

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

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....	3
Artículos distinguidos	
A - Alteraciones psicológicas y neuropsicológicas en adultos con hígado graso no alcohólico <i>Mariana Suárez Bagnasco, SIIC</i>	4
B - Beneficio sobre la calidad de vida relacionada con la salud de la adhesión a la dieta sin gluten en pacientes adultos con enfermedad celiaca <i>Francisco Casellas, SIIC</i>	9
Informes seleccionados	
Reseñas seleccionadas	
1 - Nuevas Terapias Farmacológicas para el Tratamiento de la Constipación Crónica <i>González-Martínez M, Ortiz-Olivera N, Mendez-Navarro J</i> <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> 48(1):21-28, Ene 2014.....	11
2 - Dexlansoprazol. Un Inhibidor de la Bomba de Protones de Nueva Generación <i>Skrzydło-Radomska B, Radwan P</i> <i>Przeegląd Gastroenterologiczny</i> 10(4):191-196, Oct 2015	13
3 - Dispepsia Funcional <i>Holtmann G, Talley D</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 31(6):492-498, Nov 2015.....	14
4 - Síndrome de Intestino Irritable. Una Revisión Clínica <i>Chey W, Kurlander J, Eswaran S</i> <i>JAMA</i> 313(9):949-958, Mar 2015.....	16
5 - Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Eficacia Comparativa y Resultados del Dexlansoprazol de Liberación Modificada <i>Frye J, Peura D</i> <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 11:1649-1656, Oct 2015.....	18
Novidades seleccionadas	
6 - Linaclotida en el Síndrome de Intestino Irritable con Constipación <i>Layer P, Stanghellini V</i> <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> 39(4):371-384, Feb 2014.....	20

	Página
7 - Efectos en Minerales y Vitaminas de los Inhibidores de la Bomba de Protones <i>Johnson D</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 32(2):136-140, Mar 2016.....	21
8 - El Estado Físico y el Intestino <i>Cronin O, Molloy M, Shanahana F</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 32(2):67-73, Mar 2016.....	24
9 - Tratamiento no Farmacológico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico <i>Ness-Jensen E, Hveem K, El Seraq H, Lagergren J</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 14(2):175-182, 2016.....	26
10 - Inhibidores de la Bomba de Protones y Riesgo de Hipomagnesemia <i>Sharara AI, Chalhoub J, Hamadeh G y col.</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 14(2):317-321, 2016.....	27
Contacto directo.....	29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 9, 10
Bioquímica.....	10
Cardiología	1, 8
Cirugía.....	5, 9
Diagnóstico por Laboratorio	10
Educación Médica	9
Endocrinología y Metabolismo	7, 9, 10
Epidemiología.....	B, 9, 10
Farmacología.....	1, 2, 4-7, 9, 10
Genética Humana.....	10
Geriatría.....	9, 10
Medicina Familiar	1, 4-6, 8-10
Medicina Farmacéutica	10
Medicina Interna.....	B, 1-4, 6, 9, 10
Medicina Legal	5
Nefrología y Medio Interno	10
Nutrición	B, 7-9
Salud Mental.....	A
Salud Pública.....	A, B, 8, 9
Toxicología.....	9





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco +, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

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

 Información adicional en
www.siicsalud.com

 Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Alteraciones psicológicas y neuropsicológicas en adultos con hígado graso no alcohólico

Psychological disorders and neurocognitive deficits in adults with non alcoholic fatty liver disease

Mariana Suárez Bagnasco

PhD en Medicina, Licenciada en Psicología, Universidad Católica del Uruguay, Montevideo, Uruguay

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/145888

Recepción: 13/3/2015 - Aprobación: 14/9/2015
Primera edición, www.siicsalud.com: 10/3/2016

Enviar correspondencia a: Mariana Suárez Bagnasco, Universidad Católica del Uruguay, Av. 8 de Octubre, Montevideo, 11600, Uruguay
mariansb@gmail.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Abstract

The term nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is applied to a spectrum of liver disease ranging from simple steatosis to steatohepatitis may include varying degrees of fibrosis. In the development of NAFLD multiple genetic, environmental, inflammatory, and metabolic factors are involved. The pathophysiological mechanisms of progression are still under study. We have done a narrative review, where we try to find out whether there are psychological disorders and cognitive deficits in adult with NAFLD and if psychological disorders are associated with NAFLD development and progression. Information search was conducted in PubMed and PsycINFO and Academic Google using the following key words: "nonalcoholic fatty liver disease", "nonalcoholic steatosis", "nonalcoholic steatohepatitis" "depression", "anxiety", "stress", "personality", "mental stress", "cognitive impairment", "mood disorders", "anxiety disorders", "personality disorders". The selection of relevant articles was guided by keywords, title and abstract. We found six papers published in refereed journals and two abstracts presented at scientific meetings. Two studies examined the presence of cognitive deficits. Seven publications assessed depression (4) and/or anxiety (2), major depressive disorder (2) and/or generalized anxiety disorder (1). Given the small number of studies and methodological variations between them, conclusions are limited. However, we discuss results, starting with psychological aspects and then neuropsychological ones.

Key words: psychology, nonalcoholic fatty liver disease, neuropsychology, narrative review, adults

Resumen

El término hígado graso no alcohólico (HGNA) se aplica a un espectro de enfermedades del hígado que va desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis y puede incluir diferentes grados de fibrosis. En el HGNA participan múltiples factores genéticos, ambientales, inflamatorios y metabólicos. Los mecanismos fisiopatológicos de su progresión aún se encuentran en estudio. En este trabajo realizamos una revisión narrativa, donde intentamos esclarecer si existen alteraciones psicológicas y neuropsicológicas en adultos con hígado graso no alcohólico, y si las primeras se asocian con el desarrollo y progresión de la enfermedad. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos PubMed y PsycINFO, y en el motor de búsqueda Academic Google. La selección de artículos relevantes fue guiada por las palabras clave, el título y el resumen. Se utilizaron las siguientes palabras clave en idioma inglés: "nonalcoholic fatty liver disease", "nonalcoholic steatosis", "nonalcoholic steatohepatitis" "depression", "anxiety", "stress", "personality", "mental stress", "cognitive impairment", "mood disorders", "anxiety disorders", "personality disorders". Encontramos siete trabajos publicados en revistas indexadas y dos trabajos presentados en reuniones científicas. Dos estudios examinaron la presencia de déficit cognitivos. Siete publicaciones evaluaron la depresión o la ansiedad, el trastorno depresivo mayor o el trastorno de ansiedad generalizada. Dado el pequeño número de estudios realizados así como las variaciones metodológicas entre ellos, las conclusiones son limitadas. Sin embargo, analizaremos algunos resultados, comenzando por los aspectos psicológicos y luego los aspectos neuropsicológicos.

Palabras clave: psicología, hígado graso no alcohólico, neuropsicología, revisión narrativa, adultos

Introducción

Esta revisión se realiza debido a que la enfermedad en la que se centra, el hígado graso no alcohólico (HGNA), ha ido adquiriendo cada vez más importancia en el ámbito hospitalario. Esto se puede constatar en el incremento en el diagnóstico y en la aparición de unidades especializadas en el tema. El énfasis en los aspectos psicológicos y neuropsicológicos está motivado por su influencia sobre

los hábitos no saludables que se observan en forma mayoritaria en estos pacientes y en la dificultad en modificar estos hábitos en personas con alteraciones psicológicas y neuropsicológicas.

El término hígado graso no alcohólico se aplica a un espectro de enfermedades del hígado que va desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis, puede incluir diferentes grados de fibrosis y puede evolucionar a cirrosis

hepática y a enfermedad terminal hepática, la cual puede asociarse con complicaciones como hepatocarcinoma.¹⁻³ Suele presentarse asociado con obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia o síndrome metabólico,^{2,4} y evolucionar de manera asintomática o a través de síntomas poco específicos como la fatiga y molestia o malestar abdominal, motivo por el cual su diagnóstico muchas veces es incidental.^{2,3}

La prevalencia estimada de HGNA basada en los resultados anormales de las pruebas de función hepática, muestras de autopsias, ecografías y resonancias magnéticas, varía entre 3% y 37%.¹⁻⁴ Se estima que aproximadamente 30% de los pacientes que presentan esteatosis no alcohólica progresarán a esteatohepatitis no alcohólica. De estos pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, aproximadamente el 20% evolucionará a cirrosis. Y de este porcentaje de pacientes con cirrosis se estima que entre el 30% y el 40% morirá en un período de diez años.¹⁻⁴

Si bien su etiopatogenia y sus mecanismos fisiopatológicos aún se encuentran en estudio, el HGNA suele ser considerado una afección multicausal.¹⁻⁷ El HGNA se caracteriza por la acumulación hepática de triglicéridos resultante de un desequilibrio entre flujo, oxidación y exportación de lípidos. En su desarrollo y progresión se describen dos etapas: la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, seguida de un incremento significativo en la producción de citoquinas proinflamatorias, estrés metabólico y estrés oxidativo.

En adultos con HGNA se ha descrito la presencia de hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal⁸ y desequilibrio autonómico con predominio simpático,⁹ lo que conduce a la elevación de los niveles de glucocorticoides y catecolaminas, los cuales pueden actuar a nivel hepático promoviendo la inflamación.

En el hígado, los glucocorticoides, pueden generar la producción de interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa desde los hepatocitos y las células de Kupffer, así como de las células *natural killer* T. Las catecolaminas, epinefrina y norepinefrina, a través de varios tipos de adrenergicos pueden generar la producción de células *natural killer* T, interleuquina 6 desde los hepatocitos y factor de necrosis tumoral alfa desde las células de Kupffer.¹⁰

Se han comunicado elevados niveles de proteína C-reactiva ultrasensible, lo cual estaría indicando un estado de inflamación sistémica.^{11,12} También se describen elevados niveles de interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa.¹³ Recientemente, los elevados niveles de proteína C-reactiva ultrasensible observados están siendo considerados como factores predictivos independientes de HGNA.^{11,12}

Mientras que las citoquinas proinflamatorias que se encuentran en la circulación periférica pueden acceder al cerebro a través de regiones que no presentan barrera hematoencefálica, como los órganos circunventriculares y los plexos coroideos, las citoquinas proinflamatorias liberadas en el hígado pueden estimular el nervio aferente y conducir en última instancia a la activación de la microglía la cual puede producir citoquinas en el cerebro. En el cerebro, las citoquinas proinflamatorias pueden, por ejemplo, generar cambios en el metabolismo de neurotransmisores y neurohormonas e influir sobre la plasticidad sináptica,^{10,13} pudiéndose traducir luego en modificaciones en el funcionamiento psicológico.

Mediante la vía sensorial aferente del nervio vago, la información acerca del estado de inflamación es condu-

cida hacia el cerebro, específicamente al área postrema y el núcleo del tracto solitario. El núcleo del tracto solitario recibe y envía información del núcleo paraventricular del hipotálamo y envía información al *locus coeruleus*. El núcleo del tracto solitario, al enviar señales al núcleo paraventricular del hipotálamo, puede activar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y, al enviar señales al *locus coeruleus* puede promover el predominio de la actividad del sistema simpático.

Dado el estado de inflamación sistémica descrita en el HGNA y la acción de las citoquinas en el sistema nervioso, así como las conexiones entre el hígado y el sistema nervioso (Figura 1), cabría esperar la presencia de alguna alteración psicológica, neuropsicológica o de ambos tipos en pacientes adultos con HGNA. La presencia de alteraciones psicológicas y neuropsicológicas podría comprometer la calidad de vida de los pacientes con HGNA y su tratamiento médico. Un reciente estudio informó que los adultos con HGNA presentan peor calidad de vida que los adultos con hepatitis B y hepatitis C.¹⁴

En este trabajo realizamos una revisión narrativa, en la que intentamos esclarecer si existen alteraciones psicológicas y neuropsicológicas en adultos con HGNA, y si las primeras se asocian con la aparición y progresión de HGNA.

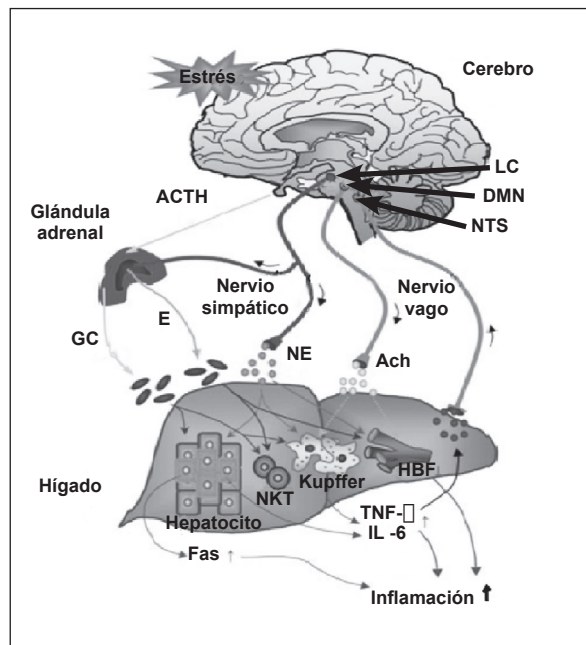


Figura 1. Representación esquemática de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y de la participación del hígado en la respuesta de estrés.

Metodología

Consideraremos como alteraciones psicológicas la presencia de ansiedad, depresión o ambas, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad (según son definidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [DSM IV-TR], las cuales se han asociado con numerosas enfermedades somáticas.

Consideraremos como alteraciones neuropsicológicas la presencia de déficit cognitivos o puntajes en tests neuropsicológicos por debajo de los valores de referencia o inferiores a los resultados obtenidos para los mismos tests por un grupo control.

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos PubMed y PsycINFO, y en el motor de búsqueda Academic Google.

Se utilizaron las siguientes palabras clave en idioma inglés: "nonalcoholic fatty liver disease", "nonalcoholic steatosis", "nonalcoholic steatohepatitis", "depression", "anxiety", "stress", "personality", "mental stress", "cognitive impairment", "mood disorders", "anxiety disorders", "personality disorders".

La selección de artículos relevantes fue guiada por las palabras claves, el título y el resumen.

Resultados

Encontramos seis trabajos publicados en revistas indexadas y dos presentados en reuniones científicas.

Alteraciones neuropsicológicas

Dos estudios informaron la presencia de déficits cognitivos en el HGNA. Uno de estos fue presentado en la reunión anual de la Asociación Norteamericana de Neurología de 2014.¹⁶ Dicho trabajo evaluó la presencia de déficit cognitivos en 5662 adultos con esteatosis hepática no alcohólica moderada a grave. Mediante análisis multivariado, luego de ajustar por las variables sexo, edad, raza, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, antecedentes de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre HGNA y bajos puntajes (en comparación con los controles) en los tests: tiempo de reacción simple, sustitución símbolo-dígito, aprendizaje serial de dígitos.

Otro de los trabajos fue presentado en las Sesiones Científicas 2015 de la *American Heart Association* sobre epidemiología y prevención, estilo de vida y salud cardiometabólica.¹⁷ La muestra de pacientes con HGNA y el grupo control fueron extraídos del estudio REGARDS (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Participants*). La presencia de HGNA fue determinada por un puntaje mayor de 60 en un índice de esteatosis hepática. La presencia o no de déficit cognitivos fue determinada por el rendimiento en pruebas de fluidez verbal y aprendizaje de una lista de palabras. En este estudio sus autores concluyeron que la presencia de HGNA incrementaba la probabilidad de déficit cognitivos a 3.4 años, luego de ajustar por las variables edad, raza, sexo, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes, tabaquismo, enfermedad cardiovascular y uso de medicación antihipertensiva.

Alteraciones psicológicas

Seis publicaciones evaluaron la depresión o la ansiedad, el trastorno depresivo mayor o el trastorno de ansiedad generalizada. Los estudios informaron la presencia de ansiedad y depresión, así como de trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada en adultos con HGNA. A continuación mencionaremos brevemente los principales resultados de los siete trabajos.

El trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad generalizada (según los criterios del DSM IV-TR) fueron evaluados en 36 adultos con esteatohepatitis y 36 controles apareados por edad, sexo, índice de masa corporal y relación circunferencia de cintura-cadera. En los pacientes con esteatohepatitis se observó un incremento significativo de la tasa de trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada a lo largo de la vida. Los autores comunican que el inicio de estos trastornos precedía al

diagnóstico de esteatohepatitis entre 18 y 20 años. Además, encontraron que el trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad generalizada se asociaron con indicadores histológicos de mayor gravedad de HGNA.¹⁸

La presencia de indicadores histológicos de mayor gravedad de HGNA en adultos con trastorno depresivo mayor también fue informada en un estudio posterior. Dicho trabajo, de diseño longitudinal, analizó, en 258 adultos con biopsias positivas para HGNA, la influencia del trastorno depresivo mayor en el tratamiento de pacientes con HGNA. Los pacientes con trastorno depresivo mayor presentaron, además de los indicadores histológicos de mayor gravedad de HGNA, niveles elevados de aminotransferasas y de gamma-glutamil transpeptidasa, al ser comparados con adultos con HGNA sin comorbilidad con trastorno depresivo mayor, y apareados por sexo. Luego de 48 semanas, aquellos que presentaban comorbilidad con trastorno depresivo mayor tuvieron peor respuesta al tratamiento del HGNA que los pacientes que no presentaban dicha comorbilidad; ésta fue aun mayor en los pacientes cuyo trastorno depresivo mayor no había remitido totalmente o presentaba remisión parcial.¹⁹

En un estudio en el que se evaluó la presencia de depresión y ansiedad en 576 adultos con HGNA se encontró que la depresión se asoció con la presencia de balonamiento hepatocelular²⁰ y ya que la presencia de balonamiento de los hepatocitos es considerado uno de los criterios que permite distinguir esteatohepatitis de la esteatosis,²¹ en este estudio, la depresión aparecería asociada con la esteatohepatitis. En un trabajo previo, otros autores encontraron un mayor porcentaje de depresión en adultos con HGNA (57.1%) e informaron no haber hallado diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes de depresión y de ansiedad entre pacientes con niveles elevados de transaminasas y sin éstos, y entre pacientes con HGNA y con hepatitis viral.²² En un estudio anterior en que se incluyeron 878 adultos con HGNA, hepatitis C y hepatitis B informaron la presencia de depresión en el 27.2% de los pacientes con HGNA, en el 29.8% de los participantes con hepatitis C y en el 3.7% de quienes tenían hepatitis B.²³ Más adelante, otros autores evaluaron la depresión en 10 231 adultos con HGNA, hepatitis C, hepatitis B y enfermedad hepática relacionada con el alcohol; concluyeron que si bien la depresión aparecía en todas las afecciones mencionadas, su presencia fue significativa en la hepatitis C.²⁴

Discusión

Dado el pequeño número de estudios realizados así como las variaciones metodológicas entre ellos, las conclusiones que se pueden extraer son limitadas. Sin embargo, discutiremos algunos resultados comenzando por los aspectos psicológicos y luego los aspectos neuropsicológicos, centrando la atención en el trastorno depresivo mayor porque es una entidad delimitada, se conoce mejor su fisiopatología y porque los trabajos que la estudiaron hallaron asociación con la gravedad de la afección cuantificada utilizando indicadores histopatológicos.

En los trabajos en los cuales se estudiaron y compararon alteraciones psicológicas entre grupos de pacientes con HGNA y otras enfermedades hepáticas (hepatitis B y C), encontramos resultados discordantes: por una parte, un estudio halló porcentajes más elevados de depresión en adultos con hepatitis C,²⁴ y por otra parte, otro estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre adultos con HGNA, hepatitis B y hepatitis C para las

puntuaciones resultantes de la aplicación de las técnicas utilizadas para evaluar depresión y ansiedad.²²

Si bien todos los trabajos revisados describieron la presencia de ansiedad y depresión en el HGNA, un estudio halló asociación entre la presencia de balonamiento hepatocelular y de síntomas depresivos,²⁰ asociación que no se encontró en relación con la ansiedad. No obstante, el trastorno de ansiedad generalizada se asoció con indicadores histológicos de mayor gravedad de HGNA en un trabajo.¹⁸ El estrés crónico característico de esta afección podría explicar, al menos parcialmente, este resultado.

En un estudio reciente, en el que se incluyeron 5984 adultos sanos, los investigadores concluyeron que los niveles elevados de alanina aminotransferasa eran factores predictivos independientes de depresión.²¹ Sin embargo, el estudio que comparó los puntajes de depresión y los puntajes de ansiedad entre adultos con HGNA con niveles elevados de transaminasas o sin éstos no halló diferencias estadísticamente significativas.²² Sin embargo, uno de los trabajos revisados informó en los participantes con trastorno depresivo mayor niveles más elevados de aminotransferasas que en aquellos sin trastorno depresivo mayor.¹⁹ Cabe mencionar que, según la literatura, algunos antidepressivos pueden elevar levemente los niveles séricos de aminotransferasas.²⁵

En dos trabajos, el trastorno depresivo mayor se asoció con indicadores histológicos de mayor gravedad de HGNA.^{18,19} Como se mencionó en la introducción, se ha descrito en el HGNA la presencia de hiperactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, desequilibrio autonómico e inflamación, todos los cuales también se han observado en adultos con trastorno depresivo mayor.^{26,27} Podría conjeturarse que la inflamación, la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el desequilibrio autonómico, podrían no sólo ser sustratos fisiopatológicos comunes al HGNA y al trastorno depresivo mayor, sino que también sus efectos podrían potenciarse en el estado de comorbilidad y promover un estado de mayor gravedad de HGNA.

La presencia de trastorno depresivo mayor en adultos con HGNA puede influir negativamente en la adhesión terapéutica, comprometiendo el tratamiento farmacológico del HGNA y, por consiguiente, su evolución y pronóstico. Un estudio informó que los adultos con comorbilidad con HGNA y trastorno depresivo mayor, presentaban peor respuesta al tratamiento farmacológico para HGNA que aquellos que no tenían dicha comorbilidad.¹⁹

Entre los pacientes con trastorno depresivo mayor, aquellos en los cuales la remisión fue parcial, presentaron peor respuesta al tratamiento farmacológico para HGNA que aquellos cuyo trastorno depresivo mayor había remitido totalmente.¹⁹ Los pacientes con remisión parcial no solamente presentarán el cuadro psicopatológico durante períodos más prolongados sino que también tienen mayor probabilidad de presentar en el futuro trastorno depresivo mayor que aquellos que presentaron remisión total. En ambos casos pueden presentar durante períodos más prolongados el estado fisiopatológico mencionado anteriormente. Además, dados los sustratos fisiopatológicos

comunes al trastorno depresivo mayor y HGNA ya comentados, una peor respuesta al tratamiento farmacológico para HGNA descrita en la bibliografía¹⁹ podría llegar a comprometer la evolución del trastorno depresivo mayor, y ésta, a su vez, la evolución del HGNA. Cabe mencionar entonces la necesidad del abordaje, tratamiento y seguimiento interdisciplinario de los pacientes con HGNA. Por otro lado, dados los sustratos fisiopatológicos comunes, podría llegar a conjeturarse una situación diferente, como la de que aquellas personas en las cuales en determinado momento no cumplen con los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor pero que presentan vulnerabilidad para su aparición, quizá, luego de establecido el HGNA, podría incrementarse la probabilidad del cumplimiento de los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor. Dentro de los mecanismos planteados mediante los cuales la inflamación podría colaborar en precipitar el trastorno depresivo mayor en personas vulnerables encontramos por ejemplo la reducción en la producción de factor neurotrófico derivado del cerebro y la reducción del volumen del hipocampo.^{26,27}

En el HGNA, los procesos cognitivos que mostraron déficit se circunscribieron principalmente a la atención y la memoria. Si bien los dos trabajos que informan déficit cognitivos en el HGNA incluyeron muestras de tamaño considerable, éstos no especificaron si controlaron o no dos variables que han sido informadas en adultos con HGNA y cuya presencia suele asociarse con déficit cognitivo, el estado de depresión y el estado de ansiedad. En caso de que estas variables no hayan sido controladas, y dado que tanto los déficits en los procesos atencionales y mnemónicos suelen observarse en personas deprimidas y ansiosas, sería necesario revisar estos resultados. Además, en función de los resultados revisados, cabe mencionar que en los pacientes con episodios recurrentes de trastorno depresivo mayor los déficits cognitivos (particularmente en los procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas) pueden observarse no solamente durante el período de enfermedad sino también durante los períodos de remisión. De todos modos, si bien no se conocen cuáles podrían ser los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la presencia de déficits cognitivos en el HGNA, cabe conjeturar el papel de la inflamación. Las citoquinas proinflamatorias en el cerebro podrían alterar los procesos de modulación, plasticidad y neurogénesis cerebral. Además, la inflamación, al promover el estrés oxidativo, podría generar daños en el sistema nervioso y producir déficits cognitivos, los astrocitos y la microglía podrían incrementar la producción de radicales libres y de otros mediadores neurotóxicos, lo que podría generar daño neuronal.²⁸ También, las conductas no saludables, frecuentes en pacientes con HGNA, podrían promover la inflamación y el estrés oxidativo, y luego entonces la aparición de déficits cognitivos e incluso también el trastorno depresivo mayor,²⁹ los cuales a su vez podrían no contribuir a las modificaciones de los hábitos no saludables.

En vistas de las escasas publicaciones sobre el tema y el interés que éste tiene por las razones mencionadas en la introducción, parece pertinente profundizar su investigación.

Lista de abreviaturas y siglas

HGNA, hígado graso no alcohólico; DSM IV-TR, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; REGARDS, *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Participants*.

Cómo citar este artículo

Suárez Bagnasco M. Alteraciones psicológicas y neuropsicológicas en adultos con hígado graso no alcohólico. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(2):4-8, Mar 2016.

How to cite this article

Suárez Bagnasco M. Psychological disorders and neurocognitive deficits in adults with non alcoholic fatty liver disease. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(2):4-8, Mar 2016.

Autoevaluación del artículo

Diversas alteraciones psicológicas como la depresión y la ansiedad, que se han asociado previamente con numerosas afecciones médicas vinculadas con la inflamación como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, entre otras, podrían también estar presentes en los pacientes con hígado graso no alcohólico.

¿Cuál de estas opciones es correcta respecto del hígado graso no alcohólico (HGNA) y las alteraciones psicológicas?

A, Diversos estudios informaron asociación entre la ansiedad y el HGNA; B, El trastorno depresivo mayor no se ha asociado con HGNA; C, No se ha informado déficit cognitivo en adultos con HGNA; D, Algunos estudios informaron asociación entre trastorno depresivo mayor y HGNA; E, Varios estudios comunicaron asociación entre trastornos de personalidad y HGNA.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/145888

Bibliografía

- Gao X, Fan JG; Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* 5(4):406-15, 2013.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 20(36):12956-80, 2014.
- Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 20(34):12082-101, 2014.
- Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 61(2):141-52, 2012.
- Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernandez R, Kim LJ, Palmer CD, Gudnason V, Eiriksdottir G, Garcia ME, Launer LJ, Nalls MA, Clark JM, Mitchell BD, Shuldiner AR, Butler JL, Tomas M, Hoffmann U, Hwang SJ, Massaro JM, O'Donnell CJ, Sahani DV, Salomaa V, Schadt EE, Schwartz SM, Siscovick DS, Voight BF, Carr JJ, Feitosa MF, Harris TB, Fox CS, Smith AV, Kao WH, Hirschhorn JN, Borecki IB. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet* 2011; 7:e1001324. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001324.
- Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 116(7):539-64, 2009.
- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 239(1):192-202, 2015.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Associations between liver histology and cortisol secretion in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(3):337-41, 2006.
- Newton JL, Paiman J, Wilton K, Jones DE, Day C. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Auton Res* 19(6):319-26, 2009.
- D'Mello C, Swain MG. Liver-brain inflammation axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301(5):G749-61, 2011.
- Yeniova AO, Küçükazman M, Ata N, Dal K, Kefeli A, Balyili S, Aktal B, Alladiolu K, Akin KO, Ertugrul DT, Nazligül Y, Beyan E. High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 61(130):422-5, 2014.
- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, González R, Alvarez M, Hernández V, García-Zattera MJ, Otarola F, Medina B, Rigotti A, Miquel JF, Marshall G, Nervi F. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 29(1):82-8, 2009.
- Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 53:23-34, 2014.
- Dan AA, Kallman JB, Wheeler A, Younoszai Z, Collantes R, Bondini S, Gerber L, Younoszai Z. Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26(6):815-20, 2007.
- Chida Y, Sudo N, Kubo C. Does stress exacerbate liver diseases? *J Gastroenterol Hepatol* 21(1 Pt 2):202-8, 2006.
- Cognitive deficits linked to nonalcoholic liver disease. American Neurological Association 2014 Annual Meeting. Abstract M1323. Presented October 13, 2014.
- Alexander KS, Zakai NA, Gillett SR, Lidofsky SD, Callas PW, Unverzagt F, Wadley V, Judd SE, Cushman M. Abstract P341: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Cognitive Impairment. *Circulation* 131:Suppl 1 AP341, Abstract, 2015.
- Elwing JE, Lustman PJ, Wang HL, Clouse RE. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis. *Psychosom Med* 68(4):563-9, 2006.
- Tomeno W, Kawashima K, Yoneda M, Saito S, Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Saito S, Hirayasu Y, Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: the pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015 doi: 10.1111/jgh.12897.
- Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, Guy CD, Omenetti A, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 33(7):1062-70, 2013.
- Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 49:450-465, 2006.
- Surdea-Blaga T, Dumitralcu DL. Depression and anxiety in nonalcoholic steatohepatitis: is there any association? *Rom J Intern Med* 49(4):273-80, 2011.
- Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J, Nader F, Younoszai ZM. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics* 52(2):127-32, 2011.
- Lee K, Otagonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younoszai ZM. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. *Psychosomatics* 54(1):52-9, 2013.
- Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 171(4):404, 2014.
- Mello AF, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev Bras Psiquiatr* 25(4):231-8, 2003.
- Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 169:15-20, 2014.
- Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Ag Neurosci* 2:12, 2010.
- Rawdin BJ, Mellon SH, Dhabhar FS, Epel ES, Puterman E, Su Y, Burke HM, Reus VI, Rosser R, Hamilton SP, Nelson JC, Wolkowitz OM. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain Behav Immun* 31:143-52, 2013.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Dra. M. Suárez Bagnasco. PhD en Medicina. Magister en Psico-inmuno-neuro-endocrinología. Licenciada en Psicología. Especialista en Psicología de la Infancia y la Adolescencia; Universidad Católica del Uruguay, Montevideo, Uruguay.

B - Beneficio sobre la calidad de vida relacionada con la salud de la adhesión a la dieta sin gluten en pacientes adultos con enfermedad celíaca

Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adults patients with celiac disease

Francisco Casellas

Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, España

Luis Rodrigo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo España

Alfredo J. Lucendo, Hospital General de Tomelloso, Ciudad Real, España

Fernando Fernández-Bañares, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Ciberehd, Terrassa, Barcelona, España

Javier Molina-Infante, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Santiago Vivas, Hospital Universitario de León, León, España

Mercé Rosinach, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Ciberehd, Terrassa, Barcelona, España

Carmen Dueñas, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Josefa López-Vivancos, Hospital General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España



La enfermedad celíaca afecta la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. La exclusión completa y permanente del gluten de la dieta mejora la CVRS, pero conlleva dificultades en su seguimiento que podrían influir negativamente sobre ella. Para medir

estos cambios de salud se requieren cuestionarios específicos validados en castellano y suficientemente sensibles. En este sentido, existen diversos cuestionarios de medida de la calidad de vida diseñados específicamente para la enfermedad celíaca, como el *Coeliac Quality of Life Survey* (CD-QOL) y el *Celiac Disease Questionnaire*, aunque sólo el CD-QOL ha sido traducido y validado en castellano. Por dicho motivo, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar la CVRS de individuos celíacos adultos en tratamiento con dieta sin gluten (DSG), para determinar el efecto de la adhesión a la dieta sobre la CVRS.

Para ello se llevó a cabo un estudio* prospectivo, transversal y multicéntrico nacional con pacientes celíacos adultos en tratamiento con DSG durante más de un año. Se incluyeron sujetos adultos con enfermedad celíaca previamente diagnosticados de acuerdo con los criterios comúnmente aceptados (positividad de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de clase IgA con biopsia endoscópica de segunda porción duodenal o distal compatible). La adhesión a la DSG se determinó mediante la escala de Morisky de 4 ítems adaptada para la adhesión a la DSG. Para la medida del estado de salud se utilizaron los cuestionarios CD-QOL, específicos de CVRS para enfermedad celíaca, y el cuestionario genérico EuroQol-5D, ambos validados en castellano. De acuerdo con el objetivo previsto, para el análisis estadístico, los pacientes se estratificaron en tres grupos según el grado de adhesión a la DSG: buen cumplimiento, incumplimiento involun-

tario e incumplimiento voluntario. La normalidad de las variables se determinó según la prueba de Kolmogorov. Dado que algunas variables no seguían la normalidad, para la estadística descriptiva se calculó la mediana y los percentiles 25-75, y para la estadística comparativa entre grupos las pruebas no paramétricas correspondientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona, España.

Se incluyeron 366 pacientes de siete hospitales. Según la escala de Morisky, el 71.5% de los pacientes referían una perfecta adhesión al tratamiento, 23.5% mala adhesión involuntaria, y 5% mala adhesión intencional. La buena adhesión a la DSG se relacionó con una mediana mayor en el puntaje del CD-QOL (75 vs. 68, respectivamente, $p < 0.05$) y del EuroQol-5D (0.9 vs. 0.8, en igual orden, $p < 0.05$). La facilidad para el seguimiento de la DSG se relacionó también con una mejor CVRS (puntaje global en el CD-QOL de 82 vs. 67 en los pacientes que consideran difícil seguir la DSG, $p < 0.05$). El buen control de los síntomas también se relacionó con una mejor CVRS (puntaje global en el CD-QOL de 78 vs. 67 en asintomáticos vs. sintomáticos, $p < 0.01$). La dimensión peor puntuada del CD-QOL fue la relacionada con el "tratamiento inadecuado".

Para analizar la importancia de conseguir una buena CVRS, se estratificaron los resultados de la adhesión, mejoría de los síntomas (se preguntó a los pacientes si los síntomas habían desaparecido, habían mejorado o seguían igual o peor) y la existencia de síntomas relacionados con la enfermedad (se preguntó a los pacientes si tenían algún síntoma o permanecían asintomáticos) en función de que la puntuación global en el CD-QOL estuviera en el percentil > 60 (buena calidad de vida, $n = 274$) o por debajo del percentil 40 (mala calidad de vida, $n = 28$). Según esta distribución, el grado de adhesión fue independiente de que la calidad de vida fuera buena o mala (adhesión completa a la DSG en el 67% y el 70% respectivamente, $p = ns$).

El análisis por dimensiones de la calidad de vida sugiere que la mejora en la CVRS se relaciona con una menor disforia y menos problemas de salud. La dimensión peor puntuada en todos los grupos de adhesión a la DSG fue la del "tratamiento inadecuado".

Estos hallazgos permiten concluir que en la enfermedad celíaca, una buena adhesión a la DSG y un correcto control de los síntomas consiguen mejorar la CVRS.

Muchos pacientes consideran que no disponer de alternativas terapéuticas a la dieta les empeora su calidad de vida.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

***Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 107(4):196-201, Abr 2015.

Cómo citar este artículo

Casellas F, Rodrigo L, Lucendo AJ, Fernández-Bañares F, Molina-Infante J, Vivas S, Rosinach M, Dueñas C, López-Vivanco J. Beneficio sobre la calidad de vida relacionada con la salud de la adhesión a la dieta sin gluten en pacientes adultos con enfermedad celíaca. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(2):9-10, Mar 2016.

How to cite this article

Casellas F, Rodrigo L, Lucendo AJ, Fernández-Bañares F, Molina-Infante J, Vivas S, Rosinach M, Dueñas C, López-Vivanco J. Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adults patients with celiac disease. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(2):9-10, Mar 2016.

Autoevaluación del artículo

La enfermedad celíaca afecta la calidad de vida de los pacientes.

En una evaluación de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad celíaca en tratamiento, ¿cuáles fueron los resultados observados con mayor frecuencia en relación con la disforia y la percepción de problemas de salud?

A, Menor disforia y menos problemas de salud; B, Menor disforia y mayores problemas de salud; C, Menor disforia, sin diferencias en los problemas de salud; D, Mayor disforia y menos problemas de salud; E, Mayor disforia sin diferencias en los problemas de salud.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147840

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2016) 11-19

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

1 - Nuevas Terapias Farmacológicas para el Tratamiento de la Constipación Crónica

González-Martínez M, Ortiz-Olvera N, Mendez-Navarro J

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

[Novel Pharmacological Therapies for Management of Chronic Constipation]

Journal of Clinical Gastroenterology 48(1):21-28, Ene 2014

La constipación crónica es frecuente e incide en la calidad de vida del paciente de manera similar a la de otras enfermedades, como la migraña o la diabetes. Los autores analizaron los tratamientos disponibles, entre los que se encuentran un nuevo grupo de fármacos desarrollados en la última década.

La definición de la constipación es subjetiva. Algunas personas la relacionan con la disminución en la frecuencia de evacuación, mientras que para otras se vincula con la dificultad para eliminar la materia fecal. El *American College of Gastroenterology* y el *Latin-American Consensus on Chronic Constipation* incluyeron ambas características y definieron la constipación crónica (CC) como un trastorno funcional de 3 meses o más de evolución, con deposiciones poco frecuentes y dificultad para eliminar las heces. Por último, en la actualización de 2006 del Consenso de Roma III, grupo internacional de expertos en motilidad gastrointestinal, que establece criterios para el diagnóstico de los trastornos gastrointestinales funcionales, el diagnóstico de CC se definió ante la presencia de al menos dos de las siguientes manifestaciones: menos de 3 evacuaciones por semana (en el 25% o más de las oportunidades), materia fecal dura, sensación de evacuación incompleta, obstrucción anorrectal, uso de maniobras manuales para defecar y criterios insuficientes para el diagnóstico del síndrome de intestino irritable. Según se comprobó en estudios realizados en México y Canadá, para la mayor parte de los médicos es importante la frecuencia de las deposiciones, mientras que los pacientes se ven más afectados por los síntomas restantes.

La prevalencia de constipación es variable a nivel mundial, del 4% a 27%. En un metanálisis reciente, la prevalencia de CC idiopática varió entre 12% y 17%. Otro metanálisis referido a la población mexicana señaló una prevalencia del 14.4%. Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia (3:1) en la cuarta década de vida. La prevalencia, además, aumenta con la edad: en las personas mayores de 65 años, la CC alcanza el 50%, en tanto que es del 74% en los ancianos que viven en geriátricos. Si bien la CC es percibida como una condición poco frecuente y menos grave, su prevalencia

es similar, e incluso superior, a la de otras enfermedades crónicas como la migraña, el asma o la diabetes.

En los EE.UU. anualmente 2 500 000 personas consultan por CC y 80 000 deben ser internadas. Se gastan 500 a 800 millones de dólares en laxantes por prescripción médica, mientras que en los de venta libre el monto es superior a los 200 millones dólares. Con diferentes metodologías de medición se halló que, aunque la CC es un trastorno funcional, disminuye la calidad de vida de los afectados, con pérdida de productividad y ausentismo laboral o escolar. En un metanálisis sobre la calidad de vida en personas con CC, en comparación con controles sanos, los pacientes presentaron niveles más bajos en todas las áreas evaluadas, como la salud física y mental, la percepción del dolor, los vínculos sociales, la vitalidad y en las escalas emocionales.

En un estudio en 557 pacientes con CC, en los que se evaluó la satisfacción con el tratamiento mediante un cuestionario, el 47% de los participantes refirió que la fibra y los laxantes no habían mejorado por completo la constipación y los síntomas que la acompañan. En otra investigación internacional con 13 879 encuestados se halló que persistieron los síntomas de estreñimiento en el 20% a 40% de los sujetos, a pesar del uso adecuado de los laxantes.

El objetivo de los autores fue describir diversos aspectos sobre los nuevos tratamientos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la CC.

Fibras y laxantes

La estrategia terapéutica de la CC incluye cambios en el estilo de vida, como la ejercitación aeróbica, el aumento del consumo de agua y la inclusión de alimentos ricos en fibras en la dieta, además del uso de laxantes. Las fibras disminuyen el tiempo de tránsito colónico y aumentan el volumen de la materia fecal; al disminuir la presión en el segmento final del colon y en el recto, las molestias del paciente disminuyen. También, reducen la concentración de las sales biliares y, en consecuencia, disminuye la actividad contráctil intestinal. Además, provocan cambios en la flora microbiana. Entre las fibras más utilizadas se encuentran el salvado de trigo, la metilcelulosa sintética y los derivados del *psyllium*. La dosis adecuada debe alcanzarse en forma gradual, junto con un aporte adecuado de agua. Como la respuesta terapéutica suele observarse dentro de las 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento, se aconseja mantenerlo 1 a 2 meses antes de evaluar su eficacia.

En los estudios clínicos sobre la eficacia del *psyllium*, éste fue superior al placebo, mejoró la consistencia

de las heces y la frecuencia de las deposiciones. Esta sustancia se ha recomendado para el tratamiento de la constipación, con un nivel II de evidencia y grado B de recomendación.

Las bacterias colónicas actúan sobre el *psyllium*, provocando meteorismo y distensión abdominal, no así sobre los agentes sintéticos como la metilcelulosa, por lo cual, en ese caso, no se produce gas. Las fibras no ejercen efectos sistémicos y pueden utilizarse en forma prolongada; están contraindicadas en los casos de obstrucción intestinal o hipersensibilidad y deben evitarse ante la presencia de dolor abdominal agudo, náuseas, vómitos, distensión abdominal o meteorismo grave.

Los laxantes pueden ser lubricantes, emolientes, estimulantes, osmóticos y rectales. La primera opción de tratamiento suelen ser los laxantes osmóticos, entre los que se encuentran los azúcares no absorbibles como la lactulosa, las soluciones salinas como el hidróxido de magnesio y el polietilenglicol. Según los datos científicos disponibles, se adjudicó un grado A de recomendación al polietilenglicol y a las soluciones de lactulosa; grado B a la metilcelulosa y el sorbitol, y grado C al hidróxido de magnesio. No se encontró información científica que respalde el uso de supositorios de parafina y glicerina. Los laxantes osmóticos se indican en pacientes con tránsito colónico lento, en los que no resultaron eficaces los tratamientos descritos previamente y en aquellos con anismus. Es importante el aporte adecuado de agua y el control de los niveles de electrolitos. Se recomienda precaución en los enfermos con insuficiencia renal en los que las sales de magnesio, por ejemplo, pueden causar hipermagnesemia. Los agentes lubricantes, como los aceites minerales, pueden inhibir la absorción de vitaminas liposolubles y calcio. En ocasiones, pueden asociarse con mayor riesgo de aspiración y neumonía lipoidea en niños y ancianos. El uso de laxantes estimulantes o irritantes sólo se justifica como indicación ocasional y en cuidados paliativos, debido a la aparición de tolerancia y a los efectos adversos que causan. También existen otros laxantes disponibles, como la cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) y las hojas de Senna (*Cassia senna*).

Fármacos nuevos

El tegaserod es un agonista parcial del subtipo 4 del receptor de la serotonina (5-HT₄). Aumenta el reflejo peristáltico y la secreción intestinal y disminuye la hipersensibilidad visceral. En 2007 fue retirado del mercado debido a los hallazgos de efectos cardiovasculares como angina, infarto de miocardio o eventos cerebrovasculares. Si bien la incidencia fue baja, se consideró que el riesgo superaba los beneficios terapéuticos.

La prucaloprida es un procinético selectivo para el intestino grueso con una afinidad 150 veces mayor

para el 5-HT₄. Así, el riesgo de efectos adversos cardiovasculares disminuyó. Más del 90% de estos receptores se encuentra en las células enterocromafines de la mucosa intestinal, cuya estimulación induce la liberación de serotonina que activa las neuronas aferentes primarias intrínsecas; luego, se libera la acetilcolina. A partir de la activación de los receptores 5-HT₄ en las neuronas del plexo mientérico aumenta la contracción muscular intestinal, estimulando la motilidad de colon y produciendo contracciones colónicas de gran magnitud.

En estudios clínicos multicéntricos, internacionales y en fase III, realizados en pacientes con CC idiopática, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados terapéuticos en comparación con el grupo placebo. Sus efectos adversos más frecuentes fueron cefaleas, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Otros ensayos realizados en adultos mayores de 65 años no se observó aumento de eventos cardiovasculares relacionados con su utilización.

En el tracto gastrointestinal existen diferentes canales de cloro, importantes para el transporte de líquidos, la despolarización de las células musculares lisas, la transmisión postsináptica y para el mantenimiento del pH y el volumen intracelular. Entre otros efectos aún no conocidos por completo, la lubiprostona provoca la activación selectiva de los canales de cloro tipo 2 (CIC-2). La activación de los canales por fosforilación provoca el movimiento de iones de cloro y sodio junto con agua a la luz intestinal. La lubiprostona fue eficaz para el tratamiento de la CC en diferentes estudios en fases II y III, con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable.

La linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa C (GC-C) que actúa como un secretagogo local en la superficie del epitelio intestinal. Ejerce una acción similar a la de la guanilina y uroguanilina endógenas en la activación del receptor GC-C, con absorción y biodisponibilidad mínimas. Su principal efecto adverso es la diarrea. Aún faltan estudios acerca de su uso durante periodos prolongados.

Otros fármacos que se encuentran en investigación son el velusetrag (agonista 5-HT₄), el plecanatide (agonista GC-C) y el elobixibat (inhibidor del transportador de ácido biliar).

Conclusiones

La CC es un problema de salud frecuente que afecta la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos basados en el uso de fibras y laxantes no han obtenido resultados satisfactorios en todos los pacientes. En los últimos 10 años, a partir de las investigaciones realizadas sobre la motilidad gastrointestinal y sus alteraciones, se han desarrollado diferentes fármacos que resultaron eficaces para la resolución de la constipación y podrían ser útiles en su forma crónica. Estos nuevos agentes, ya disponibles o en diferentes fases de investigación, constituyen un cambio en el tratamiento de los trastornos de la motilidad del colon.

2 - Dexlansoprazol. Un Inhibidor de la Bomba de Protones de Nueva Generación

Skrzydło-Radomska B, Radwan P

Lublin Medical University, Lublin, Polonia

[Dexlansoprazole - a New Generation Proton Pump Inhibitor]

Przeegląd Gastroenterologiczny 10(4):191-196, Oct 2015

Desde la salida al mercado del omeprazol en el año 1989, han sido aprobados distintos fármacos inhibidores de la bomba de protones. El presente artículo evalúa las características del dexlansoprazol, un inhibidor de la bomba de protones de nueva generación, y enfatiza las ventajas frente a las drogas del mismo grupo actualmente disponibles.

A nivel mundial, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre las drogas más prescritas. Su popularidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido clorhídrico se basa en su gran eficacia como bloqueadores de la secreción ácida gástrica, en su acción selectiva y en sus escasos efectos adversos.

Los IBP actúan inhibiendo la enzima hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa (H/K ATPasa), denominada también bomba de protones, y ubicada en las células parietales de la mucosa gástrica. Mediante la hidrolización de ATP, la H/K ATPasa favorece el intercambio de iones H⁺ del citoplasma por iones K⁺ de los canalículos secretores, con una secreción neta de HCl al lumen gástrico. Químicamente, los IBP son benzimidazoles que funcionan como prodrogas y presentan un alto nivel de activación en el microambiente ácido, donde se convierten en sulfamidas, la forma activa. Las sulfamidas, debido a su capacidad de unión covalente a los grupos SH de los residuos de cisteína de la H/K ATPasa, inhiben la actividad de la bomba de protones, y por lo tanto, el transporte de H⁺ al lumen gástrico.

Indicaciones de terapias con IBP

Los IBP son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el manejo de HCl, incluidos los síntomas de esofagitis, el tratamiento de las complicaciones y la prevención de la recurrencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el tratamiento de la úlcera péptica, la erradicación de *Helicobacter pylori*, las dispepsias funcionales, la prevención y curación de las lesiones mucosas inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en la enfermedad de Zollinger-Ellison y la mastocitosis sistémica. Además de lo mencionado, son utilizados en la farmacoterapia de las hemorragias digestivas altas no varicosas, en la prevención de neumonías aspirativas, y en las unidades de cuidados intensivos para prevenir el daño en la mucosa en pacientes gravemente enfermos.

El omeprazol, presente en el mercado farmacéutico desde 1989, fue el primer IBP y es la droga prototipo. Desde ese entonces, otros IBP se incorporaron a la práctica clínica, incluidos el lansoprazol, el rabeprazol y el pantoprazol. En el año 2001 salió al mercado

el esomeprazol, el primer IBP producido como un S-isómero óptico del omeprazol.

Actualmente, la más novedosa de las drogas en este grupo es el dexlansoprazol, un R-isómero del lansoprazol, el cual se encuentra disponible para el tratamiento hiposecretorio desde 2009 en EE.UU. y desde 2015 en Polonia.

Características y propiedades farmacológicas del dexlansoprazol

El dexlansoprazol, debido a su particular composición química, puede definirse como un IBP de nueva generación. Su fórmula farmacéutica se basa en la tecnología de liberación dual, en la cual el compuesto activo se libera en dos fases dependiendo de los valores de pH, con un tiempo de intervalo. En consecuencia, la droga alcanza dos picos plasmáticos, y la concentración sérica total es 3 veces mayor que la observada en los S-enantiómeros. Por otro lado, el dexlansoprazol presenta una menor tasa de eliminación que el S-lansoprazol, por lo que persiste mayor tiempo en el plasma. De esta forma, la inhibición de la secreción ácida es por un período mayor y el área bajo la curva (ABC) es 3 a 5 veces mayor. El 25% de la dosis de la droga se libera a un pH de 5.5 en el duodeno proximal, y el 75% restante se libera en el intestino delgado a un pH de 6.75. La primera concentración pico plasmática ocurre luego de 1 a 2 horas de su administración, y la segunda, luego de 4 a 5 horas.

Actualmente, todos los IBP deben ser ingeridos 30 a 60 minutos antes de las comidas para que, luego de absorberse y pasar por el sistema enzimático hepático, pueda llegar a las bombas de protones con el objetivo de inhibir su función. El dexlansoprazol es una droga excepcional, ya que permite mayor libertad al paciente en lo que respecta a las comidas y la ingesta de la medicación.

La efectividad del efecto supresor producido por un IBP sobre la secreción de HCl se expresa como el tiempo, durante un período de 24 horas, en el cual el pH intragástrico puede mantenerse por encima de 4, debido a que después, la actividad de la pepsina (activada previamente a partir del pepsinógeno en el entorno ácido) disminuye drásticamente y permanece a un nivel mínimo.

Dexlansoprazol en el tratamiento de la ERGE

La ERGE, en todas sus formas, representa la principal indicación del dexlansoprazol. Algunos pacientes con ERGE (17% al 35%) tratados con omeprazol u otros IBP continúan sintomáticos a pesar del tratamiento, y esta resistencia puede deberse a distintos factores. Una de las causas subyacentes a la ineficacia de los IBP en el tratamiento de la ERGE puede ser la presencia de reflujo no ácido o la penetración de ácido nocturna asociada con problemas del sueño. Otra causa podría ser el diagnóstico inapropiado.

Un estudio comparativo evaluó el pH gástrico promedio de 24 horas y el porcentaje de tiempo de pH superior a 4 en pacientes tratados con 60 mg de

dexlansoprazol frente a individuos tratados con 40 mg de esomeprazol. Se observó una diferencia de 4.3 frente a 3.7, y del 58% frente al 48%, respectivamente.

Existen ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del dexlansoprazol en pacientes con ERGE en lo que respecta a síntomas al atardecer y síntomas nocturnos. Una comparación indirecta de estudios aleatorizados que evaluaron la actividad de los IBP, comparó 60 mg de dexlansoprazol frente a 40 mg de esomeprazol en la supresión de los síntomas y la curación de las heridas en pacientes con ERGE. En este estudio, si bien se demostró que ambos IBP presentan una eficacia similar en la curación, el dexlansoprazol fue más efectivo en el alivio de los síntomas.

La esofagitis erosiva por reflujo se caracteriza por una alta tendencia a la recurrencia, estimada en un 89% a 90% en un lapso de 6 a 12 meses. Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en un grupo de 445 pacientes que completaron el tratamiento para la esofagitis erosiva satisfactoriamente. El mantenimiento del efecto terapéutico y el alivio de los síntomas fueron evaluados en sujetos que recibieron 60 mg de dexlansoprazol o placebo, por un período de 6 meses. Las tasas de mantenimiento de la curación fueron del 74.9% y 82.5%, respectivamente, y fueron significativamente mayores en el grupo placebo.

Interacciones del dexlansoprazol con otros fármacos

El dexlansoprazol es metabolizado por el hígado por oxidación y reducción, y luego conjugado con sulfatos, glucuronato o glutatión a metabolitos inactivos. Los metabolitos de la oxidación se forman mediante la actividad del sistema enzimático citocromo P450 (CYP), lo que podría dar origen a interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

Al igual que otros IBP, el dexlansoprazol interfiere en la absorción de drogas cuya biodisponibilidad depende de los valores de pH del jugo gástrico. Por ejemplo, la absorción del ketoconazol, el itraconazol y el erlotinib dependen de los valores bajos de pH. En contraste, no se han observado efectos farmacocinéticos con la fenitoína, la teofilina o el diazepam.

Por otro lado, una propiedad relevante del dexlansoprazol es que no presenta interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con los derivados de la tiopiridina, particularmente con el clopidogrel.

Seguridad

El dexlansoprazol se caracteriza por un buen perfil de seguridad y raramente produce reacciones adversas, según lo observado en experiencias clínicas en más de 4500 pacientes y en más de 7 ensayos clínicos. La seguridad de las dosis de 30, 60 y 90 mg de

dexlansoprazol fueron evaluadas en ensayos clínicos de más de un año de duración. Las reacciones adversas observadas fueron generalmente leves o moderadas, y las más frecuentes incluyeron diarrea, dolor de estómago, cefaleas, náuseas, malestar abdominal, flatulencia y constipación.

Conclusión

El dexlansoprazol es un IBP de nueva generación que marca un progreso significativo en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el HCl, principalmente la ERGE en todas sus formas. Los pacientes con síntomas de reflujo nocturno y trastornos del sueño secundarios a la ERGE podrían beneficiarse particularmente del tratamiento con este fármaco. Más aún, el dexlansoprazol es muy eficaz en la curación y el mantenimiento de ésta de las lesiones provocadas por esofagitis erosiva por reflujo. Al compararlo con otros IBP, el dexlansoprazol presenta un mecanismo de liberación del compuesto activo que permite mantener la concentración de la droga en la sangre por mayor tiempo. Así, la eficacia del dexlansoprazol no depende de los alimentos, lo que garantiza una mejor adhesión por parte de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150562

3 - Dispepsia Funcional

Holtmann G, Talleyd N

Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, Faculty of Health and Behavioural Sciences, Princess Alexandra Hospital Brisbane; Translational Research Institute, University of Queensland, Brisbane; Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle, Newcastle, Nueva Gales del Sur, Australia

[Functional Dyspepsia]

Current Opinion in Gastroenterology 31(6):492-498, Nov 2015

A pesar de los avances tecnológicos de los últimos años, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la dispepsia funcional, una entidad de elevada prevalencia, permanecen poco claros. El presente artículo revisa los conceptos fundamentales sobre la patogenia de la dispepsia funcional, abriendo las puertas a nuevas estrategias terapéuticas.

Durante las últimas dos décadas, el descubrimiento de *Helicobacter pylori* y el surgimiento de las terapias dirigidas llevaron a cambios drásticos en los conceptos fisiopatológicos subyacentes a los trastornos gastroduodenales. La prevalencia de la saciedad precoz crónica o recurrente, la plenitud posprandial, el dolor epigástrico o la pirosis continúa siendo elevada en la población, tal es así que un metanálisis reciente planteó una prevalencia global de dispepsia no estudiada de aproximadamente el 21%, pero varía en distintos países y depende de los criterios utilizados para definir su presencia.

En algunos pacientes con síntomas dispépticos es posible encontrar causas estructurales; sin embargo,

una gran proporción no presenta anomalías que expliquen los síntomas, y revelar las causas subyacentes a los síntomas en pacientes sin anormalidades estructurales es un desafío. Estos pacientes son categorizados como portadores de dispepsia funcional. Los síntomas experimentados por estos sujetos son reales, y pueden ser muy graves; como consecuencia, estos individuos son consumidores habituales de servicios de salud. Actualmente, se estima que, a nivel global, la dispepsia funcional representa más del 50% de los pacientes con síntomas abdominales vistos en atención primaria.

Categorización de pacientes con trastornos gastroduodenales funcionales

Con el objetivo de categorizar a los pacientes con trastornos gastroduodenales funcionales (TGDF), actualmente se utilizan los criterios de Roma III. Una potencial crítica a estos criterios es su origen en la opinión de expertos; sin embargo, puede considerarse un avance la diferenciación entre síndrome de dolor epigástrico (SDE) y síndrome de malestar posprandial (SMP).

Muchos pacientes con TGDF presentan síntomas superpuestos, lo que lleva a un posible subdiagnóstico de la dispepsia funcional. Mediante el cuestionario de los criterios de Roma III, un estudio chino evaluó a pacientes adultos con TGDF, y en más del 50% de los casos se observó superposición de síntomas.

Endoscopia digestiva alta en pacientes con dispepsia

Una forma de abordar los síntomas empíricamente y de esta forma reducir la demanda de endoscopias digestivas altas es con el tratamiento empírico con fármacos para disminuir el ácido o mediante la prueba no invasiva para *H. pylori* y la iniciación de la terapia de erradicación de la infección.

Una revisión sistemática realizada en pacientes con dispepsia en Asia, una región con una alta carga de cáncer gástrico, evaluó la realización de endoscopias como estrategia inicial. La tasa de detección de malignidad global fue del 1.3%, y entre los pacientes con cáncer gástrico, un 18% fueron menores de 45 años y un 3.0% menores de 35 años. Basado en esta información, la edad óptima para el cribado endoscópico en poblaciones asiáticas podría ser tan baja como los 35 años.

Muchos pacientes con trastornos funcionales gastroduodenales buscan asistencia del equipo de salud y son sometidos a pruebas en reiteradas oportunidades. En una muestra de 150 pacientes tailandeses, se observó un promedio de 34 meses hasta la repetición de la esofagogastroduodenoscopia.

Anormalidades inflamatorias gastroduodenales en la dispepsia funcional: un cambio de paradigma

Recientemente, se planteó que los individuos con dispepsia funcional presentan activación inmune y un aumento de las células inmunitarias dirigidas contra

el intestino delgado. Más aún, se asoció la eosinofilia duodenal con la fisiopatología de la dispepsia funcional en adultos.

En Australia, un estudio demostró que el número de eosinófilos en la segunda porción del duodeno se encontraba significativamente aumentado en pacientes con saciedad precoz y plenitud posprandial. Hallazgos similares a los descritos fueron propuestos por un grupo independiente chino.

Un aumento de los eosinófilos y los mastocitos en la mucosa de pacientes con TGDF podría abrir la puerta a un nuevo enfoque terapéutico en el abordaje de pacientes con dispepsia funcional y otros síndromes, por lo que representa un marcador histológico potencialmente específico, y un nuevo blanco terapéutico.

Función sensorial visceral y manifestaciones de los trastornos gastroduodenales funcionales y orgánicos

Las alteraciones en la función sensorial cumplen un papel relevante en las manifestaciones de los síntomas gastroduodenales. Los pacientes con SDE se caracterizan por hipersensibilidad en ayunas y posprandial, como lo demostró un estudio reciente; sin embargo, la fisiopatología parece ser más compleja.

El aumento de la sensibilidad se relaciona, por un lado, con la respuesta a estímulos mecánicos gástricos o duodenales, y por otro, con los nutrientes entregados al intestino. Esta última asociación se manifiesta mediante el vínculo entre las infusiones de dextrosa o de lípidos y los mayores niveles plasmáticos de hormonas enterales, los síntomas diurnos más graves y una peor calidad de vida.

Interacciones cerebro-intestino y función gastroduodenal

El estrés psicológico agudo influye en la función intestinal y es un factor de riesgo para recaídas de úlceras duodenales; así, también la ansiedad puede preceder el establecimiento de dispepsia funcional, como fue demostrado en un estudio a 10 años.

Los trastornos de ansiedad se asocian con una acomodación gástrica alterada en pacientes con dispepsia funcional, lo que abre la posibilidad de que las alteraciones posprandiales sean reflejo de una anomalía no específica del sistema nervioso central, como una disfunción vagal. La disminución en la actividad parasimpática, medida por la disminución en la frecuencia cardíaca, fue observada en pacientes con dispepsia funcional.

Factores de riesgo en los trastornos funcionales gastroduodenales

En el año 2004, un estudio describió una asociación entre la proteína G beta 3 subunidad 825 y la presencia o ausencia de dispepsia inexplicada. Recientemente, un metanálisis demostró que la variante genética *C825T* en *GNbeta3* se encuentra significativamente asociada con dispepsia funcional.

Por su parte, las infecciones agudas pueden desencadenar o preceder las manifestaciones de síndrome de intestino irritable (SII).

Tratamiento de los trastornos funcionales gastroduodenales

En pacientes con trastornos funcionales de la región gastroduodenal, los agentes antidepresivos son utilizados con frecuencia; sin embargo, en la dispepsia funcional no presentan una base de evidencia firme. En los Estados Unidos y Canadá se realizó un estudio multicéntrico a gran escala que demostró que la amitriptilina, pero no el escitalopram, generaba beneficios en un subgrupo de pacientes con dispepsia funcional. Los individuos con síntomas ulcerosos que recibieron amitriptilina informaron mayor alivio frente a quienes recibieron placebo.

La acotiamida es otra opción terapéutica disponible en Japón. Este fármaco aumenta los niveles de acetilcolina en la unión neuromuscular mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa y por su acción sobre autorreceptores muscarínicos.

Dispepsia funcional y síntomas extraintestinales

Es frecuente la coexistencia de dispepsia y cefalea; sin embargo, las repercusiones clínicas de esta asociación permanecen poco claras. Un estudio reciente informó que los síntomas dispépticos se asociaban con cefalea más grave y menor calidad de vida.

Prevención de síntomas gastrointestinales inducidos por la terapia antiagregante plaquetaria

La terapia dual antiagregante plaquetaria con clopidogrel y bajas dosis de aspirina aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales y dispepsia. Por otro lado, los inhibidores de la bomba de protones han demostrado reducir los síntomas en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroides.

Conclusión

Los investigadores concluyen que la inflamación, y particularmente la microinflamación en el duodeno y en el intestino, se asocia con la dispepsia funcional. La terapia antibiótica dirigida contra *H. pylori* puede ser eficaz en pacientes con inflamación duodenal microscópica, lo que sugiere que sus efectos no se deben exclusivamente a la erradicación del microorganismo. Así, también plantean que la eosinofilia duodenal, las alteraciones en la permeabilidad y la activación inmune representan hallazgos interesantes en la dispepsia que podrían cambiar la práctica clínica a futuro; sin embargo, son necesarios ensayos clínicos para probar estas hipótesis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150546

4 - Síndrome de Intestino Irritable. Una Revisión Clínica

Chey W, Kurlander J, Eswaran S

University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

[Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review]

JAMA 313(9):949-958, Mar 2015

El diagnóstico del síndrome de intestino irritable se basa en la identificación de síntomas característicos y la exclusión de enfermedad orgánica. El tratamiento requiere un abordaje global individualizado que comprende intervenciones del estilo de vida y farmacoterapia.

El síndrome de intestino irritable (SII) se define por la presencia de dolor o malestar abdominal, con alteración del ritmo evacuatorio, en ausencia de otra enfermedad.

Las mujeres suelen presentar dolor abdominal y constipación y los hombres suelen presentar diarrea. La prevalencia de SII disminuye con la edad. Los pacientes con SII suelen presentar comorbilidades, como síndromes dolorosos (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica), otros trastornos gastrointestinales como enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia y trastornos psiquiátricos como depresión mayor, ansiedad y somatización. Esto podría implicar una patogenia compartida.


En la mayoría de los pacientes con SII, la enfermedad se asocia con recaídas y los síntomas pueden variar con el tiempo. Muchos pacientes pueden migrar entre diferentes subtipos de la enfermedad, más comúnmente de SII con constipación (SII-C) o SII con diarrea (SII-D) a SII mixto (SII-M), pero con menor frecuencia, de SII-C a SII-D.

Fisiopatología

La patogenia del SII, así como el fenotipo clínico, son heterogéneos. El SII comprende un número de enfermedades con diferente fisiopatología que presentan síntomas similares.

Tradicionalmente, la patogenia del SII se ha enfocado en las alteraciones de la motilidad, la sensibilidad visceral, la interacción entre sistema nervioso e intestino y el estrés psicosocial. Más recientemente, se han identificado en algunos pacientes con SII con alteración de la activación inmunitaria intestinal y de la microbiota intestinal.

Como sustento del papel de estos factores está la creciente prevalencia de los síntomas de SII en trastornos inflamatorios como enfermedad celíaca y enfermedad intestinal inflamatoria y, luego, de gastroenteritis grave. La mucosa intestinal de algunos pacientes muestra incremento de la inmunidad innata y adaptativa. Además se ha observado aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con SII-D así como hipersensibilidad visceral. La microbiota fecal de los pacientes con SII difiere significativamente de la de las personas sin esta enfermedad, lo que podría reflejar la influencia de factores genéticos, alimentarios, así como del estrés, infecciones y fármacos.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

El SII posinfeccioso es aquel que aparece luego de una gastroenteritis aguda. A diferencia del SII típico, que tiende a ser un cuadro crónico con recaídas, resuelve espontáneamente en la mitad de los pacientes luego de seis a ocho años de la infección.

Muchos pacientes identifican alimentos como desencadenantes de los síntomas. La contribución de alergia alimentaria verdadera en el SII es baja. En contraste, en los pacientes con SII las intolerancias alimentarias son frecuentes. Por ejemplo, los carbohidratos de cadena corta rápidamente fermentables y osmóticamente activos han sido reconocidos como desencadenantes de los síntomas. Los carbohidratos que no se absorben bien pueden ejercer efectos osmóticos y conducir a aumento de la fermentación intestinal, lo que puede exacerbar los síntomas.

Los factores psicosociales también pueden predisponer a la aparición de SII. Por ejemplo, las mujeres con SII presentan mayor probabilidad de haber experimentado abuso verbal, físico o sexual. Los mecanismos postulados son disfunción inmunológica intestinal y de la relación cerebro-intestino. Un subgrupo de pacientes presenta hipersensibilidad a la distensión rectal con balón e incremento de la activación de regiones cerebrales asociadas con emociones fuertes y modulación endógena del dolor. En otro subgrupo de pacientes, la hipervigilancia y la catastrofización son características importantes que conducen a amplificación de los síntomas.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas característicos y en la exclusión de enfermedades orgánicas. Las características cardinales del SII de acuerdo con los criterios de Roma III incluyen dolor o malestar abdominal y alteración del ritmo evacuatorio. Los pacientes pueden experimentar constipación, diarrea, o ambos. La identificación del síntoma predominante es fundamental para las pruebas diagnósticas y el tratamiento. Los criterios de Roma III destacan la importancia de la consistencia de las heces para distinguir tres subtipos de SII, ya que se correlaciona mejor con las quejas de constipación o diarrea y tránsito colónico que la frecuencia de las deposiciones. Puede evaluarse mediante la Escala de Heces de Bristol, con puntaje de 1 a 7, desde heces de consistencia muy aumentada a heces líquidas. También es frecuente la distensión abdominal.

Existen varios síntomas que deben considerarse en los enfermos con síntomas de SII. Un metanálisis mostró incremento de la probabilidad de enfermedad celíaca comprobada por biopsia en pacientes con síntomas de SII. El rastreo de enfermedad celíaca en sujetos con SII es redituable, dada su prevalencia mayor del 1%.

Recientemente se ha publicado que existe un pequeño subgrupo de pacientes con sospecha de SII-D que presentan colitis microscópica. Esto puede estudiarse mediante biopsia colónica durante la colonoscopia.

Con respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, en un estudio de más de 900 pacientes con SII sin constipación y controles sanos, se encontró enfermedad inflamatoria intestinal por colonoscopia en menos de 1% de los pacientes con SII y en ninguno de los controles. Estos datos indican que no es necesaria la colonoscopia de rutina en los pacientes con síntomas típicos de SII y sin características preocupantes. Los marcadores no invasivos pueden conferir un medio más redituable para rastreo de enfermedad inflamatoria intestinal frente a la colonoscopia. En un metanálisis reciente se sugirió que la calprotectina fecal, una determinación bioquímica para inflamación intestinal, fue efectiva y redituable para identificar enfermedad inflamatoria intestinal. En otra revisión se observó que un nivel de proteína C-reactiva < 0.5 mg/dl o un nivel de calprotectina fecal < 40 µg/g confirieron un riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal < 1% en pacientes con síntomas típicos de SII.

En hasta un tercio de los pacientes con SII-D puede observarse malabsorción de ácidos biliares. Esto puede examinarse mediante el tratamiento empírico con secuestrantes de ácidos biliares.

Con respecto a los pacientes con SII-C, el cáncer colorrectal constituye una preocupación frecuente. En pacientes con síntomas de SII y sin características preocupantes, el rastreo para cáncer colorrectal de acuerdo con la edad es la recomendación más lógica.

Un cuadro poco reconocido en los pacientes con SII-C es la defecación disinérgica, relacionada con la incapacidad de coordinar la pared abdominal, el esfínter anal y los músculos del piso pelviano para la adecuada defecación. La corrección de dicha disinergia con biorretroalimentación puede mejorar los síntomas. La disinergia puede evaluarse mediante tacto rectal, manometría anorrectal, pruebas con balón o estudios por imágenes de la región anorrectal.

Tratamiento

La terapia para el SII puede dirigirse a los síntomas abdominales como dolor, cólicos, distensión, diarrea o constipación. Tradicionalmente, las terapias de primera línea se han enfocado en medicaciones para mejorar la diarrea, como la loperamida o los probióticos, o la constipación como suplementos de fibra o laxantes.

Otra recomendación incluye el ejercicio. Los individuos físicamente activos tienen deposiciones con mayor frecuencia y tienen un tránsito colónico más rápido, en comparación con las personas sedentarias. Por lo tanto, una recomendación simple es realizar una caminata de 20 minutos cada día. La distancia y la intensidad pueden incrementarse gradualmente.

Con respecto a las medidas dietarias, actualmente existen pruebas crecientes que apoyan las dietas libres en gluten y bajas en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos fermentables y polioles.

En cuanto a la farmacoterapia para SII-D, los antidiarreicos como la loperamida, inhiben la peristalsis, prolongan el tránsito intestinal, reducen el

volumen fecal y suelen emplearse como agentes de primera línea en pacientes con SII-D. En la práctica, muchos gastroenterólogos emplean secuestrantes de ácidos biliares, como la colestiramina, para tratar la diarrea, aunque estos agentes no han sido evaluados en estudios aleatorizados rigurosos en pacientes con SII. Otro fármaco, el alosetrón, un antagonista 5-HT₃ fue aprobado en los Estados Unidos para tratar mujeres con SII-D grave que no responden a otras terapias. Esto se debe a que la hormona intestinal serotonina influye en la motilidad gastrointestinal y la sensación visceral. Los efectos adversos comprenden constipación en relación con la dosis y colitis isquémica idiosincrática. El ondansetrón, un antagonista 5-HT₃ menos potente, ha mostrado beneficio en SII-D, con mejoría de la consistencia de las heces y de síntomas como urgencia o frecuencia fecal y distensión. El grupo de trabajo del Colegio Norteamericano de Gastroenterología de Trastornos Funcionales Intestinales, concluyó recientemente que ciertos antiespasmódicos (otilonio, hioscina, cimetropio, pinaverio y diciclomina) confieren alivio sintomático a corto plazo en el SII. Estos fármacos son más adecuados para los cólicos abdominales posprandiales y las heces blandas. Deben evitarse los anticolinérgicos en los ancianos.

Con respecto a la farmacoterapia para SII-C, la fibra soluble (como *Psyllium*) se asocia con mejoría de los síntomas. Debe iniciarse en dosis bajas y aumentarse gradualmente hasta un total diario de 20 g a 30 g. Los laxantes osmóticos, como el polietilenglicol, mejoran los síntomas intestinales como la frecuencia y consistencia de las heces, pero pueden causar meteorismo y diarrea. También se han evaluado agentes prosecretorios como lubiprostona y linaclotida.

También se emplean agentes que modifican la microbiota como probióticos y antibióticos. Los probióticos son bacterias que, cuando se consumen en suficiente cantidad, confieren beneficios para la salud. En un reciente metanálisis, los probióticos mejoraron los síntomas globales del SII, el dolor abdominal, distensión y flatulencia. Sin embargo, estudios de mayor calidad tienden a demostrar menor efecto terapéutico. La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro de escasa absorción. En un reciente metanálisis en pacientes sin constipación demostró mejoría terapéutica de 9% a 10% para síntomas globales.

Por último, los antidepresivos se han convertido en una opción terapéutica para SII moderado a grave por sus efectos sobre la percepción del dolor, el estado de ánimo y la motilidad.

Conclusión

El diagnóstico del SII se basa en la identificación de síntomas característicos y la exclusión de enfermedad orgánica. El tratamiento requiere un abordaje global individualizado que comprende intervenciones del estilo de vida y farmacoterapia.

5 - Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Eficacia Comparativa y Resultados del Dexlansoprazol de Liberación Modificada

Frye J, Peura D

University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, EE.UU.

[Managing Gastroesophageal Reflux Disease - Comparative Efficacy and Outcomes of Dexlansoprazole MR]

Therapeutics and Clinical Risk Management 11:1649-1656, Oct 2015

El dexlansoprazol de liberación modificada es un inhibidor de la bomba de protones asociado con mayor duración de acción y es eficaz para el tratamiento de varios síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, con características farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para su dosificación una vez por día.

Si bien anteriormente se consideraba que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) era sinónimo de lesión tisular, actualmente se sabe que muchos pacientes presentan carga sintomática importante (con pirosis y regurgitación) sin lesiones endoscópicas e histológicas. La incidencia de este cuadro es cada vez mayor y hay distintas manifestaciones de la ERGE, por lo que en 2006 se definió este trastorno como aquel en el que el reflujo del contenido gástrico provoca síntomas molestos, complicaciones o ambos. El tratamiento de este cuadro se debería enfocar entonces en el control de los síntomas y las complicaciones relacionadas. Algunos de los principales factores de riesgo para la aparición de ERGE son la obesidad (especialmente la abdominal, posiblemente por la mayor presión intraabdominal asociada) y el envejecimiento (que se relaciona con mayor gravedad del daño de la mucosa esofágica). La fisiopatogenia de este cuadro incluye anomalías en la función de la unión gastroesofágica (con relajación o hipotensión del esfínter esofágico inferior y hernia hiatal), menor eliminación del ácido por parte del esófago y la presencia de bolsillos ácidos posprandiales que provocan el reflujo.

Se estima que la prevalencia de ERGE en Estados Unidos es del 18.1% al 27.8%, y en Sudamérica sería del 23%, en forma similar a Europa y el Medio Oriente. Existe una tendencia a mayor prevalencia en Europa del norte que en Europa del sur, mientras que la frecuencia de este trastorno es menor en Asia Oriental y Australia, con el 2.5% al 7.8% y del 11.6%, respectivamente.

Tratamiento de la ERGE

Los enfoques de tratamiento de la ERGE incluyen intervenciones del estilo de vida, como pérdida de peso, elevación de la cabecera de la cama y evitar ingestas 2 a 3 horas antes del horario de sueño, y farmacoterapia. Es recomendable evitar el tabaco, el consumo de alcohol, chocolate, caféina, alimentos picantes, y cítricos. Si bien no existen tantas pruebas como las que sustentan las otras intervenciones, es recomendable suspender la ingesta de bebidas gaseosas. El tratamiento y el

mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva deberían incluir los inhibidores de la bomba de protones (IBP), mientras que en sujetos con enfermedad no erosiva se pueden administrar estos fármacos o bien antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 para aliviar los síntomas. Muchos pacientes (hasta el 35%) presentan síntomas a pesar del uso de IBP debido a las limitaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos fármacos.

Los IBP son bases débiles que se unen en forma irreversible a las bombas de protones activas presentes en las células parietales del estómago, a las cuales inhiben. Los IBP tradicionales no eliminan completamente la secreción ácida sino entre el 70% y 80% de las bombas activas. El dexlansoprazol de liberación modificada fue diseñado recientemente para mejorar el perfil farmacocinético y farmacodinámico de los IBP. Este compuesto es un enantiómero del lansoprazol que se elimina por biotransformación hepática y se une fuertemente a proteínas; su tiempo de vida media de eliminación es de 1 a 2 horas (similar al del lansoprazol). Esta formulación incluye tecnología de liberación prolongada con gránulos recubiertos que se liberan, en parte (25%), en el duodeno proximal y, en mayor medida, en el intestino delgado distal. Este fenómeno induce un primer pico de concentración plasmática 1 a 2 horas después de administrado y otro pico tras 4 a 5 horas de la dosis, por lo que la supresión ácida se prolonga y puede ser administrado una vez por día. En un estudio aleatorizado, abierto y de diseño cruzado se observó que el pH intragástrico durante las 24 horas posteriores al uso de 60 mg de dexlansoprazol era significativamente mayor que con el uso de 40 mg de esomeprazol ($p = 0.0003$), especialmente durante la segunda mitad del día.

Las bombas de protones de las células parietales son activadas durante las comidas, especialmente antes de la primera del día, por lo que se recomienda administrar los IBP 30 a 60 minutos antes del desayuno para maximizar la supresión ácida. El uso de dexlansoprazol se asocia con inhibición basal y estimulada de la secreción ácida gástrica, por lo que puede ser administrado en forma independiente del momento de la alimentación. No se hallaron diferencias en el pH gástrico durante 24 horas o las medidas farmacocinéticas o farmacodinámicas cuando se probó su uso 30 o 5 minutos antes o 30 minutos luego del desayuno, ni cuando se probó antes del desayuno, el almuerzo, la cena o un refrigerio nocturno. Este fármaco parece ser bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al del lansoprazol y menor tasa de abandono del tratamiento en comparación con placebo ($p < 0.05$), si bien su uso se asoció con mayor riesgo de diarrea, dolor abdominal, náuseas, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y flatulencia, además de los riesgos de infección por *Clostridium difficile*, neumonía adquirida en la comunidad y, posiblemente, fracturas óseas vinculadas con los IBP. El dexlansoprazol se relaciona con menor efecto de reducción de la concentración plasmática de clopidogrel, en


comparación con otros IBP, y no parece afectar su acción o la función plaquetaria. El dexlansoprazol mejora la esofagitis erosiva en el 92% al 95% de los individuos con este cuadro, incluso si la gravedad es moderada a grave, en comparación con el 86% al 92% cuando se utiliza lansoprazol. Asimismo, además de mejorar los síntomas (tanto en dosis de 60 mg como cuando se usan 30 mg) y favorecer la curación, existen pruebas de que el dexlansoprazol puede ser utilizado como fármaco de mantenimiento de la remisión.

El dexlansoprazol fue evaluado en el tratamiento de la enfermedad por reflujo esofágico no erosivo, y su uso se asoció con una diferencia significativa en comparación con el placebo, en cuanto al alivio de los síntomas, evaluados como el porcentaje de días sin pirosis (54.9% en dosis de 30 mg y 50% en dosis de 60 mg, en comparación con 18.5% en el grupo placebo, $p < 0.0001$), con mayor proporción de individuos con resolución mantenida de este cuadro. Existen indicios de que el índice de masa corporal se relaciona con la gravedad de la esofagitis y los síntomas de la ERGE. En este sentido, la administración de dexlansoprazol en sujetos con mayor índice se asoció con mayor alivio de los síntomas y mejor curación de la erosión, en comparación con pacientes con menor peso. Este IBP mejora, además, los síntomas nocturnos, que suelen interferir con el sueño, y podría representar una buena alternativa para los pacientes que reciben otros IBP dos veces por día. El dexlansoprazol sería eficaz para mejorar la regurgitación en comparación con el placebo, e incluso es superior en cuanto a la reducción del trastorno de la productividad laboral y las actividades cotidianas y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con ERGE.

Conclusiones

El dexlansoprazol de liberación modificada es un IBP asociado con mayor duración de acción y es eficaz para el tratamiento de varios síntomas de la ERGE. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas implican que sería útil para tratar este cuadro, incluso en presencia de esofagitis erosiva, síntomas nocturnos o enfermedad por reflujo esofágico no erosivo, así como en pacientes obesos, que prefieren reducir la dosis de IBP de dos a una por día o en los sujetos que reciben, además, clopidogrel.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150548

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

6 - Linaclotida en el Síndrome de Intestino Irritable con Constipación

Layer P, Stanghellini V

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 39(4):371-384, Feb 2014

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal frecuente que cursa con dolor o malestar abdominal, alteraciones en la función intestinal y síntomas recidivantes crónicos. Se estima que el 11.5% de los europeos presentan SII, y es más frecuente en sujetos < 50 años y en mujeres (especialmente en Estados Unidos y Europa, sin tanta diferencia entre los sexos en Europa, Sudamérica y África). Este cuadro se asocia con menor calidad de vida por alteración en el sueño, el estado de ánimo, la dieta, la intimidad y las actividades recreativas, y afecta estos parámetros en forma similar a otros trastornos crónicos como el asma o la migraña, a pesar de que se considera una enfermedad benigna. El SII genera gastos importantes sobre el sistema de salud, tanto por los costos de su tratamiento (que no siempre es eficaz) como por el tiempo perdido de trabajo que implica. La fisiopatología de este trastorno aún no se comprende en profundidad y no existen fármacos que modifiquen la evolución natural del cuadro, si bien hay compuestos dirigidos al control de los síntomas; se estima que el 40% de los pacientes no está satisfecho con el tratamiento y el 20% no está conforme con el médico que los trata, porcentajes mayores de los que se observan en individuos con migraña, depresión o constipación crónica. En sujetos con SII se observan alteraciones en la función intestinal, con constipación (un tercio de los casos, forma más frecuente en mujeres), diarrea o combinación de ambos fenómenos.

Algunos compuestos utilizados habitualmente para tratar la forma de SII con predominancia de constipación (SII-C) son la fibra, los compuestos que forman masa, los laxantes, los antiespasmódicos, los antidepresivos y la lubiprostona, con variaciones en el mecanismo de acción, la eficacia y el perfil de efectos adversos. Si bien se suele recomendar aumentar la ingesta de fibra para aliviar la constipación, ésta no parece mejorar los síntomas de dolor abdominal y podría provocar, incluso, mayor hinchazón y distensión abdominal. Los laxantes osmóticos como el polietilenglicol son indicados muchas veces en estos pacientes, pero no hay suficientes pruebas a largo plazo sobre su seguridad y eficacia, y podrían provocar dolor abdominal e hinchazón. La eficacia de los antiespasmódicos para mejorar el dolor y el malestar abdominal en pacientes con SII-C es baja, y los antidepresivos (como los tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) mejoran algunos síntomas pero se asocian con varios tipos

de efectos adversos importantes. El tegaserod y la prucaloprida, agonistas del receptor de serotonina tipo 2, se asocian con toxicidad cardiovascular o no han sido evaluados en pacientes con SII-C, respectivamente. Recientemente se diseñó un secretagogo denominado lubiprostona que parece mejorar el dolor y el malestar abdominal en sujetos con este trastorno, si bien su uso no fue significativamente diferente del placebo tras 3 meses de tratamiento. Es necesario establecer nuevos tratamientos farmacológicos para este cuadro con mejor eficacia y tolerabilidad que los ya disponibles.

La linaclotida es un agonista de alta afinidad de la guanilatociclasa C, y tras su administración por vía oral se une a la enzima presente en las células del epitelio colónico y la activa. Esto genera la modulación de la fisiología intestinal por inducción de mayor concentración intracelular de guanosín monofosfato cíclico y activación de la quinasa de proteínas tipo II que depende de este mediador, lo que favorece la activación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y, en consecuencia, la secreción de cloruro y bicarbonato y la inhibición de la absorción de sodio. Esta cascada de eventos provoca mayor flujo de agua hacia el intestino y aceleración del tránsito gastrointestinal; asimismo, existen indicios en estudios en animales de que la linaclotida reduce la hipersensibilidad visceral por mecanismos relacionados con el guanosín monofosfato cíclico extracelular. Este fármaco es estable cuando se expone a pH ácido e hidrolasas gástricas, y es metabolizado en el intestino a un compuesto activo; del 3% al 5% del péptido activo es excretado en las heces. Tras su administración por vía oral no se suele hallar linaclotida en el plasma sanguíneo, por lo que se infiere que no es absorbida a la circulación; su acción está restringida a las células intestinales y el riesgo de efectos adversos sistémicos sería bajo.

En tres ensayos clínicos de fase I se administró linaclotida en individuos sanos y se confirmaron los hallazgos preclínicos. Este fármaco fue bien tolerado en dosis de 30 a 3000 µg diarias e incluso cuando se administraron siete dosis diarias de 30 a 1000 µg. Se observaron efectos farmacodinámicos gastrointestinales, como ablandamiento de las heces, mayor facilidad para las deposiciones y mayor frecuencia y peso de éstas, que dependen de la dosis. En ningún caso fue posible identificar el fármaco o su metabolito principal en sangre periférica, pero su eficacia y tolerabilidad fueron afectadas por dietas ricas en grasas, por lo que se recomienda su uso al menos 30 minutos antes de las comidas. En un estudio de fase IIa en mujeres con SII-C, la administración de 100 o 1000 µg del fármaco por 5 días se asoció con una aceleración significativa del tránsito gastrointestinal, en comparación con placebo; además, la frecuencia y consistencia de las deposiciones mejoraron en quienes recibieron el compuesto activo,

sin diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos totales o gastrointestinales. En un ensayo multicéntrico de fase IIb se probaron dosis de 75, 150, 300 o 600 µg una vez por día para tratar sujetos con SII-C, y todas las dosis fueron superiores al placebo en cuanto a la mejora en la media del número de deposiciones completas espontáneas. El porcentaje de sujetos con respuesta > 75% fue superior para casi todas las dosis, en comparación con placebo; también, el fármaco mejoró otros parámetros de la función intestinal, como la frecuencia de deposiciones espontáneas, la consistencia de las heces, el esfuerzo defecatorio, el dolor abdominal (especialmente en aquellos con mayor dolor al inicio del estudio), la hinchazón y el malestar abdominal. Los efectos de la linaclotida fueron evidentes incluso desde la primera semana de tratamiento, y se mantuvieron durante las 12 semanas de la intervención. Luego de la suspensión del fármaco los beneficios cesaron, si bien no se detectó efecto rebote. La diarrea fue el único efecto adverso relacionado con el fármaco dependiente de la dosis, con un 1% de incidencia en quienes recibieron placebo y del 11% al 18% en los tratados con linaclotida, pero la gravedad fue leve a moderada. La incidencia de este efecto adverso fue mayor en los tratados con 600 µg del fármaco, por lo que se seleccionó la dosis de 300 µg para estudios de fase III.

En dos ensayos clínicos aleatorizado, a doble ciego, controlados con placebo, de fase III, se evaluaron en total 1604 pacientes con SII-C diagnosticados por los criterios de Roma II. En una de las investigaciones, los 803 individuos incluidos (77% eran caucásicos, 91% mujeres y 94% tenían menos de 65 años) fueron expuestos durante 12 semanas a 290 µg de linaclotida o placebo, tras lo cual los grupos se cruzaron durante otras 4 semanas. El uso del fármaco se asoció con significativamente mayor tasa de respuesta en cuanto al dolor o el malestar abdominal en comparación con placebo (54.8% contra 41.8%, respectivamente), con efecto sostenido de la linaclotida durante las 12 semanas de intervención. Este fármaco se asoció con mejoría significativa en los síntomas intestinales, como la tasa de deposiciones espontáneas y completas, la consistencias de las heces y la gravedad del esfuerzo defecatorio, además de síntomas abdominales como la hinchazón, el malestar y el dolor, incluso desde la primera semana de tratamiento. Los beneficios desaparecieron durante el período sin el fármaco, a niveles similares a los del placebo, sin efecto de rebote importante. La mejora en la calidad de vida fue mayor en quienes recibieron linaclotida. En el otro estudio de fase III se administraron 290 µg del fármaco o bien placebo por 26 semanas; tanto las características demográficas de los pacientes como los resultados fueron similares al otro ensayo clínico, con un efecto sostenido durante todo el período de tratamiento y beneficios evidentes desde la primera semana de intervención. La incidencia de efectos adversos en estos estudios fue levemente mayor en los sujetos expuestos a linaclotida, especialmente diarrea, dolor abdominal,

flatulencia, cefaleas, gastroenteritis viral y distensión abdominal. La diarrea estuvo presente en menos del 20% de los sujetos, y en el 90% de los casos fue leve a moderada; sin embargo, el 25% de los participantes abandonó el estudio por esta causa; en la mitad de los casos este efecto adverso apareció durante la primera o las primeras dos semanas de tratamiento. La diarrea mejoró espontáneamente en los primeros días luego del abandono del estudio, y en un tercio de quienes continuaron la terapia se resolvió en la primera semana. La absorción sistémica del fármaco fue mínima.

El SII-C es un trastorno crónico, por lo que es importante evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de los fármacos utilizados para su tratamiento; asimismo, existen pruebas de que la linaclotida mejora la constipación y varios síntomas intestinales y abdominales, con un efecto rápido y persistente. Los autores concluyen que el SII-C es un cuadro intestinal funcional muy prevalente; antes de la aparición de la linaclotida no había tratamientos eficaces para mejorar la constipación y los síntomas abdominales que, además, fueran seguros. La linaclotida es el primer fármaco aprobado para el tratamiento sintomático del SII-C moderado a grave, con eficacia comprobada para tratar este cuadro y mejorar la calidad de vida de los pacientes con un perfil de seguridad adecuado, sin efectos sistémicos importantes.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/150559

7 - Efectos en Minerales y Vitaminas de los Inhibidores de la Bomba de Protones

Johnson D

Current Opinion in Gastroenterology 32(2):136-140, Mar 2016

La supresión de ácidos gástricos (SAG) con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a largo plazo es bien tolerada y eficaz en los pacientes con enfermedades relacionadas con la acidez, como es el caso del reflujo gastroesofágico. Los IBP también son útiles en la profilaxis de las úlceras gástricas ante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o antiagregantes plaquetarios. Como la absorción de ciertas vitaminas y minerales es modificada por la acidez gástrica, se han informado recientemente ciertas complicaciones potenciales e incluso llevaron a alertas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. Si bien en algunos casos existen evidencias de una potencial asociación, los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha no permiten establecer claramente una correlación. El objetivo del autor fue realizar una revisión acerca de los mecanismos fisiológicos vinculados con la absorción de cada uno de los micronutrientes evaluados y explorar la información en cuanto al riesgo de la supresión ácida a largo plazo.

La vitamina B12 se ingiere habitualmente unida a proteínas, y la acidez gástrica es fundamental para

liberarla y, posteriormente, fusionarla con la proteína R. En el duodeno se separa de la proteína R por las enzimas pancreáticas y se absorbe distalmente en el intestino delgado. Los primeros ensayos clínicos describieron resultados dispares acerca del efecto de los IBP en la absorción de esta vitamina y en la génesis de su déficit. Los estudios diseñados son pequeños o son informes de casos, con técnicas de determinación de la vitamina disímiles. Se destaca un estudio de casos y controles a gran escala que comparó el riesgo de aparición de deficiencia vitamínica, en el cual se incorporaron más de 25 000 pacientes de la base de datos de un sistema de salud de EE.UU., con diagnóstico de déficit de vitamina B12, el 12% de los cuales había recibido durante al menos dos años consecutivos IBP, mientras que el 4.2% había sido medicado con antagonistas H2. Se puso de manifiesto un incremento significativo en el riesgo relativo de aparición del déficit con el uso de IBP (65%) y de antagonistas H2 (25%). Incluso las dosis más altas de los IBP tuvieron más riesgo, y el efecto se diluía tras la suspensión del tratamiento, con lo que se enfatiza la fuerza de asociación y el gradiente biológico. Los estudios prospectivos, sin embargo, indicaron que los niveles de vitamina B12 se reducen, pero a valores dentro del rango de la normalidad, con lo cual el riesgo clínico podría ser insignificante. Otro estudio de casos y controles no demostró una asociación e incluso evaluó los marcadores intermedios en sangre que se deberían modificar ante el déficit vitamínico, sin hallar diferencias en los niveles de metil malonato ni de homocisteína. Finalmente, un ensayo clínico prospectivo a 5 años que comparó cirugía o IBP para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tampoco puso de manifiesto un déficit de vitamina B12. En resumen, se deberían llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos específicos que analicen una probable interacción, hasta ahora no confirmada. Los suplementos vitamínicos que contienen vitamina B12 libre no sufrirían un efecto negativo con los IBP, y una dieta balanceada no debería presentar deficiencia vitamínica. Los ancianos y los malnutridos, sin embargo, son grupos de riesgo que deberían ser monitorizados.

El pH y la acidez gástrica juegan un papel esencial en la absorción del hierro de los alimentos. La mayor parte de él se encuentra en forma férrica no unida al grupo hemo, por lo que debe ser reducido a su forma ferrosa para ser absorbido por un transportador de metales divalentes del duodeno. Además de la acidez, la vitamina C influye en este proceso por su capacidad reductora y quelante. Por ende, el tratamiento a largo plazo con IBP podría llevar a una alteración en la absorción del hierro por hipoclorhidria o por alteraciones en los valores de vitamina C. Un pequeño estudio en voluntarios sanos demostró una reducción en los niveles de vitamina C tras cuatro semanas de uso de IBP. Además, existen en la literatura informes de casos de anemia en pacientes que reciben IBP por mucho tiempo. En uno de los estudios longitudinales a largo plazo que se mencionó previamente con la vitamina B12, tampoco se demostraron alteraciones en la ferremia o en los niveles de ferritina. Una

publicación más reciente destaca que los pacientes con diagnóstico de hemocromatosis que reciben IBP tienen menor requerimiento de flebotomías, y sus autores plantean la posibilidad que los IBP provoquen un pH más elevado y, de esta forma, el hierro permanezca más unido a la transferrina sin liberarse al citoplasma. En resumen, si bien fisiopatológicamente es posible que los IBP provoquen malabsorción de hierro, alteración en los valores de vitamina C y anemia, no se han llevado a cabo ensayos clínicos que puedan demostrar esa relación y ajustarla a factores confundidores. Se recomienda evaluar en profundidad dicha interacción, principalmente en individuos con pérdidas de sangre.

A partir del año 2011 se generó un alerta en la comunidad médica ya que la FDA manifestó que los IBP ingeridos por mucho tiempo podrían reducir los niveles de magnesio, sobre la base de un informe de casos de hipomagnesemia grave que, incluso, no respondía a la reposición del ion en un 25% de los casos, pero que se normalizó tras la suspensión del IBP. Actualmente se desconoce el mecanismo que lo provoca, pero se especula que se trata de una malabsorción de este elemento, a pesar de que su metabolismo intestinal es independiente del pH. El magnesio se absorbe mediante mecanismos activos y pasivos (reabsorción a través de las uniones estrechas intercelulares). Los IBP alteran el pH luminal, con menor extrusión de protones a la luz intestinal y menor actividad de los canales 6 y 7 del receptor (mecanismo activo). La mayor parte del mecanismo de absorción es pasiva, por lo que el efecto antes mencionado sería mínimo. A pesar de que los informes previos apoyan la asociación de la hipomagnesemia por IBP, existen muchos factores confundidores. Para comprender los mecanismos y la frecuencia de estos hallazgos se llevó a cabo un estudio de casos y controles seleccionando individuos que recibieron IBP por al menos 6 meses consecutivos, que no tenían insuficiencia renal o no utilizaban diuréticos, y no se observaron cambios en los niveles de magnesio.

Otro estudio de corte transversal en receptores de trasplante renal (20% usaban IBP), tampoco halló una correlación con la hipomagnesemia en un análisis de regresión logística multivariada. Por último, una investigación con un seguimiento promedio de 5.7 años no se verificó una relación entre los IBP y la hipomagnesemia. En resumen, no existe información contundente, y no se recomienda monitorizar los niveles de magnesio, salvo en los individuos en tratamiento concomitante con diuréticos.

Uno de los principales temores en pacientes que reciben IBP en forma crónica es la aparición potencial de osteoporosis y fracturas. En teoría, el calcio ingerido con la dieta debe contar con una acidez suficiente a nivel gastrointestinal para su absorción. Al no absorberse el calcio, los osteoclastos consumen los huesos y predisponen a la osteopenia. En 2010 la agencia de salud de EE.UU. advirtió acerca del posible riesgo de fracturas en los individuos que utilizan durante más de 2 semanas consecutivas los IBP.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Gastroenterología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

La fisiopatología de la asociación es multifactorial: por un lado la acidez gástrica es fundamental para la absorción del calcio, incorporado como sales insolubles. Por otro lado, la hipocalcemia genera hipoparatiroidismo secundario, lo que incrementa la actividad osteoclástica y, finalmente, los IBP parecen inhibir directamente a los osteoclastos, los cuales contienen una H⁺/K⁺ ATPasa (bomba de protones) vacuolar. En tres estudios pequeños de casos y controles se observó una asociación significativa, pero con una fuerza de asociación débil y con posibles sesgos. Por lo contrario, un estudio de seguimiento a largo plazo (5 años) no mostró una asociación significativa con la aparición de osteoporosis, incluso al ajustarlo en un modelo multivariado (sólo tuvo una relación mínima la densidad ósea a 3 años en mujeres posmenopáusicas). En resumen, no se observa un incremento en la osteoporosis con los IBP, y dos ensayos clínicos metodológicamente correctos con seguimiento a largo plazo lo confirman, por lo que no se recomienda una monitorización del calcio o de la densidad ósea.

A pesar de que se informan varios riesgos potenciales relacionados con el consumo crónico de IBP, la mayoría de los estudios al respecto son heterogéneos y con potenciales sesgos. Por otro lado, los ensayos clínicos a mayor escala, con más seguimiento y que realizan análisis multivariados para descartar confundidores, no ponen de manifiesto una relación entre el consumo de IBP y la malabsorción de las vitaminas y minerales evaluados. Según los autores, el advenimiento de los IBP revolucionó la terapéutica de las enfermedades relacionadas con la secreción ácida, con un gran margen de seguridad. Igualmente, se debe reevaluar constantemente la necesidad de un tratamiento prolongado y se sugiere realizar esfuerzos para reducir o interrumpir los fármacos si ya no son necesarios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150555

8 - El Estado Físico y el Intestino

Cronin O, Molloy M, Shanahana F

Current Opinion in Gastroenterology 32(2):67-73, Mar 2016


En los últimos años ha mejorado la comprensión sobre los beneficios de la actividad física regular sobre distintos sistemas del cuerpo humano, puesto que el ejercicio representa no sólo el uso del aparato musculoesquelético con mejoría de la eficacia cardiovascular, sino una integración de procesos inmunológicos, metabólicos y neuronales. Sin embargo, todavía hay muchas interacciones fisiológicas y moleculares que no se conocen completamente. Para las personas físicamente inactivas, el inicio del ejercicio

de intensidad adecuada se asocia con beneficios considerables sobre varios órganos, incluso superiores a muchos fármacos. Los pacientes conocen cada vez más los potenciales beneficios que esta modificación en el estilo de vida tiene sobre la salud en general y como forma de mejorar cuadros crónicos. Los especialistas deben conocer entonces las mejores formas de prescribir ejercicio, y considerar los potenciales riesgos que algunas formas de actividad física pueden tener sobre ciertas enfermedades.

Hace mucho tiempo se sabe que hay una relación entre la actividad física y la función gastrointestinal, pero no se conocen en profundidad los mecanismos subyacentes y los pacientes demandan cada vez más conocimientos sobre el papel de esta intervención en los trastornos funcionales, inflamatorios y metabólicos de este aparato, incluido el síndrome de intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la hepatopatía grasa no alcohólica o la obesidad. El objetivo de la presente revisión fue describir los hallazgos recientes sobre el papel de la promoción del estado físico sobre la salud intestinal.

Durante los momentos de ejercicio físico se observa una redistribución activa de la circulación de sangre hacia la piel y la musculatura respiratoria, cardíaca y esquelética, mientras que el flujo esplácnico se reduce en un 80%. Este fenómeno se asocia con mayor resistencia de las arterias del lecho esplácnico por mayor estímulo simpático, que depende de vías de ganglios prevertebrales y el sistema nervioso entérico. El ejercicio aeróbico de larga duración, como en los casos de maratones, puede provocar aparición de sangre oculta en materia fecal, e incluso diarrea sanguinolenta o colitis isquémica, especialmente en atletas poco entrenados, y se cree que este cuadro se debe a hipoperfusión prolongada del intestino, isquemia y pérdida de la integridad de la barrera intestinal. La deshidratación es un factor de riesgo de este fenómeno, que además es más frecuente en las mujeres. Existen dudas sobre el efecto agudo del ejercicio sobre el tiempo de tránsito intestinal, la digestión y las tasas de absorción de nutrientes, y si bien se estima que la actividad física reduce el tiempo de tránsito, habría varios factores involucrados, como el tiempo transcurrido desde la última ingesta, la osmolaridad de los alimentos consumidos y la intensidad del ejercicio.

El estado físico modula el tono vagal y éste representa un componente importante del eje entre el cerebro, el intestino y el microbioma. El nervio vago tiene un papel en el desarrollo cerebral e intestinal, así como en procesos neuroendocrinos e inmunomoduladores (predominantemente antiinflamatorios), por lo que se observan alteraciones en su actividad y la desregulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en enfermedades como la depresión, el SII y las EII. Existen indicios de que habría un reflejo parasimpático colinérgico antiinflamatorio que afecta al intestino y el bazo, e incluso se postuló que la estimulación extrínseca del nervio vago podría ser útil para tratar cuadros inflamatorios como la artritis reumatoidea y las EII. La

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con análisis del segmento RR es un método poco costoso, no invasivo y relativamente certero para determinar el balance autonómico entre el tono simpático y el vagal. En sujetos con artritis reumatoidea con control adecuado o parcial se observan niveles menores de descargas de alta frecuencia, lo que indica menor actividad del vago. No se ha estudiado en profundidad aún la influencia de estos sistemas sobre el intestino durante el ejercicio, pero la adaptación crónica a la actividad aeróbica se correlacionó con menor frecuencia cardíaca de reposo, lo que indicaría la predominancia del ritmo de alta frecuencia que caracteriza a los efectos del tono vagal (relacionado probablemente con la regulación por aumento de los receptores muscarínicos).

El inicio de ejercicio físico en sujetos poco entrenados mejora la homeostasis y se asocia con menor riesgo de varios cuadros metabólicos, inflamatorios y neoplásicos, en parte debido a la interacción entre el sistema inmunitario innato y el ejercicio. La actividad física induce la liberación de citoquinas antiinflamatorias o mioquinas (por contracción del músculo esquelético), y se reduce la expresión de receptores tipo *Toll* en los monocitos y los macrófagos (especialmente cuando el ejercicio es excéntrico y en el de resistencia). Las mioquinas (interleuquinas [IL] 6, 8 y 15) tienen efectos exocrinos, paracrinos y endocrinos que no se comprenden completamente aún, y serían diferentes cuando se liberan luego del ejercicio en comparación con contextos de inflamación. Durante la actividad física no inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias clásicas, como el factor de necrosis tumoral o la IL-1 beta, sino que se relacionan con liberación de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1. Es posible que estos fenómenos también estén presentes en el sistema inmunitario intestinal. La liberación aguda de IL-6 se asocia con mejor uso de la glucosa, mayor oxidación de ácidos grasos y mejor sensibilidad a la insulina, especialmente a nivel periférico (en el tejido muscular y adiposo). La IL-15 afecta la composición del cuerpo, puesto que actúa como factor anabólico con inducción de mayor masa muscular y menos tejido graso. Si bien existen pruebas sobre los efectos antiinflamatorios del ejercicio en sujetos con artritis reumatoidea o depresión, su utilidad en las EII ha sido menos demostrada, aunque el ejercicio aeróbico de intensidad leve a moderada sería eficaz y seguro (debería ser evitado durante períodos de exacerbación aguda y la duración no debería ser excesiva para evitar la deshidratación, que empeora la hipoperfusión intestinal).

Existen varias vías inmunometabólicas y fisiológicas en común entre el ejercicio físico y el microbioma intestinal que podrían afectar la salud; el primero podría afectar el sistema inmunitario innato y activar el eje entre el cerebro y el intestino. En estudios en roedores, los resultados sobre esta relación fueron discrepantes; en los seres humanos, además, hay un efecto de confusión potencial de los cambios dietarios que podrían acompañar al ejercicio. En atletas profesionales

con estado físico óptimo se halló que la diversidad de la flora intestinal era mayor en comparación con individuos de control sedentarios. En los primeros se observó mayor proporción de microorganismos de tipo *Akkermansiaceae* y *Akkermansia*, y algunos de éstos se asociaron con mejor función de la barrera intestinal y mejor estado metabólico, con correlación inversa con el riesgo de obesidad. La ingesta de proteínas también se correlacionó con la composición de la microbiota, y aquellas derivadas del suero de la leche (que mejoran la recuperación luego del ejercicio y la hipertrofia muscular) podrían contribuir especialmente con la microbiota, además del metabolismo de los lípidos.

El ejercicio es un factor beneficioso para varios sistemas del organismo, incluido el cardiovascular y el metabolismo, y además sería útil para el intestino, dado que existen indicios de que es parcialmente eficaz para el tratamiento y la prevención del SII, la hepatopatía grasa no alcohólica, la obesidad o el cáncer colorrectal. Es necesario aún cuantificar los efectos antiinflamatorios y metabólicos de la actividad física y sus riesgos en el contexto de estas enfermedades.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150547

9 - Tratamiento no Farmacológico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Ness-Jensen E, Hveem K, El Seraq H, Lagergren J

Clinical Gastroenterology and Hepatology 14(2):175-182, 2016

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), caracterizada por la presencia, al menos semanal, de pirosis o regurgitación ácida, es cada vez más frecuente. La prevalencia en adultos de los países occidentales y asiáticos es de aproximadamente 30% y 10%, respectivamente. La ERGE se asocia con un deterioro importante de la calidad de vida, menor productividad y mayor riesgo de adenocarcinoma de esófago, cuya incidencia anual está en aumento en todo el mundo. El diagnóstico y el tratamiento de la ERGE se asocian con costos sustanciales para los sistemas de salud.

En la fisiopatogenia de la ERGE intervienen defectos funcionales y anatómicos de la unión gastroesofágica, entre ellos la reducción de la presión y el aumento de los episodios de reflujo, asociados con las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), y con la formación de hernia hiatal, la cual promueve y facilita el reflujo. La motilidad del esófago y el bicarbonato de la secreción salival participan en la depuración del ácido del esófago y reducen el tiempo de exposición de la mucosa esofágica al contenido ácido del estómago. La obesidad visceral aumenta la presión sobre la unión gastroesofágica, de modo que también contribuye en el reflujo, en tanto que el tabaquismo disminuye la presión del EEI y la secreción salival de bicarbonato.

La predisposición genética, la obesidad y el tabaquismo son algunos de los factores de mayor importancia fisiopatogénica en el reflujo gastroesofágico, en tanto que el consumo de dietas ricas en fibras y la actividad física moderada reducirían el riesgo de aparición de reflujo. La edad y el sexo, en cambio, no afectan de manera decisiva la incidencia de ERGE.

La pirosis y la regurgitación ácida son los principales síntomas de la ERGE; la remisión sintomática en el contexto de la supresión de la secreción ácida gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) avala fuertemente el diagnóstico de ERGE. Cuando los síntomas no mejoran, la endoscopia habitualmente revela erosiones de la mucosa (esofagitis) o estrecheces, diagnósticas de la enfermedad. El estudio endoscópico también puede mostrar esófago de Barrett, que es una metaplasia columnar premaligna, o adenocarcinoma. En presencia de hallazgos endoscópicos normales, la medición del pH esofágico con detección de reflujo patológico ($\text{pH} < 4$) avala el diagnóstico de ERGE. La determinación del pH puede hacerse, en simultáneo, con impedanciometría, la cual pone de manifiesto reflujo débilmente ácido, no ácido o gaseoso, trastornos que pueden motivar síntomas de reflujo, refractarios a la inhibición de la secreción ácida.

Los antiácidos –IBP y antagonistas de los receptores H_2 de histamina– representan la terapia de primera línea para la ERGE; la cirugía (funduplicatura) está indicada en casos especiales. Los estudios más recientes sugirieron que el tratamiento prolongado con IBP puede asociarse con diversos efectos adversos, como hipergastrinemia secundaria e hipersecreción ácida de rebote, es decir recidiva de los síntomas de reflujo cuando la medicación se interrumpe. El uso crónico de IBP también podría aumentar el riesgo de infecciones entéricas, neumonía adquirida en la comunidad y fracturas vertebrales y de cadera, probablemente como consecuencia de la absorción anormal de calcio. En la presente revisión de analizaron los efectos de las modificaciones en el estilo de vida en el tratamiento de la ERGE.

Se efectuó una revisión sistemática en Medline, Embase y la *Cochrane Library* de los artículos publicados hasta 2014. Se analizaron estudios clínicos aleatorizados (ECA), estudios prospectivos de observación y metanálisis y revisiones sistemáticas de ECA o de ensayos de observación. Sólo se evaluaron trabajos publicados en inglés y realizados en seres humanos. La evidencia se clasificó con las normativas de la *American Heart Association*.

La búsqueda inicial permitió identificar 15 artículos originales que reunieron los criterios de inclusión; también se encontró una revisión sistemática sobre medidas generales y otra, sobre el tratamiento conservador y quirúrgico. Se valoraron las recomendaciones de tres guías: el consenso de la *Canadian Association of Gastroenterology* de 2005, el documento de la *American Gastroenterological Association* de 2008 y las pautas de 2013 del *American College of Gastroenterology*.

Una revisión sistemática previa concluyó que sólo la pérdida de peso y la elevación de la cabecera de la cama son medidas generales eficaces en la ERGE; la otra revisión sobre el tratamiento conservador y quirúrgico para la obesidad reveló que las intervenciones generales y dietarias (evitar la ingesta de alimentos que precipitan los síntomas) pueden mejorar los síntomas de la ERGE en los pacientes con obesidad. Sin embargo, a partir de esas revisiones se publicaron nuevos trabajos.

En 3 ECA realizados en pacientes con obesidad grave se compararon los efectos de la pérdida de peso mediante distensión gástrica con balón, respecto de las medidas nutricionales, el ejercicio físico y la terapia conductual; la pérdida de peso se asoció con reducción del tiempo de exposición de la mucosa del esófago a $\text{pH} < 4$. En uno de los estudios se comprobó una fuerte correlación entre la disminución de la circunferencia de la cintura y el tiempo de reflujo ácido ($r = 0.78$; $p = 0.000$).

En un estudio realizado en pacientes obesos, la prevalencia de síntomas de reflujo disminuyó del 37% al 15% en asociación con la introducción de un programa estructurado para la reducción del peso corporal; en ese estudio, el puntaje sintomático (*Reflux Disease Questionnaire*) mejoró considerablemente a los 6 meses de la pérdida de peso (el índice de masa corporal [IMC] descendió de 34.7 a 30.2 kg/m^2).

Un estudio en 8 pacientes con obesidad mórbida (IMC promedio de 43.5 kg/m^2) reveló mejoras significativas en el tiempo total de exposición a $\text{pH} < 4$ (de 5.1% a 2.5%; $p = 0.022$) y en el puntaje de síntomas de reflujo (*Distress Subscale of Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale* de 1.28 a 0.72; $p = 0.0004$) luego de consumir, durante 4 días, una dieta con un contenido muy bajo de carbohidratos, asociada con una pérdida promedio de 1.7 kg. Otra investigación, realizada en 34 enfermos con un IMC promedio de 23.5 kg/m^2 se comprobaron correlaciones importantes entre la reducción del IMC, los síntomas de reflujo y los hallazgos en la endoscopia (resultados normales o esofagitis de grado leve).

En dos amplios estudios prospectivos y de población, la pérdida de peso disminuyó los síntomas de reflujo. El *Nurses' Health Study*, realizado en 10 545 mujeres, mostró una disminución de los síntomas de reflujo en las pacientes en quienes el IMC se redujo, en comparación con las participantes en las cuales el IMC no se modificó (*odds ratio* [OR] = 0.64; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.42 a 0.97; disminución del IMC, > 3.5 unidades, p para la tendencia < 0.001). En el *Nord-Trøndelag Health Study*, un estudio poblacional realizado en 29 610 sujetos, se observó una vinculación entre la pérdida de peso y la mejoría de los síntomas de reflujo (OR = 2.42; IC 95%: 1.88 a 3.11; disminución del IMC, > 3.5 unidades; p para la tendencia < 0.001). En ese estudio, la reducción del IMC aumentó la probabilidad de respuesta sintomática al tratamiento farmacológico para el reflujo.

Por el contrario, en un estudio a pequeña escala la reducción del peso corporal no se asoció con efectos

sintomáticos significativos ni con cambios en la esofagitis o las determinaciones de pH esofágico, en los enfermos con obesidad y ERGE, sometidos a una dieta baja en calorías durante 6 meses, en comparación con los participantes sin intervención nutricional. En otra investigación prospectiva, en 637 enfermos, no se observaron asociaciones entre la pérdida de peso y los síntomas de reflujo.

En el *Nord-Trøndelag Health Study*, el cese del hábito de fumar disminuyó la gravedad de los síntomas de reflujo, en los sujetos con peso normal, tratados farmacológicamente, en comparación con los individuos que siguieron fumando (OR = 5.67; IC 95%: 1.36 a 23.64). Sin embargo, esta vinculación no se observó en los participantes con obesidad o sobrepeso, posiblemente como consecuencia de que en los enfermos con IMC alto, el peso corporal tiene una importancia decisiva en la ERGE; en cambio, el tabaquismo ejercería una influencia menor.

En un ECA, la pérdida de peso asociada con la dieta hipocalórica durante 6 meses no influyó en los síntomas de la ERGE. Sin embargo, en otro trabajo realizado en 8 pacientes con obesidad mórbida, la dieta con un contenido muy bajo de carbohidratos (< 20 g por día) se asoció con una reducción del tiempo total de exposición a pH < 4 (de 5.1% a 2.5%, p = 0.022) y con mejora de los síntomas de reflujo (de 1.28 a 0.72; p = 0.0004).

Un ECA transversal, realizado en 30 enfermos, la ingesta de alimentos 6 horas antes de ir a dormir redujo el tiempo de exposición a pH < 4 en posición supina, en comparación con la ingesta de alimentos 2 horas antes. En otro estudio, la dieta rica en fibras durante 2 semanas aumentó el número de días sin reflujo y mejoró el puntaje de gravedad del reflujo. Una revisión sistemática no sugirió que las bebidas con gas promuevan reflujo gastroesofágico.

En un ECA en 15 pacientes con ERGE, la elevación de la cabecera de la cama redujo el tiempo de exposición a pH < 4.

Los ECA mostraron que la pérdida de peso se asocia con reducción del tiempo de exposición de la mucosa del esófago a pH < 4 y con mejoría de los síntomas de reflujo. Un amplio estudio prospectivo de observación mostró efectos beneficiosos, en asociación con la interrupción del hábito de fumar, en los pacientes sin obesidad. La ingesta de alimentos 6 horas antes de ir a dormir y la elevación de la cabecera de la cama son otras medidas generales útiles en los enfermos con ERGE. Las dietas ricas en fibras mejoraron los síntomas de reflujo.

En opinión de los autores, los resultados de los estudios comentados confirman, fortalecen o brindan aval para algunas recomendaciones vigentes, establecidas en tres guías clínicas. La *Canadian Association of Gastroenterology* concluyó que las intervenciones en el estilo de vida no son eficaces en los pacientes con síntomas frecuentes y graves de reflujo. La *American Gastroenterological Association* recomienda la pérdida de peso, en los pacientes con obesidad, y la elevación de la cabecera de la cama, en los

enfermos con síntomas en posición de decúbito; las restantes medidas deben ser indicadas en cada paciente en particular. Por último, el *American College of Gastroenterology* recomienda evitar la ingesta de alimentos 2 a 3 horas antes de ir a dormir; además, avala la pérdida de peso y la elevación de la cabecera de la cama.

Según los expertos, los enfermos con sobrepeso u obesidad deberían bajar de peso; también sugieren la interrupción del hábito de fumar y el aumento del consumo de fibras. La ingesta de alimentos varias horas antes de ir a dormir y la elevación de la cabecera de la cama son otras medidas que pueden ser útiles en algunos pacientes. Cabe recordar que muchas de estas intervenciones se asocian con otros efectos favorables sobre la salud, que son económicas y que no inducen efectos adversos. Según los resultados de algunos estudios, la pérdida de peso y la interrupción del hábito de fumar podrían mejorar los índices de éxito del tratamiento farmacológico.

Los estudios más recientes avalan la utilidad de ciertas intervenciones generales para mejorar los síntomas en pacientes con ERGE. Las más importantes en este sentido incluyen la pérdida de peso, dejar de fumar, evitar ingerir alimentos 2 a 3 horas antes de ir a acostarse y elevar la cabecera de la cama. Estas recomendaciones asumen un papel más relevante aún si se tienen en cuenta los posibles efectos adversos asociados con el tratamiento con IBP, al menos en los pacientes con ERGE leve.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150551

10 - Inhibidores de la Bomba de Protones y Riesgo de Hipomagnesemia

Sharara Al, Chalhoub J, Hamadeh G y colaboradores

Clinical Gastroenterology and Hepatology 14(2):317-321, 2016

Los efectos adversos asociados con el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son infrecuentes (< 1%) y, por lo general, de intensidad leve; los más comunes son las cefaleas, la diarrea y las náuseas. Sin embargo, el tratamiento prolongado con estos fármacos conlleva un riesgo considerable de efectos adversos graves, como infección por *Clostridium difficile*, fracturas óseas, deficiencia de vitamina B₁₂, neumonía adquirida en la comunidad, nefritis intersticial aguda, colitis linfocítica y, menos a menudo, hipomagnesemia. Es posible que esta última se deba a la inhibición de la absorción intestinal de magnesio mediada por el receptor de potencial transitorio melastina (TRPM 6) y los canales catiónicos. Sin embargo, los estudios a mayor escala sugirieron que la hipomagnesemia se produciría sólo en los pacientes con enfermedad renal crónica y en los que utilizan simultáneamente diuréticos. Dado que es un trastorno

asintomático, la prevalencia real de la hipomagnesemia es difícil de determinar. En objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de la hipomagnesemia asociada con el uso de IBP en la práctica diaria, a partir de la información proporcionada por una amplia base de datos, con ajuste según diversos factores de confusión.

Se identificaron los adultos tratados con IBP durante 6 meses o más, entre 2008 y 2013, y con al menos una determinación de los niveles séricos de magnesio (< 1.6 mg/dl, para valores normales de 1.6 a 2.5 mg/dl). Se excluyeron los pacientes con trastornos que afectan la homeostasis del magnesio, por ejemplo, el tratamiento con diuréticos, los tumores malignos, la diarrea aguda o crónica, la insuficiencia renal (índice de filtración glomerular inferior a 60 ml/min), la resección segmentaria del intestino delgado y la terapia crónica con laxantes. Los pacientes con hipomagnesemia que no reunieron estos criterios de exclusión fueron invitados a participar en una entrevista personal y se los evaluó nuevamente.

De los 10 167 pacientes detectados, 590 (5.8%) estuvieron tratados con IBP durante más de 6 meses y 414 de ellos (70.2%) tuvieron una o más determinaciones de los niveles séricos de magnesio, con una exposición total de 2293 IBP/años (en promedio, 5.7 años por paciente).

El 13.8% de los 414 pacientes (13.8%) presentaron niveles séricos bajos de magnesio en una o más ocasiones en el transcurso de los 6 años del estudio. La revisión de las historias clínicas permitió excluir 5 enfermos que ya no recibían estos fármacos y 44 que presentaban otras posibles causas de hipomagnesemia. Los 8 enfermos restantes (7 mujeres) tenían una edad promedio de 71.2 años, recibían múltiples fármacos (5.4 agentes en promedio) y habían sido internados con frecuencia (número promedio de consultas de urgencia y de internaciones de 25.9). En esos 8 pacientes se efectuaron 289 determinaciones de la concentración de magnesio (35 en promedio; 11 a 100).

En el 13.9% de los casos (1% a 29.5%) se comprobó hipomagnesemia leve (1.2 a 1.5 mg/dl). La mayoría de las determinaciones se habían realizado en el ámbito extrahospitalario; sólo 15 valoraciones (5.2%) se efectuaron en el hospital. Los 8 enfermos utilizaban IBP en el momento de la entrevista; ninguno refirió síntomas asociados con la hipomagnesemia, como fatiga crónica, calambres, debilidad muscular, entumecimiento, temblores o palpitaciones. En todos se comprobaron niveles séricos normales de magnesio en las nuevas determinaciones.

En esta cohorte de más de 400 pacientes con una exposición total de más de 2200 IBP/años no se observaron casos de hipomagnesemia persistente o significativa cuando se excluyeron cuidadosamente otras posibles causas del trastorno.

En 2006 se refirieron los 2 primeros casos de hipomagnesemia sintomática y de hipoparatiroidismo con hipomagnesemia en 2 enfermos tratados con omeprazol. En algunos estudios posteriores se describieron algunos casos de hipomagnesemia

sintomática e hipocalcemia en el contexto del tratamiento prolongado con IBP. El aporte de dosis altas de magnesio por vía oral no corrige la anomalía, en comparación con la infusión por vía intravenosa, de modo que es posible que los IBP inhiban el transporte activo de magnesio en el intestino.

Diversos estudios transversales y retrospectivos demostraron que los pacientes con hipomagnesemia habían utilizado, con mayor frecuencia, IBP en los 4 meses previos a la detección de los niveles más bajos de magnesio. Por el contrario, en una investigación no se observaron diferencias en la concentración de magnesio entre los pacientes tratados con IBP y quienes no recibían estos fármacos. Un grupo sólo encontró una vinculación entre ambos factores en los pacientes que usaban, simultáneamente, diuréticos; el mismo hallazgo fue referido en un amplio estudio reciente de casos y controles.


En una revisión sistemática y metanálisis de 9 trabajos con 115 455 enfermos se identificó un incremento moderado del riesgo de hipomagnesemia en relación con el uso de IBP; sin embargo, como se comprobó una heterogeneidad importante, los hallazgos no se consideraron concluyentes.

La información señala que, en ausencia de factores adicionales de riesgo de hipomagnesemia, el uso de IBP no se asocia con un riesgo clínicamente significativo de padecerla. No obstante, junto con otros elementos de riesgo, el tratamiento podría inducir hipomagnesemia, en ocasiones, sintomática y grave.

La homeostasis del magnesio depende de la absorción intestinal y de la excreción renal; la absorción intestinal podría afectarse durante un tratamiento prolongado con IBP. En opinión de los autores, esa absorción sería insuficiente para compensar la depleción de magnesio asociada con la terapia con diuréticos. La predisposición genética tendría un papel importante; se observó que los individuos con ciertas mutaciones en el gen *TRPM6/7* tienen un riesgo más alto. Los pacientes con mutaciones homocigotas pueden presentar hipomagnesemia grave.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio confirman que, en ausencia de otros factores de riesgo, la terapia con IBP no se asocia con una hipomagnesemia significativa en la práctica clínica. Por lo tanto, la determinación sistemática de la concentración de magnesio en los pacientes que reciben IBP de manera crónica no parece justificada. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de esta complicación metabólica, potencialmente grave, en los enfermos con riesgo alto, por ejemplo, los que también reciben diuréticos, los sujetos con enfermedad renal crónica, los internados con múltiples enfermedades y los pacientes con trastornos intestinales crónicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/150552

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2016) 29

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Alteraciones psicológicas y neuropsicológicas...	• Dra. M. Suárez Bagnasco. Universidad Católica del Uruguay, Av. 8 de Octubre, Montevideo, 11600, Uruguay
B	Beneficio sobre la calidad de vida relacionada...	• Dr. F. Casellas. Hospital Universitari Vall D'Hebron, Pso Vall D'Hebron 119, 08035, Barcelona, España
1	Nuevas Terapias Farmacológicas...	• Dra. N. X. Ortiz-Olvera. Departamento de Gastroenterología, Unidad Médica de Alta Especialidad (JMAE), Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, México DF, CP 06725, México
2	Dexlanzoprazol. Un Inhibidor de la Bomba...	• Dr. B. Skrzydło-Radomska. Lublin Medical University, Lublin, Polonia
3	Dispepsia Funcional	• Dr. N. J. Talley. Faculty of Health and Medicine, HRMI Building University of Newcastle Callaghan, NSW 2308, Australia
4	Síndrome de Intestino Irritable. Una Revisión...	• Dr. W. D. Chey. Division of Gastroenterology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.
5	Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo...	• Dr. J. W. Frye. Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, EE.UU.
6	Linaclotida en el Síndrome de Intestino...	• Dr. P. Layer. Medizinische Klinik Israelitisches Krankenhaus, 22297, Hamburgo, Alemania
7	Efectos en Minerales y Vitaminas...	• Dr. D. A. Johnson. Department of Medicine/Gastroenterology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, EE.UU.
8	El Estado Físico y el Intestino	• Dr. O. Cronin. Department of Medicine, Clinical Sciences Building, Cork University Hospital, Wilton, Cork, Irlanda
9	Tratamiento no Farmacológico...	• Dr. E. Ness-Jensen. Upper Gastrointestinal Surgery, Department of Molecular Medicine and Surgery Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia
10	Inhibidores de la Bomba de Protones y Riesgo...	• Dr. A. I. Sharara. Department of Internal Medicine, American University of Beirut Medical Center, Division of Gastroenterology, Beirut, Líbano

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2016) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿En qué medida el uso adecuado de laxantes resuelve la constipación crónica?	A) En todos los casos. B) En el 70% de los casos. C) En la mitad de los casos. D) En el 30% de los casos.
2	¿Cuál es el mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones?	A) Inhibición de la enzima HMGCoA reductasa. B) Inhibición de la H/K ATPasa. C) Inhibición del cotransportador Na/Cl. D) Inhibición de la Na/K ATPasa.
3	¿Cuáles de los siguientes son considerados síntomas de dispepsia?	A) Saciedad precoz. B) Plenitud posprandial. C) Pirosis. D) Todas son correctas.
4	Señale cuál de las siguientes opciones define la presencia de síndrome de intestino irritable:	A) Dolor o malestar abdominal. B) Alteración del ritmo evacuatorio. C) Ausencia de otra enfermedad. D) Todas son correctas.
5	¿Cómo se define la enfermedad por reflujo gastroesofágico?	A) Por la presencia de úlcera péptica. B) Por la presencia de dolor abdominal concomitante. C) Por el antecedente familiar de pirosis. D) Por los síntomas o complicaciones asociadas con el reflujo del contenido gástrico.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
5	Por los síntomas o complicaciones asociadas con el reflujo del contenido gástrico.	La incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico es cada vez mayor y hay distintas manifestaciones, por lo que en 2006 se definió este trastorno como aquel en el que el reflujo del contenido gástrico provoca síntomas molestos, complicaciones o ambos.	D
4	Todas son correctas.	El síndrome de intestino irritable se define por la presencia de dolor o malestar abdominal, con alteración del ritmo evacuatorio, en ausencia de otra enfermedad.	D
3	Todas son correctas.	Tanto la saciedad precoz, como la plenitud posprandial, la pirosis y el dolor epigástrico son síntomas dispépticos. Pueden encontrarse asociados con cuadros con alteraciones estructurales o formar parte de una dispepsia funcional.	D
2	Inhibición de la H/K ATPasa.	Los inhibidores de la bomba de protones actúan inhibiendo la enzima H/K ATPasa, denominada también bomba de protones, y ubicada en las células parietales de la mucosa gástrica.	B
1	En el 70% de los casos.	Una investigación realizada en varios países con casi 14 000 participantes mostró una persistencia de la constipación crónica de un 30% en promedio a pesar del uso adecuado de los laxantes.	B