes Zoster.

Modulador SIP	Ozanimod	Oral, 0,92 mg diarios	CU	Requiere titulación de dosis; control de bradicardia y linfopenia obligatorios
---------------	----------	-----------------------	----	--

Controversias, retos actuales y direcciones futuras

El panorama terapéutico de la EII es vibrante, pero la rápida expansión de opciones trae consigo dilemas clínicos complejos aún no resueltos por la evidencia prospectiva.

Posicionamiento terapéutico y secuenciación

Con más de siete clases de fármacos disponibles para la CU y múltiples para la EC, el mayor reto es el posicionamiento: ¿qué fármaco elegir primero? En ausencia de múltiples ensayos directos "head-to-head", las guías actuales (AGA, ECCO) evitan algoritmos prescriptivos rígidos y abogan por decisiones compartidas. No obstante, mediante metaanálisis en red, observamos tendencias claras:

- En pacientes "naive" a biológicos (sin tratamiento previo), anti-TNF (especialmente IFX), upadacitinib y vedolizumab muestran tasas muy altas de eficacia en inducción.
- En la EC penetrante/fistulizante, Infliximab en terapia combinada sigue reinando como el estándar de oro inicial.
- En pacientes adultos mayores, o con antecedente de neoplasias/infecciones, vedolizumab y ustekinumab suelen ser posicionados en primera línea por su excepcional perfil de seguridad sistémica, evitando los anti-TNF y los JAKs.

La secuenciación tras el fallo a un fármaco es crítica. Se ha documentado que la eficacia de cualquier segunda o tercera línea terapéutica es inferior a la observada cuando se utilizan en primera línea.

Seguridad a largo plazo de los inhibidores JAK

La extrapollación del ensayo ORAL Surveillance (realizado con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide >50 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular) ha levantado alertas tipo "Black Box" de la FDA sobre el riesgo de Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE), tromboembolismo venoso (TEV) y malignidad (cáncer de piel no melanoma y neoplasias linfoides). Aunque las poblaciones con EII son demográficamente más jóvenes y presentan perfiles de riesgo cardiovascular diferentes a las de reumatología, las agencias reguladoras (EMA y FDA) exigen actualmente que los inhibidores de JAK se reserven para pacientes en quienes otras terapias han fallado o no son apropiadas, o que se utilicen con extrema precaución en pacientes >65 años, fumadores actuales o pasados, y con factores de riesgo aterotrombótico.

Terapia combinada o "Dual Targeted Therapy" (DTT)

Un subgrupo considerable de pacientes (hasta un 30-40%) no responde primariamente a ningún biológico, o pierde respuesta con el tiempo (techo de eficacia terapéutica). La combinación de dos terapias avanzadas con mecanismos de acción complementarios es una de las fronteras más exploradas. El reciente ensayo clínico prospectivo de prueba de concepto VEGA (que combinó golimumab + guselkumab en CU) demostró tasas de inducción de remisión y curación endoscópica notablemente superiores en la combinación comparado con ambas monoterapias por separado. Aunque prometedor, el uso de DTT está limitado actualmente por los altísimos costos farmaco-económicos, la potencial toxicidad sinérgica en la vida real y las negativas de los seguros de salud, utilizándose de forma "off-label" empírica en centros terciarios para fenotipos muy refractarios.

Medicina de Precisión y Biomarcadores Predictivos

El gran "santo grial" en la gastroenterología actual es transitar de la práctica clínica de "ensayo y error" hacia una medicina estratificada y de precisión.

- **Factores Genéticos:** El alelo HLA-DQA1*05 se ha asociado fuertemente con un mayor riesgo de desarrollar inmunogenicidad (anticuerpos) contra las terapias anti-TNF.
- **Expresión en tejidos:** La alta expresión de la citoquina Oncostatina M (OSM) en las biopsias de la mucosa inflamada predice fracaso a la terapia anti-TNF en pacientes con EII. Se están desarrollando fármacos anti-OSM.

Aún faltan biomarcadores séricos o tisulares validados y comercialmente accesibles para predecir si un paciente específico responderá a una clase terapéutica u otra antes del inicio del tratamiento.

FIGURA 3: Gráfico de posicionamiento estratégico de terapias avanzadas basado en el perfil de riesgo del paciente.

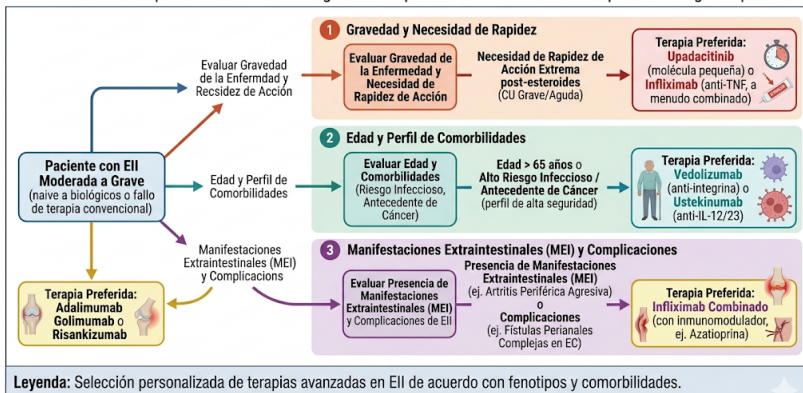


Gráfico de posicionamiento estratégico de terapias avanzadas basado en el perfil de riesgo del paciente (diagrama de radar o flujo). En un eje se sitúa la gravedad de la enfermedad, en otro la edad/comorbilidades (ej. riesgo infeccioso, antecedente de cáncer), y en otro las manifestaciones extraintestinales (MEI). Ejemplo: Para "Alto riesgo infeccioso/Edad > 65" apuntar hacia Vedolizumab/Ustekinumab. Para "Fístulas perianales complejas / Artritis periférica agresiva" apuntar hacia Infiximab combinado. Para "Necesidad de rapidez de acción extrema post-esteroides en CU" apuntar hacia Upadacitinib o IFX. Leyenda: Selección personalizada de terapias avanzadas en EII de acuerdo con fenotipos y comorbilidades.

Tabla 2: Criterios prácticos para el posicionamiento y selección de la terapia inicial en situaciones clínicas especiales en EII.

Perfil de Riesgo / Comorbilidad	Terapias Preferidas	Terapias a Evitar o Usar con Precaución	Racionalización (Evidencia)
Edad > 65 años / Alto riesgo infeccioso	Vedolizumab, Ustekinumab	Anti-TNF, Inhibidores de JAK	VDZ y UST tienen tasas de infección severa similares a placebo.
Enfermedad Perianal Fistulizante (EC)	Infliximab (+ Inmunomodulador)	Vedolizumab (como monoterapia inicial)	Fuerte evidencia (ACCENT II) para IFX en cierre de tractos fistulosos.
Antecedentes de Malignidad (últimos 5 años)	Vedolizumab, Ustekinumab	Anti-TNF, Inhibidores JAK, Tiopurinas	Inmunosupresión sistémica nula o baja. JAKs bajo alerta en subpoblaciones.
Alto Riesgo Cardiovascular o TEV	Anti-TNF, Anti-Integrinas, Anti-IL23	Inhibidores JAK	Riesgo de MACE y TEV evidenciado en el programa ORAL Surveillance.

Manifestaciones articulares severas	Anti-TNF, Upadacitinib	Vedolizumab (no tiene efecto sistémico)	Bloqueo sistémico requerido para tratar la espondiloartropatía asociada.
-------------------------------------	---------------------------	---	--

Eliminación de la enfermedad y curación histológica

El horizonte temporal del abordaje de la EII se está desplazando hacia el concepto de "Disease Clearance" (aclaramiento de la enfermedad), que va más allá de la endoscopia e incorpora la curación microscópica (ausencia de infiltrado neutrofílico, preservación de las criptas). Diferentes sistemas de puntuación histológica (como el índice de Nancy o el de Robarts en CU) se están utilizando en ensayos clínicos. La resolución histológica se asocia íntimamente con la reducción casi a cero del riesgo de cáncer colorrectal. A medida que fármacos potentes como Upadacitinib o Risankizumab demuestran tasas histológicas más profundas, las guías clínicas futuras probablemente incorporen la histología como un *target* mandatorio, lo que redefinirá qué fármaco se considera "suficiente" para un paciente en mantenimiento.

Puntos clave / Conclusiones

- **Cambio de paradigma:** El tratamiento de la EII ha evolucionado drásticamente desde un enfoque centrado en la sintomatología hacia metas estrictas y objetivas dictadas por el consenso STRIDE-II, primando la curación endoscópica y biomarcadores normales para alterar el curso destructivo natural de la enfermedad.
- **Expansión del arsenal:** Hoy se dispone de cuatro grandes clases biológicas (anti-TNF, anti-integrinas, anti-IL-12/23, anti-IL-23 selectivos) y dos familias de moléculas pequeñas (inhibidores de JAK, moduladores S1P), lo que incrementa las posibilidades de alcanzar la remisión profunda.
- **Individualización del tratamiento:** La elección del agente debe basarse meticulosamente en la gravedad, rapidez de inicio necesaria (IFX y JAKs para situaciones agudas vs

VDZ o UST para escenarios de mantenimiento preventivo), vía de administración preferida (infusiones vs oral vs inyecciones subcutáneas) y, sobre todo, comorbilidades (edad avanzada, riesgo cardiovascular, historia oncológica).

- Monitorización:** La estrategia proactiva o reactiva con biomarcadores (calprotectina fecal) y la Monitorización Terapéutica de Fármacos (TDM) en situaciones de pérdida de respuesta optimizan la durabilidad de estas costosas intervenciones, previniendo abandonos farmacológicos prematuros debido a factores farmacocinéticos modificables.
- Retos futuros:** A pesar del progreso, persiste un techo de eficacia del ~30-40% para monoterapias biológicas. Los próximos pasos hacia la optimización médica en la EII incluyen la validación de biomarcadores genéticos/tisulares para medicina de precisión y la expansión responsable y coste-efectiva de las terapias biológicas duales para los casos más complejos y refractarios.

Tabla 3: Perfil comparativo relativo de eficacia, inmunogenicidad y seguridad sistémica de las principales terapias en la vida real.

Clase / Fármaco	Curación Endoscópica a Largo Plazo	Inmunogenicidad (ADA)	Riesgo de Infección Severa	Riesgo de MAC E / TEV
Anti-TNF (IFX/ ADA)	Moderado/Alto	Alta (hasta 30-60% sin inmuno.)	Moderado (especialmente intracelulares y oportunistas)	Bajo

Vedolizumab	Alto	Baja (~4%)	Muy bajo (Similar a placebo)	Bajo
Ustekinumab	Alto	Muy baja (< 5%)	Bajo	Bajo
Inhibidores JAK (Upadacitinib)	Muy Alto	Nula	Moderado (Alerta de Herpes Zóster)	Precaución (Alertas regulatorias por efecto de clase)

Bibliografía

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD). *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab178.
3. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz180.
4. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis.

- Gastroenterology. 2020;158(5):1450-1461. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.006.
5. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Kranti V, Kobayashi T, Franck CE, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-572.e12. (Programa VARSITY referenciado a partir de resultados pivote; para comparación directa: *N Engl J Med* 2019; 381:1215-1226).
 6. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (U-ACHIEVE and U-ACCOMPLISH): a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled clinical trial programme. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5.
 7. D'Haens G, Panés J, Louis E, Luegering A, Baert F, Yurek S, et al. Upadacitinib was efficacious and well tolerated over 52 weeks in patients with Crohn's disease: the U-ENDURE phase 3 maintenance trial. [VERIFICAR: Citar publicación final, *Lancet Gastroenterol Hepatol / N Engl J Med* para Risankizumab/Upadacitinib en EC. Para Risankizumab usar Ferrante M, et al. ADVANCE and MOTIVATE trials, *Lancet* 2022;399:2015-2030].
 8. Yassine M, Panés J, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Dual targeted therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(8):769-780. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00115-4.
 9. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis (ORAL Surveillance). *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.
 10. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Lochs H, Löfberg R, Rutgeerts P, et al. A Review of ACG Clinical Guidelines for Small Molecules and S1P receptor modulation (Ozanimod) in

Ulcerative Colitis. TRUE NORTH Trial Investigators. N Engl J Med. 2021;385(13):1280-1291.

Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD)

Esteban Sebastian Vaca Auz

Introducción y relevancia clínica actual

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés, *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) representa la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, afectando aproximadamente al 30% de la población global adulta. Anteriormente conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la nomenclatura y los criterios diagnósticos fueron actualizados en 2023 mediante un consenso Delphi multisocietario (AASLD, EASL, ALEH). Este cambio paradigmático no solo eliminó los términos estigmatizantes ("graso" y "no alcohólico"), sino que estableció un criterio diagnóstico afirmativo basado en la presencia de esteatosis hepática concomitante con al menos un factor de riesgo cardiometabólico, reconociendo la fisiopatología subyacente que vincula al hígado con el síndrome metabólico.

La relevancia clínica de la MASLD radica en su potencial de progresión silente. Mientras que la esteatosis simple o MASL (*Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver*) tiene un curso clínico relativamente benigno en términos hepáticos, una subpoblación significativa desarrolla esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), caracterizada histológicamente por inflamación lobulillar y balonización hepatocelular. La MASH es el motor impulsor de la fibrogénesis hepática, pudiendo evolucionar hacia fibrosis avanzada (estadios F3), cirrosis (estadio F4) y carcinoma hepatocelular (CHC). Actualmente, la cirrosis por MASH es la indicación de trasplante hepático de más rápido crecimiento,

superando a la infección crónica por el virus de la hepatitis C en múltiples regiones y convirtiéndose en la principal causa de trasplante en mujeres y adultos mayores.

Más allá de la morbilidad hepática, es imperativo que el gastroenterólogo y el internista reconozcan que la principal causa de muerte en pacientes con MASLD no es de origen hepático, sino cardiovascular. La MASLD es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), insuficiencia cardíaca, arritmias (especialmente fibrilación auricular), enfermedad renal crónica y neoplasias extrahepáticas (cáncer colorrectal, de mama y de páncreas). Por lo tanto, el manejo de esta entidad exige una visión holística y multidisciplinaria que trascienda la evaluación exclusiva del parénquima hepático.

Fisiopatología y mecanismos

La patogenia de la MASLD y su progresión a MASH es un proceso altamente complejo, dinámico y multifactorial que tradicionalmente se conceptualizó mediante la teoría del "doble impacto" (two-hit hypothesis), pero que en la actualidad se comprende bajo el paradigma de "múltiples impactos" (multiple-hit hypothesis). Este modelo postula que la esteatosis, la inflamación y la fibrogénesis son el resultado de interacciones sinérgicas y simultáneas entre factores metabólicos, genéticos, epigenéticos y ambientales.

Resistencia a la insulina y disfunción del tejido adiposo

La resistencia a la insulina es el defecto fisiopatológico nuclear en el desarrollo de la MASLD. En el contexto de obesidad, especialmente la de predominio visceral, el tejido adiposo se vuelve disfuncional, hipertrófico y resistente a la acción antilipolítica de la insulina. Esto genera un flujo masivo y constante de ácidos grasos libres (AGL) desde el tejido adiposo hacia el hígado a través de la circulación portal. Simultáneamente, la hiperinsulinemia compensatoria estimula los factores de transcripción hepáticos SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c*) y ChREBP (*Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein*), que hiperactivan la lipogénesis de novo (LDN) en el hepatocito. En pacientes con MASLD, la LDN contribuye hasta en

un 25-30% de los triglicéridos hepáticos, en contraste con menos del 5% en individuos sanos.

Lipotoxicidad, estrés del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial

La esteatosis per se (acumulación de triglicéridos) es un mecanismo protector del hepatocito para secuestrar lípidos tóxicos. Sin embargo, cuando se supera la capacidad de almacenamiento o exportación (en forma de lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL), se produce la acumulación de especies lipídicas bioactivas altamente tóxicas, como ceramidas, diacilgliceroles (DAG), lisofosfatidilcolina y colesterol libre. Este fenómeno, denominado lipotoxicidad, desencadena un estrés masivo en el retículo endoplásmico (RE) y agota la capacidad oxidativa de las mitocondrias. La disfunción mitocondrial incrementa drásticamente la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), generando estrés oxidativo que daña el ADN, las proteínas y los lípidos de las membranas celulares, provocando finalmente muerte celular por apoptosis (lipoptosis) o necroptosis.

Activación inmunológica e inflamación

Las células muertas o moribundas liberan patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que son reconocidos por receptores tipo Toll (TLR) en las células de Kupffer (macrófagos residentes del hígado). Esta activación inicia el ensamblaje del inflammasoma NLRP3 y la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1beta, IL-6 y TNF-alfa. El ambiente proinflamatorio recluta monocitos y neutrófilos circulantes, perpetuando el estado de esteatohepatitis (MASH). La activación crónica de las células de Kupffer también estimula a las células estrelladas hepáticas (HSC), induciendo su transdiferenciación a miofibroblastos contráctiles productores de matriz extracelular (colágeno tipo I y III), instaurando así la fibrogénesis.

Eje microbiota-intestino-hígado

La disbiosis intestinal juega un rol crítico y es un área de intensa investigación. La dieta occidental altera la composición del microbioma (ej., aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes).

Esto incrementa la permeabilidad de la barrera intestinal ("leaky gut"), permitiendo la translocación de bacterias intactas y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como el lipopolisacárido (LPS), hacia la circulación portal. El LPS activa el receptor TLR4 en el hígado, amplificando la inflamación. Además, la microbiota altera el metabolismo de los ácidos biliares, reduciendo la activación de receptores clave como el FXR (Receptor Farnesoide X) y TGR5, lo que resulta en una menor regulación de la síntesis de lípidos y la homeostasis de la glucosa.

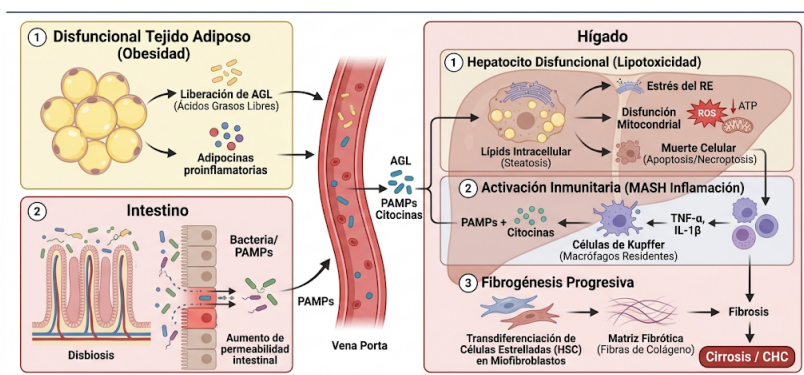


Diagrama fisiopatológico del modelo de múltiples impactos en MASLD. Debe mostrar la interacción entre el tejido adiposo disfuncional (liberación de AGL y adipocinas), el intestino (disbiosis, aumento de permeabilidad y translocación de PAMPs hacia la vena porta), y el hígado (lipotoxicidad celular, disfunción mitocondrial, activación de células de Kupffer y transdiferenciación de células estrelladas en miofibroblastos generando matriz fibrótica).

Factores genéticos

La susceptibilidad a desarrollar MASLD y su progresión está fuertemente modulada por polimorfismos de nucleótido único (SNPs). La variante I148M del gen *PNPLA3* (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) es el determinante genético más robusto, promoviendo la acumulación de lípidos y la inflamación independientemente de la resistencia a la insulina; es particularmente prevalente en poblaciones hispanas. Otras variantes de riesgo incluyen la mutación E167K en el gen *TM6SF2* y variantes

en *MBOAT7*. Interesantemente, mutaciones de pérdida de función en el gen *HSD17B13* confieren protección contra la progresión de la lesión hepática inducida por grasa.

Diagnóstico y herramientas de evaluación

El paradigma diagnóstico ha evolucionado de un diagnóstico de exclusión (NAFLD) a uno de inclusión afirmativa (MASLD). Para establecer el diagnóstico de MASLD en adultos, se requiere la evidencia de esteatosis hepática (por imagen, biomarcadores séricos o histología) sumada a la presencia de al menos uno de los cinco criterios de riesgo cardiometabólico.

El concepto de MetALD describe a aquellos pacientes con MASLD que tienen un consumo de alcohol mayor a los límites estrictos no alcohólicos pero menor al considerado puramente alcohólico (20 a 50 gramos por día para mujeres y 30 a 60 gramos por día para hombres). Esto reconoce el sinergismo destructivo entre el alcohol y el metabolismo disfuncional.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos Cardiometabólicos para MASLD en Adultos

Criterio	Umbral / Definición
1. Adiposidad	Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual a 25 kg/m2 (mayor o igual a 23 kg/m2 en poblaciones asiáticas) O circunferencia de cintura mayor a 94 cm en hombres o mayor a 80 cm en mujeres.
2. Glucemia	Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 100 mg/dL O glucosa a las 2 horas (PTOG) mayor o igual a 140 mg/dL O HbA1c mayor o igual a 5.7% O diabetes tipo 2 diagnosticada/en tratamiento.
3. Presión Arterial	Presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg O tratamiento con fármacos antihipertensivos.

4. Triglicéridos	Triglicéridos plasmáticos mayores o iguales a 150 mg/dL O tratamiento hipolipemiente específico.
5. Colesterol HDL	HDL menor a 40 mg/dL en hombres o menor a 50 mg/dL en mujeres O tratamiento lipídico específico.

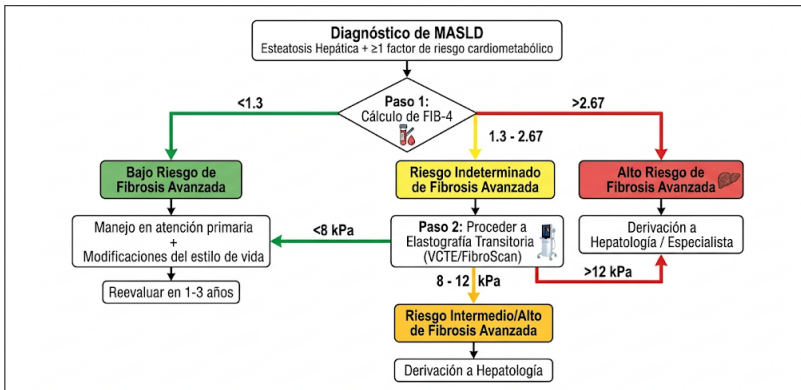
Pruebas No Invasivas (NITs) para Estratificación de Riesgo

Una vez diagnosticada la MASLD, la prioridad clínica absoluta del gastroenterólogo no es confirmar si existe esteatohepatitis leve, sino **identificar a los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4)**, ya que estos son quienes tienen mayor riesgo de mortalidad hepática, requieren tamizaje para hepatocarcinoma y varices esofágicas, y son candidatos a farmacoterapia específica. Para esto, se emplea un abordaje secuencial mediante Pruebas No Invasivas (NITs).

Paso 1: Evaluaciones basadas en sangre (Biomarcadores simples)

Toda guía clínica actual (AASLD, EASL) recomienda calcular el índice **FIB-4** (Fibrosis-4) como primera línea en el nivel de atención primaria o consulta inicial. El FIB-4 utiliza edad, AST, ALT y recuento plaquetario.

- **FIB-4 < 1.3** (o < 2.0 en mayores de 65 años): Alto valor predictivo negativo (VPN > 90%) para descartar fibrosis avanzada. El paciente puede ser manejado en atención primaria con énfasis en estilo de vida y ser reevaluado en 1 a 3 años.
- **FIB-4 > 2.67**: Alta probabilidad de fibrosis avanzada. Requiere derivación a Hepatología / Gastroenterología.
- **FIB-4 entre 1.3 y 2.67**: Zona indeterminada. Requiere una prueba de segunda línea.



Algoritmo clínico de estratificación de riesgo en pacientes con MASLD. Debe ilustrar un diagrama de flujo de dos pasos (Two-step pathway). Comienza con el diagnóstico de esteatosis + factor de riesgo cardiometabólico. Primer paso: cálculo de FIB-4. Ramificaciones basadas en puntos de corte (<1.3, 1.3-2.67, >2.67). Segundo paso para la zona indeterminada: Elastografía Transitoria (VCTE/ FibroScan) indicando umbrales (<8 kPa, 8-12 kPa, >12 kPa) para derivación a biopsia hepática o manejo especializado.

Paso 2: Elastografía o Biomarcadores Complejos

Los pacientes en la zona indeterminada del FIB-4 deben someterse a Elastografía Transitoria Controlada por Vibración (VCTE, comercializada como FibroScan) o pruebas de sangre patentadas (ej. prueba ELF - *Enhanced Liver Fibrosis*). La VCTE mide la rigidez hepática en kilopascales (kPa) y puede medir simultáneamente la esteatosis mediante el parámetro de atenuación controlada (CAP).

- **VCTE < 8.0 kPa:** Descarta fibrosis avanzada.
- **VCTE 8.0 - 12.0 kPa:** Sospecha de fibrosis significativa (F2-F3). Posible indicación de biopsia.
- **VCTE > 12.0 kPa:** Alta probabilidad de fibrosis avanzada (F3-F4). Si es mayor a 15-20 kPa, sugiere cirrosis clínicamente significativa.

Tabla 2. Principales Herramientas de Evaluación No Invasiva (NITs)

Herramienta	Tipo	Puntos de corte para Fibrosis Avanzada (F3-F4)	Ventajas	Limitaciones
FIB-4	Panel de sangre	< 1.3 descarta (VPN alto); > 2.67 confirma (VPP moderado)	Económico, universal, calculado automáticamente en historias clínicas.	Falsos positivos en edad avanzada; zona gris amplia (~30% de pacientes).
VCTE (FibroScan)	Elastografía basada en ultrasonido	< 8 kPa descarta; > 12 kPa sugiere altamente fibrosis avanzada	Evaluación simultánea de rigidez y esteatosis (CAP); rápido, en punto de atención.	Falla o sobreestima en obesidad mórbida (requiere sonda XL), ascitis, operadores inexpertos o inflamación aguda (ALT elevada).

Test ELF	Panel sérico patentado (HA, PIIINP, TIMP-1)	< 9.8 descarta; > 11.3 riesgo alto de progresión clínica	Altamente validado, aprobado por FDA para pronóstico, no depende de habitus corporal.	Costoso, disponibilidad limitada fuera de centros de tercer nivel.
Elastografía por RM (MRE)	Imagen por Resonancia Magnética	< 2.5 kPa normal; > 3.6 kPa F3-F4	Es el NIT más exacto para mapear el hígado completo; excelente en obesos.	Muy costoso, requiere equipo especializado, contraindicado en claustrofobia.

Rol actual de la Biopsia Hepática

A pesar del avance en las NITs, la biopsia hepática permanece como el "estándar de oro" para el diagnóstico definitivo de MASH (requiere la presencia conjunta de esteatosis, balonización y lobulitis inflamatoria) y para la estadificación exacta de la fibrosis (sistemas de puntuación NAS y SAF). Se indica típicamente cuando los resultados no invasivos son discordantes, cuando hay sospecha de etiologías concomitantes (ej., hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, daño por fármacos), o para protocolizar el ingreso de pacientes a ensayos clínicos o para iniciar terapias de alto costo recientemente aprobadas si la aseguradora médica lo requiere.

Abordaje terapéutico y evidencia disponible

El manejo de la MASLD y la MASH requiere un enfoque holístico que aborde simultáneamente el daño hepático y los factores de riesgo cardiometabólicos. La estrategia se fundamenta en intervenciones

sobre el estilo de vida, complementadas con farmacoterapia en casos seleccionados (MASH con fibrosis F2-F3) y cirugía bariátrica en la obesidad severa.

Modificaciones del estilo de vida y nutrición

La base del tratamiento, aplicable a todos los estadios, es la reducción de peso corporal y la modificación de la dieta. Existe una relación dosis-respuesta lineal entre la pérdida de peso y la mejoría histológica:

- Pérdida de peso del **3 al 5%**: Mejora la esteatosis hepática.
- Pérdida de peso del **5 al 7%**: Resuelve la inflamación y la balonización (resolución de MASH).
- Pérdida de peso **mayor al 10%**: Es el umbral necesario para lograr la regresión de la fibrosis hepática subyacente en un alto porcentaje de pacientes.

La dieta mediterránea ha demostrado de manera consistente, a través de ensayos clínicos aleatorizados, ser la intervención nutricional superior, independientemente de la reducción de peso. Su riqueza en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva), omega-3, antioxidantes y fibra, sumado a la restricción drástica de carbohidratos refinados y **fructosa procesada** (potente inductor de LDN hepática), mitiga el estrés oxidativo y la disbiosis intestinal. Esto se complementa con al menos 150 a 200 minutos semanales de ejercicio aeróbico de moderada intensidad o entrenamiento de resistencia, los cuales mejoran la sensibilidad periférica a la insulina.

Tratamiento Farmacológico

Hasta marzo de 2024, no existían fármacos aprobados por agencias reguladoras específicamente para la MASH. Sin embargo, el panorama cambió radicalmente. Las indicaciones actuales para farmacoterapia dirigida al hígado son pacientes con biopsia o NITs que confirmen MASH con fibrosis significativa (F2 o F3). No se recomienda farmacoterapia hepatospecífica rutinaria en MASL simple o fibrosis F0-F1 sin factores de progresión rápidos, ni tampoco en cirrosis descompensada.

Resmetirom (Agonista del receptor de hormona tiroidea beta)

El 14 de marzo de 2024, la FDA otorgó la aprobación acelerada a Resmetirom para el tratamiento de adultos con MASH no cirrótica y fibrosis hepática de moderada a avanzada (F2-F3), en conjunto con dieta y ejercicio. Resmetirom es un agonista oral, selectivo del receptor beta de la hormona tiroidea (THR-beta) localizado en el hígado, que aumenta la beta-oxidación de los ácidos grasos y reduce la lipotoxicidad sin generar los efectos adversos cardíacos o sistémicos mediados por el receptor THR-alfa.

La aprobación se sustentó en los datos de la fase 3 del ensayo MAESTRO-NASH (publicado en *NEJM*), donde luego de 52 semanas, el 25.9% de los pacientes con dosis de 80 mg y el 29.9% con dosis de 100 mg lograron la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis, comparado con el 9.7% en el grupo placebo. Además, el 24.2% (80 mg) y el 25.9% (100 mg) lograron mejoría de la fibrosis en al menos un estadio sin empeoramiento del NASH (frente al 14.2% del placebo). (Nivel de evidencia 1B, Recomendación Fuerte en el perfil indicado).

Agonistas del receptor de GLP-1 (Semaglutida y Liraglutida)

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) provocan una profunda pérdida de peso a través de la supresión del apetito a nivel central y la ralentización del vaciado gástrico, además de mejorar drásticamente el control glucémico. En un ensayo de fase 2, la semaglutida subcutánea diaria logró la resolución de MASH en casi el 60% de los pacientes (vs. 17% placebo). Sin embargo, no demostró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en la mejora directa de la fibrosis, aunque sí previno su progresión. Las guías actuales (AASLD/AGA) recomiendan el uso de Semaglutida en pacientes con MASLD/MASH que presentan comorbilidades como obesidad o diabetes mellitus tipo 2, dado su innegable beneficio cardioprotector y reductor de peso (Nivel de Evidencia 1A para comorbilidades, 2B para reversión directa de fibrosis).

Agonistas duales y triples (Tirzepatida, Retatrutida)

La Tirzepatida, un agonista dual de GIP y GLP-1, ha mostrado resultados extraordinarios en la reducción de grasa intrahepática. En el reciente ensayo clínico SYNERGY-NASH de fase 2, publicado en 2024, la tirzepatida logró la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis en proporciones abrumadoramente superiores al placebo (hasta 74% vs 13%). Al igual que los GLP-1 puros, el efecto directo sobre la fibrosis a corto plazo sigue en investigación, pero el perfil global metabólico la posiciona como una molécula revolucionaria. El agonista triple (GLP-1, GIP, Glucagón) retatrutida está mostrando una erradicación casi total de la esteatosis en ensayos tempranos.

Pioglitazona (Tiazolidinedionas)

Actúa como agonista del receptor PPAR-gamma, mejorando significativamente la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, redireccionando los lípidos del hígado hacia depósitos subcutáneos seguros. El ensayo PIVENS demostró la resolución de la esteatohepatitis. Las guías recomiendan su uso (off-label) en pacientes con MASH comprobada por biopsia, tengan o no diabetes tipo 2. Sus limitaciones crónicas incluyen ganancia de peso (por expansión del tejido adiposo y retención hídrica), riesgo de fracturas óseas atípicas en mujeres posmenopáusicas y un posible riesgo de insuficiencia cardíaca descompensada. (Nivel de Evidencia 1B, Recomendación Moderada debido al perfil de seguridad a largo plazo).

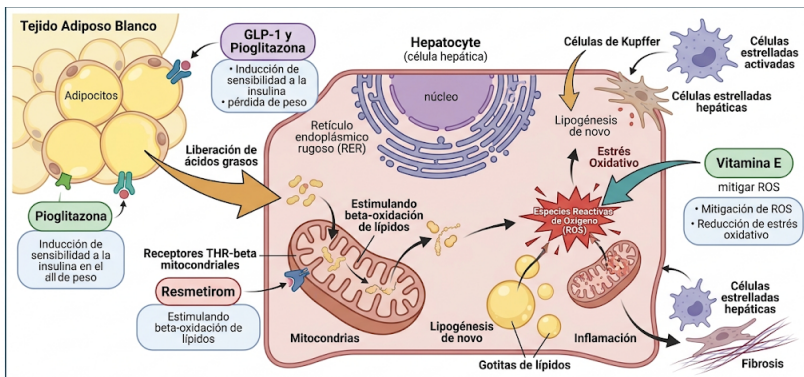
Vitamina E (Alfa-tocoferol)

Antioxidante potente que mitiga el estrés oxidativo hepatocelular. En el ensayo PIVENS a dosis de 800 UI/día, demostró mejora histológica de MASH en adultos **sin** diabetes tipo 2. Las guías restringen su recomendación a este nicho muy específico (adultos no diabéticos ni cirróticos con MASH comprobada). Preocupaciones sobre un ligero incremento en riesgo de cáncer de próstata y eventos hemorrágicos han limitado su uso generalizado. (Nivel de Evidencia 1B).

Tabla 3. Farmacoterapia seleccionada en el manejo de MASH

Fármaco	Mecanismo de Acción	Dosis Habitual (MASH)	Beneficio Histológico Demostrado	Efectos Adversos Principales / Limitaciones
Resmetirom	Agonista selectivo THR-beta	80 o 100 mg vía oral al día (según peso)	Resolución de MASH y mejora de Fibrosis	Diarrea, náuseas, requiere monitoreo en insuficiencia hepática. Costo elevado.
Semaglutida	Agonista GLP-1	2.4 mg subcutáneo semanal	Resolución de MASH (por drástica pérdida de peso). Sin mejora robusta de fibrosis probada aún.	Síntomas gastrointestinales, pérdida de masa muscular, riesgo de colestasis.

Pioglitazona	Agonista PPAR-gamma	30 mg vía oral al día	Resolución de MASH y ligera mejora en fibrosis.	Aumento de peso, edema, riesgo de fracturas osteoporóticas, contraindicado en falla cardíaca.
Vitamina E	Antioxidante liposoluble	800 UI vía oral al día	Mejora inflamación y balonización (solo en NO diabéticos).	Solo para no diabéticos. Controversia por posible aumento de riesgo de cáncer de próstata y mortalidad total a muy altas dosis.
Tirzepatida	Agonista dual GIP / GLP-1	5 a 15 mg subcutáneo semanal	Alta tasa de resolución de MASH en ensayos Fase 2.	Efectos gastrointestinales. Aún en investigación formal Fase 3 para la indicación hepática pura.



Espectro de dianas terapéuticas farmacológicas para la MASH. Debe mostrar un hepatocito y las vías celulares afectadas por las terapias actuales: El tejido adiposo blanco (sitio de acción de GLP-1 y Pioglitazona induciendo sensibilidad a insulina y pérdida de peso), receptores THR-beta mitocondriales en el hepatocito (sitio de acción de Resmetirom estimulando beta-oxidación de lípidos), y el efecto de los antioxidantes (Vitamina E) en la mitigación de las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS).

Controversias, retos actuales y direcciones futuras

A pesar de los extraordinarios avances en la última media década, el campo de la hepatología metabólica enfrenta debates profundos y desafíos logísticos.

El dilema de la nueva nomenclatura: Adopción y Codificación

Aunque la transición de NAFLD a MASLD y MetALD fue celebrada ampliamente por eliminar terminología peyorativa, su implementación real en bases de datos epidemiológicas, sistemas de codificación CIE-10/CIE-11 para facturación, y en la comunicación directa con el paciente (quien entiende el concepto coloquial de "hígado graso") representa una inmensa barrera temporal. Adicionalmente, el purismo del criterio de "al menos un factor metabólico" abre el debate sobre qué sucede con los pacientes que presentan esteatosis pura sin alteraciones cardiometabólicas medibles al momento del diagnóstico.

El fenotipo de MASLD "Delgado" (Lean MASLD)

El paradigma clásico asocia MASLD con obesidad severa (IMC elevado). Sin embargo, hasta un 15-20% de los pacientes, particularmente en poblaciones asiáticas, presentan lo que se denomina "Lean MASLD" (IMC dentro de rangos de normalidad, típicamente $< 25 \text{ kg/m}^2$). En estos individuos, el problema no radica en el volumen total de adiposidad, sino en la **distribución del tejido adiposo** (obesidad visceral u obesidad metabólicamente insana de peso normal), sarcopenia (pérdida de masa muscular que exacerba la resistencia a la insulina), y un fuerte componente genético (altas tasas de portadores de la variante *PNPLA3* I148M). Este fenotipo a menudo escapa al tamizaje convencional en atención primaria, lo que resulta en presentaciones clínicas tardías con fibrosis avanzada ya establecida. El reto futuro es desarrollar modelos predictivos ajustados a la composición corporal más que al peso bruto.

Reemplazo definitivo de la Biopsia en Ensayos Clínicos

Por décadas, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) han exigido la resolución histológica de MASH y la no progresión de la fibrosis como criterio principal de valoración (*endpoint*) para conceder aprobación a fármacos hepatológicos. Sin embargo, la biopsia es invasiva, costosa, sujeta a variabilidad extrema de muestreo y a variabilidad interobservador entre patólogos. La gran controversia actual es presionar a las entidades reguladoras para que acepten biomarcadores no invasivos combinados (ej. normalización de la RMN-PDFF y reducción de VCTE $> 30\%$) como sustitutos subrogados validados de eficacia terapéutica, lo cual aceleraría exponencialmente la investigación farmacológica.

Con la etiología multifactorial de la MASLD, es cada vez más evidente que la "bala mágica" de una sola molécula probablemente no será la solución definitiva, al igual que no lo es en el manejo de la hipertensión o la diabetes. El futuro cercano apunta hacia regímenes combinados: usar un agente que induzca pérdida de peso radical y mejore la sensibilidad a la insulina central y periférica (ej., un análogo

GLP-1/GIP como tirzepatida) sumado a un agente que actúe intracelularmente en el hígado resolviendo la lipotoxicidad fibrogénica local (ej., un agonista THR-beta como resmetirom o agonistas FXR/FGF21). El diseño de estos ensayos y la demostración de costo-efectividad representarán el próximo horizonte de la hepatología.

Puntos clave y conclusiones

- **Cambio de paradigma:** La nomenclatura NAFLD ha sido reemplazada por MASLD para reflejar con precisión la etiología subyacente y reducir el estigma. Requiere la coexistencia de esteatosis y al menos un rasgo de disfunción cardiometabólica.
- **Morbimortalidad dual:** Si bien la MASLD puede progresar a MASH, cirrosis y carcinoma hepatocelular, la causa número uno de letalidad en esta población son las enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular).
- **Tamizaje inteligente:** El abordaje diagnóstico no exige biopsia sistemática ni inicio con ecografía. Se debe utilizar un enfoque escalonado comenzando siempre con el índice FIB-4 en atención primaria para descartar fibrosis avanzada, reservando la elastografía (VCTE) para los casos de riesgo indeterminado o alto.
- **La base del tratamiento:** Ningún fármaco suple la eficacia de la pérdida de peso significativa (mayor al 10% revierte la fibrosis en un alto número de casos) combinada con dieta mediterránea y ejercicio. Las terapias bariátricas quirúrgicas o endoscópicas son extremadamente eficaces en pacientes seleccionados.
- **Nueva era farmacológica:** El panorama terapéutico ha entrado en una época dorada. La reciente aprobación de Resmetirom (marzo 2024) proporciona la primera herramienta hepatospecífica aprobada por la FDA para MASH con fibrosis F2-F3. Paralelamente, el arsenal derivado de la diabetología (Semaglutida, Tirzepatida) ofrece una

resolución drástica de la inflamación impulsada por la monumental pérdida de peso que generan.

Bibliografía

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-1556. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
2. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497-509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000.
3. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537-2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
5. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
6. Loomba R, Nouredin M, Kowdley KV, Kohli A, Sheikh A, Neuschwander-Tetri BA, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis (SYNERGY-NASH). *N Engl J Med.* 2024. Publicación anticipada en línea. [VERIFICAR].
7. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
8. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD for risk of liver-

- related events. *J Hepatol.* 2022;76(5):1013-1020. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.031.
9. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep.* 2021;3(5):100322. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100322.
 10. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis (PIVENS). *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-1685. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
 11. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-378.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
 12. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-846. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
 13. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
 14. Chen J, Zheng M. Lean non-alcoholic fatty liver disease: emerging concept and therapeutic challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(12):1032-1033. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30283-9.
 15. FDA. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. U.S. Food and Drug Administration. Press Release, March 14, 2024. Disponible en [fda.gov](https://www.fda.gov).

Pancreatitis Aguda Grave y Necrotizante

Consuelo Isamar Gaibor Barahona

Introducción y Relevancia Clínica Actual

La pancreatitis aguda (PA) es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes que requieren hospitalización aguda a nivel mundial, generando una carga económica y asistencial sumamente elevada. Si bien la mayoría de los episodios (aproximadamente el 80%) son de carácter leve, autolimitados y resuelven con medidas de soporte en un plazo de tres a cinco días, hasta un 20% de los pacientes desarrollará una pancreatitis aguda grave (PAG) o pancreatitis aguda necrotizante. La PAG se define, según la Clasificación de Atlanta Revisada (2012), por la presencia de fallo orgánico persistente (mayor a 48 horas), ya sea de forma aislada o múltiple. La presencia de necrosis pancreática o peripancreática añade un nivel de complejidad anatómica e inmunológica sustancial, incrementando drásticamente la morbimortalidad. La mortalidad global de la pancreatitis aguda ronda el 2-5%, pero en la cohorte de pacientes con necrosis infectada asociada a fallo orgánico múltiple, esta cifra puede escalar hasta un 20-30%, a pesar de los avances en cuidados intensivos.

Durante las últimas dos décadas, el paradigma de manejo de la pancreatitis aguda grave y necrotizante ha experimentado una evolución sin precedentes. Hemos transitado de un enfoque quirúrgico temprano, radical y altamente mórbido (necrosectomía abierta temprana), hacia un abordaje conservador inicial, seguido de una estrategia mínimamente invasiva y escalonada, universalmente conocida como el "step-up approach". Este cambio de paradigma, cimentado en ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos liderados por grupos colaborativos como el Dutch Pancreatitis Study Group, ha reducido significativamente las tasas de complicaciones sistémicas,

fístulas entero-cutáneas, hernias incisionales y mortalidad a largo plazo.

Actualmente, el médico especialista se enfrenta al reto de dominar no solo la fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) temprano, sino también la intrincada toma de decisiones respecto a la resucitación hídrica guiada por metas, el momento óptimo para el soporte nutricional, el uso racional de antimicrobianos (abandonando la profilaxis sistemática) y la aplicación precisa de intervenciones endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas. El presente capítulo ofrece una revisión exhaustiva, crítica y basada en la evidencia de más alto nivel para el abordaje integral de la pancreatitis aguda grave y necrotizante.

Fisiopatología y Mecanismos Moleculares

La fisiopatología de la pancreatitis aguda es un proceso continuo y bifásico. Inicia con un evento intraacinar desencadenante que evoluciona hacia una respuesta inflamatoria sistémica y, en los casos graves, culmina en el fracaso multiorgánico y la sepsis de origen pancreático.

Eventos Tempranos: Lesión de la Célula Acinar

Independientemente de la etiología (biliar, alcohólica, hipertrigliceridemia, idiopática), el evento fisiopatológico primigenio es la activación intracelular prematura de las enzimas digestivas. En condiciones fisiológicas, el tripsinógeno es transportado en gránulos de zimógeno hacia el duodeno, donde es activado a tripsina por la enteroquinasa. En la PA, ocurre una colocalización patológica de los gránulos de zimógeno con los lisosomas dentro de la célula acinar pancreática. La cathepsina B, una hidrolasa lisosomal, activa el tripsinógeno a tripsina intracelularmente, lo que desencadena una cascada de autoactivación de otras proenzimas (quimiotripsina, elastasa, fosfolipasa A2).

Este proceso está íntimamente ligado a la alteración en la señalización del calcio intracelular. La toxicidad mediada por etanol, ácidos biliares o ácidos grasos libres (como en la hipertrigliceridemia) provoca una liberación masiva y sostenida de calcio desde el retículo

endoplásmico. Esta sobrecarga citosólica de calcio no solo favorece la activación del tripsinógeno, sino que también induce la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), causando disfunción mitocondrial, depleción de ATP y, en última instancia, necrosis celular en lugar de apoptosis. La necrosis libera patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), como el HMGB1 y el ADN libre de células.

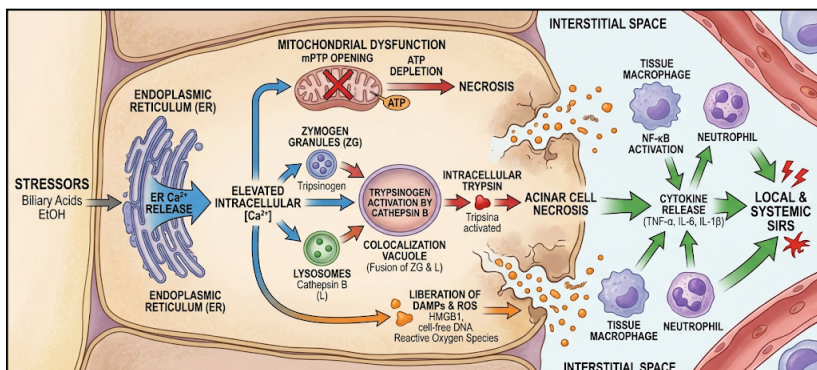


Diagrama de la cascada fisiopatológica inicial en la célula acinar pancreática, mostrando la colocación de gránulos de zimógeno, el papel del calcio intracelular y la liberación de DAMPs.] Activación intracelular del tripsinógeno inducida por la alteración en la señalización del calcio y la colocación lisosomal, derivando en necrosis acinar y liberación de mediadores inflamatorios.

Fase Sistémica Temprana: SIRS y Tormenta de Citoquinas

Los DAMPs liberados por el tejido necrótico son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLRs), particularmente TLR4, en macrófagos residentes y células estrelladas pancreáticas. Esto desencadena la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB), amplificando la transcripción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina-1 beta (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) y quimiocinas (IL-8, MCP-1).

Este microambiente hiperinflamatorio local atrae rápidamente neutrófilos y monocitos al parénquima pancreático, lo que exacerba el daño tisular mediante la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y especies reactivas de oxígeno (ROS). La masiva

liberación de estas citocinas al torrente sanguíneo origina el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). Si el SIRS es severo y persistente (>48 horas), la lesión endotelial sistémica provoca un síndrome de fuga capilar. La consecuente hipovolemia, vasoplejía y microtrombosis llevan a la hipoperfusión tisular, desencadenando el Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO). En esta fase temprana (primera y segunda semana), el fallo orgánico es estéril, impulsado puramente por la cascada inflamatoria.

Fase Tardía: Disfunción de la Barrera Intestinal y Necrosis Infectada

A partir de la segunda y tercera semana, el principal determinante de la mortalidad cambia: la amenaza primordial se convierte en la infección de la necrosis pancreática y peripancreática. La fisiopatología detrás de la necrosis infectada está profundamente ligada al "eje intestino-páncreas".

La hipoperfusión esplácnica secundaria al SIRS, junto con la respuesta inmunosupresora compensatoria (CARS - Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria), provoca isquemia de la mucosa intestinal, pérdida de las uniones estrechas (tight junctions) del epitelio y apoptosis de los enterocitos. Esto altera gravemente la permeabilidad intestinal. Simultáneamente, el íleo paralítico y los cambios en el pH luminal inducen una profunda disbiosis intestinal, caracterizada por el sobrecrecimiento de patógenos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*).

La combinación de hiperpermeabilidad y disbiosis facilita la "translocación bacteriana". Las bacterias entéricas y sus endotoxinas atraviesan la barrera mucosa, viajan por vía linfática y venosa, y colonizan el lecho pancreático necrótico, el cual actúa como un medio de cultivo ideal por ser tejido desvitalizado, sin perfusión sanguínea y, por ende, inaccesible a las defensas inmunes del huésped. Esta infección secundaria reactiva la cascada inflamatoria ("second hit"), perpetuando o induciendo un nuevo fallo orgánico.

Diagnóstico y Herramientas de Evaluación

El diagnóstico temprano, la estadificación precisa de la gravedad y la correcta clasificación morfológica son los pilares sobre los cuales descansa el éxito terapéutico.

Diagnóstico Clínico

De acuerdo con las guías internacionales (ACG, IAP/APA), el diagnóstico de la pancreatitis aguda requiere el cumplimiento de al menos dos de los siguientes tres criterios:

1. **Dolor abdominal consistente con la enfermedad:** Típicamente epigástrico, de inicio súbito, intensidad severa, irradiado en banda hacia la espalda y que mejora parcialmente con la flexión del tronco.
2. **Elevación de enzimas pancreáticas:** Lipasa o amilasa sérica elevadas a tres o más veces el límite superior normal (LSN). La lipasa es preferida por su mayor sensibilidad y especificidad, y por mantener una ventana diagnóstica más amplia (hasta 8-14 días).
3. **Hallazgos imagenológicos característicos:** Visibles en tomografía computarizada con contraste (TC), resonancia magnética (RM) o ecografía abdominal.

Es imperativo recalcar que la magnitud de la elevación enzimática (p. ej., lipasa 10,000 U/L vs 1,000 U/L) no guarda correlación alguna con la gravedad o el pronóstico del cuadro.

Clasificación de la Gravedad

La evaluación de la gravedad debe ser un proceso dinámico durante las primeras 48-72 horas. La Clasificación de Atlanta Revisada (2012) categoriza la PA en tres grados:

- **Leve:** Ausencia de fallo orgánico y ausencia de complicaciones locales o sistémicas.
- **Moderadamente Grave:** Fallo orgánico transitorio (que resuelve en <48 horas) y/o presencia de complicaciones

locales (colecciones, necrosis) o exacerbación de comorbilidades subyacentes.

- **Grave (PAG):** Fallo orgánico persistente (>48 horas), ya sea único o múltiple. Los sistemas evaluados son el cardiovascular, respiratorio y renal, estandarizados frecuentemente por el score de Marshall modificado.

Sistemas de Puntuación Predictiva y Biomarcadores

A lo largo de las décadas, se han desarrollado múltiples escalas para predecir la gravedad desde el ingreso. El sistema APACHE II es preciso pero complejo e impráctico en urgencias. El índice BISAP (Blood urea nitrogen, Impaired mental status, SIRS, Age >60, Pleural effusion) es preferido por su simplicidad (score ≥ 3 predice alta mortalidad).

Sin embargo, el marcador clínico temprano más robusto para predecir gravedad es la presencia y persistencia de **SIRS a las 48 horas**. A nivel de biomarcadores, la Proteína C Reactiva (PCR) superior a 150 mg/L a las 48 horas y un Hematocrito elevado al ingreso (reflejo de hemoconcentración por tercer espacio) o su falta de descenso tras la reanimación hídrica, son predictores validados de necrosis y evolución tórpida. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) elevado (>20 mg/dL) también es un predictor independiente de mortalidad.

Clasificación Morfológica e Imagenológica

La tomografía computarizada con contraste intravenoso (fase pancreática y portal) es el gold standard. No obstante, realizar una TC de forma rutinaria al ingreso está desaconsejado, ya que la extensión real de la necrosis puede tardar entre 72 a 96 horas en demarcarse completamente. Las indicaciones para una TC temprana son duda diagnóstica o sospecha de complicaciones agudas (p. ej., isquemia intestinal, perforación).

La morfología se divide en dos grandes grupos:

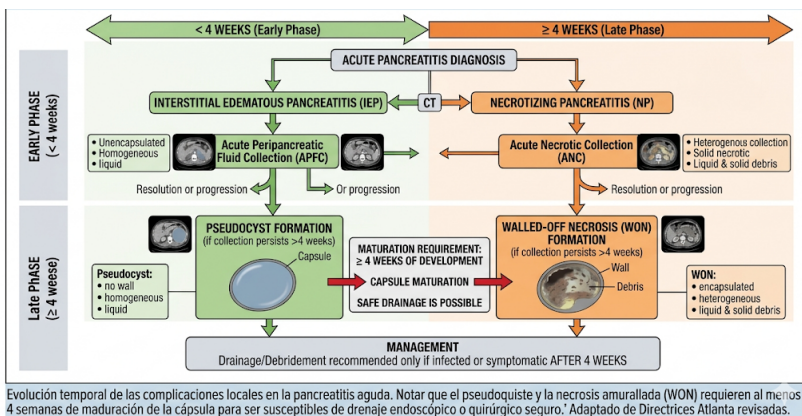
1. **Pancreatitis Edematosa Intersticial (80%):** Aumento de tamaño de la glándula con realce homogéneo.

2. Pancreatitis Necrotizante (20%): Falta de realce del parénquima pancreático y/o necrosis del tejido peripancreático.

El desarrollo de colecciones locales sigue un curso temporal estricto que dicta el abordaje terapéutico:

Tabla 1: Clasificación de las Colecciones Pancreáticas locales

Tiempo de Evolución	Pancreatitis Intersticial Edematosa	Pancreatitis Necrotizante
< 4 Semanas	Colección Líquida Peripancreática Aguda (APFC): Líquido homogéneo, sin pared definida, confinada a los espacios peripancreáticos.	Colección Necrótica Aguda (ANC): Contenido heterogéneo (líquido y sólido necrótico), intra o extrapancreática, sin pared definida.
> 4 Semanas	Pseudoquiste Pancreático: Colección de líquido homogéneo, estéril, encapsulada por una pared de tejido de granulación bien definida.	Necrosis Amurallada (WON - Walled-Off Necrosis): Colección encapsulada por una pared reactiva, que contiene necrosis líquida y sólida. Puede ser estéril o infectada.



Algoritmo diagnóstico radiológico y temporal de las colecciones pancreáticas y peripancreáticas, diferenciando morfología intersticial versus necrotizante.

Evolución temporal de las complicaciones locales en la pancreatitis aguda. Notar que el pseudoquiste y la necrosis amurallada (WON) requieren al menos 4 semanas de maduración de la cápsula para ser susceptibles de drenaje endoscópico o quirúrgico seguro.

Abordaje Terapéutico y Evidencia Disponible

El manejo de la PAG se divide conceptualmente en la fase temprana (resucitación y soporte) y la fase tardía (manejo de la necrosis y complicaciones).

Resucitación Hídrica Guiada por Metas

Históricamente, se abogaba por una resucitación hídrica ultra-agresiva para contrarrestar la hipovolemia inducida por el tercer espacio e intentar preservar la microcirculación pancreática, previniendo la necrosis. Sin embargo, este paradigma ha sido refutado rotundamente.

El ensayo clínico aleatorizado **WATERFALL** (N Engl J Med, 2022) demostró que la resucitación hídrica agresiva (bolo de 20 ml/kg seguido de 3 ml/kg/h) no reduce la incidencia de pancreatitis grave en comparación con una resucitación moderada (bolo de 10 ml/kg

en pacientes hipovolémicos, seguido de 1.5 ml/kg/h), pero sí aumenta drásticamente el riesgo de sobrecarga hídrica (20.5% vs 6.3%), lo que llevó a la interrupción prematura del estudio por seguridad.

Recomendación: Resucitación con fluidos intravenosos guiada por metas y con volumen moderado (Grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia alto).

El fluido de elección es el Ringer Lactato, ya que la solución salina normal al 0.9% puede inducir acidosis metabólica hiperclorémica, la cual exacerba la respuesta del SIRS celular y empeora la lesión tisular, como se observó en estudios comparativos.

Soporte Nutricional

El paradigma antiguo del "reposo pancreático" prolongado ha sido abandonado. La evidencia actual favorece abrumadoramente la **nutrición enteral temprana** (dentro de las primeras 24 a 48 horas de admisión, o tan pronto como el dolor y las náuseas lo permitan) frente a la nutrición parenteral total (NPT).

El raciocinio fisiopatológico es que la nutrición enteral estimula la motilidad intestinal, mantiene el trofismo de la mucosa, preserva las uniones estrechas y evita la disbiosis grave, previniendo así la translocación bacteriana y, subsecuentemente, la infección de la necrosis pancreática. En pacientes con PAG que no toleran la vía oral (debido a gastroparesia o íleo severo), la alimentación a través de una sonda nasogástrica o nasoyeyunal es mandatoria. Estudios recientes demuestran que la nutrición por sonda nasogástrica es no inferior a la nasoyeyunal en términos de seguridad, tolerancia y reducción de complicaciones infecciosas, siendo mucho más fácil de colocar.

Recomendación: Iniciar nutrición enteral temprana frente a nutrición parenteral para reducir complicaciones infecciosas, fallo orgánico y mortalidad (Grado 1A).

Tabla 2: Resumen del Abordaje Terapéutico Sistémico Temprano en Pancreatitis Aguda Grave

Intervención	Recomendación Actual (Guías ACG / ESGE)	Nivel de Evidencia / Calidad	Justificación Clínica Fundamental
Resucitación Hídrica	Moderada y guiada por metas (Lactato de Ringer). Evitar bolos masivos rutinarios.	Alto (1A)	El ensayo WATERFALL evidenció alto riesgo de edema agudo de pulmón con estrategias agresivas sin beneficio clínico.
Nutrición Enteral	Temprana (<24-48h). Sonda nasogástrica o nasoyeyunal si VO no es tolerada.	Alto (1A)	Mantiene el efecto barrera del intestino, reduciendo drásticamente la translocación bacteriana y la necrosis infectada.
Antibióticos Profilácticos	Totalmente contraindicados. No usar de manera rutinaria para prevenir infección de necrosis.	Fuerte (1A)	Múltiples metaanálisis confirman que no reducen mortalidad ni infección, pero promueven resistencia microbiana e infecciones fúngicas.

Manejo de Necrosis	"Step-up approach" retrasado (preferentemente >4 semanas).	Fuerte (1A)	Ensayos PANTER y TENSION demuestran menor tasa de complicaciones a largo plazo y fistulas frente a la cirugía abierta temprana.
--------------------	--	-------------	---

Uso Racional de Antimicrobianos

Uno de los errores más comunes y perjudiciales en la práctica médica es la prescripción de antibióticos profilácticos en pacientes con necrosis estéril. La literatura de los últimos 5 años (respaldada por las guías de la AGA y ACG) es tajante: **el uso rutinario de antibióticos profilácticos no disminuye la incidencia de necrosis infectada ni la mortalidad**. Por el contrario, selecciona flora multirresistente y predispone a infecciones fúngicas invasivas.

Los antibióticos terapéuticos están indicados exclusivamente en caso de **necrosis infectada comprobada o altamente sospechada**. La sospecha clínica surge cuando un paciente con necrosis establecida sufre un deterioro clínico (nuevo fallo orgánico, fiebre persistente, leucocitosis creciente) después de la primera semana de hospitalización. El diagnóstico confirmatorio se realiza observando gas dentro de la colección necrótica en la TC (patognomónico) o mediante cultivo de aspiración con aguja fina guiada por TC/USE, aunque esta última práctica ha caído en desuso empírico debido a la alta fiabilidad del juicio clínico y radiológico. Si se inician antibióticos, se requieren regímenes con excelente penetración en el tejido necrótico pancreático (ej. Carbapenémicos de forma monoterapéutica, o combinación de Quinolonas/Cefalosporinas de 3ª generación + Metronidazol).

Manejo Intervencionista de la Necrosis: El "Step-Up Approach"

Si el paciente desarrolla necrosis infectada, la intervención es necesaria, pero el "cuándo" y el "cómo" han sido redefinidos.

El Cuándo (Timing): Retrasar cualquier intervención invasiva es crucial. Operar o drenar una necrosis en las primeras 2-3 semanas está asociado a un sangrado incontrolable, extirpación inadvertida de tejido viable y fistulas masivas, dado que la colección (ANC) carece de una pared fibrosa madura. Las guías internacionales recomiendan fuertemente retrasar la intervención hasta que la colección haya madurado y encapsulado, convirtiéndose en una Necrosis Amurallada (WON), lo cual toma típicamente al menos **4 semanas**. Durante este tiempo de espera, se debe intentar el manejo conservador exclusivamente con antibióticos intravenosos de amplio espectro (estrategia conocida como "antibiotics-first approach"), la cual es exitosa en un 30-40% de los pacientes, evitando cualquier intervención.

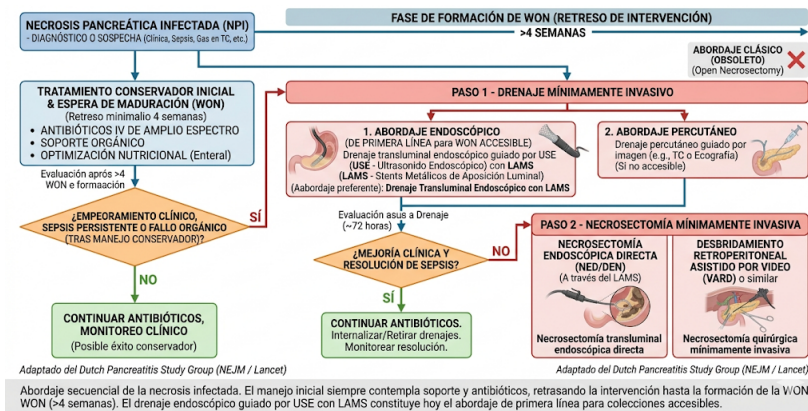
El Cómo (Abordaje Mínimamente Invasivo): Si el paciente no mejora o se deteriora tras la maduración de la colección, se aplica el enfoque "Step-up", validado por el célebre ensayo clínico **PANTER**.

1. **Paso 1: Drenaje de la colección.** En lugar de una necrosectomía abierta primaria, el primer paso es colocar un catéter de drenaje. Esto mitiga la sepsis al evacuar el pus bajo presión. Existen dos vías:

- **Drenaje Transluminal Endoscópico (Gold Standard actual):** Si la WON está adyacente a la pared gástrica o duodenal, se utiliza el ultrasonido endoscópico (USE) para crear una fístula cistogástrica. El uso de Stents Metálicos de Aposición Luminal (LAMS) ha revolucionado este paso. Estos stents autoexpandibles en forma de diábolo crean una comunicación amplia y firme entre el estómago y la cavidad necrótica, permitiendo no solo el drenaje de líquido, sino el paso de necrosis sólida.

- **Drenaje Percutáneo Guiado por Imagen (Retroperitoneal):** Si la colección se extiende a gotieras parietocólicas, donde el endoscopio no llega.
2. **Paso 2: Necrosectomía Mínimamente Invasiva.** Si tras 72 horas del drenaje no hay mejoría clínica (ocurre en ~60-65% de los pacientes con drenaje solo), se procede a la desbridación física de la necrosis sólida.
- Si se usó drenaje endoscópico, se realiza **Necrosectomía Endoscópica Directa (DEN):** El endoscopista introduce el gastroscopio a través del LAMS hacia la cavidad retroperitoneal y extrae el tejido muerto mecánicamente usando asas y canastillas.
 - Si se usó drenaje percutáneo, se realiza **Desbridamiento Retroperitoneal Asistido por Video (VARD)**, dilatando el trayecto del catéter percutáneo e introduciendo un laparoscopio para retirar la necrosis.

El ensayo **TENSION** comparó el abordaje "step-up endoscópico" contra el "step-up quirúrgico/percutáneo", demostrando que, si bien la mortalidad es similar, el enfoque endoscópico reduce significativamente la incidencia de fistulas pancreatocutáneas y acorta la estancia hospitalaria. En consecuencia, siempre que la anatomía lo permita, la vía endoscópica es preferida.



Algoritmo de decisión terapéutica del abordaje escalonado ("Step-up approach") para la necrosis pancreática infectada, detallando la progresión desde el manejo conservador al drenaje y necrosectomía.]

Leyenda de Figura 3: Abordaje secuencial de la necrosis infectada. El manejo inicial siempre contempla soporte y antibióticos, retrasando la intervención hasta la formación de la WON (>4 semanas). El drenaje endoscópico guiado por USE con LAMS constituye hoy el abordaje de primera línea para colecciones accesibles.

Controversias, Retos Actuales y Direcciones Futuras

A pesar de la extensa estandarización basada en ensayos clínicos, persisten lagunas de conocimiento y áreas de intenso debate científico.

CPRE Temprana en Pancreatitis Biliar Grave sin Colangitis

La indicación de Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) urgente (<24h) es indiscutible en pacientes con pancreatitis aguda biliar que presentan colangitis concomitante. Sin embargo, su utilidad era debatida en pacientes con PA biliar grave o predicción de gravedad que *no* presentaban colangitis ni obstrucción biliar persistente demostrada. El reciente ensayo clínico **APEC** resolvió en gran medida esta controversia: la CPRE urgente sistemática en pacientes con PA biliar con alto riesgo de complicaciones, pero sin

colangitis, no redujo el compuesto de mortalidad o complicaciones mayores frente a un manejo conservador. Por lo tanto, la CPRE profiláctica en PAG ha sido desestimada.

El Momento Óptimo de la Colecistectomía

Para la pancreatitis biliar leve, el ensayo PONCHO estableció que la colecistectomía debe realizarse en la misma admisión índice antes del alta para evitar recurrencias tempranas. No obstante, en la PAG y necrotizante, la cirugía temprana es prohibitiva debido a la inflamación local masiva y el riesgo de infección del tejido necrótico, lo que incrementa el riesgo de lesiones de la vía biliar y morbimortalidad general. La recomendación actual es diferir la colecistectomía hasta que las colecciones activas se hayan resuelto o calcificado, y la inflamación aguda haya cedido por completo (generalmente tras 6-8 semanas o meses). El reto actual es cómo manejar el riesgo de recurrencia en este intervalo de espera; la esfinterotomía endoscópica biliar es una alternativa puente útil en pacientes no aptos para cirugía diferida.

Rol de los Antiinflamatorios y Terapias Dirigidas

A pesar de conocer detalladamente la cascada de citocinas y el papel clave de la respuesta inmunológica, ningún agente farmacológico dirigido (inhibidores del factor activador de plaquetas, antagonistas de IL-1, inhibidores de proteasas como el gabexato, u oxigenoterapia hiperbárica) ha demostrado eficacia clínica consistente para detener o revertir el fallo orgánico una vez establecido el SIRS en estudios de fase III. Las direcciones futuras apuntan al uso de la medicina de precisión y transcriptómica para estratificar pacientes a nivel molecular en las primeras horas tras el inicio del dolor, buscando fenotipos específicos de la respuesta inmune que puedan beneficiarse de moduladores inmunes personalizados antes de la instauración del daño microcirculatorio irreversible.

Inteligencia Artificial en Predicción Radiómica

Una de las fronteras emergentes en los últimos 2 años es el uso de algoritmos de inteligencia artificial aplicados a la imagenología temprana. Modelos de *machine learning* analizando estudios

tomográficos de las primeras 48 horas están demostrando capacidad para predecir qué porcentaje de tejido glandular evolucionará hacia necrosis licuefactiva y quién requerirá intervenciones invasivas, superando la precisión de las escalas clínicas tradicionales como el BISAP o APACHE II.

Tabla 3: Evolución de los paradigmas clínicos en el manejo de la Pancreatitis Aguda Grave

Escenario Clínico / Intervención	Paradigma Clásico (Obsoleto)	Abordaje Actual Basado en Evidencia (Guías 2023-2024)
Resucitación	Fluidoterapia agresiva (grandes bolos, SS 0.9%).	Resucitación moderada, guiada por objetivos (Lactato de Ringer). Ensayo WATERFALL.
Nutrición	Reposo gástrico prolongado y uso de NPT rutinaria.	Nutrición enteral temprana (<24-48h). Uso preferente de vía oral o sondas enterales.
Antibióticos	Uso profiláctico en todo paciente con necrosis estéril extensa.	Uso exclusivamente terapéutico cuando hay alta sospecha o confirmación de necrosis infectada.
Manejo de la Necrosis	Necrosectomía abierta temprana (laparotomía en semana 1-2).	Retrasar intervención >4 semanas. Abordaje "Step-up" mínimamente invasivo (drenaje endoscópico USE guiado como primera línea).

Puntos Clave / Conclusiones

- La **Pancreatitis Aguda Grave** se define estrictamente por la presencia de fallo orgánico persistente (>48 horas) según la clasificación de Atlanta Revisada.
- La mortalidad temprana está impulsada por el **SIRS y el fallo orgánico**, mientras que la mortalidad tardía está dominada por la **necrosis pancreática infectada** mediada por la translocación bacteriana secundaria a falla de barrera intestinal.
- La **resucitación hídrica moderada** con Ringer Lactato es preferida sobre terapias agresivas para prevenir el edema pulmonar sin comprometer la perfusión pancreática.
- La **nutrición enteral temprana** es la intervención más efectiva para preservar la barrera mucosa, reducir la translocación bacteriana y prevenir la infección de la necrosis.
- **No se deben administrar antibióticos profilácticos** en pacientes con necrosis pancreática severa estéril; su uso es puramente terapéutico ante evidencia clínica o radiológica de infección.
- El manejo intervencionista de la necrosis infectada requiere estricto apego al **"Step-up approach"**: retrasar la intervención hasta que la necrosis se encapsule (>4 semanas, WON), e iniciar con drenajes mínimamente invasivos (preferentemente transluminales endoscópicos con LAMS), reservando la necrosectomía directa y, en última instancia, la cirugía para los fracasos del drenaje inicial.

Bibliografía

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
2. De Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis (WATERFALL Trial). *N Engl J Med*. 2022;387(11):989-1000. doi:10.1056/NEJMoa2202884.

3. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis (PANTER Trial). *N Engl J Med*. 2010;362(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa0908821.
4. Van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial (TENSION Trial). *Lancet*. 2018;391(10115):51-58. doi:10.1016/S0140-6736(17)32404-2.
5. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-546. doi:10.1055/a-0588-5365. [VERIFICAR: Actualización menor en 2024 para manejo de LAMS].
6. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-1416. doi:10.1038/ajg.2013.218. [VERIFICAR: Actualización clínica de AGA/ACG 2024 sobre antibióticos y fluidos].
7. Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10245):167-176. doi:10.1016/S0140-6736(20)30539-0.
8. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10252):726-734. doi:10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
9. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67-75.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.064.
10. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(5):523-535.

doi:10.1159/000320401. (Adaptaciones fisiopatológicas modernas integradas en revisión *Gastroenterology* 2021).

Hemorragia Digestiva Alta y Baja: Abordaje Clínico, Endoscópico y Terapéutico de la Etiología Variceal y No Variceal

María Antonieta Acosta Ayovi

Introducción y Relevancia Clínica Actual

La hemorragia digestiva representa una de las emergencias gastroenterológicas más frecuentes y desafiantes a nivel mundial, constituyendo una causa principal de morbilidad, hospitalización prolongada y consumo de recursos en los sistemas de salud. Tradicionalmente, y desde una perspectiva de manejo agudo y pronóstico, la hemorragia digestiva, particularmente la hemorragia digestiva alta (HDA), se divide en dos grandes grupos fenotípicos y fisiopatológicos: la hemorragia de origen no variceal (HDNV) y la hemorragia de origen variceal (HDV).

A pesar de los avances significativos en la terapia farmacológica, las técnicas de hemostasia endoscópica y las intervenciones radiológicas, la tasa de mortalidad global por hemorragia digestiva aguda se ha mantenido obstinadamente estática en la última década, oscilando entre el 5% y el 10% para la HDNV, y pudiendo alcanzar hasta el 15-20% en episodios agudos de HDV, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada y disfunción multiorgánica.

En la actualidad, la epidemiología de la hemorragia digestiva está experimentando una transición demográfica y etiológica profunda. Por un lado, la incidencia de la enfermedad ulcerosa péptica clásica ha disminuido en los países desarrollados debido a las estrategias eficaces de erradicación de *Helicobacter pylori* y al uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Sin embargo, este descenso se ha visto contrarrestado por el envejecimiento acelerado

de la población y el incremento exponencial en la prescripción de fármacos antitrombóticos, incluyendo antiagregantes plaquetarios duales y anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Paralelamente, en el espectro de la hemorragia variceal, el fenotipo del paciente con hipertensión portal está cambiando. Si bien las etiologías virales (virus de la hepatitis B y C) están siendo controladas gracias a los antivirales de acción directa y programas de vacunación, nos enfrentamos a una epidemia creciente de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés, anteriormente conocida como NAFLD) y su forma progresiva, la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). Los pacientes con cirrosis por MASLD tienden a ser mayores, con múltiples comorbilidades cardiovasculares, obesidad y diabetes mellitus, lo que complica enormemente la reanimación hemodinámica, el manejo de fluidos y aumenta el riesgo de eventos adversos durante la sedación endoscópica y el uso de fármacos vasoactivos.

Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva, actualizada y basada en la evidencia del abordaje integral de la hemorragia digestiva variceal y no variceal, integrando las últimas recomendaciones de sociedades internacionales como la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), la American College of Gastroenterology (ACG) y el consenso Baveno VII sobre hipertensión portal.

Fisiopatología y Mecanismos de la Hemorragia Digestiva

Comprender las bases moleculares y hemodinámicas de la hemorragia digestiva es fundamental para justificar las intervenciones terapéuticas dirigidas.

Hemorragia Digestiva No Variceal (HDNV)

La HDNV engloba una multitud de patologías, siendo la úlcera péptica (gástrica o duodenal) responsable de aproximadamente el 50-70% de los casos. Otros diagnósticos incluyen desgarros de

Mallory-Weiss, esofagitis severa, lesiones de Dieulafoy, angiodisplasias, y neoplasias del tracto gastrointestinal.

El mecanismo subyacente en la enfermedad ulcerosa péptica es un desequilibrio crítico entre los factores agresivos de la mucosa (secreción de ácido clorhídrico, pepsina, infección por *H. pylori*, uso de antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]) y los mecanismos de defensa y reparación (capa de moco-bicarbonato, flujo sanguíneo mucoso, prostaglandinas, factor de crecimiento epidérmico).

Los AINEs, por ejemplo, ejercen un daño dual: un efecto tóxico tópico directo por atrapamiento iónico en las células epiteliales gástricas, y un efecto sistémico a través de la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), lo que agota las prostaglandinas de la mucosa, disminuyendo la secreción de moco y bicarbonato, y alterando la microcirculación.

Desde una perspectiva hemostática, el pH intragástrico juega un papel determinante. El proceso de agregación plaquetaria y la formación del tapón hemostático son altamente dependientes del pH. In vitro, se ha demostrado que la agregación plaquetaria se inhibe casi por completo a un pH inferior a 6.0. Además, los coágulos sanguíneos formados sobre una lesión vascular son rápidamente lisados por la pepsina, cuya actividad proteolítica es óptima a un pH de 2.0 a 3.0 y se inactiva a un pH superior a 4.0, destruyéndose de forma irreversible a un pH de 6.0. Este principio fisiopatológico es la piedra angular que justifica la terapia con IBP en dosis altas: mantener un pH intragástrico > 6.0 estabiliza el coágulo, previene la lisis inducida por pepsina y facilita la cicatrización de la úlcera.

La lesión de Dieulafoy, aunque menos frecuente, representa un desafío mecánico. Consiste en una arteria submucosa de calibre anormalmente grande (1-3 mm, unas 10 veces el tamaño capilar normal) que protruye a través de un defecto mucoso puntiforme, sin úlcera primaria asociada, generando un sangrado arterial masivo que requiere hemostasia mecánica o térmica urgente.

Hemorragia Digestiva Variceal (HDV)

La fisiopatología de la hemorragia variceal está intrínsecamente ligada al desarrollo y progresión de la hipertensión portal, definida clínicamente por un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) mayor a 5 mmHg. Sin embargo, la formación de várices gastroesofágicas requiere un GPVH de al menos 10 mmHg (hipertensión portal clínicamente significativa - HPCS), y el riesgo de ruptura y sangrado aumenta drásticamente cuando el GPVH supera los 12 mmHg.

La hipertensión portal en la cirrosis hepática es el resultado de la interacción de dos componentes hemodinámicos:

1. Aumento de la resistencia vascular intrahepática:

Inicialmente impulsado por la distorsión arquitectónica fibrótica del parénquima hepático y la formación de nódulos de regeneración (componente estructural). Posteriormente, existe un componente dinámico, responsable del 20-30% de la resistencia, mediado por la contracción de las células estrelladas hepáticas activadas y la disfunción del endotelio sinusoidal. Hay una marcada deficiencia en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) intrahepático y un aumento de vasoconstrictores locales como la endotelina-1 y tromboxano A2.

2. Aumento del flujo sanguíneo esplácnico:

Paradójicamente a la deficiencia intrahepática de NO, existe una sobreproducción sistémica y esplácnica de NO, mediada por endotoxemia de origen intestinal (translocación bacteriana) que activa la enzima NO sintasa inducible (iNOS). Esto genera una vasodilatación esplácnica profunda, aumentando el flujo venoso portal hacia un hígado que ya presenta alta resistencia, perpetuando el círculo vicioso de la hipertensión portal.

La ruptura de una várice obedece a la **Ley de Laplace** ($T = [P \times r] / w$), donde la tensión de la pared (T) determina la ruptura. La tensión aumenta directamente con la presión transmural (P) y el radio del vaso (r), y es inversamente proporcional al grosor de la pared (w). Por tanto, las várices de gran tamaño (mayor radio) con

puntos rojos en la endoscopia (áreas de pared extremadamente delgada) en un paciente con GPVH > 12 mmHg tienen el riesgo inminente más alto de sangrado.

Diagnóstico y Herramientas de Evaluación

El abordaje del paciente con sospecha de hemorragia digestiva debe ser sistemático, priorizando la estabilización hemodinámica antes que la precisión diagnóstica anatómica.

Reanimación y Evaluación Inicial

El paradigma de resucitación ha evolucionado desde una reposición de volumen agresiva hacia una **reanimación balanceada y restrictiva**. La sobre-reanimación con cristaloides puede exacerbar el sangrado al revertir la vasoconstricción compensatoria, desalojar el coágulo hemostático temprano por aumento de la presión hidrostática (especialmente en várices) y provocar hemodilución de los factores de coagulación.

La oxigenoterapia suplementaria, el acceso venoso periférico de gran calibre (idealmente dos catéteres 16G o 18G) y la monitorización continua (frecuencia cardíaca, presión arterial, oximetría, diuresis) son mandatorios. En pacientes con alteración del nivel de conciencia, hematemesis masiva o encefalopatía hepática severa, la intubación endotraqueal profiláctica antes de la endoscopia es fuertemente recomendada para prevenir la broncoaspiración (Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte de la ESGE).

Estratificación del Riesgo Clínico

La utilización de escalas de riesgo validadas es imperativa para diferenciar a los pacientes de muy bajo riesgo que pueden ser manejados de forma ambulatoria, de aquellos de alto riesgo que requieren ingreso a unidades de cuidados intensivos y endoscopia urgente.

La puntuación de **Glasgow-Blatchford (GBS)** es actualmente la herramienta pre-endoscópica más recomendada por las guías internacionales (ACG, ESGE). A diferencia del score de Rockall, el

GBS no requiere parámetros endoscópicos. Evalúa nitrógeno ureico en sangre (BUN), hemoglobina, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, presencia de melena, síncope, enfermedad hepática y fallo cardíaco. Un GBS de 0 a 1 identifica de manera muy precisa (valor predictivo negativo > 98%) a pacientes con un riesgo cercano a cero de necesitar intervención transfusional, endoscópica o quirúrgica, y que pueden ser dados de alta desde urgencias o evaluados de forma ambulatoria.

Para pacientes con cirrosis, las escalas específicas como el MELD (Model for End-Stage Liver Disease) y la clasificación de Child-Pugh son fundamentales. Un paciente con Child-Pugh C o Child-Pugh B con sangrado activo en la endoscopia se clasifica como de muy alto riesgo de fracaso del tratamiento estándar y mortalidad, siendo candidato a terapias de rescate temprano como el TIPS preventivo (pTIPS).

Tabla 1: Comparación de Escalas de Estratificación de Riesgo en Hemorragia Digestiva Alta

Escala	Parámetros Evaluados	Utilidad Clínica Principal	Puntuación de Corte y Decisión
Glasgow-Blatchford (GBS)	BUN, Hb, PAS, FC, melena, síncope, hepatopatía, insuficiencia cardíaca.	Pre-endoscópica. Identificación de pacientes de muy bajo riesgo.	GBS ≤ 1: Alta probabilidad de manejo ambulatorio seguro.
AIMS65	Albúmina (<3 g/dL), INR (>1.5), Mental status (alterado), Sistólica (<90), Edad > 65 .	Pre-endoscópica. Predicción de mortalidad y estancia en UCI a 30 días.	≥ 2 puntos: Alto riesgo de mortalidad.

Rockall Completo	Edad, shock (FC, PAS), comorbilidades, diagnóstico endoscópico, estigmas de sangrado.	Post-endoscópica. Predicción de resangrado y mortalidad.	≤ 2 puntos: Bajo riesgo. ≥ 5 puntos: Alto riesgo.
Child-Pugh (en HDV)	Bilirrubina, albúmina, INR, ascitis, encefalopatía.	Pre y post-endoscópica en cirróticos. Riesgo de fracaso a los 5 días.	Clase C o Clase B + sangrado activo: Criterios para pTIPS precoz (Baveno VII).

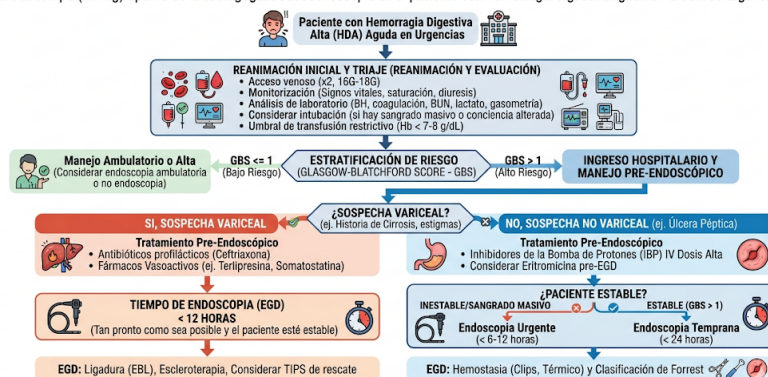
Oportunidad de la Endoscopia (Timing)

El momento óptimo para realizar la endoscopia ha sido objeto de intenso debate. Las guías actuales estipulan:

- **Endoscopia Temprana (dentro de las 24 horas):** Recomendada para la inmensa mayoría de los pacientes con HDA aguda que requieren hospitalización, una vez lograda la estabilización hemodinámica.
- **Endoscopia Urgente (< 12 horas):** En el pasado, se promovía agresivamente. Sin embargo, estudios recientes (como el ensayo multicéntrico de Lau et al.) no mostraron beneficio en la mortalidad a 30 días al comparar la endoscopia urgente (<12h) frente a la temprana (<24h), e incluso se observó una tendencia a peores resultados en el grupo de <12h si el paciente no estaba adecuadamente resucitado. La excepción a esta regla son los pacientes con inestabilidad hemodinámica persistente a pesar de una reanimación óptima, hematemesis masiva en curso o contraindicación para interrumpir la anticoagulación profiláctica.

- **En HDV sospechada:** La endoscopia debe realizarse **lo antes posible y de forma segura dentro de las 12 horas** desde la presentación, según los criterios de Baveno VII.

FIGURA 1: Diagrama de flujo detallado del algoritmo de triaje, reanimación, estratificación mediante Glasgow-Blatchford Score y decisión sobre el tiempo (timing) óptimo de la esofagogastroduodenoscopia en el paciente con hemorragia digestiva aguda en la sala de urgencias.



Abordaje Terapéutico y Evidencia Disponible Hemorragia Digestiva No Variceal (HDNV)

El manejo de la HDNV requiere una sinergia entre la terapia médica de supresión ácida y la intervención hemostática endoscópica.

Terapia Farmacológica Pre y Post-Endoscópica

El uso empírico de IBP intravenosos (ej. omeprazol o pantoprazol 80 mg en bolo seguido de una infusión continua de 8 mg/h) previo a la endoscopia en pacientes con sospecha de HDNV es una práctica común. Aunque la evidencia rigurosa (revisión Cochrane) demuestra que los IBP pre-endoscópicos no reducen la mortalidad, el resangrado o la necesidad de cirugía de manera estadísticamente significativa en la cohorte global, **sí reducen la proporción de pacientes que presentan estigmas endoscópicos de alto riesgo** (clasificación de Forrest I o IIa) en el momento del procedimiento, disminuyendo así la necesidad de intervención endoscópica.

Una vez confirmada una úlcera de alto riesgo y tratada endoscópicamente, las directrices de la ACG (2021) sugieren que la terapia intermitente con IBP IV (ej. 40 mg cada 12 horas) no es inferior a la infusión continua, y que los IBP orales a dosis altas (ej. pantoprazol 40 mg cada 12 horas) pueden ser igualmente efectivos si el paciente tolera la vía oral y no tiene sangrado activo persistente.

Los fármacos procinéticos, específicamente la eritromicina intravenosa (250 mg administrados 30-120 minutos antes del procedimiento), mejoran significativamente la visibilidad endoscópica al vaciar el estómago de sangre y coágulos frescos, reduciendo la necesidad de una segunda endoscopia (endoscopia de revisión o "second-look"). La ESGE recomienda su uso (Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte).

Hemostasia Endoscópica en HDNV

La indicación de terapia endoscópica se rige por la **Clasificación de Forrest**:

- **Alto riesgo (Intervención Mandatoria):** Forrest Ia (sangrado arterial a chorro), Ib (sangrado babeante), IIa (vaso visible no sangrante).
- **Riesgo intermedio (Evaluación individualizada):** Forrest IIb (coágulo adherido). La remoción cuidadosa del coágulo con irrigación o guillotina fría para evaluar el lecho ulceroso es la práctica recomendada actual para desenmascarar un posible vaso subyacente.
- **Bajo riesgo (Sin intervención, alta precoz):** Forrest IIc (mancha de hematina), III (úlceras de base limpia).

La terapia endoscópica debe ser bimodal (combinación de técnicas) o mecánica exclusiva. **La inyección de epinefrina en monoterapia es subóptima y nunca debe utilizarse de forma aislada**, ya que su efecto vasoconstrictor y de taponamiento hístico es transitorio y se asocia a altas tasas de resangrado. Debe acompañarse siempre de una modalidad mecánica o térmica.

Tabla 2: Modalidades de Hemostasia Endoscópica en Hemorragia No Variceal

Modalidad	Mecanismo de Acción Principal	Indicaciones Óptimas	Limitaciones y Precauciones
Inyección (Epinefrina 1:10,000)	Taponamiento mecánico por volumen submucoso y vasoconstricción temporal localizada.	Vaso sangrante activo (para aclarar el campo visual inicial). Siempre requiere un segundo método.	Efecto muy breve. Riesgo de isquemia tisular. No usar como terapia única. [Recomendación fuerte].
Terapia Mecánica (Clips Through-the-scope - TTS)	Compresión física directa y aposición de los bordes del vaso sangrante o defecto tisular.	Lesión de Dieulafoy, desgarro de Mallory-Weiss, úlceras gástricas y duodenales, profilaxis post-polipectomía.	Dificultad de despliegue en úlceras crónicas fibróticas, cara posterior del bulbo duodenal o curvatura menor.
Terapia Térmica (Argón Plasma Coagulación - APC)	Dsecación superficial del tejido sin contacto directo mediante corriente de gas argón ionizado.	Angiodisplasias, ectasia vascular antral gástrica (GAVE), hemorragia tumoral difusa superficial.	Profundidad de penetración limitada. Riesgo de perforación en intestino delgado o ciego (pared delgada).

Polvos Hemostáticos Tópicos (ej. TC-325, Hemospray)	Formación rápida de un hidrogel adherente sobre el lecho sangrante al contacto con la humedad.	Terapia de rescate en resangrado o como puente en sangrado difuso (ej. tumoral) o cuando falla terapia estándar.	No trata el vaso subyacente de forma definitiva. Posibilidad de resangrado tras la degradación del hidrogel (24-72h).
Clips Montados Sobre el Endoscopio (OTSC - "Bear claw")	Captura de gran volumen de tejido profundo, compresión de todo el espesor de la pared.	Úlceras fibróticas difíciles, perforaciones, fistulas, fracaso de clips estándar.	Requiere retiro del endoscopio para su montaje. Alto costo. Limita evaluación posterior.

Hemorragia Digestiva Variceal (HDV)

El manejo de la HDV es altamente protocolizado e involucra intervenciones secuenciales y simultáneas desde el primer contacto médico, en consonancia con el consenso Baveno VII.

Terapia Farmacológica Pre-Endoscópica

La administración temprana de fármacos vasoactivos esplácnicos es tan crucial como la intervención endoscópica y debe iniciarse en la sala de emergencias ante la más mínima sospecha (ej. paciente con cirrosis conocida o estigmas de hepatopatía crónica). Estos fármacos reducen el flujo sanguíneo portal por vasoconstricción del lecho esplácnico, facilitando la hemostasia primaria y mejorando la visualización endoscópica.

Tabla 3: Terapia Farmacológica en Hemorragia Variceal Aguda

Fármaco	Dosis Recomendada y Pauta	Mecanismo de Acción Principal	Efectos Adversos y Contraindicaciones
Terlipresina	2 mg IV c/ 4h inicial, luego 1 mg IV c/4h al controlar sangrado. Duración: 2-5 días.	Análogo sintético de vasopresina. Fuerte vasoconstrictor esplácnico mediado por receptores V1.	Isquemia miocárdica, periférica o mesentérica. Hiponatremia dilucional grave. Precaución en cardiopatía isquémica.
Somatostatina	Bolo IV 250 mcg, seguido de infusión continua a 250 mcg/ hora. Duración: 2-5 días.	Inhibición de vasodilatadores esplácnicos (glucagón). Acción sistémica amplia.	Hiperglucemia, náuseas. Generalmente bien tolerada. Requiere infusión por vida media muy corta (minutos).
Octreotida	Bolo IV 50 mcg, seguido de infusión a 50 mcg/ hora. Duración: 2-5 días.	Análogo de somatostatina . Vasoconstricción esplácnica moderada por inhibición de glucagón.	Menos efectos isquémicos que terlipresina. Alteraciones glucémicas. Es la opción preferida en Norteamérica.

Junto con los vasoactivos, la **profilaxis antibiótica sistémica** es mandatoria. La translocación bacteriana durante el episodio de sangrado agrava la hipertensión portal (vía liberación de endotoxinas y óxido nítrico) y deteriora la coagulación. La ceftriaxona IV (1 g/

día) es el fármaco de elección, particularmente en pacientes con Child-Pugh B o C, o en hospitales con alta prevalencia de resistencia a quinolonas, demostrando reducir significativamente las infecciones, el resangrado precoz y la mortalidad.

Intervención Endoscópica y Radiológica (TIPS)

Para várices esofágicas, la **Ligadura Endoscópica con Banda (LEB)** es el tratamiento estándar de oro, siendo superior a la escleroterapia en eficacia y perfil de seguridad (menor riesgo de ulceración profunda y estenosis).

Para las várices gástricas, la clasificación de Sarin orienta la terapia:

- **Várices gastroesofágicas tipo 1 (GOV1):** Extensión de várices esofágicas hacia la curvatura menor. Se manejan con ligadura endoscópica con banda (como las esofágicas) o inyección de cianoacrilato.
- **Várices gastroesofágicas tipo 2 (GOV2) y Várices gástricas aisladas (IGV1 - fundus):** Tienen flujos hemodinámicos muy altos y conexiones perigástricas complejas. La ligadura con banda está contraindicada por alto riesgo de sangrado fatal al desprenderse la escara. El manejo de primera línea es la inyección endoscópica de adhesivos tisulares (N-butil-2-cianoacrilato).

Recientemente, el abordaje guiado por ultrasonido endoscópico (USE) para várices gástricas fundicas (inyección de *coils* intravasculares combinada con cianoacrilato) ha emergido como una técnica altamente eficaz que minimiza el riesgo de embolización sistémica del pegamento (Nivel de evidencia emergente, Baveno VII). El TIPS (Derivación Portosistémica Intrahepática Transyugular) juega un rol vital:

1. **TIPS de Rescate (Salvage TIPS):** Indicado en pacientes con fracaso del tratamiento médico-endoscópico (sangrado no controlado o resangrado grave).
2. **TIPS Preventivo o Temprano (pTIPS):** Según los criterios validados de Baveno, se debe ofrecer un TIPS dentro de las primeras 72 horas (idealmente <24h) a pacientes de alto riesgo de fracaso: **Cirróticos Child-Pugh C (10-13**

puntos) o Child-Pugh B (>7 puntos) con sangrado activo documentado durante la endoscopia diagnóstica inicial a pesar de terapia farmacológica. La evidencia demuestra que el pTIPS reduce drásticamente el resangrado y la mortalidad en este subgrupo, sin aumentar de forma inaceptable las tasas de encefalopatía hepática severa.

Como terapias puente ("bridge to TIPS" o tratamiento definitivo) en sangrado variceal refractario masivo, el tradicional taponamiento con balón (sonda Sengstaken-Blakemore) está siendo rápidamente desplazado por el **Stent Esofágico Metálico Autoexpandible (SX-ELLA Danis)**, el cual ofrece tasas de hemostasia >90%, menor morbilidad (evita necrosis por presión) y permite deglución parcial y protección de la vía aérea en pacientes sin ventilación mecánica profunda.

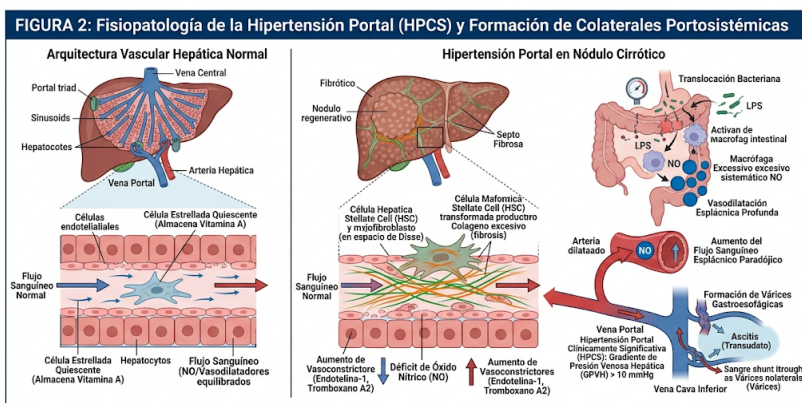
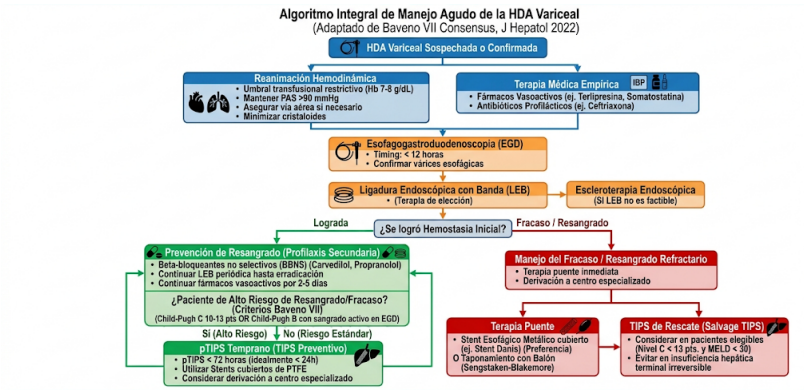


Diagrama fisiopatológico detallado del desarrollo de la hipertensión portal. Debe ilustrar la arquitectura vascular hepática normal versus el nódulo cirrótico, destacando la resistencia intrahepática aumentada (células estrelladas activadas, déficit de NO) y la vasodilatación esplécnica paradójica mediada por translocación bacteriana. Leyenda: Fisiopatología de la HPCS y formación de colaterales portosistémicas.



Algoritmo integral de manejo de la hemorragia digestiva por várices esofágicas. Debe incluir pasos desde reanimación, uso de vasoactivos, antibióticos, endoscopia con ligadura (LEB), y ramas condicionales para estratificación según Child-Pugh para derivación a pTIPS o uso de terapias puente (Stent Davis) en caso de fracaso.

Controversias, Retos Actuales y Direcciones Futuras

El manejo clínico de la hemorragia digestiva no está exento de áreas grises, en donde la evidencia está evolucionando rápidamente o existen conflictos entre especialidades (ej. hepatología vs. cardiología en el manejo antitrombótico).

Umbral de Transfusión Sanguínea

El ensayo fundamental de Villanueva et al. (NEJM 2013) estableció la superioridad de una **estrategia transfusional restrictiva** (transfundir solo si Hb < 7 g/dL, con objetivo de 7-9 g/dL) sobre una estrategia liberal (transfundir si Hb < 9 g/dL) en pacientes con HDA grave, logrando una supervivencia superior a las 6 semanas (95% vs 91%), menos resangrados y menos complicaciones.

La controversia ha residido históricamente en pacientes con comorbilidad cardiovascular grave (infarto agudo de miocardio - IAM reciente, enfermedad coronaria inestable). Sin embargo, el

reciente ensayo **REALITY trial (2021)** en pacientes con IAM y anemia validó que una estrategia restrictiva (transfundir si $Hb \leq 8$ g/dL) era no inferior a una estrategia liberal ($Hb \leq 10$ g/dL) en términos de eventos cardiovasculares adversos mayores a 30 días, lo que respalda mantener un umbral más conservador incluso en cardiopatía isquémica, aunque el juicio clínico individualizado prevalece (ej. si hay angina inestable en curso). [VERIFICAR: El ensayo REALITY evaluó pacientes con IAM; la aplicación extrapoblacional directa a HDA y IAM concomitante activo requiere cautela y manejo multidisciplinario].

Manejo de Pacientes con Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD)

El uso generalizado de inhibidores del factor Xa (Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán) y de trombina (Dabigatrán) supone un reto mayúsculo en urgencias. A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (warfarina), los ACOD no se monitorean rutinariamente con INR y tienen vidas medias más cortas (12-24 horas), pero su efecto anticoagulante es profundo.

- **Hemorragia leve a moderada:** Generalmente se maneja suspendiendo el fármaco y retrasando la endoscopia hasta el valle farmacocinético (usualmente >12-24h desde la última dosis), dada su vida media corta.
- Hemorragia masiva con riesgo vital inminente: Se requiere reversión urgente.
 - Para Dabigatrán: **Idarucizumab** (agente de reversión específico).
 - Para Inhibidores del Factor Xa: **Andexanet alfa** (señuelo recombinante inactivo). Si no está disponible (problema común por su elevadísimo costo), las guías recomiendan el uso de Concentrado de Complejo Protrombínico de 4 factores (CCP4).

La controversia actual radica en el "timing" de la endoscopia: ¿Se debe revertir siempre el ACOD antes del procedimiento? Las guías de la ESGE recomiendan no retrasar excesivamente la endoscopia por la ausencia de agentes de reversión si

el paciente está hemodinámicamente inestable, pero realizar hemostasia en un campo con anticoagulación total conlleva altísimas tasas de resangrado precoz y fallo de la terapia.

El Rol de la Inteligencia Artificial (IA) y Herramientas Innovadoras

El futuro de la endoscopia en hemorragia digestiva se orienta hacia la integración de algoritmos de inteligencia artificial. Se están entrenando redes neuronales convolucionales para asistir al endoscopista, a tiempo real, en la identificación precisa de estigmas de alto riesgo (diferenciando de forma automática, por ejemplo, un coágulo rojo sobre un vaso vs. una costra de hematina sin riesgo) e incluso predecir la probabilidad de resangrado según la apariencia del lecho ulceroso y la eficacia visual del clip recién desplegado. Asimismo, el uso de videocápsula endoscópica motorizada en emergencias como una herramienta de triaje en el paciente de urgencias está bajo intensa investigación para evitar endoscopias convencionales en pacientes con bajo riesgo.

Puntos Clave y Conclusiones

- **Transición Epidemiológica:** La HDA clásica por úlcera péptica (*H. pylori*) disminuye, pero la hemorragia iatrogénica por ACOD/antiagregantes y la hemorragia por hipertensión portal asociada a MASLD aumentan rápidamente en incidencia y complejidad.
- **Reanimación Balanceada:** La sobre-transfusión y sobre-hidratación con cristaloides son deletéreas, especialmente en la hemorragia variceal. La pauta es una reanimación restrictiva (umbral de transfusión en Hb < 7 g/dL) y hemodinámicamente guiada.
- **Farmacoterapia Temprana:** En HDA no variceal, el uso de IBP disminuye los estigmas endoscópicos de alto riesgo. En HDA variceal, el inicio empírico en urgencias de vasoactivos (terlipresina, somatostatina, octreotida) y ceftriaxona profiláctica impacta positivamente y de forma directa en la sobrevida.

- **Estratificación y Triage Endoscópico:** La aplicación del Glasgow-Blatchford Score (≤ 1) es excepcionalmente segura para dar de alta a pacientes de muy bajo riesgo desde urgencias sin necesidad de endoscopia intrahospitalaria precoz.
- **Intervención Oportuna (Timing):** La endoscopia "super-urgente" ($<12h$) no ofrece ventajas de sobrevida en la mayoría de la HDNV e incluso puede empeorar los resultados si retrasa una reanimación adecuada, exceptuando la inestabilidad hemodinámica persistente. Para la HDV, el objetivo es $<12h$ post-reanimación.
- **TIPS Temprano (pTIPS):** Cambia el paradigma de tratamiento en pacientes cirróticos de alto riesgo (Child C o Child B con sangrado activo). Identificarlos en la endoscopia inicial salva vidas al evitar el resangrado incontrolable en los días posteriores a la terapia estándar.

Bibliografía

1. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):899-917. doi:10.14309/ajg.0000000000001245
2. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-332. doi:10.1055/a-1369-5274
3. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
4. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1299-1308. doi:10.1056/NEJMoa1912484

5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1211801
6. Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M, et al. Early application of haemostatic powder added to standard management for esophagogastric variceal bleeding: a randomised trial. *Gut*. 2019;68(5):844-853. doi:10.1136/gutjnl-2017-314653
7. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(6):552-560. doi:10.1001/jama.2021.0135
8. Wong T, Dang K, Laine L, Martel M, Barkun AN. Efficacy of Hemospray in Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1709-1721. doi:10.1053/j.gastro.2021.07.009
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;76(2):412-461. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.003
10. Oner OZ, Oruc U, Akpınar T. The changing epidemiology of upper gastrointestinal bleeding: the impact of antithrombotic therapies and metabolic syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: 978-9907-801-53-8

Velseris Manta, Ecuador

Junio 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.