

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

## Artículos distinguidos

- A - Diagnóstico de la Infección por *Helicobacter pylori***  
*Javed Yakoob, SIIC* ..... 2

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - Dosis Altas frente a Dosis Bajas de Inhibidores de la Bomba de Protones después de la Hemostasia Endoscópica en Pacientes con Úlcera Péptica Sangrante: Estudio Multicéntrico y Aleatorizado**  
*Andriulli A, Loperfido S, Perri F y colaboradores*  
*American Journal of Gastroenterology* 103(12):3011-3018, Dic 2008 ..... 6
- 2 - Posible Interacción entre el Clopidogrel y los Inhibidores de la Bomba de Protones: Revisión Sistemática**  
*Lima J, Brophy J*  
*BMC Medicine* 881, Dic 2010 ..... 7
- 3 - Efectos Adversos de la Terapia a Largo Plazo con Inhibidores de la Bomba de Protones**  
*Sheen E, Triadafilopoulos G*  
*Digestive Diseases and Sciences* 56(4):931-950, Abr 2011 ..... 9
- 4 - Efecto Supresor del Ácido del Rabeprazol en Dosis de 5 y 10 mg/Día en el Monitoreo del pH Esofágico de 24 Horas en Pacientes con Enfermedad por Reflujo No Erosivo: Estudio Farmacodinámico, Multicéntrico, Aleatorizado, de Grupos Paralelos y a Doble Ciego**  
*Ashida K, Kinoshita Y, Hongo M*  
*Digestive Diseases and Sciences*, Feb 2011 ..... 11
- 5 - Tenofovir Disopropil Fumarato (TDF), Emtricitabina/TDF y Entecavir en Pacientes con Enfermedad Hepática por Hepatitis B Crónica Descompensada**  
*Liaw Y, Sheen I, Schiff E*  
*Hepatology* 53(1):62-72, Ene 2011 ..... 13
- 6 - Informe del Consenso del EGILS acerca de los Linfomas Extranodales Gástricos Tipo MALT de Linfocitos B de la Zona Marginal**  
*Ruskoné-Fourmesttraux A, Fischbach W, Wotherspoon A y col.*  
*Gut* 60(6):747-758, Feb 2011 ..... 14
- 7 - La Utilidad de los Biomarcadores en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**  
*Lewis J*  
*Gastroenterology* 140(6):1817-1826, May 2011 ..... 16

## Novedades seleccionadas

- 8 - Descontaminación Selectiva y Menor Colonización Respiratoria por Microorganismos Resistentes**  
*de Smet A, Kluytmans J, Bonten M y col.*  
*Lancet Infectious Diseases* 11(5):372-380, May 2011 ..... 20
- 9 - Inhibidores de la Bomba de Protones en el Tratamiento de la Eosinofilia Esofágica**  
*Molina-Infante J, Hernández Alonso M, Vinagre-Rodríguez G, Martín-Noguerol E*  
*Journal of Gastroenterology* 46(5):714-715, May 2011 ..... 20
- 10 - Evalúan la Confiabilidad de la Evaluación Endoscópica en Pacientes con Esofagitis**  
*Peery A, Cao H, Dellon E y col.*  
*Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9(6):475-480, Mar 2011 ..... 21

Más Novedades seleccionadas ..... 22-25  
 Contacto Directo ..... 27  
 Autoevaluaciones de Lectura y Respuestas Correctas ..... 28

## 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
Administración Hospitalaria	1, 2, 11, 12
Anatomía Patológica	A, 6, 13
Atención Primaria	1-4, 11-13
Bioquímica	A, 6, 8, 13
Cardiología	2
Cirugía	1, 6
Cuidados Intensivos	1, 2, 8
Diabetología	13
Diagnóstico por Imágenes	10
Diagnóstico por Laboratorio	A, 6, 7, 13
Educación Médica	2, 4
Endocrinología y Metabolismo	2
Epidemiología	2, 7, 11-13
Farmacoeconomía	1
Farmacología	1-5, 7, 9, 11
Geriatría	1-4
Hematología	2, 6
Infectología	A, 5, 8
Inmunología	13
Medicina Familiar	1-4, 7, 9-13
Medicina Farmacéutica	1-4, 11
Medicina Interna	1-4, 6-8, 11-13
Neurología	2, 13
Nutrición	13
Oncología	6
Pediatría	13
Salud Pública	1, 2, 9-13



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure<sup>†</sup>, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo ValentinuZZi, 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

**SIIC Brasil:** Oficina Central,  
Director: Dr. Nelson Bressan  
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch  
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrolé  
Pl. Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

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



Información adicional en  
www.siic.salud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

**Graciela Salis, Luis A. Colombato**

### Comité de Expertos

Julián Arabehehy, Oscar A. Bedini, Luis Boerr, Néstor Chopita, Luis Colombato, Ernesto Coria, Rodolfo Corti, Enrique Covián, Albert Czaja, Jorge Daruich, Roque Antonio Emiliani, Francisco Esquivel Rodríguez, Jorge Findor, Bernardo Frider, Raffaella Giacchino, Carlos González del Solar, Alfredo Graziano, Vicente Gutiérrez Maxwell, Rubén Hojman, Arturo Jorge, Jaime Katz, Leon Kesner, Samuel Kohan, Oscar Laudanno, Roberto Sergio Lima, Fernando Magnanini, Marcelo Martiarena, Nahum Méndez Sánchez, Pedro Morgante, Luis F. Mundo Gallardo, Antonio Musi, Raúl Olaeta Elizalde, Alejandro Oría, Héctor Orozco Zepeda, Moacyr Padua Vilela, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Víctor Pérez, Leonardo Pinchuk, Alejandro Pulpeiro, Beatriz Ríos, Guillermo Robles Díaz, Graciela Salis, Patricia San Miguel, Mauricio Schraier, José Luis Tamayo de la Cuesta, Miguel Tanimoto Weki, 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 Pediatría

Journal of Clinical Gastroenterology

Journal of Clinical Investigation

Journal of Cystic Fibrosis

Journal of Diabetes and its Complications

Journal of Gastroenterology

Journal of Gastroenterology and Hepatology

Journal of Hepatology

Journal of Infectious Diseases

Journal of Internal Medicine

Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical  
Techniques

Journal of Lipid Research

Journal of Minimal Access Surgery

Journal of Nutrition

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

Journal of the American Medical Association

(JAMA)

Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)

Journal of the Formosan Medical Association

Journal of the Society of Laparoendoscopic

Surgeons

Mayo Clinic Proceedings

Medecine et Hygiène

Medical Journal of Australia

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

New England Journal of Medicine (NEJM)

Nutrition Research Reviews

Pancreas

Postgraduate Medical Journal

Prensa Médica Argentina

QJM: An International Journal of Medicine

Revista Argentina de Radiología

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São

Paulo

Romanian Journal of Gastroenterology

Salud(i)Ciencia - SIIC

Scandinavian Journal of Gastroenterology

Scandinavian Journal of Surgery

Southern Medical Journal

São Paulo Medical Journal

The Lancet

## Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

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 - Diagnóstico de la Infección por *Helicobacter pylori*



Javed Yakoob,

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Senior Instructor, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistán



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Abstract

*Helicobacter pylori* infection occurs worldwide. The common modalities used for the diagnosis are still rapid urease test (RUT) and histology in developing countries. Self-prescription is common as medications are freely available over-the-counter of pharmacies for sale without prescriptions. On proton pump inhibitors and histamine-2 receptor blockers (H2RB), diagnostic yield of both RUT and histology is reduced from antrum and corpus. The exclusive use of the rapid urease test for the diagnosis of *H. pylori* cannot be recommended in patients with prior PPI use. In these patients, polymerase chain reaction for *H. pylori* is more sensitive than RUT and histology.

#### Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en todo el mundo. Las modalidades frecuentes utilizadas para el diagnóstico siguen siendo la prueba rápida de la ureasa (PRU) y la histología en los países en vías de desarrollo. La autoprescripción es frecuente ya que las medicaciones son de venta libre en las farmacias sin necesidad de prescripción. Con el uso de los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueantes de los receptores de la histamina 2, el rendimiento diagnóstico tanto de la PRU como de la histología está reducido para el antro y el cuerpo gástrico. No es posible recomendar el uso exclusivo de la PRU en el diagnóstico de infección por *H. pylori* en pacientes que han utilizado previamente inhibidores de la bomba de protones. En estos pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *H. pylori* es más sensible que la PRU y la histología.

#### Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en todo el mundo. Conduce a gastritis crónica, úlcera péptica, linfomas asociados con la mucosa y carcinomas gástricos.<sup>1,2</sup> Los métodos de diagnóstico disponibles para detectar la infección por *H. pylori* incluyen serología (IgG ELISA), prueba rápida de la ureasa (PRU), histopatología, prueba de <sup>13</sup>C urea en aliento (<sup>13</sup>C-PUA), prueba de antígeno en materia fecal y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>3-6</sup> La ureasa producida por *H. pylori* cataliza la hidrólisis de urea para dar una concentración local elevada de amoníaco que sirve como base de las pruebas diagnósticas para determinar la presencia de microorganismos *H. pylori* en la PRU en la biopsia y <sup>13</sup>C-PUA. La actividad de ureasa de *H. pylori* está indicada por el cambio de color de amarillo a rosado con la introducción de la biopsia gástrica. Las PRU son ampliamente utilizadas en la endoscopia para determinar la presencia de *H. pylori*. Esta prueba requiere una densidad elevada de bacterias y cualquier cosa que reduzca la carga bacteriana puede producir resultados falsos negativos. El rendimiento diagnóstico de la PRU aumenta con el incremento en la cantidad de biopsias tomadas y el número de sitios en el estómago que son sometidos a biopsia.<sup>7</sup> La sensibilidad de la PRU está reducida en los pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones (IBP), antibióticos o compuestos de bismuto.<sup>8,9</sup> Cualquier antibiótico activo contra *H. pylori* produce una reducción de la cantidad de bacterias en el estómago.<sup>9</sup> Se sabe que los IBP reducen la acidez del estómago y elevan el pH, lo que disminuye la actividad de *H. pylori* dentro del estómago.<sup>10</sup> Los antagonistas de los

receptores H2 difieren de los IBP en que el pH intragástrico elevado puede producir una reducción de la actividad de la ureasa, no relacionada con una carga bacteriana reducida.<sup>11</sup> Este efecto puede reducir la sensibilidad del examen histológico y la prueba rápida de la ureasa para *H. pylori* en las biopsias tomadas de los sitios recomendados.<sup>10</sup>

En Pakistán, un país del tercer mundo, la autoprescripción es frecuente y las medicaciones se encuentran disponibles a la venta en las farmacias sin necesidad de prescripción.<sup>12</sup> Se recogieron datos de 66 farmacias y se evaluaron 1 231 casos de venta libre, de los cuales el 43% eran casos de automedicación.<sup>13</sup> Los IBP son mucho más económicos en nuestro país que los bloqueantes de los receptores H2, que cuestan hasta 10 centavos por píldora. En nuestra práctica, la PRU en la biopsia y la histología son los dos métodos comúnmente empleados para confirmar la presencia de infección por *H. pylori*. La PRU utilizada comúnmente es la *Pronto Dry* (Medical Instrument Corp, Solothum, Suiza) ya que tiene la ventaja de dar resultados rápidos, el almacenamiento a temperatura ambiente durante dos años y un uso simple a temperatura ambiente.<sup>14</sup> La PUA y la prueba de antígenos en materia fecal para *H. pylori* no están ampliamente disponibles y son comparativamente costosas. La prueba de antígenos en materia fecal de *H. pylori* fue introducida recientemente en nuestra población pero no ha sido evaluada en un ensayo controlado. También se sabe que ambas pruebas son afectadas por el uso previo de IBP.

Estudiamos el efecto de los IBP comúnmente autoprescritos sobre los resultados de la PRU (*Pronto Dry*) y la histología.<sup>15</sup> Se reclutaron en este estudio 109 pacientes consecutivos con

síntomas dispépticos. De éstos, 57 (52%) no recibían medicación alguna, mientras que 52 (48%) utilizaban IBP antes de su presentación en el consultorio (Tabla 1). La PRU fue positiva en 44 (40%) y negativa en 65 (60%). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de la PRU con IBP y sin ellos fue de 43.3%, 86.4%, 81.3% y 52.8% frente a 71.9%, 80%, 82.1% y 69% (Tabla 2). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PRU fueron reducidos por los IBP (Tabla 2). El *odds ratio* (OR) de una PRU positiva con IBP y sin ellos fue de 3.18 y 3.59, respectivamente, y el de una PRU negativa con IBP y sin ellos fue de 0.65 y 0.35, en el mismo orden.

En este estudio, el tratamiento con IBP antes de la endoscopia redujo la sensibilidad de la PRU en las biopsias antrales utilizadas para la detección de *H. pylori*. En condiciones ideales, se debe suspender el IBP antes de la endoscopia.<sup>7,10</sup> En nuestra práctica, los pacientes muy a menudo se automedican. Incluso las derivaciones de servicios de atención primaria no pueden suspender los IBP durante un período suficiente antes de la endoscopia. En los pacientes que reciben IBP las piezas de biopsia pueden contener baja densidad bacteriana de células viables lo que da una PRU negativa. Esto también conduce a la falta de identificación de *H. pylori* en la histología. En un estudio previo se demostró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica eran reducidos con los agentes reductores de ácido.<sup>10</sup> Si se utiliza más de un tejido de biopsia gástrica para inocular la PRU podría aparecer una prueba positiva y mejorar así la sensibilidad de la prueba sin comprometer su especificidad. Se dice que el rendimiento diagnóstico está aumentado en más del 5% al tomar más de una biopsia única.<sup>7</sup> Sin embargo, esto también prolonga el tiempo de la endoscopia. Nuestro estudio demostró que la probabilidad de una PRU negativa con IBP y sin ellos era de 0.65 y 0.35, en orden respectivo. Por ende, en los pacientes que reciben IBP deben tomarse biopsias adicionales del cuerpo del estómago además del antro para la detección de *H. pylori*. Esto será compatible con algunos estudios previos que recomiendan obtener biopsias tanto del antro como del cuerpo del estómago en los pacientes que reciben IBP para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.<sup>7,10</sup>

En un estudio de seguimiento comparamos el rendimiento diagnóstico de la PRU y la histología con la PCR del ARN ribosómico 16S (16S ARNr PCR) en la infección por *H. pylori* en pacientes que recibieron IBP y antagonistas de los receptores H2.<sup>16</sup> Utilizamos la 16S ARNr PCR debido a su mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la histología, como se demostró en un estudio previo.<sup>8</sup> Setenta y cuatro pacientes con dispepsia fueron asignados a tres grupos: (1) los que recibieron IBP o (2) antagonistas de los receptores H2 durante 4 semanas antes de ingresar al estudio y (3) pacientes sin tratamiento previo con antibióticos, IBP, antagonistas de los receptores H2 ni compuestos de bismuto en las últimas 4 semanas. El IBP utilizado por los pacientes fue omeprazol 20 mg dos veces al día o ranitidina 150 mg dos veces al día durante 4 semanas. Los participantes describieron buena adhesión con ambas medicaciones. Se excluyeron los pacientes que previamente habían sido tratados para una infección por *H. pylori* en los últimos tres meses o que recientemente habían recibido antibióticos dentro de las últimas 8 semanas.

**Tabla 1.** Hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos de los pacientes (n = 109).

Factores	Con IBP Número (%)	Sin IBP Número (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	35 (53.0)	31(47)
Femenino	17 (40.0)	26 (60)
<b>Edad (en años)</b>		
media ± desviación estándar	42 ± 12.2	44 ± 15.6
<b>Característica clínica</b>		
Dolor abdominal	44 (54)	38 (46)
Pirosis	4 (57)	3 (43)
Vómitos	2(29)	5 (71)
Dispepsia	1 (11)	8 (89)
Debilidad	1 (25)	3 (75)
<b>Hallazgos endoscópicos</b>		
Gastritis	36 (51)	35 (49)
Gastritis y reflujo gastroesofágico	2 (100)	0
Reflujo gastroesofágico	6 (35)	11 (65)
Úlcera gástrica	0	3 (100)
Duodenitis	7 (64)	4 (36)
Úlcera duodenal	1 (20)	4 (80)
<b>Prueba de la ureasa</b>		
Positiva	16 (36)	28 (64)
Negativa	36 (55)	29 (45)
<b>Histopatología</b>		
Positiva	30 (48)	32 (52)
Negativa	22 (47)	25 (53)
Los resultados se presentan como media ± desviación estándar y número (porcentajes).		

**Tabla 2.** Comparación entre prueba de la ureasa e histología.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Prueba de la ureasa con IBP	43.3% (30.9-50.6)	86.4% (69.5-96.2)	81.3% (58-94.8)	52.8% (42.4-58.3)
Prueba de la ureasa sin IBP	71.9% (59.2-80.7)	80% (63.7-91.3)	82.1% (67.6-92.3)	69% (55-78.7)
*Los intervalos de confianza (IC) 95% se dan entre paréntesis.				

Se estableció diagnóstico de infección por *H. pylori* cuando la 16S ARNr PCR y la PRU o la histología eran positivas. Se consideró diagnóstico negativo de *H. pylori* cuando tanto la 16S ARNr PCR como la PRU o la histología eran negativas a partir de las biopsias antrales. Se incluyeron 74 pacientes con 48 (65%) hombres y 26 (35%) mujeres, con una edad de 20 a 76 años (media de 42 ± 14.2 años) (Tabla 3). Treinta y cuatro (46%) pacientes recibían IBP, 20 (27%) antagonistas de los receptores H2 y 20 (27%) no habían recibido medicación (Tabla 3). La histología mostró gastritis leve a moderada asociada con *H. pylori* en 43 (58%) y gastritis inespecífica leve asociada con *H. pylori* en 31 (42%). Entre los pacientes que recibían IBP, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 28 (82%) y 17 (50%) (OR 4.7; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.4-16.6; p = 0.004), mientras que el resultado negativo para el cuerpo gástrico fue de 28 (82%) y 18 (53%) (OR 4.4; IC 95%: 1.3-15.5; p = 0.006), respectivamente (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PCR fue similar tanto en el antro como en el cuerpo gástrico con 25 (74%) frente a 24 (71%) (OR 1.2; IC 95%: 0.4-3.3; p = 0.787) (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PRU se redujo en el antro (6 [18%]) y en el cuerpo (6 [18%]) (OR 1; IC 95%: 0.3-3.5; p = 0.999) (Tabla 3).

También, la positividad de la histología tomada del antro fue de 17 (50%) y la del cuerpo, 16 (47%) (OR 1.1; IC 95%: 0.4-2.9;  $p = 0.808$ ) (Tabla 3). Con los antagonistas de los receptores H2, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 12 (60%) y en 6 (30%) (OR 3.5; IC 95%: 16.1;  $p = 0.05$ ), mientras que la negatividad del cuerpo fue de 12 (60%) y 9 (OR 1.8; IC 95%: 0.4-7.8;  $p = 0.342$ ), respectivamente (Tabla 3). En el grupo sin tratamiento, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 9 (45%) frente a 11 (55%) (OR 0.7;

IC 95%: 0.2-2.8;  $p = 0.527$ ), mientras que en el cuerpo, la negatividad fue de 8 (40) frente a 12 (60) (OR 2.3; 95% CI: 0.5-9.8;  $p = 0.205$ ), respectivamente (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PCR fue mayor en el antro 15 (75%) frente a 11 (55%) el cuerpo (OR 2.5; IC 95%: 0.6-9.4;  $p = 0.19$ ). Sin embargo, fue similar tanto para la PRU: 11 (55) frente a 12 (60) (OR 2.5; IC 95%: 0.2-2.9;  $p = 0.75$ ) como para la histología: 9 (45) frente a 8 (40) (OR 1.2; 95% CI: 0.4-4.3;  $p = 0.75$ ), respectivamente, del antro y del cuerpo. La sensibilidad y la especificidad de la PRU y la histología fueron 39%, 80% y 57.4%, 55%, en orden respectivo, del antro, mientras que fueron de 43.1%, 82.6% y 55%, 69.6%, en el mismo orden, del cuerpo (Tabla 4).

La sensibilidad, el valor predictivo negativo y la precisión de la PRU tanto del antro como del cuerpo se redujeron en comparación con la PCR (Tabla 4). El cociente de probabilidad de una PRU y una histología positivas del cuerpo fue de 2.5 y 1.8 en comparación con 1.9 y 1.3, respectivamente, del antro. La PCR fue igualmente sensible tanto en el antro como en el cuerpo, y tuvo un valor predictivo negativo, una precisión y un OR positivo y negativo similares. En este estudio, el rendimiento diagnóstico de la PCR en el tejido gástrico fue mayor que la PRU y la histología en pacientes que recibieron IBP y antagonistas de los receptores H2 y tenían una infección por *H. pylori*. La PRU tuvo un rendimiento diagnóstico reducido en comparación con la 16S ARNr PCR y la histología en presencia del uso previo de agentes reductores del ácido. El IBP afectó a la PRU en mayor grado, con un 82% de negatividad en comparación con 50% con la histología (OR 1.0; IC 95%: 0.3-3.5;  $p = 0.9$ ). El efecto de los IBP sobre la histología fue mayor que el de los antagonistas de los receptores H2. En presencia del uso previo de antagonistas de los receptores H2, la histología tuvo mejor rendimiento en ambos sitios en comparación con la PRU. En el grupo sin tratamiento, la PRU tuvo mejor rendimiento respecto de la histología.

Las conclusiones de este estudio son que con el uso previo de IBP, la PRU del antro no debe ser la prueba a utilizar para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. La sensibilidad de la PRU se redujo hasta un 39% en comparación con la PCR del antro, mientras que la histología tuvo mejor sensibilidad, 57.4% en el antro (Tabla 4). Globalmente, la PCR y la histología tuvieron resultados positivos más a menudo en el antro que en el cuerpo. Sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística. El análisis de potencia del estudio fue del 80%. En un estudio previo se demostró que el tratamiento con IBP es

**Tabla 3.** Rendimiento diagnóstico de distintas pruebas con tratamientos previos en los pacientes.

Nº	Métodos diagnósticos	Sitio de la biopsia	Resultados de las pruebas		Valor de p	OR(IC 95%)
			Positivo	Negativo		
<b>1. IBP</b>						
	PCR	Antro	25 (74)	9 (26)	0.787	1.2 (0.4-3.3)
		Cuerpo	24 (71)	10 (29)		
	PRU	Antro	6 (18)	28 (82)	0.999	1.0 (0.3-3.5)
		Cuerpo	6 (18)	28 (82)		
	Histología	Antro	17 (50)	17 (50)	0.808	1.1 (0.4-2.9)
		Cuerpo	16 (47)	18 (53)		
<b>2. Antagonistas de los receptores H2</b>						
	PCR	Antro	14 (70)	6 (30)	0.465	0.6 (0.1-2.5)
		Cuerpo	16 (80)	4 (20)		
	PRU	Antro	8 (40)	12 (60)	0.999	1 (0.3-3.5)
		Cuerpo	8 (40)	12 (60)		
	Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.327	2.3 (0.6-8.4)
		Cuerpo	11 (55)	9 (45)		
<b>3. Control</b>						
	PCR	Antro	15 (75)	5 (25)	0.19	2.5 (0.6-9.4)
		Cuerpo	11 (55)	9 (45)		
	PRU	Antro	11 (55)	9 (45)	0.75	0.8 (0.2-2.9)
		Cuerpo	12 (60)	8 (40)		
	Histología	Antro	9 (45)	11 (55)	0.75	1.2 (0.4-4.3)
		Cuerpo	8 (40)	12 (60)		
<b>4. El rendimiento global de distintas pruebas de ambos sitios en los pacientes</b>						
A	PCR	Antro	54 (73)	20 (27)	0.587	1.2 (0.6-2.5)
		Cuerpo	51 (69)	23 (31)		
B	PRU	Antro	25 (34)	49 (66)	0.863	0.9 (0.5-1.8)
		Cuerpo	26 (35)	48 (65)		
C	Histología	Antro	40 (53)	35 (47)	0.411	1.3 (0.7-2.4)
		Cuerpo				
<b>5. Comparación del rendimiento de distintas pruebas en el mismo sitio</b>						
<b>IBP</b>						
	PCR	Antro	25 (74)	9 (26)	0.004	4.7 (1.4-16.6)
			PRU	6 (18)		
	Histología	Antro	17 (50)	17 (50)	0.006	4.4 (1.3-15.5)
			PRU	6 (18)		
	PCR	Cuerpo	24 (71)	10 (29)	0.006	4.4 (1.3-15.5)
			PRU	6 (18)		
	Histología	Cuerpo	16 (47)	18 (53)	0.006	4.4 (1.3-15.5)
			PRU	6 (18)		
<b>Antagonistas de los receptores H2</b>						
	PCR	Antro	14 (70)	6 (30)	0.05	3.5 (0.8-16.1)
			PRU	8 (40)		
	Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.342	1.8 (0.4-7.8)
			PRU	8 (40)		
	PCR	Cuerpo	16 (80)	4 (20)	0.342	1.8 (0.4-7.8)
			PRU	8 (40)		
	Histología	Cuerpo	11 (55)	9 (45)	0.342	1.8 (0.4-7.8)
			PRU	8 (40)		
<b>Control</b>						
	PCR	Antro	15 (75)	5 (25)	0.527	0.7 (0.2-2.8)
			PRU	11 (55)		
	Histología	Antro	9 (45)	11 (55)	0.527	0.7 (0.2-2.8)
			PRU	11 (55)		
	PCR	Cuerpo	11 (55)	9 (45)	0.205	2.3 (0.5-9.8)
			PRU	12 (60)		
	Histología	Cuerpo	8 (40)	12 (60)	0.205	2.3 (0.5-9.8)
			PRU	12 (60)		

IBP: inhibidor de la bomba de protones; IC 95%: intervalo de confianza; OR: odds ratio

perjudicial para *H. pylori* tanto a nivel del antro como del cuerpo.<sup>17</sup> Los resultados de nuestro estudio fueron compatibles con un estudio posterior. Además, en un trabajo previo, la prueba de CLO, una PRU en una única biopsia del antro, tuvo

una sensibilidad del 97% en 35 pacientes que no recibían medicación antisecretoria, del 76% en 34 pacientes que recibían antagonistas de los receptores H2 y del 41% en 12 pacientes que recibían un IBP, mientras que la sensibilidad de la evaluación histológica en los mismos grupos fue del 91%, 91% y 75%, respectivamente.<sup>18</sup> Además, en el mismo estudio la histología de las biopsias del cuerpo fue más confiable, con una sensibilidad del 83% en los pacientes que recibían IBP, del 91% en aquellos medicados con antagonistas de los receptores H2 y del 94% en los enfermos que no recibían un agente antisecretorio.<sup>18</sup> Sin embargo, la evaluación histológica de las biopsias del antro en nuestro estudio parece estar afectada en los pacientes que recibían IBP y menos en los que utilizaban antagonistas de los receptores H2.<sup>16</sup>

Los resultados son compatibles con el hecho de que una PRU negativa en una biopsia del antro en un paciente que recibe IBP o antagonistas de los receptores H2 es una prueba insuficiente de la ausencia de infección por *H. pylori*. Como el número de pacientes en cada grupo fue reducido, es difícil recomendar la evaluación histológica de rutina en aquellos que reciben agentes que disminuyen el ácido. Si existe la posibilidad de que la PRU sea negativa o inconcluyente, se puede llevar a cabo la histología. Además de documentar la presencia del microorganismo, la histología permite la evaluación de la gastritis subyacente. En ausencia de inflamación crónica, la infección por *H. pylori* puede ser excluida con confianza.<sup>19</sup> Sin embargo, no se suelen hacer biopsias de rutina puramente para identificar *H. pylori*.<sup>19</sup>

En condiciones ideales los pacientes no deben estar recibiendo un agente reductor del ácido en el momento de la endoscopia si se va a utilizar una PRU en la biopsia como único método para determinar el estado de *H. pylori*.

La PRU es la más utilizada para el diagnóstico de infección por *H. pylori* en la práctica endoscópica gastrointestinal de rutina. Es extremadamente útil porque brinda un resultado positivo para la infección por *H. pylori* antes que el paciente abandone la sala de endoscopia. El diagnóstico histológico de infección por *H. pylori* suele reservarse para los pacientes con una PRU en la biopsia negativa cuando la histología fue necesaria por otra razón como para excluir un proceso maligno. En vista de la alta prevalencia de *H. pylori* en la región y la práctica frecuente de la automedicación con

**Tabla 4.** Comparación de las distintas pruebas para la infección por *H. pylori*.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	CP+	CP-
<b>PCR como método de referencia</b>							
<b>Antro</b>							
PRU	39%	80%	84%	32.7%	50	0.8	0.8
Histología	57.4%	55%	77.5%	32.4%	56.8	0.8	0.8
<b>Cuerpo</b>							
PRU	43.1%	82.6%	84.6%	39.6%	55.4	0.7	0.7
Histología	54.9%	69.6%	80%	41%	59.5	0.6	0.6
<b>Prueba rápida de la ureasa e histología como método de referencia</b>							
16S PCR Antro	94%	33.9%	31.5%	95%	48.6	0.2	0.2
16S PCR Cuerpo	94.4%	37.3%	31.5%	95.7%	50.6	0.1	0.1

CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

agentes reductores de ácido, deben tomarse múltiples biopsias del antro y del cuerpo del estómago tanto para la PRU como para el examen histopatológico. Dado que una PRU puede omitir una infección de bajo nivel por *H. pylori*, una prueba negativa no debe ser el único criterio para establecer la ausencia o la curación de la infección por *H. pylori*.

Estos estudios nos han permitido modificar nuestra práctica a fin de basarla más en la histología en los pacientes que recientemente han recibido IBP. No se obtiene una PRU en este grupo de pacientes a menos que sea un enfermo que no regresará para una visita de seguimiento en 2 semanas. En estos pacientes se obtienen dos biopsias, cada una del antro y del cuerpo para hacer histología. Los individuos que tienen síntomas y diagnóstico endoscópico de gastritis son revisados en la clínica de pacientes ambulatorios y se les prescribe tratamiento contra *H. pylori* si está indicado por el informe de la histología. Dos a cuatro semanas después de completar el tratamiento con agentes reductores de ácido se lleva a cabo <sup>14</sup>C PUA para confirmar la erradicación de *H. pylori*. En la reunión anual de 2006 del *European Group for the Study of Helicobacter pylori*, llevada a cabo en Polonia, la opinión estaba igualmente dividida acerca de si la PRU tiene o no algún papel en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter* en este momento.

En conclusión, cuando está indicada la endoscopia en pacientes que reciben IBP o antagonistas de los receptores H2, la prueba de elección para la infección por *H. pylori* no es una PRU en una biopsia del antro. Si no se pueden suspender los IBP durante un período adecuado antes de la endoscopia, deben llevarse a cabo biopsias adicionales del cuerpo del estómago. Preferentemente las biopsias deben realizarse tanto en la PRU como en la histología.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

#### Bibliografía

- Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 100:759-762, 1997.
- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleianthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 55:2111-2115, 1995.
- Ng FH, Lai KC, Wong BC, et al. [<sup>13</sup>C]-urea breath test without prior fasting and without test meal is accurate for the detection of *Helicobacter pylori*

- infection in Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 17:834-838, 2002.
- Chang MC, Chang YT, Sun CT, Wu MS, Wang HP, Lin JT. Quantitative correlation of *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test with <sup>13</sup>C-urea breath test (13C-UBT) by the updated Sydney grading system of gastritis. *Hepatogastroenterology* 49:576-579, 2002.
- Goossens H, Glupczynski Y, Burette A, Van den Borre C, Butzler JP. Evaluation of commercially available second generation immunoglobulin G enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter*

- pylori* infection. *J Clin Microbiol* 30:176-180, 1992.
- Brooks HJ, Ahmed D, McConnell MA, Barbezat GO. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by polymerase chain reaction: is it worth it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 50:1-5, 2004.
- Lam SK, Talley NJ. Consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 13:1-12, 1998.
- Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 22:183-198, 1993.

# Informes seleccionados

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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Dosis Altas frente a Dosis Bajas de Inhibidores de la Bomba de Protones después de la Hemostasia Endoscópica en Pacientes con Úlcera Péptica Sangrante: Estudio Multicéntrico y Aleatorizado

Andriulli A, Loperfido S, Perri F y colaboradores

Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, IRCCS, Rotondo, Italia; Regional Hospital, Treviso, Italia

[High-Versus Low-Dose Proton Pump Inhibitors after Endoscopic Hemostasis in Patients with Peptic Ulcer Bleeding: A Multicentre, Randomized Study]

**American Journal of Gastroenterology** 103(12):3011-3018, Dic 2008

*En pacientes con úlceras pépticas sangrantes con hemostasia endoscópica exitosa, el régimen intensivo con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas no mostró ventajas sobre el régimen estándar en las tasas de recurrencia de hemorragia intrahospitalaria, necesidad de transfusiones o cirugía, duración de la internación o la mortalidad.*

El tratamiento estándar de los pacientes con úlceras pépticas sangrantes e indicios endoscópicos graves de hemorragia reciente es la combinación de hemostasia endoscópica y fármacos. Sin embargo, el esquema farmacológico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) óptimo es motivo de controversia. Dos consensos avalaron el régimen con IBP en dosis altas (80 mg en bolo seguido por una infusión a 8 mg/h durante 72 horas), sobre la hipótesis de que promueve la estabilidad del coágulo al mantener el pH intragástrico superior a 6. Diversos ensayos clínicos indicaron que la infusión con IBP en dosis altas luego de la hemostasia endoscópica es superior al placebo. Sin embargo, cuando las dosis altas de IBP se compararon con las dosis estándar no se encontraron diferencias en la disminución del riesgo de recurrencia del sangrado entre ambos regímenes, según datos de cuatro estudios prospectivos y un metanálisis. Los autores realizaron un estudio comparativo directo entre dos regímenes con IBP intravenosos: uno intensivo con dosis altas y otro con dosis estándar en la prevención de la recurrencia de hemorragia, la necesidad de cirugía y la mortalidad en pacientes con úlceras pépticas sangrantes de alto riesgo luego de la hemostasia endoscópica exitosa.

#### Métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico (11 centros italianos). Fueron elegibles para participar de la investigación los pacientes que concurrieron a los departamentos de emergencias con hemorragia gastrointestinal manifiesta o antecedentes recientes (< 24 horas) de hematemesis o melena o aquellos con úlceras pépticas sangrantes luego de la internación por una condición médica o quirúrgica no relacionada. Los pacientes elegibles debían tener una úlcera con sangrado activo o una lesión no sangrante (vaso visible no sangrante o coágulo adherido) en la endoscopia. Se consideraron pacientes de alto riesgo clínico de recurrencia del sangrado a aquellos que

cumplieron los criterios de Rockall: puntaje de Rockall de 6 o más calculado según las características clínicas y demográficas o el volumen o rapidez de la pérdida de sangre (edad de 70 años o más; enfermedades concomitantes; transfusión de 2 unidades o más de glóbulos rojos o hemoglobina de 10 g/dl o menos y estabilidad hemodinámica).

La hemostasia endoscópica se realizó con una inyección de epinefrina (1:10 000 diluida en solución salina, 1–1.5 cc/inyección) como monoterapia (unimodal) o asociada con terapia coagulante térmica o mecánica (multimodal), según criterio del médico tratante. La hemostasia se consideró exitosa cuando se produjo el cese del sangrado. Los individuos con hemostasia exitosa se dividieron al azar para recibir IBP intravenosos (omeprazol o pantoprazol) en un régimen intensivo con dosis altas (dosis de carga en bolo de 80 mg el primer día seguido por la infusión continua a 8 mg/hora por 72 horas) o en un régimen con dosis estándar (IBP 40 mg en bolo una vez por día, seguido por la infusión continua de solución salina durante 72 horas). Luego de las 72 horas, todos los pacientes pasaron a recibir terapia oral con IBP (20 mg dos veces por día) hasta el alta. Se repitió la endoscopia en los pacientes de alto riesgo y en aquellos con presunción de sangrado recurrente. A los enfermos de bajo riesgo (puntaje Rockall inferior a 6) se les ofreció la realimentación temprana y el monitoreo clínico.

El criterio principal de valoración fue la recurrencia de la hemorragia, diagnosticada endoscópicamente, durante la internación. Se presumió la recurrencia del sangrado en los casos con disminución en la presión arterial (100 mm Hg o menos), aumento en la frecuencia cardíaca (100 latidos por minuto o más), disminución en los niveles de hemoglobina (> 20 g/l), ausencia de modificaciones en los niveles de hemoglobina luego de la transfusión de glóbulos rojos o reaparición de la hemorragia manifiesta (hematemesis o melena). Los pacientes con presunción diagnóstica de recurrencia del sangrado fueron sometidos a un segundo intento de hemostasia endoscópica. El sangrado recurrente se diagnosticó ante la documentación de la úlcera sangrante o la presencia de sangre en el estómago. Los criterios secundarios de valoración fueron la necesidad de cirugía o de transfusiones, la duración de la internación y la mortalidad.

En cuanto al análisis estadístico se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de las drogas. Los datos categóricos se expresaron como porcentajes y los continuos como media  $\pm$  desviación estándar. Los valores de p para el criterio principal de valoración se obtuvieron a partir de la prueba de *chi* cuadrado de Pearson de dos colas. Se elaboró un modelo predictivo de recurrencia del sangrado que incluyó las siguientes variables: puntaje de Rockall (6 o más o < 6), tipo de IBP administrado (omeprazol o pantoprazol), régimen de administración de los IBP (estándar o intensivo), modalidad de la terapia endoscópica (unimodal o multimodal), tipo de sangrado (activo o inactivo) y utilización de aspirina o drogas antiinflamatorias no esteroides (AINE). Los *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC) se calcularon con los coeficientes de regresión y sus errores estándar en el análisis de regresión de Cox.

## Resultados

Fueron elegibles 1 425 pacientes, de los cuales 482 se aleatorizaron a los dos regímenes con IBP evaluados y se excluyeron 8 (3 en el grupo del régimen de dosis altas y 5 en el de dosis estándar) antes de la primera inyección de las drogas. Ambos grupos de tratamiento farmacológico fueron similares en cuanto a las características demográficas, clínicas, la modalidad endoscópica y el tipo de IBP utilizado. Dos tercios de los participantes eran hombres, la mitad mayores de 70 años y la mayoría estaba bajo tratamiento con aspirina o AINE antes de la internación. Diecinueve pacientes en el grupo de régimen intensivo, y 30 en el de tratamiento estándar presentaron comorbilidades graves ( $p = 0.09$ ); iguales porcentajes de enfermos habían presentado sangrado durante la internación por patologías no relacionadas. En el régimen estándar fueron más frecuentes los signos de inestabilidad hemodinámica (mayor frecuencia de *shock*, un puntaje medio de Rockall más alto y un puntaje de Rockall de 6 o más). Un porcentaje similar de participantes presentó úlceras duodenales y gástricas. Las características endoscópicas iniciales (hemorragia activa o lesiones no sangrantes) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. En la mitad de los casos se realizó terapia endoscópica unimodal y en el resto terapia multimodal. En los dos grupos terapéuticos, el 70% de los pacientes recibió omeprazol y el resto pantoprazol. No se registraron efectos adversos relacionados con las drogas.

Se produjo recurrencia del sangrado en 28 pacientes (11.8%, IC 7.6–16) en el grupo de régimen intensivo y en 19 (8.1%, IC 4.5–11.5) en el grupo de régimen estándar; una diferencia de 3.8% (IC -1.7 a 9.1%) ( $p = 0.18$ ). La recurrencia del sangrado fue más frecuente durante el período de administración intravenosa: dentro de los primeros 3 días, 16 pacientes (6.7%, IC 3.5–9.9) en el grupo de régimen intensivo y 22 (9.3%, IC 5.5–13.1) en el grupo de régimen estándar ( $p = 0.32$ ). En ambos grupos terapéuticos, las tasas de hemorragia recurrente no difirieron entre las úlceras gástricas y duodenales ( $p = 0.84$ ) y entre aquellas de pequeño tamaño o superiores a 2 cm ( $p = 0.31$ ). Entre 205 personas con úlceras con sangrado activo, hubo recurrencia en 29 (14.1%, IC 9.2–19), comparado con 18 de 269 casos (6.7%, IC 3.7–9.8) con lesiones no sangrantes ( $p = 0.007$ ). No hubo diferencias en las tasas de recurrencia del sangrado entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a los estigmas de hemorragia reciente, la terapia endoscópica unimodal contra la multimodal y el puntaje de Rockall inicial  $> 6$  o  $< 6$ . En el análisis de regresión de Cox, los factores predictivos independientes para recurrencia del sangrado fueron: un puntaje de Rockall al inicio de 6 o más (HR: 2.14; IC 1.15–3.98;  $p = 0.017$ ) y el sangrado índice activo (HR: 1.88; IC 1.02–3.49;  $p = 0.043$ ).

La media del número de unidades de sangre transfundidas fue de  $1.7 \pm 2.1$  en el grupo de régimen intensivo y de  $1.5 \pm 2.1$  en el grupo de régimen estándar ( $p = 0.34$ ); el porcentaje de personas que requirieron 2 o más unidades de sangre no difirió significativamente entre los grupos. Un mayor porcentaje en el grupo de régimen intensivo tuvo una internación prolongada ( $> 5$  días) ( $p = 0.03$ ). Entre los participantes con sangrado activo, la media de la internación en los 107 enfermos en el régimen intensivo fue de  $6.9 \pm 4.8$  días comparado con  $7.1 \pm 4.5$  días en los 98 del grupo de régimen estándar ( $p = 0.80$ ). En los casos con sangrado intrahospitalario, la media de la internación fue de  $10.2 \pm 5.9$  y  $11.1 \pm 5.6$  días en ambos grupos de tratamiento, respectivamente ( $p = 0.70$ ).

En los pacientes con recurrencia del sangrado (25 de 28 [89.3%] del grupo de régimen intensivo y 18 de 19 del grupo [94.7%] de régimen estándar), la segunda hemostasia

endoscópica interrumpió el sangrado ( $p = 0.64$ ). Tres enfermos (1.3%) en el grupo de régimen intensivo y 1 (0.4%) en el grupo de régimen estándar requirieron cirugía debido al fracaso en alcanzar la hemostasia con la segunda endoscopia ( $p = 0.32$ ). Cinco pacientes en cada grupo (2.1%) fallecieron durante la internación; en 3 de los cuales la muerte se relacionó con la hemorragia.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que en los pacientes con úlceras sangrantes con hemostasia endoscópica exitosa, el régimen de IBP en dosis estándar fue igualmente eficaz que el régimen de dosis altas en la reducción del riesgo de recurrencia del sangrado. Al respecto, el 8% y el 11.8%, respectivamente, de los pacientes presentaron recurrencia del sangrado y la diferencia del 3.8% no fue significativa. Estos porcentajes concuerdan con las tasas de recurrencia del sangrado del 13.2% provenientes de ocho estudios sobre regímenes intensivos. Los resultados obtenidos no avalan las recomendaciones alcanzadas en dos consensos sobre el uso de rutina de regímenes intensivos con IBP en la úlcera péptica sangrante.

En la presente investigación, los pacientes del grupo de régimen intensivo con dosis altas no tuvieron ventajas con respecto al requerimiento de transfusiones, la necesidad de cirugía, la duración de la internación o la tasa de mortalidad. El régimen con dosis estándar de IBP tiene la ventaja de reducir los costos, sin incremento en el riesgo de mortalidad.

En conclusión, en pacientes con úlceras pépticas sangrantes con hemostasia endoscópica exitosa, el régimen intensivo con IBP en dosis altas no mostró ventajas sobre el régimen estándar en las tasas de recurrencia del sangrado intrahospitalario, la necesidad de transfusiones o cirugía, la duración de la internación o la mortalidad. Estos datos demuestran que la infusión con IBP de 3 días puede reemplazarse por dosis estándar de IBP intravenoso, con el potencial de disminución en los costos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/122871](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/122871)

## 2 - Posible Interacción entre el Clopidogrel y los Inhibidores de la Bomba de Protones: Revisión Sistemática

Lima J, Brophy J

McGill University, Montreal, Canadá

[The Potential Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review]

BMC Medicine 881, Dic 2010

*Aunque en los últimos años se hizo hincapié en la posible interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y el clopidogrel, la revisión crítica de los estudios con la consideración de los diversos factores residuales de sesgo no avala dicha asociación. De hecho, se comprobó una correlación inversa entre la calidad de los trabajos y el efecto.*

Los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) o sometidos a intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention* [PCI]) por lo general son tratados con clopidogrel, una tienopiridina eficaz para evitar las

complicaciones aterotrombóticas. El clopidogrel, señalan los autores, es un profármaco sin acción antiagregante plaquetaria; debe ser transformado al metabolito activo por el sistema enzimático P450 (CYP), especialmente por la CYP2C19. Los estudios que evaluaron las posibles interacciones farmacológicas entre el clopidogrel y otros agentes metabolizados por el mismo sistema (por ejemplo, las estatinas) no revelaron resultados concluyentes. En forma más reciente, al menos cuatro ensayos *in vitro* sugirieron que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) podrían reducir la eficacia del clopidogrel al inhibir en forma competitiva la CYP2C19. Coincidentemente, diversos estudios revelaron una incidencia más alta de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con clopidogrel y con IBP en comparación con los sujetos que no recibían IBP. Sobre la base de dichas observaciones, la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* recomiendan no utilizar ambos fármacos simultáneamente.

Este problema tiene una enorme importancia clínica ya que muchos enfermos con patologías cardíacas tienen un riesgo elevado de hemorragia gastrointestinal (GI) por la edad, por el tabaquismo y por la utilización de fármacos que aumentan el riesgo de la complicación. Sin duda, los IBP son de gran ayuda en estos pacientes. El objetivo de la presente revisión es determinar con precisión la relevancia clínica de la interacción farmacológica entre el clopidogrel y los IBP.

## Métodos

Los autores efectuaron una búsqueda en Medline y Embase desde enero de 2005 hasta octubre de 2010. Los estudios debían incluir enfermos tratados con clopidogrel y con IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y rabeprazol) y debían referir la evolución cardiovascular (mortalidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca, angiografía coronaria, estenosis coronaria, PCI o accidente cerebrovascular). También se analizaron los resúmenes de la *American Heart Association*, del *American College of Cardiology* y de la *European Society of Cardiology and Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*. En cambio, se excluyeron los trabajos que valoraron la agregación plaquetaria. La revisión sistemática siguió las guías PRISMA; los trabajos clínicos se consideraron de buena calidad mientras que los estudios de observación fueron de inferior calidad (moderada y baja). Debido a la heterogeneidad en relación con los métodos de las investigaciones, la calidad, las poblaciones evaluadas y los sistemas de salud, *a priori* se decidió no realizar un análisis global cuantitativo.

## Resultados

La búsqueda identificó 54 artículos, 18 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Dos trabajos sólo consideraron como parámetro primario de análisis el infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, pero no el IAM fatal, un integrante común de las mediciones combinadas de análisis en los trabajos de eficacia del clopidogrel. Ambas investigaciones refirieron un mayor riesgo de IAM no fatal entre los pacientes tratados con clopidogrel más IBP; sin embargo, la mortalidad en uno de los trabajos fue más baja en estos enfermos. Ambos estudios se consideraron de poca calidad.

Para los restantes estudios se encontraron diversas fuentes de sesgo (de selección y por factores residuales de confusión, entre otras). Diez de los 13 estudios de baja calidad refirieron una interacción significativa adversa entre el clopidogrel y los IBP; en cambio, ninguno de los cinco estudios con calidad

moderada confirmaron la relación ( $p = 0.007$ ).

Los trabajos tuvieron en cuenta la exposición a los IBP en general; sólo un estudio experimental consideró únicamente el tratamiento con omeprazol. Una investigación refirió diferencias entre el pantoprazol y los restantes IBP en términos de la evolución clínica desfavorable; sin embargo, el análisis estadístico final no confirmó dichas diferencias.

## Discusión

Se identificaron 18 trabajos aptos para la revisión sistemática de la interacción entre el clopidogrel y los IBP. Diez de ellos refirieron un resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, se constataron numerosas fuentes de heterogeneidad: poblaciones diversas, parámetros distintos de evaluación, exposición farmacológica y calidad de las investigaciones; por tal motivo no fue posible realizar un análisis cuantitativo de todos los estudios. Aun así, al categorizar los trabajos según su calidad se comprobó una relación inversa entre la calidad y la evolución positiva; ninguno de los 18 estudios reveló diferencias en relación con los distintos IBP. Por el momento, añaden los expertos, la información disponible no avala una interacción clínicamente relevante entre el clopidogrel y los IBP. La indicación de evitar los IBP en los pacientes con trastornos cardiológicos y con mayor riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales no parece ser justificada.

El *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial* (CURE) fue el primer estudio que demostró los beneficios del clopidogrel en los pacientes con síndromes coronarios agudos. El tratamiento se asoció con una reducción absoluta del riesgo del 1.9% en el criterio primario de valoración: muerte de causa cardíaca, IAM no fatal o accidente cerebrovascular. El efecto favorable se observó hacia los 3 meses, con pocos beneficios adicionales a partir de entonces. Asimismo, en el *PCI Trial*, los efectos favorables del clopidogrel se observaron en los primeros 30 a 90 días; la falta de eficacia a largo plazo quedó confirmada en el CHARISMA.

Sin embargo, los trabajos de observación que sugirieron aumentos absolutos del riesgo de eventos cardiovasculares del 9% al 18% (tal vez como consecuencia de la inhibición del efecto protector del clopidogrel) no revelaron diferencias significativas entre los enfermos tratados con clopidogrel más IBP o con sólo clopidogrel en el período de 30 a 90 días durante el cual el antiagregante es terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, los efectos adversos atribuidos a la interacción farmacológica se produjeron cuando ya no se esperan efectos beneficiosos con el clopidogrel. Posiblemente, añaden los autores, las diferencias observadas entre los pacientes tratados con IBP o sin estos fármacos hayan estado relacionadas con factores residuales de confusión; de hecho, los factores pronósticos basales difirieron significativamente entre los grupos. Más aún, un análisis *post hoc* del estudio CREDO reveló un aumento del 2% en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los sujetos asignados a placebo más IBP. Los restantes trabajos de observación, señalan los autores, no refirieron información detallada de la supervivencia.

El único estudio de alta calidad que permitió una valoración precisa no sugirió un mayor riesgo de complicaciones en asociación con el uso del clopidogrel más IBP. En opinión de los autores, los análisis *post hoc* a partir de los estudios clínicos tienen mayor validez interna que los trabajos de observación porque en el primer caso las poblaciones evaluadas son más homogéneas y porque los datos clínicos y evolutivos son más precisos, factores que indudablemente reducen las posibilidades de sesgo.

A pesar de las limitaciones inherentes, los resultados de la presente revisión tienen una importancia clínica decisiva.



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

Las agencias regulatorias americanas y europeas concluyeron, sobre la base de diversos estudios y revisiones, que la interacción entre ambos medicamentos es significativa. Sin embargo, añaden los expertos, en ninguna de las revisiones previas se tuvieron en cuenta los aspectos comentados en esta ocasión, especialmente en términos del período de eficacia del clopidogrel. Además, los trabajos de observación de poca calidad tendieron a sobreestimar el efecto. En parte, las decisiones de los organismos de regulación son explicables ya que las medidas recomendadas tienen por principal objetivo proteger a la mayor parte de la población, una situación que, sin embargo, no sería aplicable a cada enfermo en particular.

Además de la conclusión específica sobre la escasa evidencia que avala una interacción clínicamente relevante entre el clopidogrel y los IBP, en opinión de los autores, el presente estudio pone de manifiesto otros aspectos igualmente importantes. En primer lugar, demuestra que en los trabajos de observación, el sesgo de selección o por mecanismos residuales de confusión es casi inevitable, más aun cuando los análisis se realizan con datos obtenidos a partir de bases de datos administrativas. En cambio, los análisis *post hoc* de los estudios clínicos se basan en poblaciones menos heterogéneas al considerar criterios estrictos de inclusión y de exclusión; por lo tanto, la posibilidad de sesgo es inferior. Por otra parte, los estudios que analizan parámetros sustitutos, por ejemplo el efecto de la medicación sobre la inhibición plaquetaria, son de mucha utilidad científica pero las observaciones rara vez son aplicables a la clínica. Más aún, los datos obtenidos de esta forma no deberían utilizarse para establecer recomendaciones médicas. Las investigaciones deberían, en la medida de lo posible, aportar información sobre la supervivencia. Por último, la variabilidad en el tiempo en relación con la exposición farmacológica y los períodos de máximo efecto terapéutico son aspectos que deben ser especialmente evaluados en los análisis finales. Habitualmente, las diferencias entre los estudios son atribuidas a las características de las poblaciones, a las intervenciones y a los parámetros evolutivos analizados. Sin embargo, señalan los expertos, diversos factores residuales de sesgo sutiles o más obvios pueden motivar conclusiones erróneas. En este contexto, la creación de pautas puntuales para la revisión y la interpretación de los estudios de farmacoepidemiología serían, sin duda, de gran ayuda en el futuro.

### Conclusiones

La presente revisión sobre 18 artículos que evaluaron la posible interacción entre los IBP y el clopidogrel indica que la mayoría de los estudios fueron de poca calidad; llamativamente, la asociación entre la exposición a ambos fármacos y el mayor riesgo de eventos cardiovasculares sólo se encontró en dichos estudios. Los datos sugieren que la falsa asociación pudo obedecer al sesgo residual, ya que el incremento de los eventos cardiovasculares se observó en el período en el cual el clopidogrel deja de ser eficaz. Por el contrario, ninguno de los trabajos de buena calidad confirmó la asociación; ningún estudio sugirió que un IBP sea menos favorable que otro. Por ende, antes de establecer conclusiones definitivas, todos estos aspectos deben ser tenidos muy en cuenta. En el caso particular de los IBP, el beneficio en términos de la protección gastrointestinal es indudable; las agencias de regulación deberían reconsiderar sus recomendaciones, concluyen los expertos.

### 3 - Efectos Adversos de la Terapia a Largo Plazo con Inhibidores de la Bomba de Protones

Sheen E, Triadafilopoulos G

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.

[Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy]

Digestive Diseases and Sciences 56(4):931-950, Abr 2011

*Con la evidencia actual, los beneficios de los inhibidores de la bomba de protones superan los riesgos en la mayoría de los pacientes. El subgrupo de pacientes ancianos, desnutridos, inmunocomprometidos, crónicamente enfermos y con osteoporosis pueden tener un riesgo aumentado con la terapia a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones.*

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se utilizan ampliamente en la práctica clínica para el tratamiento de las enfermedades ácido pépticas por su excelente perfil de seguridad y porque son los inhibidores más potentes de la secreción ácido gástrica disponibles. El mecanismo de acción comprende la inhibición de la enzima H-K-ATPasa presente en las células parietales de la mucosa gástrica y responsable de la secreción de los iones hidrógeno en intercambio con el potasio en el lumen gástrico; su inhibición disminuye la acidez gástrica. Las normas actuales recomiendan su uso para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la profilaxis de la úlcera péptica en usuarios de antiinflamatorios no esteroides y la erradicación de *Helicobacter pylori* debido a que facilita la curación de las mucosas ulceradas o inflamadas y alivia de modo eficaz los síntomas ácido pépticos. Los efectos adversos son raros, con una tasa que oscila entre el 1% y el 3%, sin diferencias significativas entre los distintos IBP. Las reacciones adversas más frecuentes comprenden cefaleas, náuseas, dolor abdominal, constipación, flatulencia, diarrea, erupción y mareos. Sin embargo, existe preocupación por los potenciales efectos adversos a largo plazo de los IBP que cada vez más se utilizan por períodos más prolongados e incluso de por vida y, a menudo, sin una indicación apropiada. En este artículo los autores revisaron los datos existentes sobre los potenciales efectos adversos del uso a largo plazo de los IBP tales como las deficiencias nutricionales, la susceptibilidad a las fracturas, neumonía e infecciones entéricas, la hipergastrinemia y el cáncer, las interacciones medicamentosas y los defectos congénitos. Además, explican los mecanismos fisiopatológicos y analizan las consecuencias clínicas.

#### Deficiencias nutricionales

Los IBP pueden provocar, en teoría, deficiencias en nutrientes que dependen de un pH bajo para la absorción y, especialmente, generan preocupación las deficiencias de vitamina B12, hierro y magnesio por el uso prolongado de IBP.

#### Deficiencia de vitamina B12

Hay algunos datos que indicaron una asociación entre el uso a largo plazo de IBP, menores niveles de vitamina B12 y aumento de la frecuencia de deficiencia de vitamina B12, especialmente en ancianos. La mayoría de las pruebas provienen de estudios retrospectivos no aleatorizados, mal controlados y pequeños o de informes de casos esporádicos con diversos métodos para medir los niveles de vitamina B12 y su deficiencia. Se necesitan ensayos prospectivos grandes que permitan determinar la asociación potencial entre la deficiencia de vitamina B12 y los IBP. En los

estudios prospectivos, la mayoría de los pacientes con concentraciones disminuidas de vitamina B12 presentaron niveles dentro de los límites normales de los laboratorios de referencia. Los datos disponibles indican que no parece haber una significación clínica. No hubo informes de cambios neuropáticos debido a los niveles disminuidos de vitamina B12 relacionados con la terapia con IBP y hubo un solo informe de anemia megaloblástica. Si bien el uso prolongado de IBP puede reducir la absorción de la vitamina B12 ligada a la proteína R, no inhibe completamente el proceso y, además, la secreción del factor intrínseco es normal, lo que permite la reabsorción de la cobalamina reciclada enterohepáticamente y de la cobalamina no ligada.

Según los autores, y sobre la base de estos datos, la mayoría de las personas que consumen una dieta completa probablemente no presenten una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa con el uso de IBP, ya que hay una gran reserva funcional en el grado de absorción de la vitamina B12 y la dieta humana usual contiene mucha más cantidad vitamínica que la requerida. Por ende, dada la evidencia disponible, no se justifica la pesquisa de rutina de los niveles de vitamina B12 en los pacientes bajo tratamiento prolongado con IBP. No obstante, dado que las personas mayores tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina B12 y menores reservas, puede justificarse la pesquisa en este grupo y en los desnutridos bajo tratamiento prolongado con IBP. En los casos de deficiencia de vitamina B12, los suplementos de esta vitamina pueden administrarse por vía oral dado que la secreción del factor intrínseco es normal.

#### **Deficiencia de hierro**

Hay pocos datos que indiquen que el tratamiento prolongado con IBP produzca una deficiencia de hierro clínicamente significativa. Si bien la deficiencia de hierro secundaria a IBP es teóricamente posible, sólo podría ser clínicamente significativa en situaciones de absorción excesiva de hierro como la hemocromatosis. Recientemente, se observó que los pacientes con hemocromatosis hereditaria bajo terapia a largo plazo con IBP presentaron menores requerimientos de flebotomías. Por ello, en los casos de sobrecarga de hierro, la menor absorción puede ser una situación deseada. No hay estudios prospectivos que hayan demostrado una asociación entre la anemia por deficiencia de hierro y el tratamiento a largo plazo con IBP. El efecto a largo plazo de la terapia con IBP en pacientes con anemia por deficiencia de hierro y otras deficiencias nutricionales no se estudió rigurosamente y son necesarios ensayos prospectivos. Los datos actuales no permiten recomendar la pesquisa de rutina de la deficiencia de hierro en personas bajo tratamiento con IBP sanas.

#### **Hipomagnesemia**

La hipomagnesemia es un efecto adverso muy raro, pero potencialmente mortal de la terapia con IBP y se necesitan estudios que permitan comprender su mecanismo y sus factores de riesgo. Hay menos de 30 comunicaciones publicadas desde 2006; la mayoría de los casos se asociaron con el uso prolongado de IBP por 5 años o más. En los casos publicados no se estableció una relación clara entre la hipomagnesemia y la dosis de IBP, las indicaciones del tratamiento o las comorbilidades asociadas. Los niveles plasmáticos de magnesio se normalizaron 1 a 2 semanas después de la interrupción de los IBP, mientras que hubo recurrencia de la hipomagnesemia ante el intento de reiniciar la terapia con IBP. Es necesario un alto índice de presunción de la hipomagnesemia, la hipopotasemia o la hipocalcemia inexplicadas en los usuarios de IBP.

#### **Riesgo de fracturas**

Los resultados de los estudios que evaluaron la asociación entre los IBP y la absorción de calcio, el índice de masa corporal y el riesgo de fracturas son incongruentes. Hay mecanismos biológicos razonables y diversos estudios sugirieron un riesgo aumentado de fracturas con el uso a largo plazo de IBP; aunque se detectaron factores de confusión significativos en muchos de ellos. Es posible que el uso prolongado de IBP en algunos pacientes con osteoporosis u otros factores de riesgo de fracturas como el tratamiento con corticoides, pueda aumentar el riesgo de ciertas fracturas. La *Food and Drug Administration* (FDA) establece la falta de certeza, pero las pruebas existentes fueron suficientes para incorporar en el prospecto de los IBP una advertencia acerca del riesgo posible de incremento de fracturas de cadera, muñeca y columna en mayo de 2010. Si bien es necesario dilucidar los efectos de los IBP sobre el metabolismo del calcio, los autores indican que es improbable que esto se logre con ensayos clínicos aleatorizados a gran escala. En cambio, serían valiosos los estudios prospectivos con seguimiento prolongado de los pacientes. La evidencia actual es insuficiente como para recomendar la profilaxis farmacológica de rutina para la osteoporosis o la pesquisa de la densidad mineral ósea en personas bajo tratamiento a largo plazo con IBP. Deben considerarse los riesgos y beneficios de la terapia a largo plazo con IBP en pacientes con factores de riesgo de fracturas como aquellos con osteoporosis o que reciben corticoides.

#### **Neumonía extrahospitalaria**

Se cree que el uso de IBP puede incrementar el riesgo de neumonía extrahospitalaria debido a que la supresión ácida aumenta el pH en el tracto digestivo en un gran porcentaje de pacientes que puede llevar al sobrecrecimiento de bacterias en el jugo gástrico, la mucosa gástrica y el duodeno y, estos cambios, pueden asociarse con microaspiración pulmonar y colonización pulmonar. La terapia supresora ácida también altera los mecanismos de defensa inmunitarios. Los datos actuales no avalan un incremento sustancial en el riesgo de neumonía extrahospitalaria asociado con los IBP después del ajuste por los potenciales factores de confusión. No es posible excluir completamente un leve aumento en el riesgo de neumonía asociado con IBP y hay una explicación biológicamente plausible, aunque según los datos existentes no parece haber significación clínica. Es necesaria la realización de estudios prospectivos a largo plazo que permitan dilucidar la relación entre el uso de IBP y la neumonía extrahospitalaria. La información disponible hasta la fecha indica que los IBP no deben ser interrumpidos en pacientes con enfermedad pulmonar si están indicados. Los pacientes inmunocomprometidos, ancianos, fumadores, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otros factores de riesgo de neumonía extrahospitalaria deben recibir la vacunación antigripal anual.

#### **Infecciones entéricas**

La acidez gástrica es uno de los mecanismos de defensa inespecíficos más importantes. Hay pruebas de que la supresión ácida aumenta el riesgo de infecciones entéricas por patógenos como *Clostridium difficile*. Es necesaria la realización de estudios prospectivos que confirmen esta asociación, así como la evaluación en pacientes internados y el ajuste por factores de confusión como las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, la duración de la internación y las polimedicaciones. Deben sopesarse los riesgos y beneficios de la terapia a largo plazo con IBP en pacientes internados, inmunocomprometidos o crónicamente enfermos. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con IBP en pacientes con infecciones entéricas

potencialmente mortales o recurrentes sin indicación urgente de supresión ácida.

### Hipergastrinemia y neoplasias

La terapia a largo plazo con IBP en pacientes sin infección por *H. pylori* y sin poliposis adenomatosa familiar (PAF) probablemente se asocie con un aumento en la frecuencia de pólipos de las glándulas fúndicas (PGF). Los datos existentes indican que la mayoría de estos pólipos son benignos y no está indicado el control endoscópico de rutina o su remoción. No hay pruebas suficientes que determinen si el uso prolongado de IBP en pacientes con PAF confiere un riesgo adicional de displasia, la cual es común en los PGF asociados con PAF, y, en estos casos, puede ser beneficioso el seguimiento estricto.

La supresión ácida altera el patrón de gastritis en pacientes con infección por *H. pylori*, con una gastritis predominante en el cuerpo, lo cual puede acelerar el proceso de gastritis atrófica. Sin embargo, se discute si esto incrementa el riesgo de cáncer gástrico. Hasta el momento, no hay estudios controlados en seres humanos que avalen la relación entre el uso prolongado de IBP y el riesgo aumentado de cáncer gástrico. El consenso de Maastricht recomienda la erradicación de *H. pylori* antes del tratamiento a largo plazo con IBP; aunque la mayoría de las normas recientes del *American College of Gastroenterology* no hacen la misma recomendación.

No hay estudios formales realizados en seres humanos ni en especies que no sean ratas que hayan demostrado un riesgo aumentado de tumores carcinoides gástricos.

La relación entre hipergastrinemia y cáncer colorrectal es compleja debido a que diversas condiciones pueden provocar hipergastrinemia y el cáncer colorrectal puede inducir la liberación de gastrina de modo autocrino o paracrino, de la cual hay diferentes tipos. Hay información teórica y datos de experiencias *in vitro* que indican una relación potencial entre hipergastrinemia y un riesgo aumentado de cáncer colorrectal; sin embargo, los estudios clínicos hasta la fecha no avalaron esta asociación. El riesgo no justifica alterar el modo de prescripción actual de los IBP o realizar pesquisa de rutina de tumores carcinoides gástricos o cáncer colorrectal.

### Interacciones medicamentosas

Hay un riesgo potencial de interacciones entre los IBP y otras drogas por el sistema enzimático citocromo P450, aunque son raras y, en general, clínicamente insignificantes. Los factores genéticos, los polimorfismos del sistema enzimático citocromo P450, la biodisponibilidad o las diferencias específicas de los componentes pueden explicar la variabilidad en el metabolismo de los IBP entre los individuos. A pesar del excelente perfil de seguridad de los IBP es necesario tener en cuenta la polifarmacia y las respuestas individuales en las interacciones medicamentosas.

Los resultados de los estudios existentes son incongruentes acerca de las interacciones entre los IBP y el clopidogrel y es necesaria la realización de ensayos controlados, aleatorizados y con el suficiente poder. Asimismo, se deben considerar los riesgos y beneficios de la terapia con IBP en pacientes tratados con clopidogrel individualmente.

### Seguridad durante el embarazo

La mayoría de los datos sobre la seguridad de los IBP durante el embarazo se basan en el omeprazol y las pruebas disponibles no avalan una asociación significativa con su uso durante el primer trimestre del embarazo y un riesgo aumentado de defectos congénitos. Los datos existentes indican que el omeprazol parece ser seguro durante el primer trimestre del embarazo, aunque se requieren investigaciones adicionales sobre otros IBP.

### Conclusiones

Si bien los efectos adversos descritos son biológicamente plausibles, la frecuencia de casos en seres humanos es muy baja y generalmente sin significación clínica. La mayoría de los datos provienen de estudios de observación pequeños o de informes de casos esporádicos, con evidencia relativamente débil. Con la evidencia actual, los beneficios de los IBP superan los riesgos en la mayoría de los pacientes. Los subgrupos de pacientes ancianos, desnutridos, inmunocomprometidos, crónicamente enfermos y con osteoporosis pueden tener un riesgo aumentado con la terapia a largo plazo con IBP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/122880](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/122880)

## 4 - Efecto Supresor del Acido del Rabeprazol en Dosis de 5 y 10 mg/Día en el Monitoreo del pH Esofágico de 24 Horas en Pacientes con Enfermedad por Reflujo No Erosivo: Estudio Farmacodinámico, Multicéntrico, Aleatorizado, de Grupos Paralelos y a Doble Ciego

Ashida K, Kinoshita Y, Hongo M

Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japón; Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japón; Tohoku University Hospital, Sendai, Japón

[Acid-Suppressive Effect of Rabeprazole 5 mg and 10 mg Once Daily by 24-Hour Esophageal pH Monitoring in Patients with Non-erosive Reflux Disease in Japan: A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Pharmacodynamic Study]

*Digestive Diseases and Sciences*, Feb 2011

*La administración de rabeprazol en dosis de 5 y 10 mg/día durante 4 semanas redujo el reflujo ácido gastroesofágico y alivió los síntomas de acidez en pacientes japoneses con enfermedad por reflujo no erosivo que no habían respondido al tratamiento antiácido.*

La enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE) se define por la presencia de síntomas asociados con el reflujo ácido sin hallazgos endoscópicos de erosiones o úlceras y, según estudios recientes provenientes de Europa y Norteamérica, el 50% al 70% de los pacientes con tales síntomas la sufren. En Japón, la prevalencia de ERNE en la población general es elevada, del 10.9% y superior a la de esofagitis erosiva (EE) que es del 8.6% según datos obtenidos entre 2 760 personas. La patogénesis de la ERNE es multifactorial y no se ha dilucidado completamente; aunque el factor principal es el reflujo ácido gástrico en el esófago, como ocurre en la EE. La calidad de vida se ve afectada y tanto la ERNE como la EE se benefician con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) que constituyen la primera línea de tratamiento. Se demostró que los IBP producen un mayor alivio sintomático que los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (AH2).

El rabeprazol es un IBP que produce un rápido alivio de los síntomas y suprime significativamente la secreción ácida en dosis aprobadas de 20 mg/día en los EE.UU. y de 10 mg/día en Europa y Japón. Sin embargo, según datos de los autores, no hay estudios que hayan evaluado la supresión ácida inducida por rabeprazol en dosis de 5 mg/día en pacientes con ERNE. El objetivo de esta investigación farmacodinámica fue determinar la supresión ácida gastroesofágica con rabeprazol en dosis de 5 y 10 mg/día en pacientes con ERNE.

## Métodos

El diseño de este estudio farmacodinámico clínico fue multicéntrico (13 centros de Japón), aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y de cuatro semanas de duración. El ensayo consistió de un período de observación de 1 o 2 semanas (administración de antiácidos de tipo abierto) y un período de 4 semanas de tratamiento a doble ciego con rabeprazol en dosis de 5 o 10 mg/día. Se evaluó el reflujo ácido esofágico en pacientes con ERNE de grado M (cambios endoscópicos mínimos) mediante monitoreo del pH esofágico de 24 horas (pehachimetría de 24 horas) y el efecto de rabeprazol en dosis de 5 o 10 mg/día durante 4 semanas. Los participantes fueron pacientes ambulatorios de 20 años o más, con episodios de acidez de 2 días o más por semana durante 3 semanas previas al enrolamiento. La endoscopia se realizó dentro de los 14 días del período de observación sin medicaciones que pudiesen afectar los síntomas de reflujo como IBP, antidepressivos o ansiolíticos. Los pacientes ingresaron al período de tratamiento si no respondieron a los antiácidos administrados durante el período de observación (1.2 g de gel de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio 3 veces por día después de cada comida).

En la visita inicial (antes del período de observación) se obtuvo la información sobre las características clínicas y demográficas basales. Durante el período de observación los participantes completaron un diario sobre los síntomas de acidez y su gravedad en una escala de 4 puntos. En la segunda visita (al comienzo del período de tratamiento), las personas sin mejoría de los síntomas de acidez con los antiácidos fueron sometidos a pehachimetría de 24 horas (monitoreo basal). Los pacientes con un porcentaje de tiempo con  $\text{pH} < 4$  durante la pehachimetría de 24 horas ingresaron en la fase de tratamiento a doble ciego con rabeprazol en la cual al inicio se recabó información sobre los datos demográficos y las características clínicas, inclusive la determinación de los anticuerpos séricos anti-*Helicobacter pylori* y el genotipo CYP2C19.

En la fase de tratamiento a doble ciego los participantes se dividieron al azar para recibir rabeprazol a 5 mg/día o 10 mg/día luego del desayuno y durante 4 semanas. También, durante este período los pacientes completaron un diario sobre los síntomas de acidez similar al de la fase de observación. Se realizó una segunda pehachimetría de 24 horas entre los días 22 y 28 de terapia. Se calculó el índice de síntomas definido como el número de episodios de acidez debido a reflujo ácido ( $\text{pH} < 4$ )/número de todos los episodios de acidez por 100 (porcentaje).

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de tiempo con  $\text{pH} < 4$  en la pehachimetría de 24 horas inicial y con tratamiento (semana 4). Los criterios secundarios de valoración fueron: el cambio en el porcentaje de tiempo con  $\text{pH} < 4$ ; el número de episodios de reflujo ácido ( $\text{pH}$  esofágico  $< 4$ ); el número de episodios de reflujo ácido de 5 minutos o más de duración y los cambios en esas variables; el número de episodios de acidez en la pehachimetría de 24 horas y el índice de síntomas. Se determinó el grado de satisfacción con el alivio de los síntomas de acidez.

## Resultados

El número de pacientes sometidos a pehachimetría de 24 horas basal fue de 22; en 18 de los cuales también se realizó la pehachimetría de 24 horas durante el período de tratamiento. No hubo diferencias significativas en las características clínicas y demográficas en los grupos de rabeprazol de 5 y 10 mg/día. La mediana del porcentaje de tiempo con un  $\text{pH} < 4$  fue de 4.50; mientras que la mediana del número de episodios de reflujo ácido y el número de episodios de reflujo ácido de 5 minutos o más de duración fue de 71 y 2, respectivamente. En el 54.4% de los pacientes

el porcentaje de tiempo con un  $\text{pH} < 4$  fue del 4% o más. El índice de síntomas se calculó en 18 pacientes y la mediana fue de 75%; en el 83.3% de los casos el índice de síntomas fue del 50% o más. Hubo una asociación significativa entre el número de episodios de reflujo ácido en el esófago y el número de episodios de acidez ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.042$ ).

La mediana del porcentaje de tiempo con  $\text{pH} < 4$  para el grupo de rabeprazol 5 mg/día antes del tratamiento fue de 4.3% y descendió al 1.1% con la terapia; las cifras respectivas para el grupo de rabeprazol 10 mg/día fueron del 7.4% y de 0.50%. La mediana del cambio entre el inicio y el final fue  $-2.50$  con el rabeprazol en dosis de 5 mg/día y de  $-6.60$  en el grupo de rabeprazol en dosis de 10 mg/día; sin diferencias significativas entre los grupos.

La mediana del número de episodios de reflujo ácido para el grupo de rabeprazol 5 mg antes del tratamiento fue de 66 y luego de la terapia de 34; mientras que las cifras respectivas para el grupo de rabeprazol 10 mg fueron de 83 y 19. La mediana del cambio fue  $-18$  para el grupo de rabeprazol 5 mg y de  $-44$  para el grupo de rabeprazol 10 mg; sin diferencias significativas entre los grupos. Con respecto a los episodios de reflujo ácido de 5 minutos o más de duración, las medianas fueron de 2 antes del tratamiento con rabeprazol 5 mg/día y 10 mg/día y de 0 luego de la terapia para ambos grupos; con una mediana de cambio entre el inicio y el final de  $-2$ . También, en ambos grupos de tratamiento, la mediana del número de episodios de acidez fue de 3 al inicio y de 0 al final; la mediana del cambio fue  $-3$ .

En cuanto al grado de satisfacción de los participantes con el tratamiento, fue mayor en el grupo de rabeprazol 10 mg/día (77.8% contra 55.6% con el de rabeprazol 5 mg/día); aunque las diferencias no fueron significativas. Se comunicó mayor alivio de la acidez cuando el porcentaje de tiempo con un  $\text{pH} < 4$  fue superior antes de la administración del rabeprazol; aunque no hubo significación estadística.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su investigación demostraron que la mediana del porcentaje de tiempo con  $\text{pH} < 4$  en un grupo de pacientes japoneses con ERNE fue de 4.5% y el número de ellos con reflujo patológico (porcentaje de tiempo con un  $\text{pH} < 4$  del 4% o más) fue del 54.4%. Estas cifras son similares a las publicadas previamente con pacientes japoneses o de países occidentales. Todas las medidas de reflujo esofágico determinadas durante la pehachimetría de 24 horas mejoraron luego de la administración de rabeprazol 5 y 10 mg/día. Es más, también disminuyó el número de episodios de acidez durante la pehachimetría de 24 horas después de la administración de rabeprazol comparado con el inicio; lo cual indica que la inhibición ácida con el rabeprazol produjo el incremento del pH esofágico y la mejoría de los síntomas de acidez. Hubo una correlación sustancial entre el reflujo ácido en el esófago y los síntomas de reflujo en los pacientes con ERNE grado M. El grado de satisfacción con el alivio de los síntomas de acidez se encontró más frecuentemente en las personas con reflujo ácido esofágico patológico; aunque no hubo significación estadística. Esto indica que la mejoría en el reflujo ácido gastroesofágico es importante para el alivio de la acidez en los pacientes con ERNE y que el rabeprazol es más eficaz en los casos con reflujo ácido grave.

Debido a que el objetivo de este estudio no fue demostrar la superioridad o no inferioridad, no se detectaron diferencias significativas entre el rabeprazol 5 mg/día o 10 mg/día. No obstante, la mejoría en el pH esofágico y el alivio de la acidez tendió a ser ligeramente superior con el rabeprazol 10 mg que con el fármaco en dosis de 5 mg (cambio en la mediana del número de episodios de reflujo ácido de  $-18$  con el rabeprazol a 5 mg y de  $-44$  con el rabeprazol 10 mg;

satisfacción con el alivio de la acidez del 55.6% y del 77.8%, respectivamente). Estos datos indican que el rabeprazol 10 mg sería más eficaz.

En conclusión, la administración de rabeprazol en dosis de 5 y 10 mg/día durante 4 semanas redujo el reflujo ácido gastroesofágico y mejoró los síntomas de acidez en pacientes japoneses con ERNE que no respondieron al tratamiento antiácido. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de dosis; aunque el efecto parece ser superior con la dosis de 10 mg/día. Es necesaria la realización de más investigaciones para determinar el uso apropiado de ambas dosis.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122872

## 5 - Tenofovir Disopropil Fumarato (TDF), Emtricitabina/TDF y Entecavir en Pacientes con Enfermedad Hepática por Hepatitis B Crónica Descompensada

Liaw Y, Sheen I, Schiff E

Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwán;  
University of Miami School of Medicine, Miami, EE.UU.

[Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/TDF, and Entecavir in Patients With Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease]

**Hepatology** 53(1):62-72, Ene 2011

*La hepatitis B crónica puede dar lugar a una enfermedad hepática descompensada, la cual cuenta con pocas opciones terapéuticas. Entre estas opciones se encuentra el tenofovir disoproxil fumarato que, en monoterapia o en combinación con emtricitabina, tiene una buena tolerabilidad en comparación con el entecavir, además de ser eficaz para el tratamiento de la enfermedad.*

La infección crónica por el virus de la hepatitis B afecta a 400 millones de personas en todo el mundo. Alrededor de un millón mueren cada año por complicaciones asociadas con la enfermedad. Entre el 15% y el 40% de los pacientes presentan cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular. La supervivencia estimada a 5 años para los casos de cirrosis descompensada está entre el 14% y el 35%.

Existen siete drogas aprobadas para el tratamiento de la hepatitis B crónica: lamivudina, adenofovir dipivoxil, entecavir (ETV), telbivudina, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), interferón alfa estándar e interferón alfa pegilado. El TDF y el ETV están recomendados como terapia de primera línea para esta enfermedad. Las pautas actuales apoyan el uso de antivirales orales en pacientes con hepatitis B crónica descompensada. Tanto el TDF como el ETV parecen reunir óptimas condiciones para el tratamiento de este tipo de pacientes, aunque el ETV genera resistencia más rápidamente en enfermos refractarios a la lamivudina que en aquellos que no han recibido tratamiento previamente.

El presente estudio fue llevado a cabo con el objetivo de obtener información acerca de la seguridad en el uso de TDF, ya sea en monoterapia o combinado con emtricitabina (FTC), en pacientes con hepatitis B crónica descompensada. El tenofovir se elimina principalmente por el riñón y su uso ha sido asociado con deterioro de la función renal, dato a tener en cuenta ya que los pacientes con cirrosis descompensada son propensos a la disfunción renal.

En este contexto, se decidió evaluar la seguridad de la combinación de FTC y TDF, la cual ha sido aprobada para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1 pero no para la hepatitis B crónica. Se sabe que tanto el TDF como el FTC presentan actividad contra el virus de la hepatitis B, y estudios *in vitro* han señalado que el tenofovir tiene un efecto sinérgico con el FTC. Por otra parte, también se evaluó el uso de ETV a fin de comparar la seguridad con un régimen que no incluyera TDF. A tal fin, se diseñó un estudio de 168 semanas de duración total. El presente trabajo muestra los resultados de las primeras 48 semanas de tratamiento.

### Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, que incluyó 112 pacientes de entre 18 y 69 años con diagnóstico de hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada. Los siguientes fueron considerados criterios de exclusión: serología positiva para hepatitis C, hepatitis D o infección por VIH, tratamiento con TDF o ETV previo, tratamiento con adenofovir dipivoxil por  $\geq 24$  meses, encefalopatía hepática actual de grado 2 o mayor, antecedentes (en los últimos 60 días) de hemorragias por várices, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática de grado 3 o 4, o presencia de peritonitis bacteriana espontánea, trasplante de órganos o uso de fármacos hepatotóxicos o nefrotóxicos.

El principal objetivo del estudio fue evaluar y comparar la seguridad y tolerabilidad de TDF, FTC/TDF y ETV en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada. Los objetivos secundarios incluyeron la eficacia relativa de TDF, FTC/TDF y ETV, y la incidencia y patrones de mutaciones en la ADN polimerasa del virus, las cuales generan resistencia a las drogas.

Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos (relación 2:2:1): un grupo recibió 300 mg de TDF; otro fue tratado con 200 mg de FTC y 300 mg de TDF, y el último recibió 0.5 mg o 1 mg de ETV. En caso de que durante la implementación del tratamiento se registrara una supresión viral insuficiente, el paciente podía cambiar a un diseño abierto en el que recibía FTC/TDF.

Cada 4 semanas se recolectaron muestras de sangre para realizar análisis químicos, hematológicos, evaluación del tiempo de protrombina, de la relación internacional normalizada y del recuento de ADN viral, además del análisis de orina. También cada 4 semanas se evaluó la aparición de eventos adversos. Un examen físico completo se llevó a cabo cada 12 semanas, al igual que la serología para hepatitis B.

Como criterios de seguridad se evaluó la falla en la tolerabilidad del fármaco y el incremento  $\geq 0.5$  mg/dl de creatinina sérica por encima del valor basal o un valor  $< 0.2$  mg/dl de fósforo sérico. Además, se evaluó la presencia de eventos adversos en general, de eventos adversos graves, de alteraciones en los resultados de laboratorio, la mortalidad y la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos. En cuanto a los criterios de eficacia, se evaluó el recuento de ADN viral, la concentración de alanina aminotransferasa, la desaparición de los antígenos "e" y "s" del virus de la hepatitis B y la seroconversión, así como los puntajes obtenidos en las escalas de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y en el Modelo para la Enfermedad Hepática en Etapa Terminal (MELD). Por último, se analizó el genotipo viral a la semana 48 para determinar mutaciones asociadas con resistencia a los fármacos.

### Resultados

Del total de pacientes, 88 completaron el esquema terapéutico, 10 cambiaron a un diseño abierto con FTC/TDF

debido a supresión viral insuficiente y 14 debieron interrumpir el tratamiento. Las características demográficas y de enfermedad al comienzo del estudio eran similares para todos los grupos.

Siete pacientes reunieron los criterios de falla en la tolerabilidad (tres en el grupo que recibió TDF, dos en el que recibió FTC/TDF y dos en el del ETV). En total, seis pacientes fallecieron durante el ensayo; ninguna de las muertes fue considerada como relacionada con la droga en estudio. Otros seis pacientes recibieron trasplante hepático; de éstos, ninguno sufrió recurrencia de la enfermedad. Ocho pacientes sufrieron cambios significativos en los niveles de creatinina sérica o de fósforo, lo cual se vio asociado con un notable deterioro del estado clínico asociado con la etapa terminal de la enfermedad hepática descompensada. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los parámetros renales evaluados.

La presencia de eventos adversos fue informada para el 82.2%, 93.3% y 77.3% de los pacientes que recibieron TDF, FTC/TDF y ETV, respectivamente. Sin embargo, los porcentajes de pacientes con eventos adversos y eventos adversos graves que se consideraron asociados con la droga en estudio obtuvieron una baja frecuencia y fueron similares en los tres grupos. Los eventos adversos graves fueron hallados en el 24.4%, 42.2% y 22.7% de los casos en el grupo tratado con TDF, FTC/TDF y ETV, respectivamente. De éstos, los que se informaron con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, las infecciones y los trastornos hepatobiliares. Sólo dos casos de eventos adversos graves fueron considerados como asociados con la droga en estudio (un caso de dolor abdominal y uno de reacción alérgica). Por otra parte, las alteraciones de laboratorio obtuvieron una frecuencia similar en los tres grupos de tratamiento y, en general, eran compatibles con la presencia de enfermedad hepática descompensada.

En cuanto a la eficacia, aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo obtuvo la supresión del ADN viral (< 400 copias/ml) para la semana 12 de tratamiento, y los porcentajes continuaron en ascenso hasta la semana 48 (70.5%, 87.8% y 72.7% para los grupos de TDF, FTC/TDF y ETV, respectivamente). Por su parte, en la semana 48 los porcentajes de normalización de la alanina aminotransferasa fueron de 46%, 64% y 41%, respectivamente. Siete pacientes lograron la desaparición del antígeno "e" del virus de la hepatitis B en la semana 48 (tres del grupo tratado con TDF y cuatro del tratado con FTC/TDF) y en cinco de éstos se registró seroconversión. Estos efectos no fueron hallados en el grupo que recibió ETV. Asimismo, ningún participante obtuvo desaparición del antígeno "s" del virus. Por último, los puntajes de las escalas CTP y MELD mejoraron en todos los grupos y en ningún paciente se generó resistencia a ninguno de los fármacos.

### Discusión

Los resultados del presente estudio brindan información acerca de la seguridad y eficacia de TDF en pacientes con enfermedad hepática descompensada causada por hepatitis B crónica. El ensayo permitió comparar la seguridad de dos regímenes que contenían TDF (TDF y FTC/TDF) con la de ETV a lo largo de 48 semanas, además de evaluar la eficacia relativa de estos regímenes en dicha población.

Según el análisis de los datos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos combinados de TDF y FTC/TDF y el grupo del ETV con respecto a los criterios principales de valoración (falla en la tolerabilidad y cambios en los parámetros renales). La mayor parte de los eventos asociados con la seguridad tuvieron que ver con el deterioro clínico de los participantes y no se consideraron relacionados con la droga en estudio. Sólo un paciente

debió interrumpir el tratamiento por un evento adverso directamente relacionado con la droga (reacción alérgica atribuida a FTC/TDF). Asimismo, los porcentajes de pacientes con cambios confirmados en los parámetros renales fueron similares en los pacientes que recibieron TDF en comparación con los que recibieron ETV. Todos los casos de aumento de creatinina sérica tuvieron su origen en el deterioro del estado clínico debido a la enfermedad hepática.

En términos generales, los parámetros utilizados para evaluar la eficacia mejoraron a las 48 semanas en la mayoría de los pacientes de cada grupo. Los recuentos de ADN viral se redujeron considerablemente hacia la semana 12, y continuaron descendiendo hasta la semana 48. Además, los tres regímenes de tratamiento obtuvieron mejorías comparables en los puntajes de las escalas CTP y MELD a las 48 semanas. Ninguno de los seis pacientes que requirieron trasplante hepático tuvo recurrencia de la enfermedad. Por su parte, las tasas de desaparición del antígeno "e" viral y de seroconversión fueron más altas en los grupos tratados con TDF que en el del ETV. De los seis pacientes que fallecieron (dos en cada grupo) ninguno fue considerado como relacionado con la droga en estudio; en cinco de ellos el deceso tuvo relación con la enfermedad hepática en etapa terminal, mientras que el caso restante fue debido a *shock séptico*.

### Conclusión

De acuerdo con los autores, los regímenes que contienen TDF fueron bien tolerados en esta cohorte de pacientes con hepatitis B crónica descompensada y no se observaron diferencias significativas en comparación con ETV con respecto a las fallas en la tolerabilidad o a los cambios en los parámetros renales. La mayor parte de los eventos adversos y de las alteraciones de laboratorio estuvieron asociadas con la cirrosis descompensada. Además, si bien el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia comparativa, todos los grupos obtuvieron buenas respuestas en este sentido, tanto desde el punto de vista virológico como bioquímico y clínico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/125274](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/125274)

## 6 - Informe del Consenso del EGILS acerca de los Linfomas Extranodales Gástricos Tipo MALT de Linfocitos B de la Zona Marginal

Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Wotherspoon A y colaboradores

Hôpital Saint-Antoine, París, Francia

[EGILS Consensus Report. Gastric Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of MALT]

Gut 60(6):747-758, Feb 2011

---

Se presentan los resultados de una revisión efectuada por el grupo European Gastro-Intestinal Lymphoma Study acerca del diagnóstico, pronóstico, estadificación y tratamiento de los pacientes con linfomas gástricos tipo MALT.

---

El grupo *European Gastro-Intestinal Lymphoma Study* (EGILS) es un comité de expertos en linfomas gastrointestinales, quienes llevaron a cabo un informe de consenso acerca de la histopatología, la biología molecular, el

diagnóstico y estadificación, la participación de *Helicobacter pylori*, la radioterapia, la quimioterapia y el seguimiento de los linfomas gástricos del tejido linfoide asociado con mucosas (MALT). Dada la baja prevalencia de la enfermedad, no se dispone de estudios aleatorizados y controlados, por lo cual los datos se obtuvieron de trabajos originales y revisiones.

### Diagnóstico

Se definen como linfomas extranodales gástricos tipo MALT de linfocitos B de la zona marginal (LG-MALT) a los linfomas no Hodgkin originados en el estómago con un patrón de crecimiento perifolicular o de la zona marginal.

El diagnóstico de esta afección se fundamenta en los criterios histomorfológicos propuestos por la OMS y se recomienda la confirmación por parte de un patólogo especializado. En su estadio inicial las células neoplásicas adoptan una distribución perifolicular, con posterior infiltración de la lámina propia y cambios eosinofílicos en los folículos linfoides. La morfología de estas células es variable y pueden remedar linfocitos maduros comparables a centrocitocitos con núcleos irregulares, o bien células con aspecto linfoplasmocítico. La diferenciación hacia células plasmáticas es frecuente y puede ser acentuada. Entre los parámetros que permiten diferenciar a un LG-MALT de un infiltrado reactivo se menciona a la presencia de un infiltrado denso y homogéneo de linfocitos B sin límites definidos, con atipias celulares y cuerpos de Dutcher.

Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permiten diferenciar al LG-MALT de otros linfomas. Las tinciones positivas para CD23 y CD5 caracterizan otras neoplasias hematológicas (linfoma de linfocitos pequeños, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B), mientras que los linfomas del manto expresan ciclina D1 y las lesiones linfoepiteliales son positivas en la tinción con citoqueratina. Las técnicas de detección del antígeno Ki67 son útiles para reconocer los componentes de células grandes. Se destaca la importancia de descartar la presencia de *H. pylori* mediante tinciones apropiadas.

Por otra parte, la demostración de clonalidad por medio de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no se considera un requisito inicial para el diagnóstico de los LG-MALT. Se admite que en estudios de seguimiento con gran cantidad de participantes se verificó que la monoclonalidad persistente se asoció sólo con un leve aumento del riesgo de recaída. Por lo tanto, en función de la información disponible, no se requiere la realización de esta determinación en forma sistemática. En relación con la traslocación t(11;18)(q21;q21), se la considera la causa de la síntesis del producto de fusión API2-MALT1, una molécula con actividad biológica que puede activar la vía del factor nuclear kappa-B (NFkB). Esta alteración se describe en el 25% de los LG-MALT; se señala que, mientras que la traslocación está presente en el 47% a 68% de los individuos con LG-MALT que no responde a la erradicación de *H. pylori*, la anomalía sólo se diagnostica en el 3% de los sujetos con respuesta a la terapia contra este germen. Por lo tanto, se define a la traslocación t(11;18)(q21;q21) como un factor predictivo de la respuesta del LG-MALT al tratamiento de erradicación. Esta alteración puede detectarse mediante PCR o con métodos de fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH).

En relación con el diagnóstico por endoscopia, los expertos citan que se requiere un procedimiento con no menos de 10 biopsias de cada lesión macroscópica. Se recomienda obtener además biopsias de la mucosa normal y efectuar un mapeo para evaluar posteriormente la respuesta al tratamiento implementado.

Por otra parte, se propone la estadificación del LG-MALT mediante el sistema de clasificación de Ann Arbor con sus sucesivas modificaciones. Se acota que el sistema de estadificación de París (TNMB) permite definir las características más importantes de la enfermedad (profundidad de la infiltración, compromiso de ganglios linfáticos, diseminación del linfoma), pero no ha sido validado en estudios prospectivos.

Cuando se ha confirmado el diagnóstico de LG-MALT, el procedimiento de estadificación de la enfermedad incluye el examen físico con la meta de detectar la presencia de adenopatías periféricas y de afección del anillo de Waldeyer. Asimismo, la evaluación se complementa con estudios bioquímicos, entre los que sobresalen el hemograma, la determinación de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta-2-microglobulina, la capacidad de inmunofijación proteica del suero y las serologías para los virus de la hepatitis B y C y de la inmunodeficiencia humana. El diagnóstico por imágenes se efectúa por medio de tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, por lo cual la ecografía abdominal podría considerarse innecesaria.

Según manifiestan los autores, se recomienda efectuar una ecografía endoscópica en la estadificación inicial. Esta técnica es el único método diagnóstico que permite visualizar las capas de la pared gástrica y la potencial afección de los ganglios linfáticos perigástricos, cuya diferenciación se asocia con valor pronóstico.

En relación con la biopsia de médula ósea, se lleva a cabo en aquellos casos en los cuales la erradicación de *H. pylori* no se asocia con regresión de la enfermedad. Del mismo modo, constituye un recurso para descartar afección sistémica antes del inicio de terapia oncológica específica local.

### *Helicobacter pylori*

Se reconoce la infección por *H. pylori* como causa de LG-MALT. En una revisión sistemática de 2 000 pacientes portadores de la enfermedad, se detectó infección por *H. pylori* en el 88.8% de los casos. Una proporción reducida de los LG-MALT se atribuyen a otras especies del género *Helicobacter*, mientras que un grupo menor de estos linfomas no se relacionan con estas bacterias y parecen atribuirse a causas no identificadas.

De acuerdo con la información disponible, la erradicación de *H. pylori* permite la cura del LG-MALT sólo en enfermos en estadio IE y, con mucha menor frecuencia, en sujetos con estadio IIIE. De todos modos, se recomienda la erradicación del germen en todos los casos.

La histología es el método de diagnóstico de elección para la detección de *H. pylori* en los individuos con LG-MALT. Se indica la suspensión del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en las 2 semanas previas para evitar los resultados falsos negativos. Si bien el germen puede reconocerse en la tinción con hematoxilina y eosina, se propone el uso de métodos especiales (Giemsa, IHQ, FISH) para incrementar la sensibilidad. Se recomiendan las pruebas serológicas en sujetos con histología negativa.

La terapia de primera línea para la erradicación de *H. pylori* consiste en un triple esquema que incluye un IBP en doble dosis, claritromicina y un segundo antibiótico (amoxicilina o metronidazol). En un metanálisis reciente de pacientes con LG-MALT (n = 1 271), la tasas de erradicación alcanzaron el 91% y se elevaron a 98% con los intentos sucesivos de tratamiento. Si bien la duración de la terapia es motivo de debate, los resultados parecen superiores con el tratamiento durante 14 días. En los pacientes con fracaso terapéutico, se propone un cuádruple esquema con la inclusión de derivados del bismuto. Se indica el control del resultado del tratamiento mediante una prueba de ureasa en el aire exhalado al menos 6 semanas después de la finalización del esquema

terapéutico y no menos de 2 semanas después de la suspensión de los IBP. Los investigadores agregan que los pacientes con pruebas iniciales negativas para *H. pylori* pueden recibir tratamiento, ya que se ha demostrado tasas de respuesta del 19% en estos casos.

### Tratamiento

El tratamiento de primera elección de todos los pacientes con LG-MALT es la erradicación de *H. pylori* en forma independiente del estadio de la enfermedad. Esta estrategia debe estar precedida por la estadificación del linfoma. En las formas localizadas, la erradicación se asocia con la remisión de la enfermedad en un 60% a 90% de los casos, sin necesidad de otros tratamientos. Se describen menores índices de respuesta en los sujetos con compromiso de ganglios linfáticos, pruebas negativas para *H. pylori* o presencia de traslocaciones t(11;18). Se advierte que la cirugía sólo se indica en caso de complicaciones poco frecuentes que no pueden controlarse mediante tratamiento endoscópico (hemorragia, perforación).

Por otra parte, la radioterapia y la quimioterapia son estrategias potencialmente curativas en las formas localizadas de LG-MALT. La terapia radiante se considera eficaz en los pacientes con LG-MALT localizado en estadio IE o II1E (T1 a T4, N0 o N1, M0, B0) sin respuesta al tratamiento de erradicación de *H. pylori*. Estos tumores son radiosensibles y, en estos días, la supervivencia libre de eventos a los 5 años alcanza el 80% a 90%. La aplicación de técnicas de radioterapia conformacional tridimensional y de intensidad modulada permite reducir la dosis recibida por los riñones durante el tratamiento. Los efectos adversos agudos pueden controlarse con terapia sintomática y las consecuencias tardías son mínimas ante la administración de 30 a 40 Gy en 15 a 20 sesiones.

En otro orden, la quimioterapia y la inmunoterapia se consideran estrategias eficaces en todos los estadios de la enfermedad. La monoterapia con agentes alquilantes se asocia con adecuados índices de tolerabilidad y eficacia, pero no parecen útiles en sujetos con traslocación t(11;18)(q21;q21). Otras alternativas incluyen el uso de corticoides, clorambucilo y fludarabina, así como la administración de rituximab.

### Seguimiento

Se define como remisión completa a la ausencia de hallazgos macroscópicos y de signos histológicos (respuesta histológica completa o enfermedad residual probable mínima) en dos estudios de seguimiento. La normalización o reducción de los hallazgos macroscópicos con signos histológicos de regresión del linfoma y ausencia de progresión de la enfermedad se denomina remisión parcial.

Se considera que un paciente presenta enfermedad estable cuando no se modifican los datos macroscópicos, el examen histológico o ambos. Por el contrario, se define como progresión de la enfermedad al empeoramiento de los resultados macroscópicos, a la diseminación del LG-MALT o a su transformación en un linfoma difuso de linfocitos B grandes. La persistencia de signos histológicos de linfoma en un enfermo después de la remisión completa es considerada una recaída de la afección.

La primera evaluación para definir la regresión del linfoma se efectúa después de 3 a 6 meses de completar el tratamiento. Se proponen posteriores controles cada 4 a 6 meses hasta confirmar la remisión completa clínica e

histológica. Se requiere la gastroscopia con múltiples biopsias y mapeo gástrico. Mientras que la remisión completa debe confirmarse en dos estudios de seguimiento, se propone que, en presencia de remisión parcial, se realice un enfoque individual de cada paciente. Por el contrario, se recomienda el tratamiento oncológico de los pacientes con enfermedad estable y lesiones macroscópicas, aunque aquellos individuos con lesiones exclusivamente microscópicas podrían posponer esta opción de tratamiento hasta 2 años después de confirmar la erradicación de *H. pylori*.

En cambio, se indica tratamiento oncológico a los enfermos con progresión, mientras que los pacientes con recaídas pueden recibir ya sea esta terapia o bien mantenerse en vigilancia expectante cuando no existen signos definidos de progresión clínica o endoscópica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/124897](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/124897)

## 7 - La Utilidad de los Biomarcadores en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Lewis J

University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

*[The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease]*

**Gastroenterology** 140(6):1817-1826, May 2011

---

*Diversos biomarcadores podrían ser útiles tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.*

---

En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se utilizan diversos marcadores para establecer su diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento.

### Las pruebas usadas para evaluar los pacientes con síntomas de EII

La determinación de marcadores en materia fecal sirve para orientar el diagnóstico de EII. Los marcadores más usados son la calprotectina y la lactoferrina. La concentración fecal de la primera representa de manera indirecta la infiltración neutrófila de la mucosa intestinal. Su sensibilidad para el diagnóstico de EII sería de 89% y su especificidad de 81%, según estudios que usaron como valor de corte una concentración fecal de 50 µg/g; y de 98% y 91% en los que usaron el de 100 µg/g. El uso de este marcador en pacientes con presunción de EII permitiría identificar a aquellos que ameritan estudios endoscópicos o radiológicos, y así reducir su frecuencia, aunque podría retrasar el diagnóstico en el 6% de los adultos y en el 8% de los niños.

La lactoferrina es una proteína que se encuentra en los gránulos neutrófilos y en suero, es secretada por las membranas mucosas y resulta útil como un marcador de inflamación. Según algunos autores, su sensibilidad para el diagnóstico de EII sería de 80% y su especificidad de 82%.

La 100A12 es una proteína S similar a la calprotectina. En niños, con niveles en materia fecal > 10 mg/kg, se estimó su sensibilidad en 96% y su especificidad en 92% para identificar pacientes con EII. En adultos, estas cifras fueron del 86% y 96%, respectivamente. Su determinación sérica es de escasa utilidad para diferenciar la EII del síndrome de intestino irritable (SII).

En cuanto a los marcadores séricos, la proteína C-reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que aumenta durante la EII activa. Datos de estudios previos indican que sus niveles se encuentran elevados en el 100% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa y en el 50% de aquellos con colitis ulcerosa (CU); se desconoce el motivo de estas diferencias. Cabe destacar que pacientes con EC activa pueden presentar niveles normales de este marcador, por lo que su uso para identificar los pacientes candidatos a estudios más extensos podría demorar el diagnóstico.

Otras determinaciones serológicas usadas para diferenciar la EC de la CU comprenden los anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos perinucleares (ANCAp) y anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Niveles elevados de ASCA muestran una alta especificidad (96%-100%) y sensibilidad baja (alrededor del 50%) para identificar la EC. Por otro lado, los niveles de ANCAp se hallan aumentados en los pacientes con CU o con EC con pancolitis de tipo CU. Según los resultados de un metanálisis, la sensibilidad y especificidad de ASCA+/ANCAp+ para diagnosticar EC sería del 55% y 93%, y del 63% y 93%, respectivamente, para cualquier forma de EII. En la población pediátrica, la sensibilidad y especificidad de este par serológico fue del 70% y 93%, respectivamente.

Otros marcadores serológicos son los anticuerpos anti-porina de la membrana externa de *Escherichia coli* (OmpC), anti-secuencia I2 asociada con *Pseudomonas fluorescens* (I2) y anti-flagelina (CBir1). En un estudio que involucro 300 niños con presunción de EII se demostró que este panel de anticuerpos identifica pacientes con EII con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 76%. Sin embargo, en la misma población la sensibilidad y la especificidad son comparables con la de pruebas rutinarias de estudio de anemia, eritrosedimentación, y trombocitosis.

Los ASCA interactúan con los residuos de manosa de las paredes de *S. cerevisiae*, aunque *Candida albicans* también presentaría epitopes para ASCA. Otros anticuerpos antiglicoproteínas, como aquellos contra laminaribiosido (ALCA) y quitobiosido (ACCA) han sido asociados con la EC. Las pruebas de detección de ALCA, ACCA y anticuerpos contra mananos de *S. cerevisiae* (gASCA), permiten diferenciar los pacientes con EC en forma similar a los ASCA. En otros estudios la identificación combinada de gASCA, ANCAp y ALCA resultó más precisa que otras o que ACCA, anticuerpos contra manobiosido y OmpC.

Estos hallazgos destacan la importancia de analizar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las distintas pruebas diagnósticas, los valores de corte usados en distintos estudios, y las poblaciones analizadas en ellos.

### Las pruebas usadas para evaluar pacientes con diagnóstico de EII

#### Diferenciación entre la EC y la CU

En un metanálisis, los ASCA se asociaron con la EC y los ANCAp, con la CU, con una sensibilidad para distinguirlos de 40%-50% y una especificidad mayor del 90%. Sin embargo, al analizar sólo la población con compromiso colónico, la sensibilidad es mayor con los ASCA. Si bien ANCAp y ASCA resultaron predictivos del tipo de EII, su precisión no alcanza el 100%. El agregado de las pruebas para I2 y anticuerpos anti-OmpC aumenta marginalmente la capacidad de distinguir entre EC y CU en los pacientes con colitis indeterminada; lo mismo se observa con las destinadas a identificar los anticuerpos antiglicanos.

La detección de los anticuerpos antimanosa demostró mayor sensibilidad y especificidad que la de ASCA para predecir la aparición de EC en pacientes con EII no clasificada.

#### Diferenciación entre la enfermedad activa y quiescente

Los niveles fecales de calprotectina y lactoferrina correlacionan con los hallazgos histológicos o endoscópicos

en la EC y la CU, usualmente mejor en los casos de compromiso colónico. La sensibilidad de la calprotectina para detectar actividad de la enfermedad sería del 70% al 100%, y su especificidad, del 44% al 100%.

La correlación de la actividad endoscópica y los niveles de PCR es menor que con los niveles de marcadores fecales. De acuerdo con los resultados, para los pacientes con EC la combinación de los niveles de PCR y los síntomas clínicos sería suficiente para identificar actividad. Algunos pacientes con EC presentan niveles normales de PCR pese a estar con enfermedad activa, por lo que a veces no es útil para distinguir las fases quiescentes de las activas; en estos casos son más útiles los marcadores fecales.

En cuanto a la ESD, también puede aumentar sus niveles en las fases activas de la EII, con más frecuencia en los casos de EC, aunque no varían con la misma velocidad que los de PCR.

### El uso de biomarcadores para confirmar la cicatrización mucosa

La cicatrización mucosa en la EII, en respuesta al tratamiento, implica una mejor evolución futura. De igual modo la apariencia del ileon neoterminal luego de una resección ileal, correlaciona con resultados a corto plazo. Así, los biomarcadores podrían ser de utilidad para la predicción de recaídas.

Los niveles fecales de calprotectina y lactoferrina reflejarían la cicatrización mucosa, aunque no está establecido el valor de corte definitivo. En cuanto a los biomarcadores séricos, hay pocos datos acerca de su utilidad de determinar la probabilidad de recurrencia en la EC luego de la resección ileal, y los marcadores en materia fecal tienen sensibilidad y especificidad sólo moderadas. Esto podría explicarse porque la extensión inicial del daño no sería suficiente para aumentar los niveles de los biomarcadores.

### Biomarcadores como predictores de la evolución de la enfermedad

Los objetivos terapéuticos en la EC son evitar las complicaciones como la perforación intestinal y la formación de abscesos, fístulas y estenosis. Al momento del diagnóstico, 5% a 15% de los pacientes presentan estenosis, 5% a 15% complicaciones penetrantes y 70% a 80% tienen enfermedad inflamatoria aislada. Dentro de los 20 años de evolución se presentarán estenosis en alrededor del 50% de los afectados, la mayoría de los cuales necesitarán tratamiento quirúrgico dentro de los 6 meses. Las posibilidades acumuladas de riesgo de cirugía a lo largo de 10 años oscilan entre 28% y 61%. Entre los pacientes con EC, aproximadamente el 50% tendrán un curso más leve y serán candidatos a terapias conservadoras, mientras que el otro 50% requerirá tratamientos más agresivos. El desafío consiste en identificar estas dos poblaciones antes de la aparición de complicaciones.

En algunos estudios, los ASCA y ANCAp demostraron poder predecir el curso de la EII. Un estudio de Mou y col. sugirió que la cantidad de anticuerpos positivos y su concentración se asociaban con la posibilidad de complicaciones estenóticas, penetrantes y con la necesidad de cirugía de intestino delgado. En otros trabajos se asoció la presencia del CBir1 con el compromiso del intestino delgado, el fenotipo penetrante y la fibroestenosis, y los ACCA, ASCA y gASCA también con la necesidad de cirugía.

Cabe destacar que las características serológicas y el fenotipo pueden variar en el tiempo, por lo que otros autores analizaron la evolución de la enfermedad en niños; aquellos con ASCA, I2 u OmpC al momento del diagnóstico presentaron complicaciones en el 8.2% de los casos, frente a un 2.7% entre quienes eran serológicamente negativos.

Si bien estas pruebas podrían ser útiles en ciertos casos, debe considerarse que la detección de anticuerpos asociados con mayor riesgo de complicaciones también se observó en pacientes sin antecedentes de ellas; ningún estudio demostró un beneficio adicional de estas pruebas por sobre el aportado por los datos clínicos; y se desconoce si una intervención temprana en los pacientes con peor pronóstico según los resultados serológicos modifica la evolución en el largo plazo.

### El papel de los biomarcadores en la predicción de las recaídas

Las concentraciones fecales elevadas de calprotectina y lactoferrina en pacientes con EI que quiescente, especialmente CU, se asociarían significativamente con mayor riesgo de recaída en los siguientes 12 meses, y su capacidad predictiva de recaídas sería mayor dentro de los 6 meses de la remisión.

En cuanto a la ESD y la PCR, hay algunos datos a favor de su utilidad en la EC, pero menos en la CU.

### El papel de los biomarcadores en la predicción de la respuesta terapéutica

En la EI resultaría de utilidad poder identificar los pacientes con mayores posibilidades de respuesta al tratamiento con corticoides intravenosos, especialmente en la CU. Diversos estudios indican que la combinación de determinados marcadores junto con la evaluación sintomática, aportaría beneficios al momento de la decisión terapéutica. Los ASCA, ANCAp y otros se asociaron con la respuesta a tratamientos específicos, aunque los resultados de los estudios no son concluyentes.

### Niveles de drogas, metabolitos y anticuerpos antidrogas como biomarcadores

La determinación de niveles de los principales metabolitos de las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) por encima de 230-206 pmol/8x10<sup>8</sup> hematíes resultó más frecuente en pacientes con remisión clínica que con enfermedad activa; sin embargo el metanálisis que afirmó esto sólo incluyó estudios transversales. Otro trabajo, pequeño, indicó que el ajuste de la dosis sobre la base de estas pruebas no era mejor que el basado en el peso corporal. Otras alternativas más económicas comprenden la determinación del volumen corpuscular medio, el recuento linfocitario y de glóbulos rojos, y ciertos algoritmos. Aún falta confirmar si estos enfoques mejorarán los resultados clínicos.

La eficacia de las terapias biológicas, como los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral (TNF), en términos de tiempo de duración de la respuesta, depende de lograr niveles séricos adecuados, como se ha demostrado en los casos de infliximab, azatioprina o adalimumab.

Existen otros factores además de la dosis administrada que influyen en los niveles de los anticuerpos anti-TNF, y las terapias biológicas pueden inducir la aparición de anticuerpos contra el fármaco, que reducen la duración de la respuesta y aumentan la incidencia de eventos adversos.

La determinación de los niveles de infliximab y anticuerpos antiinfliximab suelen considerarse ante la pérdida de respuesta terapéutica. Según un estudio, la detección de anticuerpos contra un fármaco debe promover el cambio por otro de la misma clase; la presencia de niveles indetectables del fármaco hacia la cuarta semana de su administración indica la necesidad de aumentar la dosis o la posología (o la elección de un agente alternativo); en caso de constatar actividad de la enfermedad con niveles séricos adecuados, debería considerarse el cambio por un agente de distinto mecanismo de acción.

### Conclusiones

Los biomarcadores fecales y séricos, solos o combinados, son potencialmente útiles en la detección, diferenciación,

seguimiento, evaluación de respuesta al tratamiento y pronóstico de los pacientes con EI. En el caso de ciertos pacientes la determinación de los niveles de drogas y anticuerpos contra ellos pueden servir para analizar las causas de falta de respuesta.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/124900](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/124900)

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

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

## Novedades seleccionadas

### 8 - Descontaminación Selectiva y Menor Colonización Respiratoria por Microorganismos Resistentes

de Smet A, Kluytmans J, Bonten M y colaboradores

**Lancet Infectious Diseases** 11(5):372-380, May 2011

El uso de la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DSTD) y de la descontaminación orofaríngea selectiva (DOS) en unidades de cuidados intensivos (UCI) reduce las tasas de colonización del tracto respiratorio por microorganismos altamente resistentes (MOAR), por lo que su uso está justificado.

Las infecciones respiratorias adquiridas en la UCI han sido asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad y con un incremento de los costos en salud, sobre todo cuando son causadas por microorganismos resistentes. La utilización de regímenes antibióticos profilácticos tales como la DSTD y la DOS han logrado reducir la incidencia de infecciones respiratorias, aunque se postula que estos regímenes podrían incrementar la selección de patógenos resistentes.

Tanto la DSTD como la DOS han demostrado mejorar la supervivencia y reducir la incidencia de bacteriemia en pacientes con tasas bajas de resistencia a antibióticos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de estas intervenciones en la prevención de la bacteriemia y de la colonización del tracto respiratorio por MOAR adquiridos en la UCI.

Se trató de un estudio abierto, aleatorizado, controlado, de grupos cruzados realizado en 13 UCI entre 2004 y 2006. Los pacientes elegibles para el ensayo fueron todos aquellos ingresados a la UCI en los que se calculaba una duración de la ventilación mecánica de más de 48 horas o una estadía de más de 72 horas. Los participantes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos de tratamiento. El primer grupo recibió DSTD, es decir 4 días de cefotaxima intravenosa más la aplicación tópica de tobramicina, colistina y anfotericina B en la orofaringe y el estómago. El segundo grupo recibió DOS, que consistió en la aplicación tópica de los mismos antibióticos mencionados sólo en la orofaringe y sin indicaciones específicas en cuanto a la antibioticoterapia sistémica. El último grupo recibió la terapia estándar.

De acuerdo con los resultados del estudio, se registró una mayor frecuencia de bacteriemia adquirida en la UCI en los pacientes que recibieron terapia estándar en comparación con aquellos tratados con DSTD y DOS, y ésta fue más frecuente en el grupo tratado con DOS que en el tratado con DSTD. Asimismo, la candidemia adquirida en la UCI fue más común en el grupo de la terapia estándar y en el de la DOS que en el grupo que recibió DSTD. La presencia de bacteriemia adquirida en la UCI causada por MOAR tuvo una frecuencia 59% menor en el grupo tratado con DSTD que en el de la terapia estándar, y 63% menor en el primer grupo que en el que recibió DOS. Por su parte, luego de tres días de estadía en la UCI, el 15% de los cultivos de aspirados endotraqueales que pertenecían a los pacientes sometidos a terapia estándar presentaban colonización del tracto respiratorio por MOAR, en comparación con un 10% de los tratados con DOS y un 9% de los que recibieron DSTD.

Por lo tanto, el estudio demuestra que el uso de DSTD en UCI con tasas bajas de resistencia antibiótica se asocia con

una reducción de la bacteriemia adquirida y de la colonización del tracto respiratorio por MOAR cuando se la compara con la terapia estándar. A su vez, la DOS redujo las tasas de colonización del tracto respiratorio con este tipo de microorganismos en comparación con la terapia estándar pero no produjo cambios en la tasa de bacteriemia por MOAR.

La selección de microorganismos resistentes constituye una amenaza importante asociada con los regímenes de antibioticoterapia profiláctica mencionados. Sin embargo, los resultados del estudio sugieren lo contrario: la DSTD se vinculó con un 48% de reducción en la tasa de bacteriemia por MOAR, y ambas intervenciones consiguieron reducir la colonización adquirida del tracto respiratorio por estos microorganismos en un 32% para la DOS y en un 38% para la DSTD.

En síntesis, los beneficios obtenidos con ambas intervenciones, tanto en las tasas de bacteriemia como en las de colonización del tracto respiratorio por MOAR, justifican su uso extendido en ámbitos con tasas bajas de resistencia antibiótica. Sin embargo, son necesarios futuros estudios para evaluar los efectos a largo plazo en la generación de resistencia y la utilidad de la DSTD y de la DOS en ámbitos que presentan tasas más altas de resistencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/123233](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/123233)

### 9 - Inhibidores de la Bomba de Protones en el Tratamiento de la Eosinofilia Esofágica

Molina-Infante J, Hernández Alonso M, Vinagre-Rodríguez G, Martín-Noguerol E

**Journal of Gastroenterology** 46(5):714-715, May 2011

Será necesario realizar un estudio prospectivo y sistematizado para obtener información acerca de la efectividad de la administración de agentes de inhibición de la bomba de protones (IBP) en pacientes con posible esofagitis eosinofílica, independientemente de las características clínicas, histológicas, o endoscópicas. De esta manera se podrá conseguir un mayor consenso en relación con el abordaje de estos pacientes.

En un trabajo publicado recientemente fueron incluidos 12 sujetos con infiltración esofágica eosinofílica (IEE), es decir con más de 15 eos/HPF, de los cuales ocho presentaban disfagia o dolor torácico como principal síntoma, un individuo presentaba síntomas de reflujo gastroesofágico, y los tres restantes permanecían asintomáticos. A pesar de las limitaciones de este estudio, principalmente por ser de tipo retrospectivo, es interesante la observación llevada a cabo en tres individuos que presentaron remisión de las manifestaciones clínicas, endoscópicas e histológicas. Estos sujetos se encontraban en un grupo de seis pacientes que recibieron tratamiento con IBP. Uno de los individuos que evolucionó favorablemente presentaba un cuadro de IEE asintomático; la enfermedad fue diagnosticada durante una evaluación de rutina por antecedentes de gastritis crónica.

Del mismo modo, en una investigación realizada en Corea, se demostró la remisión total de la enfermedad en pacientes que presentaban signos positivos de esofagitis eosinofílica, a

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

nivel histológico y endoscópico, y eran medicados con IBP. Esta afección es poco frecuente en Asia; los primeros registros publicados en relación con esta entidad son de 2008, y se trata de casos asintomáticos de IEE. Estos hallazgos refuerzan la postura de cuestionar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica sin la indicación previa de prueba diagnóstica terapéutica con IBP.

De acuerdo con las normativas consensuadas en 2007, se estableció que el diagnóstico de esofagitis eosinofílica debe basarse en la presencia de síntomas de disfunción esofágica, IEE y ausencia de respuesta a la administración de dosis elevadas de agentes IBP. Sin embargo, se estima que sólo dos de cada tres gastroenterólogos consideran que la realización de la prueba farmacológica es estrictamente necesaria para llegar al diagnóstico definitivo de esofagitis eosinofílica. Estos datos fueron aportados por un estudio que analizó la conducta de los especialistas en el abordaje de esta enfermedad, en la cual se demostró una creciente divergencia en relación con el diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica, así como las existentes contradicciones entre la práctica clínica y las normativas vigentes.

Se ha observado una remisión del 39% de la esofagitis eosinofílica gracias al tratamiento con agentes IBP en una muestra de 79 niños. Asimismo, en un ensayo clínico realizado con adultos, se comparó el resultado del tratamiento obtenido con IBP y con fluticasona, sin que se verificaran diferencias significativas en relación con la respuesta clínica e histológica. En otra investigación de tipo prospectiva, se encontró que la administración de IBP consiguió una remisión del 50% de los casos en sujetos con disfagia, signos de endoscopia típicos e IEE. En este caso, el tratamiento farmacológico resultó determinante.

En general, la información aportada hasta el momento confirma el hecho de que la terapia mediante IBP permite la remisión clínico patológica de una gran cantidad de sujetos que presentan posible esofagitis eosinofílica. Dado que la remisión es el objetivo del abordaje de esta entidad, se debería abandonar la aplicación de planes de corticoterapia a largo plazo y la implementación de dietas de restricción en estos pacientes. Es fundamental continuar investigando el abordaje de esta enfermedad con el fin de conseguir un mayor consenso en relación con su tratamiento definitivo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/124899](http://www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/124899)

## 10 - Evalúan la Confiabilidad de la Evaluación Endoscópica en Pacientes con Esofagitis

Peery A, Cao H, Dellon E y colaboradores

**Clinical Gastroenterology and Hepatology** 9(6):475-480, Mar 2011

La utilización de endoscopia con luz blanca (ELB) y la observación mediante imágenes de banda angosta (IBA) para la evaluación de la esofagitis eosinofílica permite que los gastroenterólogos puedan detectar anillos y surcos con una confiabilidad de regular a buena. Sin embargo, ninguna de las técnicas resultó precisa para la detección de placas e imágenes normales. La confiabilidad intraobservador fue variable; es probable que la utilización de estos métodos diagnósticos no sea la más apropiada para la detección de la alteración esofágica.

La esofagitis eosinofílica es una entidad que genera controversias en cuanto a su abordaje; se caracteriza por la presencia de disfagia e impactación de alimentos, afectando principalmente a personas adultas. El diagnóstico de esta afección es cada vez más común, dado el incremento en la prevalencia y la mayor atención por parte de los agentes de salud. Las normativas vigentes recomiendan que el diagnóstico de esofagitis eosinofílica se establezca en caso de que se observe un recuento  $\geq$  de 15 eos/HPF, en ausencia de otras afecciones relacionadas, como reflujo gastroesofágico. Si bien los anillos esofágicos no son patognomónicos de la esofagitis, estos se observan con elevada frecuencia, como también los surcos lineales y las placas blancas. Una gran proporción de gastroenterólogos se basan en este tipo de hallazgos para determinar el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica, así como para indicar biopsia y guiar el tratamiento. Hasta el momento no se ha investigado con profundidad la utilidad de la endoscopia para el diagnóstico de esta enfermedad. La técnica de IBA consiste en un método óptico no invasivo que emplea filtros para regular una onda de luz de entre 415 nm y 540 nm, mediante la cual se pueden obtener imágenes más detalladas del esófago. Su aplicación para el diagnóstico de alteraciones en el esófago mediante endoscopia aún no ha sido investigada.

En este trabajo se evalúa la confiabilidad interobservador e intraobservador durante la evaluación endoscópica de los signos más comunes de individuos con esofagitis eosinofílica mediante la técnica de ELB. También se analizó la confiabilidad interobservador al utilizar IBA como complemento de la ELB.

Se utilizó una evaluación para la detección de signos típicos de imágenes endoscópicas de pacientes con esofagitis, la cual fue administrada *online* a 77 gastroenterólogos.

Se presentaban 35 imágenes obtenidas por la técnica de ELB y 35 imágenes con la técnica de IBA. La evaluación de las imágenes con ELB fue realizada en dos oportunidades para analizar la confiabilidad intraobservador.

Se encontró que la confiabilidad interobservador para detectar anillos esofágicos fue de regular a buena (valor promedio de 0.56) en caso de utilizarse la técnica de ELB, mientras que para la detección de surcos se observó un valor promedio de 0.48. Para la identificación de placas, se verificó menos coincidencia (valor promedio de 0.29), al igual que en las imágenes sin alteraciones (valor promedio de 0.34). Las variaciones observadas entre los participantes no se asociaron con otras variables como el lugar de trabajo o el volumen de pacientes asistidos. La implementación de la técnica de IBA no generó cambios en cuanto a la precisión y la coincidencia de las observaciones. A su vez, también se registró una amplia variación en cuanto al análisis intraobservador.

Si bien se observó una confiabilidad interobservador de buena a regular para la detección de anillos y surcos esofágicos, la coincidencia fue mucho menor para la observación de placas e imágenes normales. Además, la utilización de IBA no tuvo un impacto favorable para la observación endoscópica. Es probable que la utilización de técnicas endoscópicas no sea la modalidad adecuada para el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica, ni para la determinación de las correspondientes medidas terapéuticas, con lo cual se deberá proceder, sobre la base de una evaluación global de la patología y de la clínica, según lo recomendado por las normativas actuales.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/124903](http://www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/124903)

## 11 - Determinan la Utilidad del Agregado de Mosaprida al Lansoprazol en los Enfermos con Esofagitis por Reflujo

Hsu Y, Yang T, Lin H y colaboradores

**British Journal of Clinical Pharmacology** 70(2):171-179, Ago 2010

La prevalencia estimada de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es del 10% al 28% en Europa y en los Estados Unidos; en cambio, es muy inferior en Asia, del 2.5% al 6.7%. La ERGE se asocia con un deterioro importante de la calidad de vida y con consecuencias económicas significativas para los sistemas de salud. Ocasionalmente, los enfermos con ERGE presentan complicaciones tales como hemorragia, estrecheces, metaplasia intestinal especializada del epitelio esofágico (esófago de Barrett) o adenocarcinoma de esófago. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) representan la terapia de primera línea para la ERGE; sin embargo, no todos los pacientes responden en la forma esperada. De hecho, entre el 40% y el 50% de los sujetos con ERGE no erosiva no refieren alivio sintomático con los IBP. Igualmente, un 10% a un 15% de los pacientes con esofagitis por reflujo (ER) no mejoran con el tratamiento.

Los agentes procinéticos, por ejemplo la mosaprida, disminuyen los episodios de reflujo gastroesofágico y por lo tanto podrían ser de utilidad en estos enfermos. Si bien los fármacos procinéticos, utilizados en forma aislada, no son eficaces en la ERGE, en combinación con los IBP podrían ser de ayuda. De hecho, en un estudio reciente, el agregado de mosaprida al tratamiento con dosis convencionales de IBP se asoció con mejoría de los síntomas en los pacientes con ERGE grave. En el presente estudio, los autores determinaron la eficacia de la mosaprida como terapia adyuvante, respecto del placebo, en sujetos con ER tratados con lansoprazol. Se prestó especial atención al subgrupo de enfermos con síntomas más graves.

La investigación tuvo un diseño a doble ciego, aleatorizado y transversal; se llevó a cabo en un hospital regional de Taiwán. Se incluyeron enfermos de 18 a 90 años que consultaron por regurgitación ácida, pirosis o eructos. Todos los pacientes fueron sometidos a endoscopia digestiva alta para confirmar la presencia de ER. Se excluyeron los enfermos con patologías importantes y los sujetos que habían recibido IBP en el mes previo.

La ER se diagnosticó y se clasificó según la clasificación de Los Angeles. Los pacientes con ER confirmada endoscópicamente completaron la *Frequency Scale for Symptoms of Gastro-oesophageal Reflux Disease* (FSSG) la cual permitió conocer la gravedad de los síntomas. El instrumento consta de 12 preguntas y ha sido validado en Japón y en otros países, señalan los autores. Cada pregunta se responde en escalas Likert de 5 puntos. Debido a que el objetivo del estudio fue determinar si la respuesta terapéutica difiere en los distintos subgrupos según los puntajes basales en la FSSG se aplicó un umbral de 7 puntos.

Los participantes fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con 5 mg de mosaprida por vía oral tres veces por día o placebo, durante 4 semanas, luego de las cuales pasaron al tratamiento opuesto con un intervalo libre de medicación de 3 días. Todos los enfermos recibieron 30 mg diarios de lansoprazol durante los 2 meses. El lansoprazol no

se interrumpió en el período sin medicación que separó las dos fases del estudio. Durante la investigación no se permitió el uso de ninguna otra medicación para el reflujo.

Los pacientes completaron la FSSG al inicio y en las semanas 4 y 8; el puntaje total reflejó la gravedad de los síntomas. El parámetro primario de análisis para la primera fase fue el cambio en la FSSG entre las dos primeras valoraciones. Se analizó separadamente el subgrupo de enfermos con sintomatología importante al comienzo de la investigación (más de 18 puntos en la FSSG). El criterio principal de valoración en la segunda fase fue el mantenimiento de la respuesta sintomática: porcentaje de pacientes en quienes el puntaje de la FSSG en la octava semana no superó al de la cuarta semana. Se consideró que los pacientes con 7 puntos o más después de 4 semanas de tratamiento tuvieron síntomas residuales sustanciales. Se realizó un subanálisis de dichos enfermos y se determinó la adhesión a la terapia. El análisis estadístico se realizó con pruebas de la *t*, de *chi* cuadrado y de Fisher en las poblaciones con intención de tratar (PIT) y por protocolo (PPP).

Un total de 96 enfermos con ER fue asignado al tratamiento con mosaprida ( $n = 50$ ) o placebo ( $n = 46$ ) en la primera fase de terapia. Las características de los pacientes de ambos grupos fueron semejantes. Dos sujetos asignados inicialmente al placebo no completaron la primera fase por falta de respuesta, de manera tal que sólo 94 pacientes ingresaron en la segunda fase, durante la cual se produjeron otras siete interrupciones prematuras (cuatro en el grupo activo y tres en el grupo placebo). La cefalea, la diarrea, la distensión abdominal y las palpitaciones fueron los efectos adversos más frecuentes; todos ellos fueron de intensidad leve e igual de frecuentes en los distintos grupos.

Después de las primeras cuatro semanas se comprobó la misma mejoría sintomática en los dos grupos de pacientes. En la PIT se comprobó un descenso de la FSSG similar en los enfermos asignados a mosaprida más lansoprazol (13.42 puntos en promedio) en comparación con los pacientes tratados inicialmente con placebo más lansoprazol (10.85 puntos, con una diferencia promedio no significativa de 2.57 puntos;  $p = 0.103$ ). Los valores correspondientes para la PPP fueron de 13.42 y de 11.34 con una diferencia de 2.08 puntos ( $p = 0.186$ ). Sin embargo, al evaluar los enfermos con mayor sintomatología basal (más de 18 puntos en la FSSG;  $n = 48$ ) se comprobó que la combinación de mosaprida más lansoprazol fue más eficaz que la de placebo más lansoprazol (reducción de 18.22 puntos en comparación con 12.88 puntos, diferencia de 5.34 puntos;  $p = 0.039$ ). Los valores correspondientes en la PPP fueron de 18.22 y 13.42, con una diferencia de 4.80 puntos ( $p = 0.062$ ).

Durante la segunda fase de tratamiento, la respuesta sintomática se mantuvo o aumentó aun más en la mayoría de los pacientes, independientemente del tratamiento. Los puntajes de la FSSG después del segundo mes de terapia fueron semejantes o inferiores respecto de los de la primera fase en 39 de los 44 pacientes tratados con mosaprida más lansoprazol y en 41 de los 50 asignados a placebo más lansoprazol (88.64% respecto de 82%;  $p = 0.401$ ). Los resultados persistieron aun después de considerar los pacientes que abandonaron el protocolo (39 de 40, 97.5% en el grupo asignado a la mosaprida en comparación con 41 de 47, 87.23% en los individuos del grupo placebo;  $p = 0.118$ ). En el subanálisis de los enfermos que persistieron sintomáticos después de la primera fase de terapia ( $n = 38$ ), un porcentaje similar respondió al tratamiento con mosaprida o placebo en combinación con lansoprazol (15 de 20, 75% respecto de 16 de 18, 88.89%;  $p = 0.410$  en la PIT y 15 de 16, 93.75% en comparación con 16 de 17, 94.12% en la PPP,  $p = 1.0$ ).



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

En un paso posterior, los autores evaluaron las modificaciones sintomáticas desde el inicio hasta la cuarta y la octava semanas en cinco grupos de pacientes, según los puntajes basales. Comprobaron que los enfermos con puntajes más altos antes del tratamiento estuvieron más sintomáticos después de 4 semanas ( $p < 0.0001$ ) y de 8 semanas de terapia ( $p = 0.001$ ) en comparación con los sujetos con puntajes iniciales más bajos. En las primeras 4 semanas, la mosaprida sólo fue superior al placebo en el subgrupo de pacientes que tuvieron más de 18 puntos en la FSSG ( $p = 0.039$ ).

Los resultados de la presente investigación indican que la mosaprida, en combinación con el lansoprazol, no es más eficaz que el placebo para aliviar los síntomas de reflujo en los pacientes con ER. Sin embargo, en los enfermos con manifestaciones iniciales más graves, la terapia combinada se asoció con un alivio sintomático más importante después de 4 semanas. Un valor superior a 18 puntos en la FSSG podría ser un parámetro útil para anticipar cuáles enfermos tienen más probabilidad de mejorar con el tratamiento combinado.

Por el momento, la información en relación con el beneficio del agregado de un agente procinético al tratamiento antiácido, en los pacientes con ERGE, no es concluyente. Sin duda, utilizados en forma aislada, los IBP son superiores a cualquier otra forma de terapia en términos del alivio sintomático y de la cicatrización de las erosiones de la mucosa. En cambio, las ventajas del tratamiento combinado todavía no se establecieron con precisión. En un trabajo anterior en 61 pacientes con ERGE, la combinación de pantoprazol más mosaprida fue superior al pantoprazol más placebo en el alivio de los síntomas de reflujo en los sujetos con ER pero no en los pacientes con esofagitis no erosiva.

La observación de que los enfermos con más síntomas antes de comenzar el tratamiento persisten con puntajes sintomáticos mayores también coincide con la de otros grupos que sugirieron que la ERGE inicial más grave predice una menor respuesta a los IBP. En la presente investigación a doble ciego y controlada con placebo, la combinación de mosaprida y lansoprazol fue más eficaz que el placebo más lansoprazol en la reducción de los síntomas, con una diferencia significativa de 5.34 puntos. No obstante, señalan los expertos, se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas.

La mosaprida es un agonista selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>4</sub>) que podría aliviar los síntomas de reflujo por sus efectos sobre la motilidad del esófago. En una investigación anterior, la mosaprida fue más eficaz que el placebo para reducir los episodios de reflujo y el tiempo total de exposición ácida en pacientes con ERGE. Otro grupo sugirió que la mosaprida sería útil para mejorar la depuración ácida del esófago. En diversos trabajos realizados antes de la introducción de los IBP, la cisaprida (otro agonista de los receptores 5-HT<sub>4</sub>) en combinación con la ranitidina fue más eficaz que la ranitidina aislada en el mantenimiento de la remisión sintomática. Debido a que la cisaprida fue retirada del mercado por su toxicidad cardiológica, la mosaprida se ha transformado en el fármaco de elección.

El diseño de la presente investigación, la inclusión de pacientes sintomáticos sólo con ER y la exclusión de los sujetos con enfermedad no erosiva son algunas de las ventajas más importantes. Los hallazgos en conjunto no avalan la utilización sistemática de la mosaprida en todos los enfermos con ER pero sugieren que la combinación de mosaprida más lansoprazol podría ser particularmente útil en el subgrupo de pacientes con síntomas más importantes, concluyen los expertos.

## 12 - Determinan las Ventajas y las Limitaciones de la Definición de Montreal y de los Criterios de Roma III en el Diagnóstico de los Enfermos con Síntomas Epigástricos

Ohara S, Kawano T, Kouzu T y colaboradores

Journal of Gastroenterology 46(5):612-619, May 2011

Los síntomas epigástricos, un motivo muy frecuente de consulta, ocasionan un deterioro significativo de la calidad de vida. La pirosis es la principal manifestación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); de hecho, en los enfermos con pirosis se asume la presencia de ERGE y se indica el tratamiento empírico correspondiente. Por el contrario, en los enfermos con dolor epigástrico y distensión abdominal, en ausencia de otras causas orgánicas, se suele establecer el diagnóstico de dispepsia funcional (DF). No obstante, en muchas ocasiones, la distinción entre ambos síndromes no es tan obvia. La situación se complica aún más porque muchos pacientes refieren manifestaciones clínicas compatibles con ambos trastornos.

En 2006, señalan los autores, se estableció la definición y clasificación de la ERGE de Montreal; paralelamente, los criterios de Roma para la DF fueron revisados (Roma III); en la actualización mencionada se presta especial atención a la sintomatología. Sin embargo, la aplicabilidad de ambas clasificaciones en el ámbito clínico todavía no se estableció. En el presente trabajo, los autores analizan las características, la frecuencia y la gravedad de los síntomas en pacientes con manifestaciones epigástricas con la finalidad de determinar la prevalencia de ERGE y de DF según las definiciones mencionadas. El estudio también tuvo por objetivo establecer el grado de superposición de ambas enfermedades y la validez de los criterios creados en occidente, en los pacientes de Japón.

La investigación se llevó a cabo en 2007 en 55 instituciones. Los enfermos que consultaron por síntomas epigástricos y que serían sometidos a endoscopia completaron un cuestionario que permitió conocer la naturaleza, la frecuencia y la gravedad de los síntomas epigástricos. Sobre la base de los hallazgos endoscópicos se determinó la prevalencia de erosiones mucosas. Los resultados del cuestionario se analizaron según las definiciones de Montreal y los criterios de Roma III para la ERGE y la DF, respectivamente. Se tuvieron en cuenta el sexo, la edad y el índice de masa corporal.

El cuestionario aplicado incluyó ocho manifestaciones epigástricas: pirosis, regurgitación, plenitud posprandial, saciedad precoz, dolor epigástrico, sensación de ardor, eructos y náuseas. Para cada uno de ellos se consideraron la duración (6 meses o más; 3 a 6 meses y 3 meses o menos), la gravedad y la localización (retroesternal [A] o epigástrica [B]). En el caso de la pirosis y de la regurgitación también se tuvo en cuenta la frecuencia (diaria, dos veces por semana, una vez por semana y menos de una vez por semana).

En la endoscopia se evaluó la gravedad de la esofagitis por reflujo, según la clasificación de Los Angeles y la presencia de esófago de Barrett, de adenocarcinoma de esófago y de otras enfermedades orgánicas. La mucosa de Barrett se definió según los criterios de la *Japanese Society of Esophageal Diseases*.

Los autores recuerdan que la definición de Montreal para la ERGE clasifica los síndromes esofágicos en "síndromes sintomáticos" y en "síndromes con lesión de la mucosa esofágica". Los "síndromes sintomáticos" incluyen el síndrome típico del reflujo y el síndrome de dolor torácico por reflujo; se caracterizan por pirosis (sensación de ardor retroesternal, área "A") y regurgitación leves al menos dos

veces por semana o moderadas a graves una vez por semana como mínimo. Los enfermos con síntomas en una localización no especificada se incluyeron en la definición extendida de la ERGE (ERGEex).

Los "síndromes con lesión esofágica" según la clasificación de Montreal incluyen la esofagitis por reflujo, las estrecheces del esófago, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago. Los autores señalan que debido a que la mucosa de Barrett  $\geq 3$  cm (tal como lo establece la definición de Montreal) es infrecuente en la población japonesa, los enfermos con mucosa de Barrett  $\geq 1$  cm también se incluyeron en la categoría de los síndromes con lesión esofágica.

Según los criterios de Roma III, los enfermos con DF pueden presentar el síndrome de distrés postprandial (SDPP) o el síndrome de dolor epigástrico (SDE), en ausencia de trastornos orgánicos. El SDPP es la plenitud posprandial o la sensación de saciedad temprana, varias veces por semana, mientras que el SDE es el dolor de localización epigástrica moderado a grave o la sensación de ardor al menos una vez por semana; ambos síntomas deben haber comenzado más de 6 meses antes y deben tener una duración de 3 meses como mínimo.

Después de excluir los individuos con trastornos orgánicos, los enfermos se clasificaron como SDPP o SDE, ambos en el área epigástrica ("B"). Los autores señalan que los enfermos de Japón habitualmente consultan en forma temprana; por lo tanto, los pacientes con manifestaciones compatibles con los criterios de Roma III se incluyeron en la categoría de DF extendida (DFex), inclusive cuando no se cumplieron los criterios relacionados con el comienzo de las manifestaciones clínicas y con la localización.

La cohorte de análisis abarcó 1.076 enfermos; los síntomas referidos por los pacientes, en orden de frecuencia, incluyeron el dolor epigástrico, la regurgitación, la pirosis, las náuseas y la plenitud posprandial. El número promedio de síntomas por paciente fue de 2.8. Se encontró una coincidencia elevada, del 30% al 70%, para todos los síntomas. Al evaluar la relación entre los síntomas típicos de la ERGE y de la DF —pirosis, plenitud posprandial dolor epigástrico— la frecuencia de concordancia entre la pirosis y la plenitud posprandial fue del 39.8% y entre la pirosis y el dolor epigástrico, del 45.3%. Igualmente, la coincidencia entre la plenitud posprandial o el dolor epigástrico y la pirosis fue del 48.6% y del 37.9%, respectivamente.

El 91.3% de los enfermos presentó hallazgos endoscópicos positivos; el 18.4% tuvo esofagitis por reflujo grado A a D según la clasificación de Los Ángeles. Se comprobó mucosa de Barrett en el 23.2% de los pacientes; el 4.5% presentó mucosa de Barrett  $\geq 1$  cm (criterio aplicado en la presente investigación). Ningún paciente presentó estrecheces por reflujo o adenocarcinoma esofágico. Por ende, 229 enfermos presentaron "síndromes con lesión esofágica". El 5.5% presentó úlcera gástrica, el 3.4% tuvo úlcera duodenal y el 43.3% tuvo gastritis atrófica. El 30.3% ( $n = 326$ ) se excluyó del análisis por enfermedades orgánicas.

Cuando la ERGE se definió con los criterios estrictos de Montreal de los síndromes sintomáticos, la prevalencia fue del 15.6% (168 de 1 076); al combinar estos pacientes con los 229 sujetos del subgrupo con "síndromes de lesión esofágica", el 32.4% de los pacientes tuvo ERGE ( $n = 349$ ; los duplicados se consideraron una única vez). Cuando se consideró la definición de ERGEex (sin una localización específica) el porcentaje de sujetos con síndromes sintomáticos fue del 28.4% ( $n = 306$ ); en combinación con los 229 individuos con "síndromes de lesión esofágica", el 42.9% ( $n = 462$ ) presentó ERGEex.

El 71.4% de los pacientes (120 de 168) con síndromes sintomáticos de ERGE y el 76.1% (233 de 306) de los

enfermos con ERGEex tuvieron enfermedad por reflujo no erosiva (ausencia de esofagitis y de mucosa de Barrett en la endoscopia).

En total, 111 pacientes de los 1 076 (10.3%) tuvieron DF según las pautas de Roma III; el 8.3% ( $n = 89$ ) reunió criterios del SDPP en términos del inicio de los síntomas y de la localización "B" mientras que el 3.2% ( $n = 34$ ) tuvo SDE en función del dolor epigástrico moderado o importante, la sensación de ardor, el inicio de las manifestaciones o la localización "B". Por el contrario, el 37.7% de los enfermos ( $n = 406$ ) reunió los criterios de la definición de DFex (la cual no considera el inicio de los síntomas o la localización).

Sólo se comprobó superposición entre la ERGE según la definición de Montreal, el SDPP y el SDE (según los criterios de Roma III) en 10 enfermos. La superposición entre la ERGE y la DF fue inferior al 10% en cada grupo cuando se aplicaron los criterios estrictos de definición, un fenómeno que indica que las clasificaciones son muy específicas para cada enfermedad.

En cambio, en 127 pacientes se comprobó superposición entre la ERGEex y la DFex (definiciones que no consideran la localización ni la duración de las manifestaciones clínicas). Así, cuando sólo se consideran la frecuencia y la gravedad de los síntomas, la superposición entre la ERGE y la DF según los criterios de Montreal y de Roma III fue del 30% al 40%.

En el presente estudio se analizó la prevalencia de ERGE y de DF según las definiciones de Montreal y los criterios de Roma III, respectivamente, en una cohorte de pacientes con síntomas epigástricos y con evaluación endoscópica. Al aplicar la definición de ERGE de Montreal de síndromes sintomáticos, el 32.4% de los pacientes tuvo ERGE; cuando se consideró la definición extendida (sin una localización específica), la frecuencia de ERGE fue del 42.9%; por lo tanto, añaden los autores, la consideración de la localización de los síntomas influye en la prevalencia de la ERGE.

La frecuencia de DF, del SDPP y del SDE según los criterios de Roma III fue del 10.3%, del 8.3% y del 3.2%, respectivamente. La prevalencia de DF fue inferior a la que se registró en diversos trabajos previos; sin embargo, la comparación de los resultados de los estudios es difícil esencialmente por las diferencias en la naturaleza de los síntomas y en su duración antes de la consulta y porque la decisión de efectuar endoscopia difiere de un país a otro como consecuencia de las poblaciones y los sistemas de salud.

En el estudio se comprobó una elevada coincidencia para todos los síntomas; el número promedio de manifestaciones por enfermo fue de 2.8. También se encontró una elevada concordancia entre los síntomas típicos de ERGE y de DF.

Cuando se aplicaron estrictamente los criterios diagnósticos sólo se comprobó superposición entre los síndromes sintomáticos de ERGE y de DF en 10 enfermos de manera tal que la discriminación de ambas entidades es posible cuando se consideran criterios específicos, añaden los expertos. Por otro lado, sólo el 25% de todos los enfermos (269 de 1 076) tuvo síntomas compatibles con los de las definiciones; más aun, cuando se consideraron los hallazgos endoscópicos se efectuó el diagnóstico de ERGE, de DF o de enfermedad orgánica en sólo el 46.2% de los casos. En otras palabras, en alrededor de la mitad de los pacientes con síntomas epigástricos no pudo establecerse un diagnóstico preciso. Por este motivo, los autores propusieron definiciones más amplias para la eliminación de la localización y de la duración de los síntomas de los criterios de ERGE y de DF. De hecho, para los enfermos suele ser difícil distinguir entre el dolor retroesternal y el epigástrico y es muy común que los pacientes con pirosis perciban el síntoma de forma diferente. El fenómeno se

complica todavía más ya que la mayoría de los enfermos refiere múltiples manifestaciones.

Al dejar de considerar la localización y la duración sintomática, la prevalencia de ERGE aumentó de un 32.4% a un 42.9% mientras que la frecuencia de DF, sin considerar la localización o la duración de los síntomas, se incrementó de un 10.3% a un 37.7%. El 54.3% de los enfermos (n = 585) presentó síntomas compatibles con ERGEex o con DFex; cuando se agregaron los hallazgos endoscópicos, el diagnóstico de ERGE, de DF o de enfermedad orgánica pudo establecerse en el 75.5% de los casos. En opinión de los autores, en los criterios diagnósticos se debería reconsiderar la utilidad de la localización y de la duración de los síntomas. La ERGE y la DF se superpusieron en el 21.7% de los enfermos (127 de 585) cuando se aplican criterios menos estrictos; por lo tanto, la especificidad se redujo. Por ende, la selección de la clasificación debería contemplar cada situación en particular, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124898](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/124898)

### 13 - Estudian las Características de la Enfermedad Celíaca en Niños y Adolescentes

Saadah O

*Annals of Saudi Medicine* 31(1):51-57, Ene 2011

La frecuencia de la enfermedad celíaca (EC), una enteropatía por hipersensibilidad al gluten, es del 0.5% al 1% en la población general de la mayoría de los países europeos. Sin embargo, con la introducción de pruebas serológicas más sensibles y específicas se ha comprobado que la EC también es muy común en los países en vías de desarrollo en los cuales el trigo es el elemento principal de la dieta. Al menos dos trabajos refirieron una frecuencia elevada de EC en Egipto y en Túnez. Sin embargo, añade el autor, por ahora no se dispone de información epidemiológica nacional sobre la prevalencia de la enfermedad en los niños de Arabia Saudita. Un trabajo previo refirió una prevalencia del 7.6% entre 145 enfermos con manifestaciones clínicas compatibles con EC y del 2.5% entre 18 pacientes con trastornos autoinmunitarios. Ninguno de los controles normales ni de los sujetos con enfermedades inflamatorias intestinales presentó anticuerpos específicos de la EC.

La dieta libre de gluten representa un problema de salud pública importante en ciertos países ya que en ellos no se comercializan productos libres de gluten. La EC puede presentarse con síntomas clásicos de malabsorción tales como diarrea crónica, distensión abdominal y trastornos en el crecimiento. En los sujetos asintomáticos, puede detectarse mediante el rastreo serológico. En el presente estudio retrospectivo se describen las características clínicas, antropométricas y bioquímicas en un grupo de niños con EC. El autor también analiza las dificultades terapéuticas, especialmente en relación con la dieta libre de gluten.

En forma retrospectiva se identificaron todos los niños en quienes se efectuó el diagnóstico de EC en el *King Abdulaziz University Hospital*, de Jeddah, Arabia Saudita, entre 2002 y 2007. Los pacientes con síntomas sugestivos de EC y con serología positiva fueron sometidos a endoscopia digestiva superior para la obtención de biopsias del intestino delgado (duodeno distal). El diagnóstico de EC

se confirmó en presencia de los hallazgos histológicos específicos, de las pruebas serológicas y de la respuesta a la dieta libre de gluten, indicada en todos los enfermos en el momento del diagnóstico. Los niños fueron controlados cada 4 meses con mediciones del peso, de la talla, de la circunferencia del brazo y del espesor del pliegue cutáneo en el tríceps. Mediante programas computarizados se calcularon los puntajes z del peso y de la talla para la edad. Los enfermos completaron cuestionarios nutricionales específicos para conocer el cumplimiento de la dieta libre de gluten; 6 y 12 meses después del inicio de la dieta se volvieron a determinar los anticuerpos antitransglutaminasa tisular y antigliadina. La reducción del título de anticuerpos en más de un 50% o su desaparición se consideraron indicadores de la adhesión a la dieta. El análisis estadístico se efectuó con pruebas ANOVA.

Se identificaron 80 niños con EC; la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 9.6 años. El 55% fue de sexo femenino. En 41 pacientes, la EC se detectó durante el rastreo serológico por pertenecer a poblaciones con riesgo elevado mientras que 39 niños presentaron las manifestaciones clínicas características de la enfermedad: diarrea crónica (82% de los casos); anorexia (82%); distensión abdominal (77% de los pacientes), poco aumento del peso (77%) y dolor abdominal (31% de los casos). En un enfermo de 8 años, el diagnóstico se realizó en el contexto de una crisis celíaca con diarrea grave, deshidratación y acidosis metabólica, con hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y disminución de la concentración de las proteínas.

El diagnóstico se realizó mediante el rastreo serológico en 23 pacientes con diabetes tipo 1 (9 años en promedio en el momento del diagnóstico; 48% de sexo femenino) y en 14 pacientes por baja estatura (11.2 años en el momento del diagnóstico; 64% de sexo femenino). Sólo dos de ellos referían dolor abdominal ocasional. En 4 niños, la EC se rastreó por el antecedente de familiares afectados.

En la serie, la EC se asoció con otras anomalías, inclusive con enfermedades autoinmunes. Dos enfermos tuvieron trastornos convulsivos; un varón de 16 años presentaba episodios convulsivos desde un año antes del diagnóstico de la EC sin respuesta al tratamiento con valproato. La otra paciente, de 18 años, tenía antecedentes de convulsiones desde 5 años antes, con mejoría parcial en asociación con el uso de topiramato. En ambos casos, el trastorno convulsivo pudo controlarse después del diagnóstico de la EC y de la dieta libre de gluten.

El 35% de los pacientes tenía un peso corporal por debajo del tercer percentil en el momento del diagnóstico con un puntaje z promedio para la edad de -3. El 38% de los enfermos presentó una talla por debajo del tercer percentil y un puntaje z promedio para la edad de -2.9. El 23% de los niños tuvo un puntaje z del IMC inferior a -2, con un promedio de -2.35. Todos los parámetros antropométricos mejoraron significativamente a los 12 meses de la introducción de la dieta libre de gluten ( $p < 0.001$ ). El estado nutricional, valorado por la circunferencia del brazo y por el pliegue subcutáneo, también mejoró con el tratamiento en la totalidad de la cohorte ( $p < 0.001$ ). Se registraron diferencias significativas en el puntaje z del peso para la edad, en el IMC y en el pliegue cutáneo entre los pacientes que cumplieron la dieta y los enfermos sin adhesión ( $p < 0.001$ ). En cambio, no se registraron diferencias importantes entre los grupos en los restantes parámetros antropométricos.

Al inicio, 28 pacientes tenían hipoalbuminemia (por debajo de 35 g/l); 53 niños presentaban anemia y tres enfermos tenían niveles de calcio corregido por debajo de 2.2 mmol/l. La concentración de la hemoglobina y de la

albúmina mejoró en el transcurso de los 12 meses de la dieta libre de gluten ( $p < 0.001$ ); en cambio, los niveles del calcio, del fósforo y de la fosfatasa alcalina no se modificaron en forma significativa.

En el momento del diagnóstico se determinaron los niveles de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST) en 65 pacientes; el 17% de ellos tenía aumento de las transaminasas. El trastorno se corrigió después de la introducción de la dieta libre de gluten en 10 de los 11 enfermos. En el paciente restante se confirmó hepatitis autoinmune por lo que debió ser tratado con corticoides.

La mayoría de los 80 enfermos tenía más de un anticuerpo específico de EC; el 91% presentó antitransglutaminasa tisular, el 23% tuvo IgG anti gliadina y el 58% presentó IgA anti gliadina. La primera biopsia intestinal reveló enteropatía grave en todos los casos; con excepción de un enfermo, los restantes tuvieron atrofia subtotal o total de las vellosidades intestinales, en combinación con hiperplasia compensatoria de las criptas e infiltrado intraepitelial de linfocitos.

La adhesión a la dieta se valoró mediante un cuestionario especial y con la determinación de los anticuerpos antitransglutaminasa en los 73 enfermos que presentaron dichos anticuerpos, antes de la introducción de la dieta. En el 56% de los casos se comprobó una disminución del título de anticuerpos en el transcurso de los primeros 6 meses posteriores a la introducción de la dieta sin gluten. Las respuestas del cuestionario se correlacionaron fuertemente con los resultados serológicos ( $r = 0.8$ ;  $p = 0.001$ ).

La EC es una respuesta inmunológica anormal al gluten de la dieta en los individuos con predisposición genética. Si bien la diarrea crónica y la malabsorción eran los trastornos típicos de la EC en los niños antes de que se dispusiera de estudios serológicos específicos, en la actualidad, el espectro sintomático es mucho más amplio. También es habitual que la EC se detecte durante un rastreo rutinario, en pacientes con mayor riesgo (por presentar diabetes tipo 1, trastornos en la talla o antecedentes familiares). De hecho, más del 50% de los niños de la presente serie se identificó durante el rastreo sistemático por dichas situaciones y la mayoría no refería diarrea ni síntomas compatibles con malabsorción. Los pacientes asintomáticos, sin embargo, también tienen un riesgo más alto de complicaciones autoinmunes y de neoplasias del intestino delgado.

La diabetes tipo 1 es uno de los principales factores de riesgo de EC; ambas entidades comparten la misma predisposición genética; en el presente estudio, el 29% de los niños con EC tenía diabetes tipo 1. En estos casos, la dieta libre de gluten beneficia ambos trastornos ya que mejora el control de la glucemia y estimula el crecimiento.

El 7% de los enfermos presentó enfermedad tiroidea autoinmune; también se encontró hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico y vitiligo (1% en cada caso). Los trastornos de la talla pueden ser la única manifestación clínica en los pacientes con EC; pueden ser secundarios a la malabsorción o a la menor ingesta por anorexia. El 35% de los enfermos tenía peso por debajo del normal y el 38% tenía baja estatura. La dieta sin gluten se asoció con mejoría de los parámetros antropométricos, al inducir la cicatrización de la mucosa y mejorar la absorción intestinal.

La anemia y la hipoalbuminemia fueron más importantes en los enfermos con manifestaciones clásicas de EC; las deficiencias nutricionales, sin embargo, no serían la única causa de las anormalidades. La hepatitis criptogénica y autoinmune son las dos formas más comunes de hepatopatía en los pacientes con EC; la primera de ellas suele mejorar con la dieta sin gluten. Diez de los once enfermos con aumento de las transaminasas respondieron a

la dieta; en el niño restante se encontraron anticuerpos antinucleares y contra el músculo liso y se estableció el diagnóstico de hepatitis autoinmune. En ninguno de los pacientes se encontró infiltración hepática grasa en la evaluación por ultrasonido.

Casi todos los enfermos tuvieron atrofia grave de las vellosidades intestinales (grado IIIB y IIIC de la clasificación de Marsh); sólo un paciente presentaba compromiso más leve (Marsh IIIA); la gravedad de la enteropatía posiblemente haya estado relacionada con la exposición prolongada al gluten, antes del diagnóstico.

En la mayoría de los enfermos, la dieta estricta libre de gluten se asoció con la desaparición completa de las manifestaciones clínicas y con la recuperación histológica; el riesgo de complicaciones también se reduce considerablemente. La falta de adhesión, sin embargo, es un aspecto importante a tener en cuenta; la literatura occidental refirió índices de adhesión en los niños y adolescentes del 56% al 81%; en el presente trabajo, el 56% de los enfermos tuvo una reducción del título de anticuerpos en relación con el cumplimiento de la dieta libre de gluten. El índice de falta de adhesión, del 44%, es semejante al referido por otros grupos de Europa y de América del Norte. Sin embargo, en la presente serie la dificultad para la obtención de productos comerciales sin gluten representó un problema particular.

En conclusión, un porcentaje considerable de pacientes con EC no tiene los síntomas clásicos, a pesar de lo cual presenta daño grave de la mucosa, una situación que pone de manifiesto la demora en el diagnóstico. La adhesión a la dieta sin gluten es un obstáculo importante en ciertas comunidades; el fenómeno debe ser especialmente tenido en cuenta a la hora de asesorar a los enfermos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125236](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125236)



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

# Contacto Directo

## 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.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.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	Diagnóstico de la Infección...	• Dr. J. Yakoob. Department of Medicine, Aga Khan University Hospital, 74800, Karachi, Pakistán
1	Dosis Altas frente a Dosis Bajas...	• Dr. A. Andriulli. Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, IRCCS, Rotondo, Italia
2	Posible Interacción entre el Clopidogrel...	• Dr. J. M. Brophy. McGill University, Montreal, Québec, Canadá
3	Efectos Adversos de la Terapia a Largo...	• Dr. E. Sheen. Department of Medicine and Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University School of Medicine, CA 94305, Stanford, California, EE.UU.
4	Efecto Supresor del Acido del Rabeprazol...	• Dr. M. Hongo. Departments of Comprehensive Medicine and Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital, 980-8574, Sendai, Miyagi, Japón
5	Tenofovir Disopropil Fumarato (TDF)...	• Dr. E. Mondou. Gilead Sciences Inc, NC 27707, Durham, EE.UU.
6	Informe del Consenso del EGILS...	• Dr. A. Ruskoné-Fourmestreaux. Department of Gastroenterology, Hôpital St Antoine, 75012, París, Francia
7	La Utilidad de los Biomarcadore...	• Dr. J. D. Lewis. Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
8	Descontaminación Selectiva y Menor...	• Dr. A. M. de Smet. Department of Intensive Care, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, 1090 HM, Amsterdam, Países Bajos
9	Inhibidores de la Bomba de Protones...	• Dr. J. Molina-Infante. Unit of Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcantara, 10003, Cáceres, España
10	Evalúan la Confiabilidad de la Evaluación...	• Dr. E. S. Dellon. University of North Carolina, 27599-7080, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE.UU.
11	Determinan la Utilidad del Agregado...	• Dr. H. J. Lin. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwán
12	Determinan las Ventajas y las Limitaciones...	• Dr. S. Ohara. Department of Gastroenterology, Tohoku Rosai Hospital, 961-8563, Dainohara, Sendai, Japón
13	Estudian las Características...	• Dr. O. I. Saadah. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University Hospital, 21589, Jeddah, Arabia Saudí

# Autoevaluaciones de Lectura

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°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	En los pacientes con úlceras pépticas sangrantes con hemostasia endoscópica exitosa ¿cuál fue la eficacia del régimen con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas comparado con el régimen con dosis estándar en la recurrencia del sangrado?	A) Significativamente superior. B) Significativamente inferior. C) Superior en forma no significativa. D) Similar.
2	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la posible interacción farmacológica entre el clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones?	A) La relación es válida sólo para el omeprazol. B) La relación es válida sólo para el pantoprazol. C) La relación es válida sólo para el esomeprazol. D) Los estudios de buena calidad no avalan una asociación clínicamente relevante.
3	¿Qué subgrupo de pacientes puede tener un riesgo aumentado con la terapia a largo plazo con los inhibidores de la bomba de protones (IBP)?	A) Ancianos. B) Crónicamente enfermos. C) Desnutridos. D) Todos ellos.
4	¿Cuál es la terapia de primera línea de la enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE)?	A) Antagonistas de los receptores de histamina tipo 2. B) Los inhibidores de la bomba de protones. C) El sucralfato. D) Los antiácidos.
5	¿Cuál es el número estimado de muertes asociadas con la hepatitis B crónica que se producen cada año a nivel mundial?	A) 10 000. B) 100 000. C) 1 000 000. D) 10 000 000.
6	¿Cuál es la terapia de primera elección de los linfomas gástricos tipo MALT?	A) La gastrectomía subtotal. B) La quimioterapia sistémica. C) La radioterapia local fraccionada. D) La erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .
7	¿Cuál de los siguientes marcadores resulta de utilidad en el diagnóstico de los pacientes con presunción de enfermedad inflamatoria intestinal?	A) Calprotectina en materia fecal. B) Proteína C-reactiva en suero. C) Eritrosedimentación. D) Todas son correctas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Similar.	En los pacientes con úlceras sangrantes con hemostasia endoscópica exitosa, el régimen de IBP en dosis estándar fue igualmente eficaz que el régimen de dosis altas en la reducción del riesgo de recurrencia del sangrado.	D
2	Los estudios de buena calidad no avalan una asociación clínicamente relevante.	La revisión crítica de los estudios y la consideración de los diversos factores residuales de sesgo no avalan una asociación con relevancia clínica.	D
3	Todos ellos.	Los subgrupos de pacientes ancianos, desnutridos, inmunocomprometidos, crónicamente enfermos y con osteoporosis pueden tener un riesgo aumentado con la terapia a largo plazo con IBP.	D
4	Los inhibidores de la bomba de protones.	Los inhibidores de la bomba de protones constituyen la terapia de primera línea de la ERNE y la esofagitis erosiva.	B
5	1 000 000.	Alrededor de un millón de personas mueren cada año por complicaciones asociadas con la hepatitis B crónica. Entre el 15% y el 40% de los pacientes presentan cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular. La supervivencia estimada a 5 años para los casos de cirrosis descensada está entre el 14% y el 35%.	C
6	La erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	El tratamiento de primera elección de todos los pacientes con un linfoma gástrico tipo MALT es la erradicación de <i>H. pylori</i> en forma independiente del estadio de la enfermedad.	D
7	Calprotectina en materia fecal.	Tanto los niveles de calprotectina como los de lactoferrina en materia fecal pueden contribuir al diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, y también pueden desempeñar un papel en la evaluación de la respuesta terapéutica.	A