

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Microbiota y Cáncer Colorrectal: Problemas y Perspectivas
Cristiano Pagnini, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Enfermedad Celíaca: Nuevas Estrategias Terapéuticas
Rashtak S, Murray J
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
35(7):768-781, Abr 2012..... 8

2 - Estrategias Terapéuticas Alternativas al Uso Crónico de Inhibidores de la Bomba de Protones
Fass R
Clinical Gastroenterology and Hepatology
10(4):338-345, Dic 2011..... 10

3 - Retención de la Cápsula y Exámenes Incompletos con Cápsula Endoscópica: un Análisis de 2 300 Evaluaciones
Hoog C, Bark L, Sjoqvist U y colaboradores
Gastroenterology Research and Practice
Oct 2012..... 12

4 - Infección por Clostridium difficile: Puesta al Día de la Epidemiología, los Factores de Riesgo y las Opciones Farmacológicas
Lo Vecchio A, Zacur G
Current Opin in Gastroenterology
28(1):1-9, Ene 2012..... 14

5 - Asociación Inversa entre la Eosinofilia Esofágica y la Infección por Helicobacter pylori a partir de una Base de Datos de Anatomía Patológica
Dellon E, Peery A, Genta R y colaboradores
Gastroenterology
141(5):1586-1592, Nov 2011..... 16

6 - Evaluación de resultados a largo plazo del drenaje endoscópico vs. quirúrgico del conducto pancreático en pacientes con pancreatitis crónica
Cahen D, Gouma D, Bruno M
Gastroenterology
141(5):1690-1695, Nov 2011..... 18

7 - Índice de Masa Corporal y Riesgo de Obesidad en Pacientes con Enfermedad Celíaca Tratados con Dieta Libre de Gluten
Kabani T, Goldberg A, Leffler D
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
35(6):723-729, Mar 2012..... 19

Novedades seleccionadas

8 - Evalúan cómo Influye la Terapia de Reposición Hidroelectrolítica en el Pronóstico de la Pancreatitis Aguda
Madaria E, Soler-Sala G, Pérez-Mateo M y colaboradores
American Journal of Gastroenterology
106(10):1843-1850, Oct 2011..... 22

9 - Verifican la Utilidad de la Talidomida en Pacientes con Hemorragia Digestiva Refractaria Asociada con Malformaciones Vasculares
Ge Z, Chen H, Xiao S
Gastroenterology 141(5):1629-1637, Nov 2011..... 22

10 - Analizan la Duración de la Supresión Ácida Gástrica Asociada con el Tratamiento con un Nuevo Preparado de Rabeprazol de Liberación Prolongada
Morelli G, Chen H, Rossiter G, Lu Y
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
33(7):845-854, Abr 2011..... 25

11 - Determinan el Patrón de Utilización de los Protectores Gástricos en los Enfermos con Riesgo de Presentar Complicaciones Gastrointestinales
Bianco M, Rotondano G, Cipoletta L y colaboradores
Digestive and Liver Disease
42(5):359-364, May 2010..... 27

Contacto directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	4, 6, 11
Anatomía Patológica.....	A, 5
Atención Primaria.....	2, 5, 7, 10, 11
Bioquímica.....	4, 5, 9, 11
Cardiología.....	11
Cirugía.....	A, 3, 6, 8, 9
Cuidados Intensivos.....	8
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 4, 5
Educación Médica.....	4, 7, 11
Endocrinología y Metabolismo.....	7
Epidemiología.....	A, 4, 5, 7, 11
Farmacología.....	2, 4, 9-11
Geriatría.....	2, 5, 9, 11
Infectología.....	4, 5, 11
Inmunología.....	4, 5, 7
Medicina Familiar.....	2, 3, 5, 10, 11
Medicina Farmacéutica.....	2, 4, 9-11
Medicina Interna.....	A, 1-11
Nutrición.....	7
Oncología.....	A
Ortopedia y Traumatología.....	11
Salud Mental.....	11
Salud Pública.....	4, 7, 11



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa [†], Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi [†], 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, Pedro Figueroa Casas [†], Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco [†], J. G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky [†], Jorge A. Pilheu [†], 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 Zufardi

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 Balagué Vintó
Pi i 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 conceptos vertidos en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Trabajos Distinguidos/Trabalhos 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

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



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 Angel Valdivinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

Fuentes científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana
Acta Pediátrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Gastroenterology of Clinical
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.siicsalud.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 - Microbiota y Cáncer Colorrectal: Problemas y Perspectivas



Cristiano Pagnini

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Post-Doc Fellow University of Rome
"La Sapienza", Roma, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Abstract

The human intestine harbours a complex ecosystem constituted by more than 500 different bacterial species, with specific genetic and metabolic features, generally referred to as "microbiota". The quantitative and qualitative composition of gut flora, and the interaction with the intestinal mucosa, has been variably associated with physiologic and pathologic conditions. In this setting, the relations between microbiota and colon cancer remain controversial. The main topics of this field of research, including potential problems and future perspectives, will be analysed and discussed. According to recently published data, a hypothetical model, in which host-microflora balance represent an important factor for control of colonic mucosal disproliferative disorders, will be proposed. The study of the role of the microbiota in colon cancer development may represent a novel and intriguing approach to this frequent and challenging malignancy.

Resumen

El intestino humano alberga un ecosistema complejo constituido por más de 500 especies bacterianas distintas, con determinadas características genéticas y metabólicas, generalmente denominado "microbiota". La composición cuantitativa y cualitativa de la flora intestinal y su interacción con la mucosa intestinal se ha asociado en forma variable con condiciones fisiológicas y patológicas. En este contexto, las relaciones entre la microbiota y el cáncer de colon son controvertidas. Se analizarán y discutirán los principales temas en este campo de investigación, los posibles problemas y las perspectivas futuras. Se propone un modelo hipotético en el que el equilibrio de la microflora del hospedero representa un factor importante para el control de los trastornos proliferativos de la mucosa colónica, sobre la base de datos recientemente publicados. El estudio del papel de la microbiota en la aparición del cáncer de colon puede representar un enfoque novedoso y fascinante de esta neoplasia maligna frecuente y compleja.

Introducción

El estudio del ecosistema instalado en el intestino humano, generalmente denominado "microbiota", ha atraído mucho la atención en las últimas décadas. Los motivos de esto incluyen especialmente la aparición de nuevas técnicas independientes de cultivo para la evaluación bacteriana y la mejora de los conocimientos acerca de los mecanismos moleculares de las interacciones entre las bacterias y el hospedero. Según lo conocido hasta ahora, la flora comensal que habita el intestino humano está constituida por una amplia variedad de distintas especies bacterianas (más de 500) que colonizan todo el intestino en concentraciones variables, desde 10² UFC/ml en el estómago hasta 10¹² UFC/g en el colon proximal).¹ Esta gran cantidad de microorganismos debería considerarse como una especie de órgano en sí mismo, con una función crítica en la defensa contra los patógenos, el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario, la digestión y utilización de moléculas

no absorbibles, y el trofismo de la mucosa intestinal.² La alteración temporal o permanente de la microbiota y del equilibrio entre el hospedero y la microflora se asoció con distintas situaciones patológicas, como la colitis infecciosa, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedades atópicas, síndrome de intestino irritable, diabetes, obesidad.³

El cáncer colorrectal (CCR) representa la segunda causa de mortalidad relacionada con cáncer, y se le atribuyen alrededor de 650 000 muertes por año a nivel mundial en los países occidentales.⁴ La aparición de los tumores malignos en la mayoría de los casos se corresponde con la secuencia clásica de adenoma-carcinoma, en la cual una lesión displásica benigna (adenoma) acumula progresivamente mutaciones moleculares a lo largo de un período variable y se transforma en un cáncer.⁵ Así como otros tipos de cáncer, la malignidad parece ser el producto de múltiples factores concurrentes que pueden afectar la fase temprana (iniciación) o tardía (progresión) de la enfermedad neoplásica. Entre estos

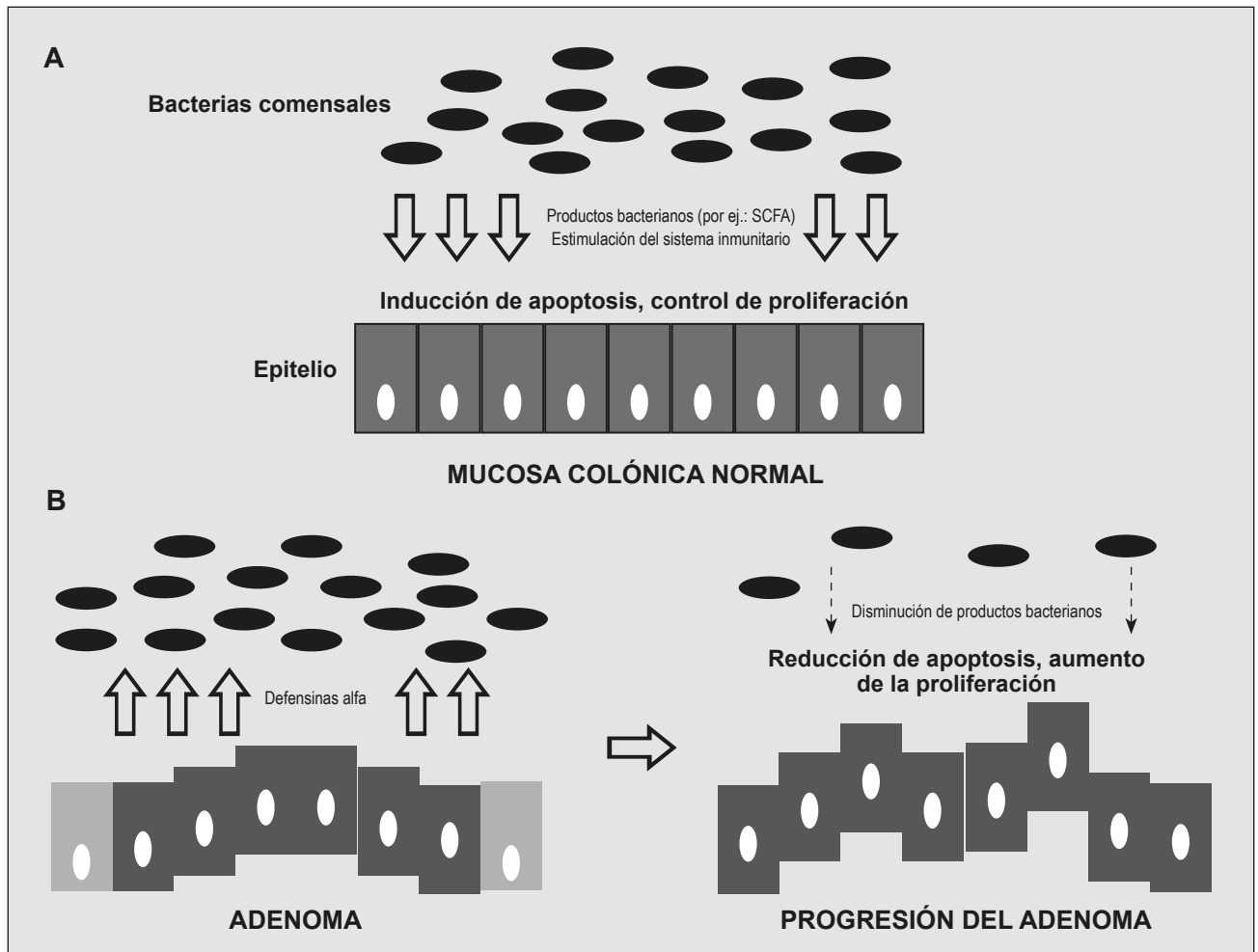


Figura 1. Modelo hipotético para la relación entre microflora y CCR. Representación de la interacción flora-mucosa en condiciones fisiológicas (A) y en presencia de adenoma (B). Para una explicación detallada, referirse al texto.

factores, el microambiente intestinal recientemente atrajo mucha atención, especialmente la flora intestinal.

La relación entre la microbiota y el CCR: un tema aún no resuelto

Desde hace tiempo existe la sospecha de una relación entre la microflora y el cáncer de colon, principalmente por la observación de una asociación entre la dieta y el riesgo de aparición de cáncer. Estudios epidemiológicos analizaron la posible diferencia cuantitativa de la microflora en una población con distinto riesgo de CCR.⁶ Debido a las dificultades técnicas para evaluar la flora intestinal, el campo de investigación de la relación flora-CCR sólo fue impulsado recientemente, con la introducción de las técnicas moleculares antes mencionadas. No obstante, aún faltan pruebas de una relación entre la flora comensal y el CCR, y los investigadores de esta área específica aún enfrentan problemas sin resolver. En primer lugar, la complejidad y la duración del proceso carcinogénico, en el que participan diversas vías y donde la fase premaligna puede preceder en décadas la aparición del CCR, dificultan notablemente la investigación *in vivo* y la realización de estudios clínicos. En segundo lugar, la heterogeneidad de la microbiota intestinal, que comprende cientos de especies bacterianas distintas con características genéticas y metabólicas particulares, impide establecer un

efecto global de la microflora sobre el proceso carcinogénico. Por estos motivos es que la mayoría de los datos disponibles provienen de experimentos *in vitro*, en los que los criterios de valoración son el efecto de bacterias específicas sobre factores potencialmente carcinogénicos (por ej.: la producción y eliminación de moléculas carcinogénicas intraluminales, el equilibrio entre la apoptosis y la proliferación, la estimulación del sistema inmunitario). En consecuencia, los datos son bastante conflictivos y difíciles de comparar o de utilizar en contextos clínicos.

A partir de indicios del papel procarcinogénico de la flora intestinal, provenientes de determinados modelos experimentales (por ej.: ratones carentes de IL-10, ratones APC), algunos estudios delinearon una posible relación entre bacterias específicas y la aparición de CCR.⁷ De acuerdo con esta línea de investigación, algunas bacterias entéricas podrían favorecer la aparición de enfermedades neoplásicas mediante un doble mecanismo. Primero, la estimulación de las vías relacionadas con el TLR deriva en una inflamación crónica de la mucosa que a su vez aumenta el riesgo de aparición de cáncer, de manera similar a lo observado en los cánceres asociados con la EII. Segundo, las bacterias pueden producir toxinas con un efecto procarcinogénico directo, o enzimas que podrían activar procarcinógenos intraluminales (por ej.: beta-glucuronidasa, beta-glucosidasa,

nitrorreductasa, azorreductasa). En este contexto, una microbiota fisiológicamente equilibrada limitaría la prevalencia de estas especies bacterianas “peligrosas” y así, disminuiría el riesgo de enfermedades displásicas, mediante efectos “negativos” sobre las bacterias procarcinogénicas.

Desde otra perspectiva, informes publicados recientemente destacan cada vez más la importancia del papel “positivo” de la microflora en el control de procesos epiteliales intrínsecos, como la regulación de la proliferación y apoptosis y la diferenciación celular.⁸ En línea con estos hallazgos, nuestro grupo demostró en un modelo con roedores que las bacterias comensales y probióticas inducen genes proapoptóticos y estimulan la apoptosis mucosa. De hecho, los ratones con una depleción sustancial de bacterias comensales provocada mediante un tratamiento antibiótico cuádruple mostraron una disminución de células apoptóticas mucosas en el examen histológico específico (por ej.: el estudio TUNEL), y las especies mucosas del colon de los ratones incubadas con extractos de materia fecal y bacterias probióticas mostraron un aumento en la expresión de los genes proapoptóticos (por ej.: caspasa 3 y 9), en relación con las incubadas sin productos bacterianos.⁹ El efecto proapoptótico de la flora comensal podría relacionarse con moléculas producidas directamente por las bacterias, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC),¹⁰ o estar mediado por la estimulación específica del sistema inmunitario (actividad citotóxica, estimulación del factor de necrosis tumoral).^{11,12} Así, resulta que la microflora intestinal participaría en forma relevante de la “vigilancia oncológica” ejercida por el organismo en contra de la aparición de malignidad en el colon, con un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis mucosa y la prevención de la proliferación de células displásicas.

En consecuencia, una alteración local del equilibrio entre la mucosa y la microflora intestinal podría ser un factor para la proliferación de células displásicas, por la pérdida del efecto protector de las bacterias sobre la proliferación celular. La mucosa intestinal podría influir fisiológicamente sobre la microbiota local mediante la producción de moléculas antibacterianas, como mucinas y defensinas. Resulta interesante la observación de que parece existir una producción aumentada de defensinas en pacientes con CCR,¹³ y se propuso la mayor detección de estas moléculas en la corriente sanguínea como un posible biomarcador de malignidad en el colon.^{14,15} Recientemente, demostramos un incremento en la expresión y producción de defensinas alfa en la mucosa colónica con pólipos adenomatosos, en comparación con la mucosa normal, lo que se asoció con una actividad antibacteriana aumentada y una reducción de la adhesión mucosa de la flora bacteriana.¹⁶ Al considerar el efecto regulador de la flora comensal sobre la proliferación mucosa, una alteración del equilibrio fisiológico entre las bacterias y el hospedero sería especialmente relevante en las etapas tempranas de la aparición de una neoplasia maligna, representada por la fase premaligna de la enfermedad. De hecho, la pérdida de la regulación local puede provocar una proliferación de la lesión displásica y, en consecuencia, una mayor probabilidad de transformación maligna.

Microflora y CCR: la propuesta de un modelo hipotético

Como se debatió más arriba, las pruebas de que la microflora influye sobre la aparición de enfermedades proliferativas colónicas aún son escasas. De acuerdo con

datos recientes y estudios personales, podría proponerse un modelo hipotético de la relación entre la microbiota y el hospedero y la aparición del CCR, como se ilustra en la Figura 1. En línea con este modelo, en condiciones fisiológicas, el equilibrio fisiológico entre microflora y hospedero contribuye a mantener la homeostasis mucosa y evita la proliferación alterada (Figura 1A). Las bacterias comensales producen moléculas con un efecto regulador negativo sobre la proliferación de las células epiteliales (por ej.: SCFA), y ejercen una estimulación sobre el sistema inmunitario innato (producción de factor de necrosis tumoral, actividad citotóxica), que a su vez regula la proliferación mucosa, promueve la apoptosis celular y remueve las células displásicas. Sobre la base de esta importante función fisiológica de mantener la salud de la mucosa y evitar las enfermedades proliferativas, la microbiota podría considerarse parte de la “vigilancia oncológica” ejercida por el organismo para evitar la aparición de enfermedades potencialmente malignas en el colon. La mucosa intestinal contribuye al mantenimiento del equilibrio mediante la producción de moléculas antibacterianas (como defensinas y mucinas) que modulan la concentración y composición de la flora local, para conservar el efecto beneficioso de ésta.

En el caso de la proliferación de células displásicas (pólipos adenomatosos), se exagera la producción de moléculas antibacterianas y la flora comensal se altera sustancialmente (Figura 1B). La concentración local de bacterias disminuye, y probablemente se producen cambios cuantitativos en las concentraciones de determinadas especies. En consecuencia, el efecto regulador sobre la proliferación mucosa y el estímulo proapoptótico ejercido en condiciones fisiológicas por la microbiota disminuye notablemente, con lo que las células displásicas encontrarían pocos impedimentos para su proliferación. Por ende, los adenomas del colon podrían incrementar su tamaño y finalmente presentar transformación maligna.

Conclusiones y perspectivas futuras

El progreso de los conocimientos en el campo del estudio de la microbiota modificó profundamente nuestro concepto acerca de las bacterias comensales alojadas en nuestro intestino. De hecho, esas bacterias ya no son consideradas como simples espectadores, sino como actores importantes en el mantenimiento fisiológico de la salud. Las relaciones entre la microbiota y el CCR están lejos de comprenderse cabalmente, pero se están efectuando investigaciones exhaustivas en esta área, que favorecen la disponibilidad de datos promisorios. Las bacterias comensales parecen desempeñar un papel importante en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas de la mucosa intestinal y en la prevención de los trastornos proliferativos (“vigilancia oncológica”).

Hemos propuesto un posible modelo hipotético para la relación entre la flora intestinal y la mucosa del hospedero, en la salud y en presencia de enfermedades proliferativas. Nuevos estudios acerca de la posible relación entre la alteración de la microflora y la aparición del CCR mejorarían nuestros conocimientos y nos ofrecerían una nueva perspectiva para reconsiderar las estrategias clínicas para el diagnóstico temprano y el tratamiento de los pacientes. Por ejemplo, la identificación de “blancos” bacterianos especialmente importantes para la homeostasis mucosa,

o la caracterización de rasgos específicos de la mucosa intestinal del hospedero (por ej.: producción exacerbada de defensinas) asociados con trastornos proliferativos, permitiría la selección de pacientes con mayor riesgo de CCR. Es más, una evaluación extensa de los cambios cuantitativos en la microflora local de los adenomas puede aportar bases para un aporte suplementario bacteriano terapéutico específico dirigido a restaurar la composición fisiológica de la flora

intestinal alterada, e idealmente interferir en la progresión de la enfermedad.

Hasta el momento, es deseable que el impulso recibido por la investigación de la microbiota observado en las últimas décadas comprenda definitivamente el campo de las interacciones entre la flora y el CCR, para lograr un aumento exponencial de evidencia y que los descubrimientos puedan ser aplicados en la práctica habitual.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siicsalud.com

Bibliografía

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361:512-9, 2003.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 136:65-80, 2009.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90:859-904, 2010.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 56:106-30, 2006.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-67, 1990.
- Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 61:3202-7, 1995.
- Arthur JC, Jobin C. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis* 17:396-409, 2011.
- Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett* 309:119-27, 2011.
- Pagnini C, Corleto VD, Hoang SB, Saeed R, Cominelli F, Delle Fave G. Commensal bacteria and "oncologic surveillance": suggestions from an experimental model. *J Clin Gastroenterol* 42(Suppl 3):S193-6, 2008.
- Comalada M, Bailon E, de Haro O, Lara-Villoslada F, Xaus J, Zarzuelo A, Galvez J. The effects of short-chain fatty acids on colon epithelial proliferation and survival depend on the cellular phenotype. *J Cancer Res Clin Oncol* 132:487-97, 2006.
- Roller M, Pietro Femia A, Caderni G, Rechkemmer G, Watzl B. Intestinal immunity of rats with colon cancer is modulated by oligofructose-enriched inulin combined with *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis*. *Br J Nutr* 92:931-8, 2004.
- Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:454-9, 2010.
- Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halbhuber KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 129:66-73, 2005.
- Albrethsen J, Bogebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer* 5:8, 2005.
- Nam MJ, Kee MK, Kuick R, Hanash SM. Identification of defensin alpha6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J Biol Chem* 280:8260-5, 2005.
- Pagnini C, Corleto VD, Mangoni ML, Pillozzi E, Torre MS, Marchese R, Carnuccio A, Giulio ED, Delle Fave G. Alteration of local microflora and alpha-defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa. *J Clin Gastroenterol* 45:602-10, 2011.

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

Reseñas seleccionadas

1 - Enfermedad Celíaca: Nuevas Estrategias Terapéuticas

Rashtak S, Murray J

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Review Article: Coeliac Disease, New Approaches to Therapy]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 35(7):768-781, Abr 2012

Actualmente, la dieta libre de gluten sigue siendo la única opción terapéutica para los pacientes con enfermedad celíaca. Sin embargo, nuevas estrategias terapéuticas están siendo investigadas, algunas de ellas con resultados alentadores.

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones que se desencadenan en personas genéticamente predispuestas al ingerir cereales que contienen gluten (trigo, cebada y centeno). Típicamente, la enfermedad cursa con fatiga, pérdida de peso, diarrea, anemia, osteoporosis y depresión. A nivel intestinal, se presenta con linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades. Por lo general, la sintomatología mejora al retirar el gluten de la dieta.

Actualmente, la prevalencia de EC es de aproximadamente el 1% en los países occidentales. La enfermedad con frecuencia se ve asociada con manifestaciones extraintestinales, tales como las típicas lesiones cutáneas conocidas como dermatitis herpetiforme, o trastornos neurológicos que cursan con ataxia y neuropatía. Además, los pacientes no tratados sufren complicaciones graves, como osteoporosis, esprúe refractario y linfoma maligno.

Sin embargo, debido al amplio espectro de su sintomatología, el diagnóstico puede no ser tan obvio, por lo que es importante tener presente la enfermedad para poder diagnosticarla y, ante la mínima sospecha, realizar las pruebas correspondientes. El diagnóstico se lleva a cabo mediante serología y biopsia duodenal. Los anticuerpos contra la transglutaminasa tisular y antiendomiso han demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la identificación de la EC. De todos modos, el estudio histológico sigue siendo el método de elección para confirmar el diagnóstico.

La única terapia disponible hasta el momento consiste en mantener una dieta libre de gluten. No obstante, esta medida suele repercutir negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes, y no siempre es fácil mantenerla. Además, muchos alimentos que son considerados libres de gluten pueden estar contaminados con este elemento. Estas

cuestiones, sumadas a la ineficacia del tratamiento que se observa en algunos casos, han llevado a plantear la necesidad de buscar estrategias alternativas o complementarias a la terapia dietaria. El mejor entendimiento acerca de las vías patogénicas de la enfermedad ha llevado a formular múltiples estrategias terapéuticas, algunas de las cuales han llegado a servir de base para ensayos clínicos.

Tanto la respuesta inmunológica innata como la adaptativa intervienen en la patogénesis de la EC. En personas genéticamente susceptibles, que expresan el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DQ2 o DQ8, el consumo de gluten lleva a la activación de linfocitos T y B a nivel intestinal, lo que genera un proceso inflamatorio que lesiona gravemente la mucosa.

El presente artículo lleva a cabo una revisión de los recientes avances sobre las opciones terapéuticas para la EC. Con este objetivo, se realizó una amplia búsqueda en las principales bases de datos de información científica de todo artículo que hiciera referencia a esta temática.

Dieta libre de gluten y necesidad de nuevas terapias

La dieta libre de gluten, a pesar de ser una terapia segura y generalmente efectiva, tiene varias desventajas. Muchos pacientes no son capaces de llevar un cumplimiento estricto de la dieta, más allá de que muchos alimentos teóricamente libres de gluten se encuentran contaminados. Además, se trata de una dieta costosa, y en muchos países no siempre es fácilmente accesible. A esto hay que sumar el hecho de que, en ocasiones, este tratamiento no es completamente efectivo; a pesar de seguir una dieta estricta, algunos pacientes no logran mejoría a nivel histológico, lo que muchas veces puede asociarse con consecuencias negativas a largo plazo.

Por lo tanto, la investigación de nuevas estrategias terapéuticas está ampliamente justificada. Recientes avances científicos han llevado a un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares relacionados con la EC, y muchos de los eventos patogénicos identificados podrían ser el blanco de potenciales medicaciones.

Modificación de la dieta

La incorporación de productos libres de gluten en la elaboración de pan va en detrimento de su calidad, dado que éste carece de las propiedades mecánicas que le provee el gluten. Por lo tanto, una opción terapéutica deseable para los pacientes con EC podría ser el uso de variedades de trigo modificadas que carezcan de los péptidos inmunogénicos del gluten y que, idealmente, no generen una pérdida de calidad en la panificación.

Aparentemente, las secuencias de gliadina alfa serían las más inmunogénicas. Por lo tanto, se ha postulado que una variedad específica de trigo que contenga un bajo contenido de gliadina alfa y beta tendría una toxicidad reducida. En forma similar, una modificación genética que cause delección del *locus* de la gliadina alfa podría reducir el estímulo inflamatorio.



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

Este tipo de estrategias se encuentra aún en estadio preclínico. De todos modos, aunque su implementación podría llevar a la eliminación del gluten lesivo de los alimentos, lo que podría prevenir la EC en la comunidad, es muy poco probable que las variedades de trigo modificadas vayan alguna vez a reemplazar a las variedades comerciales, dado que éstas constituyen un producto firmemente arraigado en la industria cerealera.

Por último, se han formulado varias estrategias para destoxificar el gluten de la dieta, las cuales también se encuentran fundamentalmente en estadio preclínico. Estas incluyen la preparación de probióticos con lactobacilos, el clivaje enzimático de fragmentos de gliadina por acción de endopeptidasas derivadas de microorganismos, la degradación de péptidos tóxicos por acción de enzimas del cereal y el secuestro de epítopes específicos por polímeros especialmente diseñados para su inactivación.

Modulación de la permeabilidad

Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad celíaca activa tienen un defecto en la barrera del epitelio intestinal que conduce a un aumento en la permeabilidad, con el consiguiente pasaje de péptidos del gluten y otros antígenos lumenales. Estos cambios en la permeabilidad han sido postulados como un evento patogénico temprano en la evolución de la EC.

La zonulina es una proteína que ha sido identificada como reguladora de la permeabilidad epitelial y cuya expresión se encuentra aumentada en los pacientes con EC. Esta proteína altera la integridad de las uniones estrechas del epitelio. Se ha elaborado un antagonista de la zonulina que se administra por vía oral y que recientemente ha completado un ensayo clínico de fase IIb con resultados alentadores, por lo que podría convertirse en una terapia complementaria a la actualmente disponible si se continúa avanzando con los ensayos clínicos.

Bloqueo de la presentación antigénica

En la patogénesis de la EC, los péptidos del gluten se unen a las moléculas del HLA localizadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Mediante un proceso de desamidación, el cual se lleva a cabo principalmente por acción de la transglutaminasa 2 tisular intrínseca, la conversión de residuos de glutamina a glutamato da como resultado un aumento en la afinidad de las moléculas del HLA por dichos péptidos, lo cual lleva a una presentación antigénica más efectiva, con la consiguiente respuesta exacerbada de los linfocitos T.

Por lo tanto, la inhibición selectiva de la transglutaminasa 2 podría constituir un abordaje terapéutico adecuado para la EC. Hasta el momento, varios tipos de inhibidores competitivos, reversibles e irreversibles, de la transglutaminasa 2 han sido sugeridos como componentes potenciales del tratamiento de la EC y otras enfermedades. No obstante, a pesar de sus potenciales beneficios, el riesgo de interactuar con procesos biológicos vitales ha limitado en gran medida la realización de ensayos clínicos.

Por otra parte, se sabe que la EC se presenta casi exclusivamente en personas que expresan moléculas de HLA DQ2 y DQ8. Estas moléculas son necesarias para la presentación antigénica de los péptidos de la gliadina. Por lo tanto, el bloqueo del sitio de unión de estas moléculas mediante antagonistas de gliadina podría interrumpir el proceso de presentación antigénica y brindar así un nuevo enfoque para el tratamiento de la EC. Si bien se han comenzado a elaborar algunos antagonistas con alta afinidad por el HLA DQ2, aún no se han obtenido datos concluyentes.

Modulación de la inflamación

A pesar de los efectos adversos, el tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores debería ser considerado en aquellos casos de EC refractaria a la terapia dietaria y con inflamación persistente. En este sentido, la adición de budesonide a la dieta libre de gluten mejoró significativamente los síntomas en una cohorte de pacientes con EC refractaria al tratamiento.

Por otra parte, la secreción de interferón gamma estimulada por los linfocitos T activados desencadena una cascada de respuestas proinflamatorias que lleva a la lesión de la mucosa intestinal observada en la EC. Por lo tanto, el bloqueo de esta citoquina podría ser útil para reducir la inflamación y sus consecuencias. Se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase II sobre anticuerpos monoclonales anti-interferón gamma para la enfermedad de Crohn. De igual modo, el uso de anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (infliximab) ha resultado beneficioso en pacientes con EC refractaria al tratamiento.

Los péptidos inmunomoduladores son otra opción terapéutica atractiva para antagonizar el proceso inflamatorio que se produce en la EC. El uso de ligandos peptídicos modificados, que son una versión modificada de los epítopes inmunoestimuladores del gluten, podría contribuir al bloqueo de la respuesta inflamatoria. No obstante, la implementación de esta estrategia aún presenta muchas cuestiones por resolver.

Por su parte, la interleuquina 15 parece desempeñar un papel esencial en algunos mecanismos patogénicos de la EC, ya que estimularía la proliferación de linfocitos T citotóxicos que inducen la apoptosis del epitelio y favorecen la enfermedad refractaria. Anticuerpos monoclonales anti-interleuquina 15 han sido evaluados en ensayos clínicos de pacientes con otras enfermedades autoinmunes, pero aún no han sido investigados para la EC. Teóricamente, el uso de estos anticuerpos podría resultar útil tanto para la enfermedad refractaria como para la que responde al tratamiento dietario.

Por último, la interleuquina 10 es considerada como citoquina inmunorreguladora del tejido intestinal. Aunque esta citoquina ha demostrado ser capaz de suprimir la activación de las células T inducida por la gliadina en un estudio ex vivo de biopsia intestinal, un ensayo piloto sobre pacientes con EC refractaria no logró demostrar ninguna eficacia terapéutica, dato que coincide con los resultados de ensayos clínicos de pacientes con enfermedad de Crohn.

Bloqueo del reclutamiento de linfocitos

La integrina alfa 4 beta 7, la MAdCAM-1 (molécula de adhesión celular a la adhesina de las mucosas 1), y los pares de ligandos y receptores de quimioquinas CCL25 y CCR9, y CXCL10 y CXCR3, son moléculas que intervienen en el reclutamiento y migración de los linfocitos a la mucosa intestinal. Estas moléculas han sido sugeridas como blanco de acción para el tratamiento de la EC y de otras enfermedades, y se encuentran actualmente bajo investigación.

Inducción de tolerancia e inmunomodulación

La observación de que algunos pacientes con EC no presentan una reactivación de la enfermedad al retomar el consumo de gluten ha llevado a pensar en la posibilidad de que se genere tolerancia al antígeno en ciertos casos. En general, la tolerancia de la mucosa a antígenos específicos puede producirse por exposición del sistema inmunológico a bajas dosis del antígeno o por la producción de citoquinas

antiinflamatorias. Se han llevado a cabo algunos estudios de inducción de tolerancia en modelos animales, pero los resultados aún no son concluyentes.

Por otra parte, la vacunación parece ser una alternativa terapéutica muy atractiva. Se elaboró una vacuna contra el gluten que recientemente ha completado ensayos clínicos de fase I. Aunque este método parece ser bien tolerado y seguro, podría asociarse con el riesgo de activación del sistema inmunitario y la consiguiente exacerbación de la enfermedad. De todos modos, se aguardan los resultados de ensayos clínicos de fase II para determinar su eficacia.

Conclusión

A pesar de que diversos agentes terapéuticos se hallan actualmente en investigación para el tratamiento de la EC, la dieta libre de gluten sigue siendo la única opción terapéutica. Es de destacar que dicha opción, más allá del aspecto social, carece de efectos adversos significativos. Por lo tanto, una terapia alternativa ideal para esta enfermedad, además de ser eficaz en la prevención tanto de los síntomas como del daño histológico, deberá tener un excelente perfil de seguridad y eficacia. Posiblemente, muchas de las estrategias terapéuticas que se encuentran actualmente en estudio podrán brindar resultados alentadores en el futuro.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130280

2 - Estrategias Terapéuticas Alternativas al Uso Crónico de Inhibidores de la Bomba de Protones

Fass R

Southern Arizona VA Health Care System, Tucson, EE.UU.

[Alternative Therapeutic Approaches to Chronic Proton Pump Inhibitor Treatment]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 10(4):338-345, Dic 2011

Tanto la sobreutilización como el temor por los efectos adversos con el tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones llevó al resurgimiento en el interés por las terapias alternativas que se analizaron en esta reseña.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) constituye el diagnóstico gastroenterológico ambulatorio más frecuente en los Estados Unidos, con un 20% de la población adulta con síntomas semanales y un 7% con síntomas diarios. En los países occidentales, su prevalencia se estima en 10% a 20%, y su incidencia anual en el 0.38% al 0.45%. La ERGE disminuye significativamente la calidad de vida relacionada con la salud y provoca un impacto sustancial en el sistema de salud. La base del tratamiento de la ERGE son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), con una resolución notoria de la inflamación de la mucosa esofágica en mayor medida que la disminución sintomática. El fracaso en la resolución sintomática lleva al uso de más de una dosis diaria del IBP. Además, al ser la ERGE crónica, con períodos de exacerbaciones y remisiones, es necesario el tratamiento a largo plazo con IBP. La mayoría de las personas que no logran una respuesta completa con los IBP, agregan a estos otras medicaciones antirreflujo, principalmente antiácidos.

En las últimas décadas se publicaron informes acerca de los efectos adversos de la terapia crónica con IBP, tales como

riesgo aumentado de fracturas de cadera, de muñeca y de columna vertebral; neumonía extrahospitalaria; colitis por *Clostridium difficile*; colitis microscópica; sobrecrecimiento bacteriano; deficiencias vitamínicas, minerales y electrolíticas; pólipos de las glándulas fúndicas estomacales y rebote de la secreción ácida. La duración y dosificación de los IBP son factores de riesgo importantes para la aparición de efectos adversos. Además, hay preocupación acerca del potencial de ciertos IBP como omeprazol y esomeprazol para inhibir el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel cuando se administran conjuntamente. Sin embargo, la mayoría de estos informes están basados en la población y hay pocos datos provenientes de estudios prospectivos, con un diseño apropiado. Por ende, no hay pruebas contundentes acerca de la causa y el efecto y la mayoría de las investigaciones encontraron un riesgo moderado.

Tanto la sobreutilización como el temor por los efectos adversos con el tratamiento crónico con IBP llevaron al resurgimiento en el interés por las terapias alternativas, las cuales se analizan a continuación.

Disminución de las expectativas

Los pacientes con pirosis son tratados frecuentemente en forma empírica, sin conocer la presentación fenotípica subyacente de la ERGE. Las personas con esofagitis erosiva (EE) tratadas con IBP una vez por día presentan tasas de curación que superan el 85%; pero a pesar de esta elevada tasa de respuesta en este grupo de ERGE, la resolución de los síntomas es un 15% a un 20% inferior que las tasas esperadas de curación.

La resolución completa de los síntomas es difícil de lograr en muchos pacientes tratados con IBP, aun en aquellos con EE. La enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE), que representa la mayoría de los casos de ERGE, se caracteriza por una exposición del esófago al ácido levemente anormal, que hace que la probabilidad de respuesta a los IBP administrados una vez por día sea inferior. En diversos estudios se demostró que el porcentaje de pacientes con ERNE que responden a una dosis estándar de IBP es aproximadamente un 20% a un 30% inferior a la de aquellos con EE. En una reseña sistemática, la tasa de respuesta sintomática a los IBP fue del 36.7% en los individuos con ERNE y del 55.5% en aquellos con EE. El beneficio terapéutico fue del 27.5% en el grupo de ERNE y del 48.9% en el de EE. Las personas con ERNE también demoran más tiempo (2 a 3 veces más) para la resolución de los síntomas sostenidos en comparación con aquellas con EE. En ensayos terapéuticos se encontró que entre el 40% y el 60% de los pacientes con ERNE tratados con IBP una vez por día alcanzaron la resolución sintomática completa durante la última semana de tratamiento, generalmente la semana 4.

Sobre la base de los datos mencionados, se infiere que la resolución completa de los síntomas con el tratamiento con IBP una vez por día es difícil de lograr en muchos pacientes con ERNE y aun en aquellos con EE. Por ello, tanto los pacientes como los médicos deberían reducir sus expectativas en cuanto a la obtención de una resolución completa de los síntomas relacionados con la ERGE. Debería aceptarse un cierto nivel de síntomas residuales, con impacto poco significativo de la calidad de vida en los pacientes con ERGE tratados con un IBP, en lugar de aumentar la dosis de IBP o agregar otros medicamentos antirreflujo. Además, es importante evaluar la adhesión terapéutica como primer paso frente a los pacientes con pirosis que no responden al tratamiento antirreflujo antes de implementar otra intervención. Aun con el tratamiento con IBP, la adhesión

terapéutica a largo plazo es una de las causas más frecuentes de fracaso con el tratamiento.

Modificaciones del estilo de vida

Con la aparición de los tratamientos antirreflujo potentes, las modificaciones del estilo de vida en la ERGE propugnadas desde hace décadas, se cuestionaron. Hay muy pocas pruebas en la bibliografía que avalen la mayoría de las modificaciones del estilo de vida propuestas para la ERGE. Además, muchas de ellas son difíciles de mantener a largo plazo y su imposición puede alterar la calidad de vida. Sin embargo, el papel de las modificaciones del estilo de vida en la ERGE debe reevaluarse dada la inquietud acerca de los potenciales efectos adversos a largo plazo de los IBP. En 2006 se publicó un enfoque basado en la evidencia acerca de la eficacia de las modificaciones del estilo de vida en la ERGE y se encontró que la elevación de la cabecera de la cama y la pérdida de peso son eficaces en la mejora de los síntomas. Con respecto a otras medidas, si bien pueden tener un valor en la prevención o disminución de los síntomas relacionados con la ERGE, se carece de investigaciones.

Antiácidos y formulaciones con alginatos

Los antiácidos están compuestos por diferentes combinaciones de agentes neutralizadores del ácido como hidróxido de aluminio y de magnesio, carbonato de calcio, citrato de sodio y bicarbonato de sodio. Se utilizan principalmente a demanda para la pirosis episódica, principalmente la posprandial. Permiten un rápido alivio de los síntomas, pero transitorio, y no contribuyen a la curación de la EE o la prevención de las complicaciones de la ERGE. Los efectos adversos están relacionados con la dosis. En términos generales, los antiácidos que contienen magnesio puede provocar diarrea y los que contienen aluminio, constipación.

Las formulaciones basadas en alginatos, que generalmente contienen bicarbonato de sodio o potasio, se utilizaron por décadas para el alivio sintomático de la pirosis.

Es poco probable que la utilización de antiácidos o formulaciones con alginatos pueda reemplazar la necesidad de tratamiento crónico con IBP en muchos pacientes con ERGE. No obstante, pueden ser útiles en pacientes con síntomas leves de ERGE en un régimen a demanda o como terapia aditiva en los casos de ERGE con fracaso al tratamiento crónico con IBP en una dosis diaria a fin de evitar el aumento de las dosis de IBP, aunque se requieren más investigaciones al respecto.

Sucralfato

El sucralfato es una sal de aluminio de un disacárido sulfatado que tiene una acción protectora de la mucosa al unirse al tejido inflamado y crear una barrera protectora. Se cree que bloquea la difusión del ácido gástrico y la pepsina en la mucosa esofágica y que inhibe la acción erosiva de la pepsina y, posiblemente, de la bilis. También, estimula la secreción de moco, bicarbonato y factores de crecimiento implicados en la curación de las úlceras. Se demostró que el sucralfato es igualmente eficaz que los antagonistas del receptor de histamina 2 (ARH2) y el ácido algínico más antiácidos en el control de los síntomas de la ERGE en pacientes con EE; aunque la curación de la inflamación esofágica está limitada a la EE de bajo grado. También, el sucralfato demostró ser superior al placebo en la mejoría sintomática de los pacientes con ERNE. Los efectos adversos del sucralfato son mínimos. Sin embargo, raramente se indica como tratamiento único para la ERGE, debido a su eficacia limitada en comparación con los IBP y la necesidad de dosificación frecuente (4 veces por día). Se utiliza en las embarazadas con ERGE debido a la ausencia de efectos

adversos tanto maternos como fetales. Resta dilucidar el papel del sucralfato en las personas con ERGE refractaria, principalmente como terapia adjunta a los IBP administrados una vez por día.

ARH2

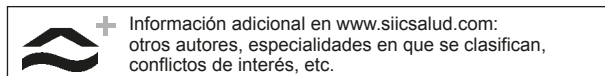
La incorporación al arsenal terapéutico de los IBP produjo una disminución pronunciada de la prescripción de los ARH2. Diversos estudios demostraron claramente la superioridad de los IBP sobre los ARH2 en la curación de la EE y en el control de los síntomas en la ERGE. No obstante, debido a la preocupación por los efectos adversos a largo plazo de los IBP, se está revalorando el papel de los ARH2 en ciertos grupos de pacientes. Si bien los ARH2 son eficaces en el control de la secreción ácida basal, lo son menos en la supresión de la secreción ácida posprandial. Los ARH2 pueden utilizarse en el control de los síntomas y la curación de la EE leve a moderada (hasta el 70% de los casos de EE), mientras que las formas graves requieren mayor supresión ácida, que es menos probable de lograr con estos fármacos. Pocos estudios determinaron la utilidad de los ARH2 en la ERNE; aunque varios de los realizados mostraron que entre el 40% y el 50% de los pacientes con ERNE presentaron alivio de los síntomas luego de 4 semanas de tratamiento con dos dosis diarias. El efecto rápido sobre los síntomas de ERGE de los ARH2 no es superado por los IBP por lo que serían útiles en el alivio de la pirosis posprandial por hasta 12 horas en la ERGE leve. También, los ARH2 son eficaces en la prevención de la pirosis posprandial si se administran 30 minutos antes de la comida. En diversas investigaciones se mencionó la aparición rápida de taquifilaxia con el uso crónico de los ARH2. Sin embargo, estos agentes parecen ser eficaces, aun por períodos prolongados, en un subgrupo de pacientes con ERNE, en aquellos con EE leve y en los que prefieren su uso a demanda para el alivio de la pirosis posprandial.

Reductores transitorios de la relajación del esfínter esofágico inferior

Se encuentran en investigación diversos reductores transitorios de la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) como los agonistas del receptor B del ácido aminobutírico (baclofeno), los agonistas del receptor cannabinoide y los agonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina-4 para ser utilizados como terapia aditiva en los pacientes con fracaso al tratamiento con IBP administrados una vez por día. No obstante, en su mayoría se encontraron efectos adversos o una eficacia clínica moderada en comparación con placebo. El más estudiado es el baclofeno, que mostró una tasa de reducción transitoria de la relajación del EEI del 40% al 60% y de los episodios de reflujo en hasta un 48%, con incremento en la presión basal del EEI y aceleración del vaciamiento gástrico. La principal limitación de este agente es su corta vida media y los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central. El baclofeno podría utilizarse como único agente en un subgrupo de pacientes con ERGE leve o como terapia aditiva en los casos de fracaso terapéutico con los IBP administrados una vez por día en lugar de duplicar la dosis de estos últimos.

Procinéticos

Los procinéticos podrían mejorar la ERGE al incrementar la presión basal del EEI, mejorar la peristalsis esofágica, acelerar



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

la depuración ácida esofágica y facilitar el vaciamiento gástrico; pero sus beneficios en el control de la pirosis y la curación de la EE son relativamente modestos, debido principalmente a su falta de efecto sobre la tasa o duración de la relajación transitoria del EEI. El uso de estos fármacos está limitado por los efectos adversos.

Tratamiento intermitente o a demanda con IBP

Otra estrategia terapéutica es la administración de los IBP en forma intermitente (en general por una a dos semanas) o a demanda, aunque no está aprobada en los EE.UU. La mayoría de los estudios evaluaron la utilidad de la terapia intermitente o a demanda de los IBP en la ERNE, aunque también podrían considerarse en la EE leve.

Tratamiento endoscópico

Los mecanismos de acción del tratamiento intraluminal mediante técnicas endoscópicas en la ERGE son: la disminución de la migración proximal del reflujo ácido, la reducción de la tasa de relajación transitoria del EEI, la obstrucción mecánica del reflujo, el incremento en la presión basal del EEI y la disminución de la sensibilidad esofágica. Sin embargo, la mayoría de estas técnicas endoscópicas fracasaron, principalmente por sus efectos adversos, la falta de eficacia a largo plazo, el tiempo insumido y la falta de reversibilidad. En general, dados los potenciales riesgos de las terapias endoscópicas en la ERGE, se requiere la selección minuciosa de los pacientes y la experiencia de los profesionales que las llevan a cabo.

Cirugía antirreflujo

La cirugía antirreflujo es una estrategia eficaz a largo plazo para la ERGE que es comparable con la terapia médica con IBP. Evita tanto el reflujo ácido como el no ácido. Sin embargo, el interés en la cirugía antirreflujo disminuyó en los últimos años debido a la preocupación por las complicaciones a corto y largo plazo, los riesgos de un alivio insuficiente de los síntomas, de reoperación (hasta un 15%) y de recurrencia de los síntomas asociados con la ERGE (en hasta un 62% de los casos después de 11 a 13 años de la cirugía).

Dispositivos para aumentar la competencia del EEI

Se elaboró un dispositivo magnético para aumentar la competencia del EEI que se inserta por vía laparoscópica. Es una técnica nueva e innovadora para el tratamiento de la ERGE pero se requieren más estudios a largo plazo para evaluar su seguridad. Podría ser una alternativa en los pacientes con ERGE que requieren tratamiento crónico con IBP.

Acupuntura y acupresión

Estas técnicas de medicina alternativa pueden utilizarse en lugar del tratamiento antirreflujo crónico o como terapia adicional. Los resultados de las primeras investigaciones son alentadores y sugieren una utilidad terapéutica potencial en la ERGE. La acupuntura demostró ser superior, de modo significativo, en el control de la regurgitación y la pirosis diurna y nocturna con respecto a la duplicación de las dosis de IBP en los pacientes con fracaso con el tratamiento con IBP administrados una vez por día.

Terapia psicológica

La presencia de comorbilidades psicológicas incrementa la probabilidad de presentar síntomas de ERGE, así como de fracasar al tratamiento con los IBP. Pueden considerarse las intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual, la técnica de relajación muscular y la

hipnosis, especialmente en los pacientes que no responden a la terapia antirreflujo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129786

3 - Retención de la Cápsula y Exámenes Incompletos con Cápsula Endoscópica: un Análisis de 2 300 Evaluaciones

Hoog C, Bark L, Sjoqvist U y colaboradores

Karolinska Institutet; Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suecia

[Capsule Retentions and Incomplete Capsule Endoscopy Examinations: An Analysis of 2300 Examinations]

Gastroenterology Research and Practice, Oct 2012

En una casuística retrospectiva, se comprobó que la cápsula endoscópica se correlaciona con un bajo índice de complicaciones, aunque se asocia con una pequeña probabilidad de síntomas obstructivos y la potencial necesidad de cirugía en caso de retención.

La cápsula endoscópica (CE) ha facilitado la visualización de la mucosa del intestino delgado y se emplea en pacientes con hemorragia digestiva de origen incierto (HDOI) y en la evaluación de sujetos con sospecha o certeza de enfermedad de Crohn. Con el objetivo de lograr una evaluación de alta calidad con maximización del rédito diagnóstico, se requiere la visualización de la totalidad del intestino delgado. No obstante, sólo en un 83.5% de los casos se logra esta meta, definida como la llegada de la CE al ciego durante el tiempo de filmación. Se ha evaluado la administración de procinéticos y de laxantes como recurso para mejorar la tasa de estudios completos, pero estas estrategias no resultaron eficaces.

En otro orden, la retención de la CE es una complicación que consiste en la presencia del dispositivo durante al menos dos semanas o en su retención indefinida en el intestino delgado hasta la intervención médica o quirúrgica. Se destaca la necesidad de diferenciar entre la retención de la cápsula, un examen incompleto y el enlentecimiento del tránsito intestinal, que consiste en la permanencia de la CE durante más de 2 horas en una misma porción del intestino. El riesgo de retención de la CE es del 1.4% al 2.5% para la población general, pero se ha informado de una tasa del 13% en sujetos con enfermedad de Crohn. Entre las causas más frecuentes de retención se citan, además de la enfermedad de Crohn, los tumores obstructivos y los procesos diafragmáticos secundarios al uso de antiinflamatorios no esteroides. En cambio, los individuos con HDOI se consideran de menor riesgo.

Sobre la base de estos datos, se presentan los resultados de un análisis de todos los pacientes estudiados mediante CE en Suecia, para definir los índices de retención y de estudios incompletos.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 2 300 exámenes del intestino delgado efectuados mediante CE en cuatro hospitales diferentes. El procedimiento se había indicado en casos de HDOI, sospecha o confirmación de enfermedad de Crohn, o presunción de una neoplasia, entre otros.

La preparación de los pacientes había comprendido una dieta líquida en el día previo a la evaluación, con posterior deglución de la CE. No se indicaron laxantes. En aquellos

individuos con alta probabilidad de escasa motilidad gástrica (pacientes con diabetes, consumidores de opiáceos, antecedentes de retención gástrica de CE), se controló la posición del dispositivo en tiempo real en la primera hora de la ingestión. En caso de visualización de la mucosa gástrica, se procedió al desplazamiento de la CE hacia el duodeno por medio de una gastroscopia. Asimismo, en los sujetos en los cuales no se logró visualizar el ciego y no se describió la eliminación de la CE, se efectuó una radiografía abdominal después de dos semanas. Se definió como retención la visualización de la CE en el intestino delgado dos semanas después del procedimiento o su identificación en una cirugía por obstrucción.

Con el fin de reconocer los factores de riesgo relacionados con la retención de la CE o con exámenes incompletos, se llevo a cabo un análisis multivariado mediante regresión logística. Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$ en dos dimensiones.

Resultados

De los 2 300 estudios realizados, se excluyeron del modelo final de análisis los seis sujetos en los que se confirmaron problemas técnicos y cinco individuos que no pudieron ingerir la CE. Las principales indicaciones para efectuar el examen en los dos primeros centros participantes ($n = 1\ 957$, equivalentes al 85% del total del grupo de estudio) fueron la identificación del origen de una hemorragia (53%), sospecha o presencia de enfermedad de Crohn (29% y 8%, en ese orden) y tumores (6%). La media de edad de los pacientes era de 51 años, con un predominio de mujeres (57%). El rédito diagnóstico fue del 55%.

De acuerdo con los autores, la tasa de estudios incompletos alcanzó el 20% ($n = 463$), como consecuencia de la imposibilidad de la CE para llegar al ciego durante el tiempo de grabación de 8 a 11 horas. La media de edad de este subgrupo fue de 53 años, con predominio de mujeres (53%). En esta cohorte, las indicaciones principales de CE incluyeron la HDOI (45%), enfermedad de Crohn sospechada o confirmada (41%) y tumores (10%). El diagnóstico de mayor prevalencia fue la enfermedad de Crohn, con un 22%, mientras que el 35% de los procedimientos se consideraron normales. El rédito diagnóstico se estimó en 51%. Se advirtió que el riesgo de un estudio incompleto resultó más elevado en los varones (*odds ratio* [OR] = 1.34; $p = 0.009$); asimismo, se incrementaba con la edad con un OR de 1.02 por año ($p < 0.001$). Se agrega que el OR para un examen incompleto fue significativamente más elevado en los individuos con enfermedad de Crohn (presunta o confirmada), tumores u otras indicaciones, en comparación con la HDOI.

Por otra parte, se comprobó retención de la CE en el 1.3% de los participantes. En este subgrupo ($n = 31$), la media de edad fue de 51 años, con un 47% de mujeres. Las principales indicaciones para la CE en esta cohorte fueron la enfermedad de Crohn presunta o confirmada (52%) y la HDOI (32%). En 27 casos se requirió la remoción quirúrgica de la CE; tres de esos individuos experimentaron complicaciones de la cirugía, incluidos dos fallecimientos atribuidos a insuficiencia multiorgánica y una muerte súbita ocurrida en forma diferida. En los restantes enfermos, se efectuó exéresis por enteroscopia ($n = 1$) o bien se mantuvo una conducta expectante ($n = 2$). En un único caso, se verificó eliminación espontánea después de 2.5 años en el marco de tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral por enfermedad de Crohn.

En otro orden, en esta cohorte se informó de la presencia de síntomas obstructivos en siete individuos dentro de las

cuatro semanas del procedimiento; en todos estos enfermos se demostró obstrucción intestinal durante la cirugía, pero en tres casos no fue posible identificar la CE.

En relación con los factores de riesgo para la retención de la cápsula, no se demostró una correlación con el sexo o la edad. Se verificó un mayor riesgo en aquellos sujetos con antecedentes de retención previa (OR = 9.39; $p < 0.001$) en comparación con los pacientes con HDOI.

Discusión

La CE es un método de primera elección para la evaluación del intestino delgado, como consecuencia de una alta sensibilidad y de su validación en grandes estudios. En el presente análisis retrospectivo con datos de pacientes reunidos durante un lapso de 6 años, se comprobó una baja tasa de retención, con predominio de los pacientes con enfermedad de Crohn o sospecha de tumores. El pronóstico global de los enfermos con retención de la CE en presencia de enfermedades benignas fue en general bueno.

La permanencia de la CE en el estómago como consecuencia de un lento tránsito digestivo fue del 14% de los casos de exámenes incompletos y se vinculó con menor éxito del procedimiento. Dado que se ha demostrado en estudios previos que los procinéticos no mejoran esta dificultad, se postula que el uso habitual de la visualización en tiempo real con posterior ubicación asistida de la CE en el duodeno podría mejorar la probabilidad de completar el examen.

Asimismo, el sexo masculino y la mayor edad se definieron como factores de riesgo para un estudio incompleto, si bien no constituyeron variables asociadas con la retención de la CE.

Se señala que el seguimiento de los individuos con retención de la CE se vinculó con una adecuada recuperación general en ausencia de afecciones malignas. Se requirió la realización de cirugía en siete sujetos con síntomas obstructivos y retención de la CE, pero en tres de estos individuos no fue posible reconocer el dispositivo durante el procedimiento. Se especula que, en estos enfermos, la CE pudo provocar síntomas durante su paso por un área de estenosis, con ulterior retorno a un segmento más proximal del intestino. Se postula que la CE contribuyó a la aparición de síntomas en al menos seis de estos siete pacientes, si bien en todos los casos se verificó un fenómeno obstructivo intestinal subyacente.

Se admite que el antecedente de una retención previa constituyó el principal factor de riesgo para un nuevo episodio en el presente análisis, en coincidencia con lo informado en estudios previos. La sospecha de un tumor también se consideró como un parámetro asociado con mayor riesgo de retención. Se hace énfasis en la evaluación previa de las ventajas y las desventajas del estudio mediante CE, con especial consideración de los pacientes de mayor riesgo.

Conclusiones

Mientras que la tasa de exámenes incompletos fue de 20% y constituyó un importante factor limitante del método, el índice de retención de las CE alcanzó el 1.3%. Las variables relacionadas con un mayor riesgo de estudios incompletos incluyeron el sexo masculino, la edad avanzada y la presencia o sospecha de enfermedad de Crohn. Asimismo, la sospecha de un tumor y la enfermedad de Crohn se asociaron con



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

mayor riesgo de retención de la CE. Por lo tanto, los autores concluyen que la CE se correlaciona con un bajo índice de complicaciones, pero se asocia con una pequeña probabilidad de síntomas obstructivos y la potencial necesidad de cirugía en caso de retención.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/126135

4 - Infección por *Clostridium difficile*: Puesta al Día de la Epidemiología, los Factores de Riesgo y las Opciones Farmacológicas

Lo Vecchio A, Zacur G

University of Naples, Nápoles, Italia; Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, EE.UU.

[*Clostridium difficile* Infection: An Update on Epidemiology, Risk Factors, and Therapeutic Options]

Current Opinion in Gastroenterology 28(1):1-9, Ene 2012

La incidencia y la gravedad de las infecciones por Clostridium difficile han aumentado considerablemente en los últimos 20 años, como consecuencia de la aparición de cepas hipervirulentas, del uso indiscriminado de antibióticos y del mayor número de personas susceptibles. El fenómeno pone de manifiesto la necesidad de disponer de nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas.

En el ámbito hospitalario, la infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea; asimismo, señalan los autores, el problema es cada vez más frecuente en el ámbito extrahospitalario. Los fármacos y los procesos que modifican la flora intestinal o la movilidad del intestino pueden ser causa de infección por *C. difficile* (ICD). Un estudio reciente reveló índices de colonización asintomática, en adultos sanos, del 3%. Las manifestaciones clínicas de la ICD son sumamente diversas; algunos enfermos sólo presentan diarrea leve y autolimitada, mientras que otros pacientes tienen colitis pseudomembranosa fulminante que pone en peligro la vida, megacolon tóxico, perforación intestinal o shock séptico. La ICD también puede ser causa de muerte.

Uno de los principales problemas de la infección tiene que ver con los índices elevados de recurrencia y reinfección, del 5% al 47%, según las series. Un trabajo reciente realizado en el ámbito hospitalario de Europa reveló índices de recurrencia del 18%, mientras que en otros dos estudios, el riesgo de recurrencias posteriores en los enfermos con al menos una recidiva fue del 45%. Los trastornos de la flora normal, el uso de antibióticos y las anomalías de la respuesta inmunitaria frente al germen o sus toxinas serían algunos de los mecanismos involucrados en las recurrencias. En la presente revisión, los autores resumen los aspectos epidemiológicos más recientes y los tratamientos posibles para la ICD.

Epidemiología

La incidencia y la gravedad de las ICD han aumentado considerablemente como consecuencia de la aparición de cepas hipervirulentas y del uso excesivo de antibióticos. Diversos estudios realizados en Canadá, Estados Unidos y Europa sugirieron incrementos de 2 a 4 veces en la incidencia

de ICD en la última década; paralelamente, aumentaron los índices de mortalidad y de colectomía asociadas con la infección. En los estudios europeos más recientes, la incidencia promedio de ICD vinculada con la atención de la salud fue 4.1 por cada 10 000 paciente/días de internación, aunque con variaciones muy amplias (de 0.0 a 36.3). De hecho, algunos grupos refirieron un descenso en la frecuencia de la infección y de la mortalidad, atribuible a la mejor vigilancia y prevención. La ICD extrahospitalaria es un problema cada vez más frecuente; se estima que entre el 11% y el 28% de los enfermos con ICD adquiere la infección en el ámbito ambulatorio.

La mayor gravedad de la infección obedece fundamentalmente a la aparición de cepas hipervirulentas, por ejemplo, NAP1/B1/027, asociadas con índices elevados de morbilidad (megacolon tóxico, shock séptico y perforación) y mortalidad, y con escasa respuesta al tratamiento con metronidazol. La mayor virulencia de la cepa mencionada se vincula con la producción excesiva de toxinas, con la mayor capacidad de formación de esporas y con la generación de toxinas binarias asociadas con diarrea grave. El serotipo PCR078 también se vincula con virulencia más alta.

Factores de riesgo: convencionales y nuevos

El tratamiento con antibióticos que modifican la flora intestinal normal sigue siendo el principal factor de riesgo de ICD; en cambio, la asociación entre la ICD y el uso de inhibidores de la bomba de protones o de antihistamínicos H2 todavía es tema de controversia. La ICD extrahospitalaria podría obedecer a la ingesta de alimentos contaminados.

Cada vez se identifican más casos de ICD en enfermos que no presentan ningún factor tradicional de riesgo: sujetos que no han sido tratados con antibióticos, mujeres en el período periparto, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y niños. De hecho, en un estudio reciente en la población pediátrica, la incidencia anual de internación por ICD en los Estados Unidos aumentó de 7.24 por cada 10 000 internaciones en 1997 a 12.8 por cada 10 000 en 2006. Sin embargo, a diferencia de los adultos, la gravedad de la ICD en los niños no parece haberse modificado. Las EII, el trasplante de órganos sólidos, las situaciones asociadas con inmunosupresión y la inserción de tubos de gastrostomía o yeyunostomía representan factores de riesgo de ICD.


Tratamientos para la ICD y las recurrencias

Las medidas de sostén, la interrupción de los antibióticos involucrados y la terapia antimicrobiana específica representan los pilares terapéuticos de la ICD. El antibiótico ideal es aquel que se puede administrar por vía oral, que se asocia con niveles altos en el colon, que se absorbe sólo parcialmente y que preserva la microflora intestinal fisiológica. Además, debe ser poco costoso, tener un buen perfil de tolerabilidad y ser sumamente eficaz para controlar los síntomas y para evitar las recurrencias. Por último, debe asociarse con un riesgo bajo o nulo de inducción de resistencia y debe ser apto para el tratamiento de las infecciones por cepas hipervirulentas (NAP1/B1/027).

Tratamiento con antibióticos

Todas las normativas vigentes recomiendan el uso de metronidazol para el tratamiento de la ICD leve a moderada y de vancomicina para los casos graves. Sin embargo, destacan los expertos, el metronidazol no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la ICD.

El metronidazol se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal; aun así, en el contexto de la

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

enfermedad diarreica se logran niveles adecuados en heces. La vancomicina (por vía oral o rectal o por sonda nasogástrica) es el único antibiótico aprobado por la FDA para el tratamiento de la ICD. La recomendación del uso del metronidazol se basa en su bajo costo y en el menor riesgo de aparición de cepas resistentes a la vancomicina. Además, la eficacia sería similar a la de este último. De hecho, ambos fármacos se asocian con índices semejantes de falta de respuesta, del 20% al 30%; la eficacia puede disminuir del 70% en el primer episodio al 35% en las recidivas. Según las normativas, la primera recurrencia debería tratarse con el mismo fármaco utilizado en el primer episodio, mientras que las recidivas posteriores deberían tratarse con vancomicina. En una revisión *Cochrane* reciente, el metronidazol, la bacitracina, la teicoplanina, la rifaximina, la nitazoxanida y el ácido fusídico tuvieron la misma eficacia clínica inicial que la vancomicina pero difirieron en términos de los índices de curación y resolución bacteriológica.

Fidaxomicina. Es un nuevo antibiótico macrocíclico bactericida con un espectro reducido de actividad antimicrobiana; prácticamente se lo considera específico para *C. difficile*. *In vitro* presenta una excelente eficacia frente al microorganismo, incluso frente a la cepa NAP1/BI/O27. La fidaxomicina se absorbe poco en el tracto gastrointestinal, de manera tal que se logran concentraciones altas en la materia fecal. La falta de acción sobre las bacterias gramnegativas permite preservar la flora intestinal normal, una ventaja particular del antibiótico. Al igual que la vancomicina por vía oral, se asocia con una baja frecuencia de efectos adversos sistémicos; sin embargo, el efecto posantibiótico contra *C. difficile* es más prolongado e induce menos resistencia. En un estudio reciente de fase III, los índices de curación clínica fueron similares en los pacientes tratados con vancomicina o fidaxomicina, ambos por vía oral. No obstante, la fidaxomicina se acompañó de índice de recurrencia casi tres veces inferior, en las infecciones por cepas distintas de la NAP1/BI/O27. En este último caso, los índices de recidiva fueron similares con ambos antibióticos.

Nitazoxanida. Dos trabajos demostraron que la nitazoxanida es al menos igual de eficaz que el metronidazol en los pacientes internados por colitis por *C. difficile* y en los enfermos con infección refractaria al metronidazol. La eficacia sería similar a la de la vancomicina. La nitazoxanida, añaden los autores, podría representar una opción de rescate para los casos que no responden a la terapia convencional o para la ICD recurrente. El costo elevado complica su utilización.

Rifaximina. Es un antibiótico selectivo para el aparato gastrointestinal, con un amplio espectro de acción. Ejerce efectos mínimos sobre la microflora intestinal e, *in vitro*, es sumamente eficaz contra *C. difficile*. En un estudio en mujeres con ICD recurrente, el índice de resolución fue de 86%; en otro trabajo, el antibiótico evitó las recidivas en 5 de 6 enfermos con ICD. Se requieren más estudios para conocer con precisión el riesgo de aparición de resistencia.

Tigeciclina. Es un análogo estructural de la minociclina, evaluado por vía intravenosa en un escaso número de enfermos con ICD grave y refractaria al tratamiento habitual. Sin embargo, los resultados no son concluyentes.

Otros antibióticos

Si bien la teicoplanina es eficaz para el tratamiento de la ICD, el fármaco no está disponible en todos los países y es muy costoso. Dos estudios multicéntricos de fase II, actualmente en marcha, analizan la eficacia y la seguridad de la teicoplanina en las ICD.

Trasplante de materia fecal

La infusión de heces de un donante sano se ha propuesto como una alternativa terapéutica en pacientes con ICD grave, recurrente y refractaria al tratamiento. Este abordaje se basa en el hecho de que los microorganismos presentes en la materia fecal de un dador sano podrían contribuir a la recuperación de los sistemas de protección contra *C. difficile*. Diversos estudios sugirieron que esta estrategia es eficaz para restaurar la microflora del colon en los pacientes con ICD recurrente y para evitar nuevas recidivas. En un trabajo reciente, el índice de éxito fue del 87%; la respuesta fue rápida y sostenida. Se esperan ansiosamente los resultados de dos estudios en curso, de fase III. El primero de ellos analiza la eficacia del tratamiento con vancomicina durante 4 días, seguido de la infusión de materia fecal y, luego, de otros 14 días de terapia con el mismo antibiótico. El segundo trabajo está destinado a comparar la eficacia de la vancomicina por vía oral y la infusión de materia fecal. La posibilidad de transmisión de gérmenes patógenos, la poca aceptación de este tipo de terapia y la posibilidad de crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado son algunos de los factores que obstaculizan la implementación de esta alternativa terapéutica.

Probióticos

Los probióticos son aptos para la recolonización de la mucosa y para recuperar el equilibrio de la flora gastrointestinal y la inmunidad. La mayoría de los estudios evaluaron la utilidad de *Saccharomyces boulardii*; los resultados, por ahora, no son concluyentes. En una investigación, la profilaxis con lactobacilos se asoció con un menor riesgo de ICD en pacientes internados tratados con antibióticos. Nuevamente, la información no es definitiva.

Gammaglobulina intravenosa y anticuerpos monoclonales

La administración de gammaglobulina intravenosa, en sujetos con ICD grave y recurrente, se asoció con resultados heterogéneos. De hecho, a pesar de esta estrategia, en un estudio, el índice de mortalidad fue del 57%. Por el momento no se han realizado ensayos controlados y aleatorizados. En opinión de algunos grupos, la gammaglobulina intravenosa podría ser útil como terapia adyuvante en los enfermos que no responden a las formas convencionales de tratamiento y para los pacientes con ICD grave, candidatos a la cirugía.

En 2010 se publicó un amplio estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en el cual se evaluó el efecto de dos anticuerpos monoclonales neutralizantes, totalmente humanos, contra las toxinas A y B de *C. difficile*. El tratamiento se asoció con una reducción relativa del riesgo de recurrencias de 72%, respecto del placebo. Sin embargo, no disminuyó la gravedad de la infección ni la duración de la diarrea o de la internación. Se requieren más estudios para establecer con certeza la eficacia y la rentabilidad de los anticuerpos monoclonales en los enfermos con ICD.

Vacunas

En dos estudios se observaron muy buenos resultados con una vacuna con toxoide de *C. difficile*. En un estudio de fase II aleatorizado en los Estados Unidos y el Reino Unido, se investiga la eficacia de dicha vacuna en la prevención de la ICD recurrente. Un trabajo reciente de simulación sugirió que la vacuna sería un abordaje rentable, especialmente luego de la ICD, con el objetivo de evitar las recidivas. En un trabajo en ratones, una vacuna con ADN recombinante se asoció con un nivel elevado de anticuerpos neutralizantes contra la toxina A de *C. difficile*.

Conclusiones

La ICD es un problema de importancia cada vez mayor en el ámbito de la asistencia médica. La frecuencia y los índices de morbilidad y mortalidad son cada vez más altos y las estrategias terapéuticas disponibles hoy no son adecuadas para revertir la tendencia epidemiológica actual. Los intentos más nuevos están focalizados principalmente en la preservación de la microflora intestinal y a optimizar la respuesta inmunitaria frente al microorganismo y sus toxinas. Por el momento, sin embargo, la vigilancia estricta, el uso racional de los antibióticos y la adopción universal de medidas de prevención son aspectos esenciales para disminuir la frecuencia y las repercusiones de esta infección, concluyen los expertos.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130271

5 - Asociación Inversa entre la Eosinofilia Esofágica y la Infección por *Helicobacter pylori* a partir de una Base de Datos de Anatomía Patológica

Dellon E, Peery A, Genta R y colaboradores

University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, EE.UU.

[Inverse Association of Esophageal Eosinophilia with *Helicobacter pylori* Based on Analysis of a US Pathology Database]

Gastroenterology 141(5):1586-1592, Nov 2011

En el estudio en una amplia muestra de enfermos sometidos a endoscopia digestiva superior y a biopsias de esófago y de estómago, la infección gástrica por Helicobacter pylori se asoció en forma inversa con la presencia de eosinofilia esofágica. Cuanto mayor la gravedad de la enfermedad asociada con la infección, menor el riesgo de esofagitis eosinofílica.

La disfagia y la presencia de infiltrados eosinofílicos en ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son las principales características de la esofagitis eosinofílica (EEO), un trastorno inflamatorio crónico del esófago. Aunque inicialmente se consideró que la EEO era una entidad infrecuente, en la última década la incidencia y la prevalencia de la enfermedad aumentó en forma significativa y, en la actualidad, entre un 5% y un 15% de los enfermos sometidos a endoscopia por disfagia tiene EEO. Aunque se considera que en la patogenia de la EEO intervienen mecanismos alérgicos, la etiología del trastorno todavía no se conoce.

Diversos trabajos también sugirieron la participación de factores ambientales. Por ejemplo, la exposición a *Helicobacter pylori* en los primeros años de la vida se asocia en forma inversa con la aparición de asma, de rinitis alérgica y de dermatitis atópica. Otros grupos también han sugerido el posible papel protector de la infección en la EEO. En este contexto, la reducción de la incidencia de infección por *H. pylori* en los últimos años podría explicar al menos en parte el incremento de la frecuencia de EEO; no obstante, señalan los expertos, la verdadera asociación entre la infección, la EEO y la eosinofilia esofágica (EEO) todavía no se conoce.

En el presente estudio, los autores analizaron la asociación entre la infección por *H. pylori* y la EEO y entre la EEO y las diversas manifestaciones gástricas asociadas con la infección. Los autores evaluaron la hipótesis de que la presencia de *H. pylori* se asociaría en forma inversa con la sospecha clínica de EEO y que la EEO se relacionaría negativamente con la gravedad de la infección.

Pacientes y métodos

El estudio transversal abarcó todos los enfermos con biopsia de esófago, realizada entre enero de 2008 y noviembre de 2010 por profesionales del *Caris Life Sciences*, un laboratorio especializado de histopatología, conectado con los centros en los que se realizan endoscopias en los Estados Unidos. La interpretación de las biopsias siguió un protocolo estandarizado, con criterios diagnósticos uniformes. Los resultados de las muestras se ingresan en una base de datos que también brinda información sobre la edad, el sexo y la indicación de la esofagogastroduodenoscopia.

Los casos fueron los pacientes con diagnóstico de EEO -infiltrados epiteliales de eosinófilos-, mientras que los controles fueron los enfermos sin eosinófilos y sin anomalías en el esófago, tales como inflamación no eosinofílica de cualquier naturaleza, erosiones o ulceraciones epiteliales, hallazgos compatibles con infección por virus u hongos y metaplasia, displasia o neoplasia (con mucosa escamosa normal). Se tuvo en cuenta la infección activa por *H. pylori* en la biopsia gástrica. El diagnóstico de infección se estableció cuando se detectaron microorganismos en la biopsia del estómago (por inmunohistoquímica) en combinación con inflamación crónica o activa (con metaplasia intestinal o sin esta anomalía) en la mucosa gástrica, según la clasificación actualizada de Sydney.

La gravedad de la EEO se estableció sobre la base de la densidad del infiltrado de eosinófilos por campo de gran aumento (E/400x). Otros hallazgos histológicos considerados fueron los microabscesos eosinofílicos (acumulaciones de cuatro o más eosinófilos), la esofagitis por reflujo (patrón inflamatorio mixto activo y crónico con papilomatosis escamosa e hiperplasia basal), la presencia de metaplasia intestinal (esófago de Barrett) y la esofagitis infecciosa. Se tuvieron en cuenta los síntomas: disfagia, manifestaciones compatibles con ERGE, malestar abdominal o dispepsia, dolor precordial, náuseas, vómitos y pérdida de peso o trastornos del crecimiento en los niños.

Las variables continuas se compararon con pruebas de la *t* de Student mientras que las características categóricas se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado. Mediante los *odds ratio* (OR) se valoraron las asociaciones entre el estado del esófago y la infección por *H. pylori*, con ajuste según la edad, el sexo, la disfagia, el dolor abdominal y los síntomas de ERGE.

En los análisis de sensibilidad se determinó la asociación entre la infección por *H. pylori* y la magnitud de la eosinofilia esofágica en la biopsia (≥ 15 ; ≥ 45 ; ≥ 75 y ≥ 90 E/400x). En otros análisis de sensibilidad se tuvieron en cuenta específicamente los síntomas; la primera categoría abarcó los pacientes con manifestaciones compatibles con ERGE (poco sugestivas de EEO), en una segunda categoría se incluyeron los enfermos con esofagitis eosinofílica histológica; en un paso posterior sólo se consideraron los pacientes sometidos a endoscopia digestiva superior por disfagia o con síntomas clínicos compatibles con EEO y sin indicios histológicos de esofagitis por reflujo o de esófago de Barrett. Luego, la definición se limitó aun más, ya que sólo se incluyeron los enfermos con microabscesos eosinofílicos en el epitelio; finalmente se consideraron únicamente los sujetos con ≥ 90 E/400x.

En otro subanálisis se tuvo en cuenta la localización de la biopsia del esófago: proximal o distal. El último análisis de sensibilidad determinó la asociación entre la esofagitis eosinofílica histológica y las diferentes manifestaciones gástricas sugestivas de infección por *H. pylori*, entre ellas, gastritis crónica activa sin *H. pylori*; gastritis crónica activa con

H. pylori y metaplasia intestinal (con *H. pylori* y sin *H. pylori*). Este análisis permitió establecer la relación entre la EEs y la gravedad de la infección.

Resultados

Entre 2008 y 2010 se evaluaron 233 662 pacientes de 55.8 años en promedio sometidos a biopsia de esófago. El 46.1% fue de sexo masculino. En el 48.6% de los enfermos, la endoscopia se realizó por síntomas de ERGE; en el 32.9%, por dolor abdominal y en el 22.6% de los pacientes, por disfagia. En 26 982 enfermos (11.6%), el estudio fue motivado por la sospecha clínica de EEO. En 165 017 pacientes se dispuso de estudio histológico del esófago y del estómago. El 34.1% tenía biopsia esofágica normal, el 3.5% presentaba EEs y el 6.8% tuvo infección por *H. pylori* en las biopsias gástricas.

Los enfermos con EEs fueron significativamente más jóvenes (44 años en comparación con 53 años; $p < 0.001$) y con mayor frecuencia fueron de sexo masculino (62% respecto de 35%; $p < 0.001$) en comparación con los pacientes con esófago normal en la histología. Además, en los primeros la endoscopia comúnmente estuvo motivada por la sospecha clínica EEO o por disfagia y menos frecuentemente por ERGE, por dolor abdominal o por dolor torácico. En comparación con los pacientes sin infección por *H. pylori*, los enfermos con la infección por lo general fueron sometidos a endoscopia digestiva superior por dolor abdominal y menos frecuentemente por sospecha de EEO, por disfagia o por esófago de Barrett.

La presencia de eosinofilia esofágica de cualquier tipo se asoció en forma inversa con la infección por *H. pylori* (OR de 0.77; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.69-0.87). La probabilidad de infección por *H. pylori* fue menor en los pacientes con ≥ 15 E/400x (OR de 0.79; IC 95%: 0.70-0.88); con ≥ 45 E/400x (OR de 0.75; IC 95%: 0.61-0.93); con ≥ 75 E/400x (OR de 0.72; IC 95%: 0.50-1.03) y con ≥ 90 E/400x (OR de 0.52; IC 95%: 0.31-0.87). Las asociaciones persistieron aun después de considerar otros factores de confusión.

En los enfermos sin sospecha de EEO y con esofagitis por reflujo en la biopsia se comprobó una relación negativa leve con la infección por *H. pylori* (OR de 0.95; IC 95%: 0.90-0.99). Los enfermos con esofagitis eosinofílica histológica también tuvieron un riesgo más bajo de infección (OR de 0.72; IC 95%: 0.62-0.83). La asociación inversa fue más fuerte en el análisis que se limitó a los enfermos con disfagia o con sospecha clínica de EEO, sin reflujo o esófago de Barrett y con microabscesos eosinofílicos (OR de 0.63; IC 95%: 0.45-0.87). Las correlaciones se mantuvieron después de considerar las diversas variables de confusión.

En comparación con los sujetos con biopsia gástrica normal, la probabilidad de EEO histológica fue menor en los pacientes con gastritis crónica activa sin *H. pylori* (OR de 0.86; IC 95%: 0.64-1.17), en los enfermos con gastritis crónica activa e infección por *H. pylori* (OR de 0.69; IC 95%: 0.59-0.81) y en los sujetos con metaplasia intestinal con infección o sin infección por *H. pylori* (OR de 0.34; IC 95%: 0.23-0.51; $p < 0.001$). Las asociaciones encontradas no se modificaron al considerar la localización de la biopsia esofágica.

Discusión

Los autores recuerdan que la EEO se ha transformado en un motivo habitual de consulta en los centros de gastroenterología. Las modificaciones epidemiológicas tan importantes probablemente estén asociadas con

cambios ambientales, añaden. Sin embargo, y aunque en algunos enfermos se identifican alérgenos alimentarios o desencadenantes ambientales, la causa del incremento se desconoce.

Los hallazgos de la presente investigación sugieren una asociación fuerte y negativa entre la infección por *H. pylori* y la eosinofilia esofágica: cuanto mayor el infiltrado de eosinófilos, menor la probabilidad de infección. El mismo patrón se observó cuando se analizaron los pacientes que por las manifestaciones clínicas tenían una mayor probabilidad de tener eosinofilia esofágica. Por el contrario, el riesgo de eosinofilia esofágica se redujo significativamente en los enfermos con infección más crónica: gastritis crónica activa y metaplasia intestinal.

Aunque la mayoría de los estudios han revelado resultados similares, en una investigación previa, los pacientes con gastritis asociada con la infección por *H. pylori* tuvieron recuentos más altos de eosinófilos en el esófago respecto de los individuos no infectados. Sin embargo, añaden los expertos, el trabajo abarcó un escaso número de enfermos y sólo ocho de ellos tuvieron ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento.

La infección por *H. pylori* se ha asociado en forma inversa con el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Debido a que la EEO se considera una enfermedad alérgica, no sorprende que se haya encontrado una asociación inversa similar. La infección por *H. pylori* por lo general tiene lugar en los primeros años de vida; según la teoría de la higiene, la menor exposición bacteriana en la niñez se asociaría con una desviación de las respuestas inmunitarias hacia un fenotipo colaborador Th2, en teoría involucrado en la EEO, mientras que *H. pylori* contribuiría a la generación del fenotipo Th1 y al equilibrio entre las células Th1 y Th2 en el cual también participan las células T reguladoras. En este contexto, la infección por *H. pylori* en los primeros años de la vida protegería contra la aparición de enfermedades alérgicas, entre ellas la EEO. En opinión de los autores, los hallazgos de la presente investigación avalan estos conceptos. Sin embargo, la hipótesis de la higiene es demasiado simplista a la luz de los estudios más recientes; por ejemplo, se observó que *H. pylori* inhibe las respuestas mediadas por los linfocitos colaboradores Th17 y que modifica el equilibrio inmunitario. Además, el ADN bacteriano es un inhibidor directo de las células Th1. Debido al diseño retrospectivo y transversal no fue posible establecer relaciones causales, sólo se evaluaron las asociaciones entre los hallazgos. Además, la infección por *H. pylori* podría no proteger contra la eosinofilia del esófago sino más bien ser un marcador indirecto de la exposición microbiana o ambiental o de otras entidades alérgicas. No obstante, los análisis de sensibilidad sugieren un papel directo de la infección por *H. pylori*.

En conclusión, el presente estudio confirma la fuerte asociación negativa entre la infección por *H. pylori* y la eosinofilia del esófago en una amplia muestra de pacientes de los Estados Unidos sometidos a biopsia del esófago y del estómago y representativos de la población de pacientes que consultan a los servicios de gastroenterología. Si bien los resultados no permiten establecer una causalidad ni conocer los mecanismos biológicos involucrados, las asociaciones encontradas podrían tener consecuencias muy relevantes para las investigaciones futuras sobre epidemiología y patogenia de la EEO, señalan por último los expertos.

6 - Evaluación de resultados a largo plazo del drenaje endoscópico vs. quirúrgico del conducto pancreático en pacientes con pancreatitis crónica

Cahen D, Gouma D, Bruno M

Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[Long-Term Outcomes of Endoscopic vs. Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Patients with Chronic Pancreatitis]

Gastroenterology 141(5):1690-1695, Nov 2011

El tratamiento de los pacientes con pancreatitis crónica con dilatación del conducto pancreático aún resulta controvertido. En este trabajo aleatorizado, con un seguimiento prolongado, se comparan los resultados, complicaciones y el costo del drenaje endoscópico en comparación con el quirúrgico.

En los pacientes con pancreatitis crónica que presentan dilatación del conducto pancreático y dolor se recomienda la descompresión del conducto pancreático (DCP). La DCP endoscópica (DCPE) se realiza mediante la esfinterotomía, litotricia mediante ondas de choque, remoción de los cálculos y la dilatación de las estenosis mediante la colocación de una prótesis autoexpandible. La DCP quirúrgica se hace mediante con una anastomosis yeyunopancreática (AYP). En un ensayo aleatorizado efectuado por este mismo grupo, hallaron que esta cirugía fue más eficaz que la DCPE para aliviar el dolor, para mejorar el estado de salud y con una menor cantidad de procedimientos. Este trabajo fue criticado debido a que el seguimiento fue breve. Se postula que los beneficios de la AYP declinan con el tiempo. Por estas razones, muchos optan por la DCPE como enfoque inicial y reservan a la cirugía como segunda opción.

Pacientes y métodos

Los autores realizaron un ensayo aleatorizado que involucró servicios de gastroenterología de Inglaterra y Países Bajos durante 5 años. Fueron incluidos los individuos adultos sintomáticos con diagnóstico de pancreatitis crónica, el 80% de los cuales tenían estenosis y litiasis combinadas. Todos los procedimientos se realizaron en la misma institución. El seguimiento se efectuó mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica cada tres meses. Finalmente se colocaron prótesis autoexpansivas. La información sobre el tratamiento se obtuvo de las historias clínicas, de los médicos y mediante entrevistas telefónicas a los pacientes. El criterio primario de valoración fue la magnitud del dolor, lo que se evaluó mediante la escala de Izbicki. Los criterios secundarios fueron el alivio del dolor, la salud física y mental, la calidad de vida relacionada con la salud, la morbimortalidad, el tiempo de internación, la cantidad de procedimientos de DCP efectuados y los cambios en la función pancreática. La calidad de vida se midió mediante cuestionarios específicos (SF-36 y EQ 5D). La función pancreática endocrina y exocrina se evaluó mediante el análisis de la glucemia (< 121 mg/dl), la hemoglobina glucosilada (< 6%), de elastasa en las heces (> 200 µg/g de materia fecal). No se consideró que el uso de enzimas pancreáticas fuera un signo de insuficiencia pancreática debido a que se indican para el tratamiento del dolor. Además se efectuó un análisis

de costos y beneficios para determinar si la cirugía tiene más ventajas que la DCPE. El análisis estadístico se hizo mediante el estudio de la población por intención de tratar. Se emplearon las pruebas de Student, de Yates y de Fisher. Además, los investigadores utilizaron el método de Monte Carlo para la descripción de los costos y la valoración de las probabilidades.

Resultados

La media del tiempo de seguimiento fue de 79 meses. Uno de los pacientes falleció como consecuencia de una complicación de la DCPE. Durante el período de seguimiento fallecieron seis pacientes por causas no relacionadas con la pancreatitis, cuatro del grupo quirúrgico y dos del grupo endoscópico. Se analizó la información proveniente de 31 participantes, 16 sometidos a la AYP y el resto intervenidos por endoscopia.

Durante la siguiente etapa de seguimiento cinco casos fueron sometidos a nuevas DCPE y la mediana de duración del tiempo de la prótesis fue de 40 semanas. Cuatro pacientes presentaron complicaciones, dos casos de oclusión de la prótesis y dos de ruptura del conducto pancreático. Sin embargo, uno de estos pacientes fue sometido a una AYP. Del grupo de individuos tratados mediante cirugía sólo uno fue reintervenido debido a que sufrió una pancreatitis.

Del grupo de tratamiento endoscópico, seis casos (32%) no requirieron otro procedimiento, tres fueron operados debido al fracaso terapéutico y nueve (47%) presentaron una obstrucción recurrente que fue tratada mediante DCPE y sufrieron nuevas recurrencias. De este subgrupo, seis enfermos fueron finalmente operados y tres fueron tratados mediante endoscopia de modo exitoso. Los autores resumen que nueve casos fueron sometidos a una AYP, de los que sólo dos alcanzaron el alivio del dolor. En el grupo quirúrgico ningún paciente sufrió la recurrencia de la obstrucción del conducto pancreático.

Durante la primera etapa de seguimiento, los expertos hallaron una disminución significativa del dolor, valorado mediante la escala de Izbicki en los pacientes tratados mediante AYP. Si bien la diferencia se mantuvo durante la segunda etapa, no resultó significativa. No obstante, la magnitud del alivio del dolor fue significativamente mayor para los pacientes operados. Al cabo de los cinco años de seguimiento no se observaron diferencias significativas en los cuestionarios de calidad de vida, sin embargo, casi todos padecían insuficiencia pancreática exocrina. Los sujetos sometidos a AYP presentaron una tendencia a la insuficiencia endócrina con menor frecuencia. A los pacientes sometidos a DCPE se les realizó una cantidad significativamente mayor de procedimientos, con una mediana de 12 frente a 4 ($p < 0.001$) de las personas operadas. Asimismo, el costo por paciente fue 6 006 euros mayor, si bien no se hallaron diferencias significativas frente a la cirugía.

Discusión

Los autores afirman que la AYP es más eficaz que el tratamiento endoscópico debido a que se logra un mejor alivio del dolor, se requieren menos procedimientos sin incremento de los costos de atención. La mejoría del dolor persistió hasta la finalización del seguimiento de siete años, si bien no hubo diferencias significativas en la valoración absoluta más allá de los primeros dos años. Los investigadores atribuyen este hecho a que el análisis de la segunda etapa de seguimiento fue menos exhaustivo. No obstante, el volumen de la muestra carece de suficiente poder estadístico. Además, la mejoría registrada en el puntaje en la escala de



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

Izbicki podría deberse al curso natural de la enfermedad. Para la mayor parte de los pacientes operados, la AYP permitió obtener mejoría inmediata y permanente del dolor. En cambio, los participantes a los que se les practicó DCPE fueron sometidos a múltiples procedimientos.

Los investigadores consideran que debido a que cerca de la mitad de los pacientes tratados mediante endoscopia requieren cirugía, no sería posible considerar que la DCPE es una opción menos invasiva. Esto concuerda con la bibliografía y con las ventajas desde el punto de vista económico. En los pacientes que fueron operados luego de la DCPE, la AYP no resultó muy eficaz. Aclaran que si bien el volumen de la muestra es reducido, sería probable que la demora en la realización de la AYP pudiera tener una influencia negativa en el resultado. Además, postulan que el progreso del proceso inflamatorio podría provocar un daño irreversible al páncreas, lo que podría haber sido atenuado por una intervención inicial más eficaz.

De acuerdo con sus autores, este ensayo de tipo prospectivo comparó las dos modalidades de tratamiento y se realizó un seguimiento prolongado. En un trabajo se halló que con la DCPE se obtenían buenos resultados, pero fue efectuado sobre una población diferente. Por otra parte, también hallaron un mayor índice de éxitos con las modalidades menos agresivas (sólo litotricia). Los investigadores resaltan este hecho ya que su trabajo previo fue criticado debido a que se consideró que el tratamiento endoscópico no fue lo suficientemente agresivo.

Para conocer el papel de la DCPE para el tratamiento de las obstrucciones del conducto pancreático sería necesario considerar en primer lugar que a medida que se desarrolle la tecnología, se obtendrán mejores resultados. La información disponible es contradictoria. Existen trabajos en los que se recomienda efectuar un tratamiento, agresivo mientras que otros alcanzaron un índice de éxitos de hasta un 84% con la colocación de una prótesis autoexpandible. En la actualidad se está investigando la utilidad de la aplicación de litotricia, sin embargo se requieren estudios prospectivos para resolver estos interrogantes. La controversia se extiende al tratamiento quirúrgico en cuanto a si se debe hacer el drenaje solo o asociado con una resección parcial de la cabeza del páncreas.

Consideran los autores que el aspecto clave para el éxito de la DCPE endoscópica es la selección de los pacientes, ya que no sería eficaz en los casos complejos. Está demostrado que una intervención temprana en una persona con una obstrucción o cálculo simple podría evolucionar de modo favorable. En los animales de experimentación, la insuficiencia pancreática se desarrolla en forma temprana y persiste durante semanas. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos que demuestren, en el marco de la práctica clínica, que los individuos que presentan mínimas manifestaciones podrían beneficiarse con la DCPE.

Conclusiones

Los autores concluyen que el enfoque quirúrgico inicial de los pacientes sintomáticos con pancreatitis crónica es mejor que la DCPE, tanto a corto como a largo plazo, en cuanto a la necesidad de efectuar reintervenciones, como también en relación con el alivio del dolor.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/126133

7 - Índice de Masa Corporal y Riesgo de Obesidad en Pacientes con Enfermedad Celíaca Tratados con Dieta Libre de Gluten

Kabbani T, Goldberg A, Leffler D

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

[*Body Mass Index and the Risk of Obesity on Coeliac Disease Treated with the Gluten-Free Diet*]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 35(6):723-729, Mar 2012

Al momento del diagnóstico de la enfermedad celíaca, los pacientes tienden a tener un índice de masa corporal más bajo respecto de los sujetos de la población general. El índice de masa corporal suele aumentar luego del diagnóstico y un porcentaje considerable de sujetos adquiere sobrepeso u obesidad, motivo por el cual el asesoramiento nutricional es fundamental.

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmunitaria desencadenada por las proteínas del gluten presentes en el trigo, el centeno y la cebada. Si bien hasta hace algunos años se consideraba una enfermedad infrecuente, en los estudios epidemiológicos más recientes realizados en la población adulta de los Estados Unidos, la prevalencia estimada fue del 1%. La posibilidad de retraso diagnóstico es mayor en las personas con un índice de masa corporal (IMC) normal o alto. Sin embargo, actualmente se sabe que muchos pacientes con EC tienen peso normal o incluso elevado al momento del diagnóstico.

El IMC por encima de los valores normales se asocia con un mayor riesgo de diabetes, de enfermedad cardiovascular y de diversos tumores. La introducción de la dieta libre de gluten (DLG), luego del diagnóstico de la EC, podría asociarse con cambios sustanciales en el IMC; sin embargo, por el momento, dichas modificaciones no se conocen con precisión. Por ejemplo, una investigación del Reino Unido reveló que los enfermos con EC tienden a aumentar de peso, luego de incorporar la DLG; en otro trabajo con 369 pacientes de los Estados Unidos, el IMC tendió a normalizarse en la mayoría de las personas que introdujeron la DLG, independientemente de que el IMC al momento del diagnóstico fuese alto o bajo. En la presente investigación, los autores analizaron los cambios en el IMC posteriores al diagnóstico de EC y a la incorporación de la DLG. Además, se comparó la distribución del IMC en el momento del diagnóstico y después del tratamiento con el de la población de la encuesta *National Health Interview Survey* (NHIS) de 2007.

Pacientes y métodos

Se evaluaron retrospectivamente 1 018 adultos con EC confirmada por biopsia para quienes se dispuso de información general en la base de datos del *Celiac Center del Beth Israel Deaconess Medical Center*. Los enfermos incluidos tenían 18 años o más, dos determinaciones del IMC como mínimo y cumplían la DLG. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, los pacientes se clasificaron de acuerdo con su IMC en cuatro categorías: peso por debajo del normal (IMC < 18.5 kg/m²); peso normal (IMC 18.5 a 24.9 kg/m²); sobrepeso (25 a 29.9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²). Se tuvieron en cuenta el sexo, la raza, la edad al momento del diagnóstico, la fecha en la que se inició la DLG y la forma de presentación de la EC (manifestaciones gastrointestinales o extradiigestivas). Se registraron los cambios en la categoría del IMC y el porcentaje de enfermos

con modificaciones importantes del IMC (dos o más puntos). La adhesión a la DLG fue controlada por especialistas en nutrición, mediante escalas de 5 puntos (1 a 2 puntos = cumplimiento excelente; 3 a 4 puntos = cumplimiento escaso y 5 puntos = falta de adhesión). De esta forma se establecieron dos grupos de enfermos, con cumplimiento adecuado (1 o 2 puntos) y con adhesión inadecuada (3 a 5 puntos).

Los datos del IMC de la cohorte se compararon con los obtenidos en el NHIS de 2007, para la población adulta de la región nordeste de los Estados Unidos. También se compararon los datos del IMC según la adhesión a la DLG. Las modificaciones en el IMC en el curso del tiempo se evaluaron con análisis de mediciones repetidas con correcciones de Greenhouse-Geisser, según el caso. Los parámetros evolutivos se analizaron con pruebas de Fisher o de *chi* al cuadrado con correcciones de Yates (para las variables discretas) o con pruebas de la *t* de Student.

Resultados

Para 679 de los 1 018 (66.7%) pacientes con EC confirmada por estudio anatomopatológico se dispuso de información sobre el IMC y la adhesión a la DLG en al menos dos oportunidades.

En todos los grupos se constató un predominio de mujeres; el 62% de los enfermos con EC presentó síntomas gastrointestinales (diarrea, distensión y dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico y constipación) en tanto que el 38% tuvo signos y síntomas extradigestivos. Las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico no se correlacionaron con la adhesión a la DLG ni con el IMC basal promedio.

La mayoría de los pacientes con adhesión a la DLG tuvo IMC normal; por el contrario, el porcentaje de pacientes con IMC normal fue más bajo (53.4% en comparación con 64.1%; $p = 0.015$) y la proporción de individuos obesos fue significativamente más alta (18% respecto de 9.2%; $p = 0.0025$) en el grupo con mala adhesión a la DLG.

En comparación con los datos proporcionados por la NHIS de 2007 se comprobaron diferencias importantes para todas las categorías de IMC. Los sujetos con EC más frecuentemente tuvieron IMC por debajo del normal (6.8% en comparación con 2.3%; $p < 0.0001$) o normal (61.3% respecto de 38.9%; $p < 0.0001$). En cambio, el porcentaje de pacientes con sobrepeso (20.5% respecto de 34.8%; $p < 0.0001$) u obesidad fue menor (11.5% en comparación con 24%, $p < 0.0001$, respectivamente). Las diferencias fueron similares en los pacientes con adhesión a la dieta en todas las categorías de IMC. En cambio, la frecuencia de obesidad fue similar en los pacientes con EC sin adhesión a la dieta y la población general (18% y 24%, $p = 0.07$).

El intervalo promedio entre la primera y la última determinación del IMC fue de 39.5 meses. Globalmente, el IMC después de la incorporación de la DLG fue estadísticamente superior respecto de los valores iniciales (24.6 kg/m² en promedio en comparación con 24 kg/m²; $p < 0.001$).

El 65.2% de los enfermos con IMC por debajo del normal al momento del diagnóstico ($n = 46$) normalizó el IMC durante el seguimiento, mientras que el 30.4% se mantuvo

con un IMC inferior al normal. Sólo el 4.4% presentó sobrepeso u obesidad. La disminución en el porcentaje de sujetos con peso por debajo del normal al inicio (6.8%) y en las valoraciones finales (3.8%) fue significativa ($p = 0.02$). El 52.2% de los enfermos con peso inferior al normal al momento del diagnóstico presentó un aumento de al menos dos puntos en el IMC.

El 80% de los sujetos con IMC basal normal ($n = 416$) se mantuvo en la misma categoría; el 17% pasó a tener sobrepeso u obesidad. En el 21.2% de los casos, el IMC aumentó en más de dos puntos y en el 4.8% de los pacientes, el IMC se redujo en dos o más puntos ($p = 0.0001$).

El 64% de los pacientes con sobrepeso al momento del diagnóstico ($n = 139$) de la EC mantuvo el IMC, el 18.7% normalizó el IMC y el 17.3% progresó a obesidad. El 22.3% incrementó el IMC en más de dos puntos en tanto que el 18% presentó una reducción de igual magnitud.

El 87.2% de los enfermos que presentó obesidad al inicio ($n = 78$) se mantuvo en la misma categoría; sólo en el 1.3% de los casos, el IMC se normalizó. En el 21.8%, el IMC aumentó en más de dos puntos y en el 23.1% se redujo en más de dos puntos.

Las modificaciones del IMC en cada una de las categorías de adhesión fueron similares a las registradas en la totalidad de la cohorte. El 15% de los enfermos con menor cumplimiento de la DLG perdieron peso, en comparación con los sujetos con buena adhesión a la DLG (8%, $p = 0.01$). La mayor prevalencia basal de obesidad entre los sujetos con escaso cumplimiento de la dieta respecto de los pacientes con buena adhesión (18% respecto de 9.2%; $p = 0.0025$) persistió en las valoraciones del seguimiento (21.9% en comparación con 12%; $p = 0.0019$).

En un subanálisis posterior sólo se incluyeron los 384 enfermos en quienes el IMC se determinó en los primeros 90 días posteriores al diagnóstico de EC. El 66% de los pacientes con IMC por debajo del normal al inicio tuvo IMC normal en el seguimiento (en comparación con 65% en la totalidad de la cohorte); el 19% de los enfermos con IMC basal normal presentó sobrepeso u obesidad (respecto de 17% en toda la muestra; $p = 0.60$) y el 89% de los individuos con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico se mantuvieron en la misma categoría (88% en la totalidad de la cohorte; $p = 0.86$).

En un tercer análisis se incluyeron sólo los participantes en quienes las determinaciones del IMC estuvieron separadas por más de 12 meses; en este subgrupo de 487 pacientes, el IMC promedio basal fue de 24.05 kg/m² y el registrado durante el seguimiento, de 24.80 kg/m², similares a los registrados en la totalidad de la muestra. El 58.9% de los pacientes con peso por debajo del normal normalizó el IMC (en comparación con el 65% en toda la población de enfermos). El 17.5% de los enfermos con IMC normal presentó sobrepeso u obesidad (17% en la totalidad de la muestra) y el 92% de los enfermos con sobrepeso u obesidad permanecieron en la misma categoría (respecto del 88% en la muestra global). Ninguna de las diferencias fue significativa. El aumento de peso se correlacionó en forma directa con el mayor intervalo entre las determinaciones.

Discusión

Los sujetos adultos con EC pueden tener peso corporal por debajo del normal, peso normal, sobrepeso u obesidad. Sin embargo, los efectos de la adhesión a la DLG y de la duración de la intervención se conocen poco. El aumento del IMC puede ser beneficioso en los enfermos con peso por debajo del normal al momento del diagnóstico de la



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

EC; sin embargo, la misma ganancia de peso puede ser muy desfavorable en los pacientes con sobrepeso u obesidad.

Globalmente, los pacientes con EC de la presente investigación tuvieron IMC significativamente más bajo respecto de la población de referencia (IMC normal en el 61.3% y 38.9% de los casos, respectivamente), posiblemente como consecuencia de los trastornos de la absorción de nutrientes y de la menor ingesta, secundaria a los síntomas gastrointestinales. Como era de esperar, el IMC promedio en la cohorte de individuos con EC aumentó significativamente después de la introducción de la DLG; el incremento, sin embargo, se observó especialmente entre los sujetos con adhesión a la dieta. Aun así, e independientemente del nivel de cumplimiento, los aumentos del IMC se correlacionaron en forma directa con la duración del seguimiento.

Llamativamente, se comprobó una conexión entre la obesidad y la escasa adhesión a la DLG: 41% de los sujetos obesos en comparación con 24% de los enfermos sin obesidad cumplieron correctamente la DLG. La correlación podría reflejar diferencias alimentarias y en los hábitos de vida. Las discrepancias encontradas entre la presente investigación y estudios anteriores podrían tener que ver, en parte, con el tamaño de las muestras evaluadas en cada ocasión y con los métodos aplicados para determinar la adhesión a la DLG. La adhesión a la dieta es un factor de confusión importante cuando se analizan los cambios en el IMC; de hecho, la falta de adhesión suele acompañarse de una reducción del peso, mientras que la adhesión por lo general se asocia con incremento ponderal. Una de las limitaciones del estudio presente tiene que ver con que en el 28% de los casos, la adhesión a la dieta no fue valorada en forma estándar por un especialista en nutrición sino a partir de la información aportada por los gastroenterólogos y por los estudios serológicos. Además, la adhesión sólo pudo evaluarse en el momento de las consultas, de modo tal que no se pueden descartar variaciones en el cumplimiento entre las consultas. Si bien en un porcentaje considerable de enfermos la primera medición del IMC se realizó varios meses después del diagnóstico de EC, el análisis que sólo incluyó los pacientes con valoraciones del IMC en el transcurso de los 90 días posteriores al diagnóstico mostró prácticamente los mismos resultados. Por último, los hallazgos podrían no ser aplicables a otras poblaciones por las importantes diferencias regionales en el IMC.

En conclusión, los pacientes con EC fueron más delgados que las personas de la población general. Aun así, el 20.5% y el 11.5% de los enfermos con EC tuvieron sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico. Si bien en la mayoría de los pacientes el IMC se mantuvo estable luego de la introducción de la DLG, se comprobó un aumento significativo del IMC promedio en la totalidad de la cohorte y el 24% de los enfermos presentó un incremento sustancial del peso (2 puntos o más). El porcentaje considerable de individuos con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico de EC en combinación con el número sustancial de enfermos con aumento de peso luego de iniciar la DLG indica que el control del peso es un aspecto fundamental a considerar en el abordaje de los pacientes con EC, afirman por último los expertos.

Novedades seleccionadas

8 - **Evalúan cómo Influye la Terapia de Reposición Hidroelectrolítica en el Pronóstico de la Pancreatitis Aguda**

Madaria E, Soler-Sala G, Pérez-Mateo M y colaboradores

American Journal of Gastroenterology 106(10):1843-1850, Oct 2011

Actualmente, se considera que una terapia agresiva de reposición hidroelectrolítica es el componente clave en el tratamiento inicial de la pancreatitis aguda. Sin embargo, la reposición excesiva ha sido asociada con un incremento en la incidencia de complicaciones.

La pancreatitis aguda es una enfermedad frecuente, con una tasa de mortalidad global de alrededor del 2% al 3%. La incidencia en el mundo occidental se encuentra entre los 26 y los 43 casos por cada 100 000 personas por año. Hasta la fecha, no existe un tratamiento específico. La terapia de soporte ha sido postulada como la estrategia terapéutica más importante.

Si bien la mayor parte de las normativas recomiendan una reposición agresiva de líquidos en la pancreatitis aguda, existe escasa información objetiva que brinde sustento a este concepto. Se ha informado que un hematocrito alto al momento de la admisión, la falta de descenso de éste en las primeras 24 horas y el incremento del nitrógeno ureico en sangre se asocian con una alta tasa de mortalidad. No obstante, aún no se ha demostrado que la administración de gran cantidad de líquidos durante las primeras 24 horas mejore los resultados.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio para evaluar la asociación entre el volumen de líquidos administrados durante las primeras 24 horas de internación y la incidencia de insuficiencia multiorgánica, complicaciones locales y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda. Se trató de ensayo prospectivo de cohorte que incluyó en total 247 participantes, los cuales fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la cantidad de líquidos administrados durante el primer día: volumen bajo (< 3.1 l), volumen moderado (entre 3.1 y 4.1 l) y volumen alto (> 4.1 l). El criterio principal de valoración fue la presencia de insuficiencia multiorgánica persistente. Como criterios secundarios se evaluó el tipo de insuficiencia multiorgánica, la mortalidad, la presencia de colecciones agudas y la necrosis pancreática.

El grupo que recibió un volumen alto de líquidos obtuvo una asociación significativa e independiente con la presencia de insuficiencia multiorgánica, colecciones agudas, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal. Por su parte, la administración de un volumen bajo no se vio relacionada con mayor incidencia de necrosis pancreática, insuficiencia multiorgánica o mortalidad. Los pacientes que recibieron un volumen moderado obtuvieron los mejores resultados.

A partir de la información derivada del estudio, los autores postulan que una terapia agresiva de reposición hidroelectrolítica durante las primeras 24 horas de internación en pacientes que no presentan signos de depleción hídrica podría ser perjudicial. Un mayor aporte de líquidos no parece prevenir la aparición de complicaciones. De hecho, los

pacientes que recibieron un volumen moderado obtuvieron el mejor pronóstico, mientras que aquellos que recibieron un volumen bajo no presentaron resultados desfavorables. Un hematocrito elevado, el cual ha sido postulado como marcador de la necesidad de una terapia agresiva de reposición de líquidos, sólo se asoció en forma independiente con la presencia de necrosis. En el presente estudio, esta complicación no pudo prevenirse con la administración agresiva de líquidos. Asimismo, un nivel elevado de nitrógeno ureico en sangre se vinculó con mortalidad e insuficiencia renal, por lo que podría utilizarse como marcador de la necesidad de la terapia de reposición.

Por otra parte, los autores mencionan que la naturaleza prospectiva y el alto número de pacientes son los puntos fuertes del estudio. Sin embargo, reconocen que se debe ser cauto en la interpretación de los resultados. Si bien un mayor aporte de líquidos se asoció con mayor cantidad de complicaciones, no se puede inferir causalidad debido al diseño del estudio. De hecho, lo contrario podría ser lo cierto, ya que los pacientes con enfermedad más grave podrían haber requerido un mayor aporte de líquidos según el criterio del médico tratante. Por lo tanto, señalan que el mejor método para abordar este tema es mediante el diseño de ensayos controlados y aleatorizados que comparen protocolos específicos de reposición hidroelectrolítica.

En conclusión, en el presente estudio el menor aporte hidroelectrolítico no se vio asociado con resultados desfavorables en los pacientes con pancreatitis aguda, mientras que un aporte más elevado se vinculó con insuficiencia multiorgánica, colecciones agudas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/126120

9 - **Verifican la Utilidad de la Talidomida en Pacientes con Hemorragia Digestiva Refractaria Asociada con Malformaciones Vasculares**

Ge Z, Chen H, Xiao S

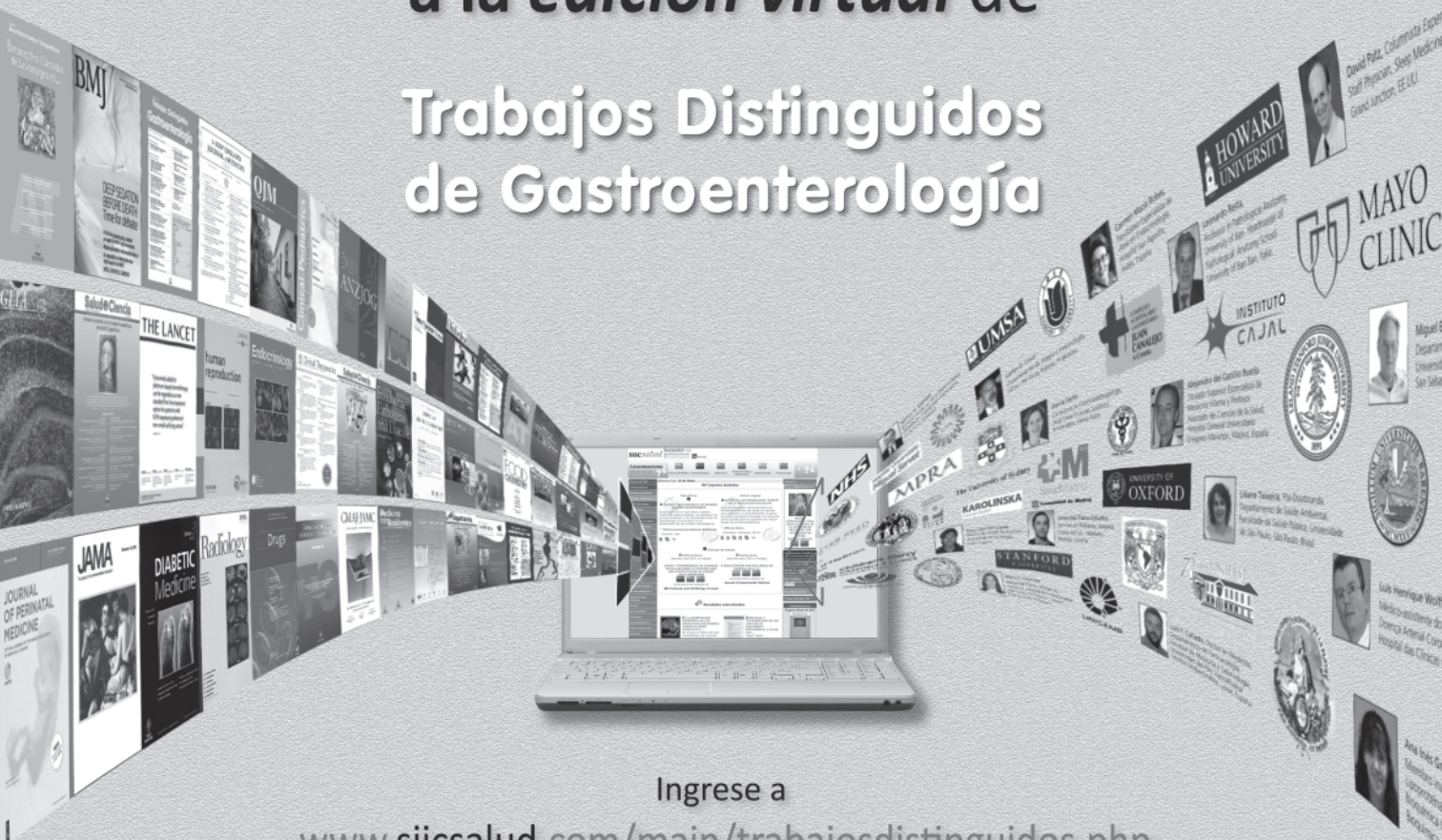
Gastroenterology 141(5):1629-1637, Nov 2011

Las malformaciones vasculares gastrointestinales (MVG), como las angiodisplasias y la ectasia vascular del antro gástrico (EVAG) constituyen una causa de hemorragia digestiva y anemia ferropriva, en especial en los ancianos. Las terapias convencionales disponibles en la actualidad incluyen la embolización por angiografía, la ablación local por endoscopia y la resección quirúrgica de la MVGI. No obstante, estas estrategias pueden ser poco eficaces para evitar la hemorragia recurrente y se advierte acerca de su potencial asociación con complicaciones graves (necrosis isquémica, mortalidad). La falta de eficacia se atribuye a las dificultades para la localización exacta de las lesiones. En consecuencia, se postula la importancia de un recurso terapéutico farmacológico; el uso de productos como las hormonas esteroideas, la somatostatina o el octreotida no ha resultado concluyente.

Se destaca que la talidomida es un inhibidor de la angiogénesis por su actividad antagonista de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el cual

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

se encuentra en altas concentraciones en las angiodisplasias colónicas. Aunque se ha propuesto la utilidad de la talidomida en la terapia de estas afecciones, no se cuenta con información científica para definir esta hipótesis. En el presente ensayo, los autores se propusieron evaluar la eficacia y seguridad de este fármaco en sujetos con hemorragia digestiva recurrente por MVGI.

Se incluyeron pacientes con MVGI de entre 40 y 85 años, asistidos en un hospital de referencia por hemorragias digestivas recurrentes o refractarias. Las mujeres sólo podían participar si se trataba de pacientes posmenopáusicas o usuarias de esquemas anticonceptivos. Se excluyeron del análisis los individuos con gastropatía por cirrosis o hipertensión portal, comorbilidades graves (cardíacas, pulmonares, renales, hepáticas, hematológicas, reumáticas), hipertensión o diabetes mal controlada, convulsiones, tromboembolismo, uso de anticoagulantes o antiagregantes, embarazo, lactancia o tratamiento antitumoral.

Se llevó a cabo un protocolo abierto, aleatorizado, controlado, con grupos paralelos. Después de un período de preinclusión de un año de observación, se indicó tratamiento durante 4 meses, con un control posterior durante otros 12 meses. Para iniciar la terapia se requirió el antecedente de al menos seis episodios de hemorragia, definidos por la confirmación de la presencia de sangre oculta en materia fecal (SOMF) durante la etapa de preinclusión. Los participantes se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea cuatro dosis diarias de 25 mg de talidomida (grupo de tratamiento) o bien cuatro dosis al día de 100 mg de hierro en forma de succinato ferroso (grupo control). No se administró suplemento con hierro a los pacientes tratados con talidomida. Se permitió el uso concomitante de otras terapias sintomáticas y se administraron transfusiones de glóbulos rojos en los individuos con niveles de hemoglobina inferior a 7 g/dl.

Durante todo el estudio se registraron las características de las heces en forma diaria. En lapsos predefinidos, se repitieron determinaciones de SOMF por técnicas de coloides monoclonales, así como parámetros clínicos y hematológicos. Del mismo modo, se cuantificaron los niveles plasmáticos de VEGF tanto al comienzo como al final del tratamiento.

Se consideró como criterio principal de valoración la determinación de la tasa de respuesta efectiva, definida como una reducción no menor del 50% de los episodios de hemorragia durante el primer año de seguimiento posterior a la conclusión del tratamiento. Entre los criterios secundarios se citan la interrupción de las hemorragias, las transfusiones y las hospitalizaciones por todas las causas y por episodios de sangrado. Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas bajo un modelo por intención de tratar, complementado tanto con un modelo por protocolo para el criterio principal de valoración como por análisis de sensibilidad con exclusión de los sujetos con EVAG. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ en dos dimensiones.

Un total de 78 pacientes con diagnóstico confirmado de MVGI completaron el período de observación previo al tratamiento, durante el cual 19 sujetos presentaron menos de seis eventos de sangrado y otros 59 casos se caracterizaron por al menos seis episodios de hemorragia. En ese subgrupo, un total final de 55 individuos se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea talidomida ($n = 28$) o suplemento de hierro ($n = 27$). Tras la exclusión de los sujetos que abandonaron el tratamiento, se consideró a 26 integrantes de cada cohorte para el análisis por protocolo.

En el grupo original de 55 pacientes, la mediana de edad fue de 58 años, con una proporción de 80% de individuos

de más de 50 años. El 83.6% de los participantes eran mujeres. En el 49.1% de los pacientes se identificaron lesiones múltiples; el 94.6% de los enfermos ($n = 52$) presentaba angiodisplasias y se identificó EVAG en los tres sujetos restantes.

Las características demográficas iniciales fueron similares en ambas cohortes de tratamiento. De acuerdo con los expertos, el 85.7% de los pacientes tratados con talidomida y el 92.6% de los enfermos del grupo control presentaron episodios de hemorragia macroscópica o reconocida por SOMF. Por otra parte, en el 14.3% de los sujetos medicados con talidomida y en el 7.4% de los integrantes del grupo control se identificó exclusivamente sangrado oculto. No se reconocieron diferencias significativas entre las dos cohortes en términos de la cantidad de episodios de hemorragia, la duración del sangrado, la tasa de hospitalizaciones por hemorragia, la duración de la internación por sangrado y el requerimiento de transfusiones.

No obstante, en la etapa posterior al tratamiento, los expertos aseguran que la tasa de respuesta efectiva fue de 71.4% en los pacientes tratados con talidomida y de 3.7% entre quienes recibieron suplemento con hierro ($p < 0.001$ en un modelo por intención de tratar). La aplicación de un modelo de análisis por protocolo permitió verificar resultados similares (76.9% y 3.8%, en ese orden; $p < 0.001$). Asimismo, durante el período de seguimiento, la tasa de interrupción de la hemorragia fue de 46.4% en el grupo de tratamiento y nula en el grupo control ($p < 0.001$). En esa etapa, la necesidad de transfusiones se redujo significativamente en los individuos que recibieron talidomida, con leve disminución en el grupo de control.

Se destaca que tanto la cantidad de episodios anuales de hemorragia como la media de la duración de estos eventos se redujeron de modo significativo durante el seguimiento de los pacientes medicados con talidomida. De la misma forma, el promedio de hemoglobinemia se incrementó en 3.06 ± 2.08 g/dl en el grupo de tratamiento, mientras que el aumento fue de 0.01 ± 1.32 g/dl entre quienes recibieron hierro. En ese período de observación, se confirmó en los individuos tratados con talidomida una reducción significativa de las internaciones por hemorragias o por todas las causas, así como de la duración de la hospitalización. Estos resultados no variaron en función del sexo o de la distribución de las lesiones.

En otro orden, los autores citan que, en los pacientes con EVAG que recibieron talidomida, se verificó en las lesiones vasculares una reducción significativa en términos de sus dimensiones o incluso su desaparición.

Al aplicar un análisis de sensibilidad, se advirtió que, en el subgrupo de 52 pacientes con angiodisplasias, las tasas de respuesta efectiva alcanzaron el 69.2% y el 3.8% para los grupos de tratamiento y control, respectivamente ($p < 0.001$).

En relación con los efectos adversos, se describieron en el 71.4% de los pacientes tratados con talidomida y en el 33.3% de los integrantes del grupo control. Todos los efectos adversos se consideraron leves a moderados. La astenia fue la reacción adversa más frecuente en ambos grupos; tanto la constipación como la distensión abdominal se describieron en las dos cohortes. Dos participantes tratados con talidomida interrumpieron la terapia por leucopenia y somnolencia. Se señala la ausencia de diferencias significativas en la incidencia de cada efecto adverso individual entre ambos grupos de tratamiento.

Se hace hincapié en que, después de la terapia con talidomida durante cuatro meses, la concentración plasmática de VEGF se redujo significativamente, con niveles más acentuados en los pacientes con respuesta efectiva.

Los investigadores aseguran que la talidomida representa una estrategia de tratamiento eficaz y relativamente segura para evitar las hemorragias recurrentes en los individuos con MVGI. Tanto la tasa de respuesta efectiva como el índice de interrupción de las hemorragias resultaron significativamente superiores en los sujetos tratados con talidomida en comparación con los que recibieron sólo suplementos de hierro. Además, no se reconocieron efectos adversos de gravedad.

Aunque se ha señalado que las hemorragias causadas por una angiodisplasia se resuelven de forma espontánea en hasta el 90% de los casos, este proceso no se verificó en ningún participante del grupo control. La eficacia de la talidomida para evitar la hemorragia recurrente en sujetos con MVGI había sido informada en casos clínicos y ensayos retrospectivos. No obstante, los autores citan que este ensayo constituye el primer estudio aleatorizado y controlado en el cual se verificó la eficacia y la seguridad de esta terapia a largo plazo. Se agrega que la dosis antiangiogénica del fármaco aún no se ha definido, pero se optó en este protocolo por una dosis reducida debido a la edad avanzada de los participantes. Si bien se ha asociado a la talidomida con efectos adversos graves, en este modelo se verificaron reacciones frecuentes como astenia, constipación, mareos y edemas periféricos, sin casos de neuropatía periférica.

La patogenia específica de la MVGI no se ha definido con certeza. Se presume que la degeneración vascular por envejecimiento es un factor causal o asociado, en el contexto de una elevada tensión parietal intestinal. Las alteraciones de la angiogénesis podrían desempeñar un papel relevante; se acota que el VEGF es la molécula angiogénica más potente que se expresa en la pared vascular. La talidomida, entre otros mecanismos de acción, se vincula con acción antiangiogénica, por lo cual se reconoce su potencial valor para la terapia de las angiodisplasias, las EVAG y otras lesiones vasculares. En este análisis se verificó un descenso de los niveles circulantes de VEGF después de la terapia con este fármaco. Esta disminución resultó más acentuada en el subgrupo de sujetos con respuesta efectiva. Se señala la necesidad de mayores investigaciones sobre los procesos patogénicos exactos relacionados con el VEGF y su participación en estas lesiones.

Los autores aseguran que la talidomida es una terapia eficaz y relativamente segura para las hemorragias digestivas refractarias causadas por las MVGI, como probable consecuencia de su acción sobre el VEGF.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/resic.php/126132

10 - Analizan la Duración de la Supresión Ácida Gástrica Asociada con el Tratamiento con un Nuevo Preparado de Rabeprazol de Liberación Prolongada

Morelli G, Chen H, Rossiter G, Lu Y

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 33(7):845-854, Abr 2011

La terapia de primera línea para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) consiste en los inhibidores de la bomba de protones (IBP), agentes que suprimen la secreción ácida mediante la unión a la ATPasa H⁺,K⁺ en las células parietales gástricas. Sin embargo, en un porcentaje considerable de enfermos, el alivio sintomático no persiste durante las 24 horas. Los pacientes con ERGE erosiva moderada a grave (grado C o D de la Clasificación de Los Ángeles) tienen índices

inferiores de cicatrización respecto de los enfermos con ERGE grado A o B, luego de cuatro semanas de tratamiento con IBP. La gravedad de la esofagitis, señalan los autores, se relaciona con la duración de la exposición ácida del esófago. Los preparados convencionales de liberación retardada tienen una vida media en plasma relativamente corta y, cuando se los administra una vez por día, la supresión ácida durante una parte importante de la noche puede no ser la adecuada. Este problema puede solucionarse mediante la utilización de los nuevos preparados de liberación prolongada (LP), por ejemplo de rabeprazol LP. El rabeprazol LP consiste en una tableta con cubierta entérica y en múltiples tabletas de liberación pulsátil. La tableta con cubierta entérica libera rabeprazol en la parte proximal del intestino delgado mientras que las tabletas de liberación pulsátil liberan el principio activo en la parte distal del intestino delgado y en el colon, por mecanismos no relacionados con el pH. Este preparado se asocia con una supresión ácida inicial semejante a la que se obtiene con las fórmulas tradicionales y con un efecto sostenido durante 24 horas.

El objetivo del presente estudio fue determinar el perfil farmacodinámico y farmacocinético de seis preparados de rabeprazol LP en comparación con el esomeprazol en dosis de 40 mg y con el rabeprazol de liberación retardada (LR) en dosis de 20 mg.

La investigación se llevó a cabo en un único centro de Canadá y tuvo un diseño abierto, de múltiples dosis y de grupos paralelos. Abarcó voluntarios sanos de ambos sexos de 18 a 45 años, con un índice de masa corporal del 18 a 30 kg/m². Se excluyeron los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, por virus B o C de hepatitis o por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tampoco se incluyeron enfermos con antecedente de trastornos gastrointestinales o de cirugía; durante el estudio sólo se permitió la ingesta ocasional de paracetamol (hasta 2 g/día).

Los participantes fueron asignados a uno de ocho grupos de tratamiento, una vez por día durante cinco días. Las medicaciones se ingirieron con 240 ml de agua, en ayunas. Los grupos 1 y 2 incluyeron sujetos tratados con esomeprazol en dosis de 40 mg y con rabeprazol LR en dosis de 20 mg, respectivamente, mientras que los participantes de los grupos 3 a 8 fueron medicados con seis dosis diferentes de rabeprazol LP. Cada uno de estos preparados, señalan los autores, consistió en tabletas de 10 o 20 mg con cubierta entérica (LR) y varias tabletas de liberación pulsátil (30 a 60 mg). La dosis total del rabeprazol fue, por ende, de 40 a 80 mg diarios.

Dos días antes de la primera dosis, el esfínter esofágico inferior se localizó mediante manometría. Después de una noche de ayuno se realizó monitorización continua del pH intragástrico; el estudio se repitió en los días 1 y 5. El electrodo se colocó en el estómago, 10 cm por debajo del esfínter esofágico inferior. Los 98 estudios iniciales se efectuaron con un equipo Medtronic Zinetics, mientras que los últimos 150 se realizaron con un Medtronic Slimline; la cantidad de enfermos evaluada con cada uno de estos equipos fue semejante en todos los grupos. Los registros basales obtenidos con el último equipo fueron más bajos, de manera tal que se aplicó un factor de conversión.

Se tomaron muestras de sangre antes de la administración del fármaco, en los días 1 y 5 y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 20 y 24 horas después de la ingesta, al quinto día. La concentración plasmática del rabeprazol y de su metabolito se determinó con cromatografía líquida y espectrometría de masa.

El principal criterio farmacodinámico de evaluación fue el porcentaje de tiempo durante el cual el pH gástrico se mantuvo > 4.0 en las 24 horas de registro, posteriores a la administración del medicamento, al quinto día. Los parámetros

farmacocinéticos incluyeron la concentración máxima (C_{\max}), el tiempo hasta la C_{\max} (T_{\max}), el área bajo la curva de concentración y tiempo (ABC_{0-t}), la última concentración sérica cuantificable y el tiempo hasta la última concentración sérica cuantificable. Se registraron los efectos adversos. En las comparaciones entre los grupos se aplicaron pruebas de la *t* y análisis *post hoc*.

Los 248 participantes (31 en cada grupo de tratamiento) fueron reclutados entre marzo y junio de 2006; 247 sujetos completaron el protocolo. Las características demográficas fueron similares en los ocho grupos de terapia.

El análisis farmacodinámico se realizó en 231 individuos. El rabeprazol LP una vez por día durante 5 días se asoció con una duración promedio del pH intragástrico > 4 en 24 horas de 18.5 a 20.2 horas (77% al 84.1% del tiempo) en comparación con el esomeprazol en dosis de 40 mg (15.9 horas en promedio; 66.1% de las 24 horas) y con el rabeprazol LR en dosis de 20 mg (promedio de 15.2 horas; 63.2% de las 24 horas). Los preparados de rabeprazol utilizados en los grupos 3 a 8 se asociaron con aumentos significativos del tiempo con un pH > 4 en el período de 24 horas en el registro del quinto día respecto del esomeprazol 40 mg (10.9% a 18%; $p < 0.001$) y del rabeprazol LR, 20 mg (13.8% a 20.9%; $p < 0.001$). Asimismo, los seis preparados de rabeprazol LP se asociaron con un aumento del porcentaje de tiempo con pH gástrico > 4 , el primer día de tratamiento (59% a 70.2%) respecto del esomeprazol 40 mg (54.4%) y del rabeprazol LR 20 mg (45.2%). Los porcentajes promedio del tiempo diurno con pH > 4 en los días 1 y 5 en los grupos 3 a 8 (89.4% a 93%) fueron en general similares a los que se obtuvieron con el esomeprazol 40 mg (90.2%) pero mayores que los del rabeprazol LR 20 mg (83.9%). El porcentaje de horas nocturnas con pH > 4 fue mayor con los seis preparados de rabeprazol LP (57% a 72.4%) respecto del esomeprazol 40 mg (32.8%) y del rabeprazol LR 20 mg (34%).

En los análisis *post hoc* de la duración de la respuesta en el G5 (rabeprazol LP, 50 mg), un mayor porcentaje de participantes tuvo una supresión ácida gástrica más prolongada (más tiempo con pH > 4), en comparación con el esomeprazol 40 mg y con el rabeprazol LR, 20 mg.

El análisis farmacocinético incluyó 216 sujetos. Todos los preparados de rabeprazol LP se asociaron con un aumento de dos veces o más en los niveles plasmáticos, a juzgar por los valores del ABC_{0-t} (935.8 a 1 951 ng/h/ml) en comparación con el rabeprazol LR 20 mg (532 ng/h/ml). El tiempo hasta la última concentración cuantificable fue mayor en todos los grupos de rabeprazol LP (mediana de 16 a 24 horas) respecto del rabeprazol LR 20 mg (mediana de 8 horas). En general, los grupos 4, 5, 6 y 8 de rabeprazol LP tuvieron mayores valores promedio de ABC_{0-t} y de mediana de tiempo hasta la última concentración cuantificable. La C_{\max} del rabeprazol LP fue de 235.8 a 469.6 ng/ml en comparación con 308.8 ng/ml para el rabeprazol LR 20 mg. La mediana del T_{\max} para los grupos de rabeprazol de LP fue de 3 a 5 horas, similar a la del rabeprazol LR 20 mg (4 horas). Se comprobó una variabilidad significativa en los parámetros farmacocinéticos en los grupos del rabeprazol, con coeficientes de variación $> 50\%$.

Al igual que con el rabeprazol, la exposición al metabolito fue mayor en los grupos que recibieron rabeprazol LP (ABC_{0-t} promedio de 3 425 a 5 715 ng/h/ml) respecto del rabeprazol LR (ABC_{0-t} promedio de 822 ng/h/ml). La última concentración cuantificable y la C_{\max} en los grupos del rabeprazol LP (80.3 a 145.1 ng/ml y 305.8 a 521.9 ng/ml) fueron mayores que los obtenidos con el rabeprazol LR 20 mg (12.9 ng/ml y 116 ng/ml, respectivamente). La mediana del tiempo hasta la última concentración cuantificable del metabolito fue de 24 horas en todos los grupos. Los mayores valores del ABC_{0-t}

y la última concentración cuantificable más alta se observaron en los grupos 4, 6 y 8.

Un total de 74 participantes refirieron 138 efectos adversos. La cefalea fue la manifestación secundaria más común, referida por el 7.3% de los sujetos tratados con rabeprazol LP en comparación con 0% entre los participantes que recibieron esomeprazol 40 mg o rabeprazol LR 20 mg. Un paciente debió interrumpir el protocolo por erupción cutánea, posiblemente relacionada con la medicación. No se produjeron efectos adversos graves ni cambios significativos en los parámetros vitales, de laboratorio o electrocardiográficos.

Al final del tratamiento se comprobó un aumento de los niveles de la gastrina en los seis grupos de rabeprazol LP (59.6 a 80.7 pg/ml), en los sujetos que recibieron esomeprazol 40 mg (46.9 pg/ml) y en los participantes tratados con rabeprazol LR 20 mg (46.5 pg/ml). Todos los sujetos asignados a las diferentes dosis de rabeprazol LP tuvieron un mayor incremento de la concentración de gastrina después de cinco días de tratamiento (24.3 a 37.3 pg/ml) en comparación con los pacientes que recibieron esomeprazol 40 mg (10.0 pg/ml) o rabeprazol LR 20 mg (7.6 pg/ml). La gastrina, sin embargo, se mantuvo en el espectro de la normalidad en todos los grupos de tratamiento.

El rabeprazol LP es un nuevo preparado creado con la finalidad de lograr una supresión ácida gástrica más prolongada, gracias a la introducción de tabletas que liberan el principio activo en forma pulsátil en la parte distal del intestino delgado, sin relación con el pH. La tableta de LR se libera inmediatamente después de pasar por el estómago. El rabeprazol, recuerdan los autores, puede ser absorbido en varias partes del tracto gastrointestinal: yeyuno, íleon, colon ascendente y colon descendente, aunque en estas dos últimas regiones, la absorción sería inferior. La combinación de una tableta con cubierta entérica y de múltiples tabletas de liberación pulsátil se asocia con niveles terapéuticos adecuados en forma inmediata y con la persistencia de la concentración deseada durante un período más prolongado. En el presente estudio se determinaron las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y el perfil de seguridad de seis preparados de rabeprazol LP con la combinación mencionada, con la finalidad de seleccionar el más apropiado para los estudios futuros.

Los seis preparados se asociaron con un aumento significativo del porcentaje de tiempo con un pH gástrico > 4 en el período de 24 horas, al quinto día de tratamiento (77% a 84.1%) en comparación con el esomeprazol 40 mg (66.1%; $p < 0.001$) y el rabeprazol LR 20 mg (63.2%; $p < 0.001$). El efecto favorable de los preparados de rabeprazol LP tuvo que ver esencialmente con la mayor supresión ácida nocturna (aumentos del 24.2% al 39.6%). Igualmente, los seis preparados de rabeprazol LP se asociaron con un mayor porcentaje de tiempo con pH > 4 el primer día de tratamiento. La exposición al principio activo también fue mayor a juzgar por los valores más altos del ABC_{0-t} , de la última concentración detectable y del tiempo hasta la última concentración detectable, respecto del rabeprazol LR, hallazgos que confirman el perfil farmacocinético correspondiente a los preparados de liberación prolongada.

Los grupos 4, 5, 6 y 8 fueron los que presentaron las mejores respuestas farmacodinámicas. El grupo 6 (50 mg de rabeprazol: una tableta de 10 mg con cubierta entérica y 4 tabletas de 10 mg cada una de liberación pulsátil) se asoció con el mayor tiempo con un pH > 4 en las 24 horas de registro. Si bien el ABC_{0-t} fue más bajo respecto del observado en los grupos 4 y 8, tuvo el mayor número de sujetos con un tiempo hasta la última concentración detectable de 16 a 24 horas y la última concentración detectable más alta; las particularidades observadas en el grupo 6 explican el mayor

efecto nocturno. El $T_{\text{máx}}$ en los seis grupos de rabeprazol LP (3 a 5 horas) fue similar al del rabeprazol LR 20 mg (4 horas), un hallazgo que indica que no se comprometió el efecto farmacodinámico.

No se encontraron correlaciones precisas entre la dosis total del fármaco y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos; aunque estos últimos fueron mejores en el grupo 6, el preparado con 50 mg (grupo 5) se eligió para las evaluaciones clínicas futuras porque fue el que se asoció con la mayor duración de la supresión ácida gástrica en los días 1 y 5, respecto del esomeprazol 40 mg. Dos estudios previos, señalan los autores, demostraron que el porcentaje de tiempo con $\text{pH} > 4$ en 24 horas al quinto día se asocia positivamente con índices más altos de cicatrización en pacientes con esofagitis erosiva.

En los seis grupos de rabeprazol LP se comprobó un aumento de los niveles de la gastrina, aunque en el espectro de la normalidad. El rabeprazol en dosis de hasta 80 mg se toleró bien; la cefalea fue el único efecto adverso referido por los enfermos, con una frecuencia del 3.2% al 19.4%. En cambio, ningún participante asignado al esomeprazol 40 mg o al rabeprazol LR 20 mg refirió este síntoma. La principal limitación del presente estudio tiene que ver con las variaciones en la respuesta farmacocinética y farmacodinámica de un individuo a otro; sin embargo, debido a que se evaluaron ocho grupos de tratamiento, no pudo aplicarse un diseño transversal, señalan los autores. Los resultados en conjunto sugieren que los seis preparados de rabeprazol evaluados se asocian con un período significativamente más prolongado de supresión ácida gástrica respecto del esomeprazol 40 mg y del rabeprazol LR 20 mg, luego del tratamiento durante cinco días con una única toma por día. El beneficio se asoció fundamentalmente con una mayor supresión de la secreción ácida por la noche, concluyen los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123393

11 - Determinan el Patrón de Utilización de los Protectores Gástricos en los Enfermos con Riesgo de Presentar Complicaciones Gastrointestinales

Bianco M, Rotondano G, Cipoletta L y colaboradores

Digestive and Liver Disease 42(5):359-364, May 2010

Los pacientes que reciben fármacos antiinflamatorios (esteroides y no esteroides [AINE]), ciertas drogas cardiovasculares (antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes) o antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]) tienen un riesgo sustancialmente mayor de presentar complicaciones gastrointestinales. El subgrupo de sujetos con trastornos cardiovasculares, con antecedentes de enfermedad péptica ulcerosa complicada, de edad avanzada y en tratamiento simultáneo con anticoagulantes, corticoides, combinación de AINE y aspirina en dosis bajas o AINE en dosis elevadas tienen el riesgo más alto de sufrir problemas digestivos, entre ellos úlceras, hemorragia digestiva o perforación. Sin duda, estos enfermos deben recibir profilaxis gastrointestinal (PGI) con agentes protectores, tal como lo establecen numerosas normativas vigentes.

Sin embargo, señalan los expertos, es frecuente que el riesgo de efectos adversos gastrointestinales sea subestimado por los médicos de cabecera (MC); de hecho, diversos trabajos en el ámbito de la medicina primaria revelaron

índices bajos de PGI en pacientes de riesgo alto, tratados con AINE no selectivos. Igualmente, al menos tres estudios de los Estados Unidos y de Europa demostraron que la PGI es indicada con una frecuencia menor que la esperada, incluso por especialistas. En la presente investigación realizada en el ámbito de la atención primaria en Italia, los autores analizaron el patrón de prescripción de los protectores gástricos en los enfermos tratados con aspirina, AINE e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), como también la actitud de los médicos generales en relación con la PGI.

El estudio fue patrocinado por la *Italian Society for Digestive Endoscopy* (SIED) y se llevó a cabo entre octubre y diciembre de 2008. La investigación tuvo un diseño transversal y de observación y contó con la cooperación de un grupo de MC de Italia quienes completaron un cuestionario específico para los pacientes en quienes se prescribieron drogas potencialmente dañinas para el sistema digestivo, asistidos en el consultorio en un período de tres semanas.

El *Gas.Pro Questionnaire*, señalan los autores, incluye 14 preguntas que permiten conocer las características clínicas de los pacientes (edad, sexo, enfermedades que motivaron la indicación de fármacos con toxicidad sobre el sistema gastrointestinal), el antecedente de trastornos digestivos (dispepsia funcional, úlcera péptica, hemorragia y enfermedad por reflujo gastroesofágico) y la presencia de síntomas digestivos (dolor epigástrico, náuseas, regurgitación o pirosis y sensación de plenitud). En el cuestionario también se registró la medicación indicada: antiagregantes plaquetarios (aspirina en dosis < 100 mg o > 100 mg, ticlopidina o clopidogrel), AINE, esteroides, inhibidores selectivos de la COX-2, anticoagulantes (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y warfarina) o antidepresivos (ISRS). Se indicaron las dosis y la duración del tratamiento, el tipo de prescripción (reciente o terapia prolongada) y el profesional a cargo de la indicación: MC o MC bajo las recomendaciones de un especialista. En el cuestionario se indicó la prescripción simultánea de agentes protectores gástricos: inhibidores de la bomba de protones (IBP); antagonistas de los receptores H₂ de histamina (anti-H₂); antiácidos, alginatos, sucralfato o prostaglandinas; la dosis y la duración de la PGI y el profesional responsable de la indicación. Por último, en el cuestionario se registró el estado de infección por *Helicobacter pylori* y su tratamiento. Después de tres semanas, los MC devolvieron los cuestionarios, cuyo análisis se realizó en forma centralizada. El estudio estadístico se realizó con pruebas de la *t* de Student y de *chi* al cuadrado. Se estimaron los factores asociados con el riesgo de complicaciones gastrointestinales mediante *odds ratio* (OR). Se aplicaron modelos de regresión de variables múltiples para identificar los factores predictivos de la PGI.

En la investigación participaron 112 MC de los 140 invitados; se obtuvieron datos para 3 943 enfermos; cada MC completó en promedio de 35 cuestionarios. La edad promedio de la cohorte fue de 64 ± 15 años, con diferencias significativas entre los pacientes en quienes se indicaron AINE/aspirina por primera vez (61.9 años en promedio) y los enfermos que utilizaban dichos fármacos desde tiempo atrás (69.5 años; $p = 0.001$). En los dos subgrupos hubo un predominio de mujeres (52.1% y 50.8% en igual orden). Las enfermedades cardiovasculares, los trastornos ortopédicos o postraumáticos y las enfermedades reumáticas fueron las situaciones que con mayor frecuencia motivaron la indicación de AINE/aspirina. Los enfermos con trastornos ortopédicos o postraumáticos fueron más jóvenes (55 años en promedio) en comparación con los sujetos con enfermedades reumatológicas (62 años en promedio) y los pacientes con trastornos cardíacos (71 años en promedio). Las enfermedades reumáticas fueron más frecuentes en las mujeres (67%; OR: 2.2; $p < 0.001$), mientras que los

trastornos cardíacos fueron más comunes en los hombres (59.6%; OR: 1.71; $p < 0.001$).

El 60.3% de los pacientes ($n = 2\ 377$) tenía antecedente de enfermedades gastrointestinales; el 3.2% y el 3.3% de los enfermos tratados por primera vez con AINE/aspirina o medicados crónicamente con estos fármacos, respectivamente, tenía historia de hemorragia del tracto digestivo superior. Al momento de la consulta al MC, el 42.9% ($n = 1\ 693$) de los enfermos refería síntomas digestivos, especialmente dolor epigástrico y pirosis o regurgitación, con una frecuencia similar en los dos subgrupos. La presencia de infección por *H. pylori* sólo se conoció en el 38% de los enfermos medicados por primera vez con AINE/aspirina y en el 33.2% de los pacientes tratados crónicamente con estos agentes. La mayoría de los pacientes estudiados no tuvo infección (85.3% entre los sujetos medicados por primera vez y 89.5% entre los pacientes tratados crónicamente con AINE/aspirina). Sólo en el 8.6% de los enfermos tratados por primera vez y en el 14.9% de los pacientes medicados en forma crónica y sin estudio previo de la infección se solicitaron los ensayos correspondientes.

En la mayoría de los pacientes en quienes se detectó infección, el MC indicó el tratamiento de erradicación (93% de los sujetos tratados por primera vez y 96.7% de los pacientes que recibían crónicamente AINE/aspirina).

Se registraron 4 275 prescripciones de fármacos potencialmente dañinos para el sistema digestivo; los AINE no selectivos fueron los agentes más indicados en los enfermos tratados por primera vez (33.9%; $n = 903$) mientras que la aspirina en dosis bajas fue la terapia más frecuente entre los pacientes medicados crónicamente (37.4%; $n = 602$). Los AINE más utilizados fueron el diclofenac, ibuprofeno, nimesulida y ketoprofeno. La duración promedio del tratamiento con AINE fue de 15 ± 4 días; 132 pacientes recibían AINE indefinidamente.

En 255 enfermos se comprobó la indicación simultánea de AINE más esteroides, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (154 sin tratamiento previo y 101 pacientes medicados crónicamente con AINE/aspirina). En el 62.8% de los casos, el fármaco potencialmente peligroso para el aparato digestivo se indicó por primera vez, mientras que en el 37.2% se prescribió en pacientes tratados crónicamente.

En el 80.7% de los enfermos ($n = 3\ 184$) se indicó concomitantemente PGI; la cual se utilizó en el 77.5% de los enfermos tratados por primera vez y en el 86.3% de los pacientes medicados crónicamente con AINE/aspirina (OR: 1.82; $p < 0.000$).

En la mayoría de los casos, la decisión de indicar PGI estuvo a cargo del MC (67%; $n = 2\ 133$); en el 30.3% ($n = 965$) fue sugerida por el especialista y en el 2.7% de los casos fue en respuesta al pedido del enfermo.

En conjunto, se registraron 3 272 prescripciones de PGI en 3 184 enfermos, ya que algunos recibieron más de un agente. En el 91.4% de los casos ($n = 2\ 991$) se indicaron IBP; el resto de los enfermos recibió antiácidos (4.2%), sucralfato (1.7%), alginatos (1.7%), anti-H2 (0.8%) y prostaglandinas (0.2%). El pantoprazol y el lansoprazol fueron los IBP utilizados con mayor frecuencia. En el 88.2% de los pacientes de más de 70 años (1.530 de 1.734) se indicó un IBP. Asimismo, los IBP se utilizaron en el 96% de los enfermos de edad avanzada con antecedente de enfermedades gastrointestinales o con síntomas digestivos. Nuevamente, en estos subgrupos, el pantoprazol y el lansoprazol fueron los fármacos más indicados (42% y 34%, respectivamente). Los porcentajes fueron similares en los pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares, tratados con antiagregantes plaquetarios, con aspirina en dosis > 100 mg o medicados crónicamente con AINE.

En el modelo de regresión de múltiples variables, los factores independientemente asociados con la PGI fueron la edad (OR: 1.034 por año; $p < 0.0001$), con un aumento de 1.39 por década de edad; la presencia de enfermedades cardiovasculares (OR: 2.61; $p < 0.0001$) y la duración indefinida de la terapia deletérea para el aparato digestivo (OR: 1.68; $p < 0.0001$). El sexo y la presencia de enfermedades reumatológicas u ortopédicas no predijeron en forma significativa la PGI.

Se estima que el riesgo de complicaciones gastrointestinales en asociación con el uso de AINE es de 3.7 mientras que con los inhibidores selectivos de la COX-2 es algo inferior, de 2.6. Igualmente, la aspirina en dosis bajas para la prevención de eventos cardiovasculares incrementa el riesgo de eventos adversos digestivos de 2 a 4 veces. El 10% al 60% de los enfermos que reciben AINE presentan síntomas compatibles con dispepsia y entre el 5% y el 15% abandona la terapia como consecuencia de estas manifestaciones. Según los resultados de un trabajo anterior, uno de cada 175 adultos norteamericanos es internado cada año por trastornos gastrointestinales asociados con los AINE; en ellos, el índice de mortalidad anual es cercano al 1%. En los pacientes con riesgo alto (presencia de múltiples factores de riesgo, antecedente de trastornos digestivos o en tratamiento simultáneo con aspirina en dosis bajas, corticoides o anticoagulantes), por lo tanto, está indicado el tratamiento gastroprotector, especialmente con los IBP. Dos estudios revelaron que la combinación de inhibidores selectivos de la COX-2 e IBP es la estrategia que reduce más el riesgo de complicaciones gastrointestinales. No obstante, señalan los autores, los inhibidores selectivos de la COX-2 deben evitarse en los pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Los resultados del presente estudio prospectivo, sin embargo, revelan la indicación excesiva (o el mal uso) de la PGI en el ámbito de la atención primaria de Italia. Alrededor del 40% de los enfermos fue tratado con AINE (o con aspirina en dosis superiores a los 100 mg) pero sólo una minoría recibía terapia combinada con AINE, esteroides, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios; aun así, el porcentaje de enfermos con PGI fue del 80%. La edad avanzada, la presencia de enfermedades cardiovasculares subyacentes y el tratamiento crónico con AINE o aspirina fueron los factores predictivos independientes de la PGI. Los hallazgos son opuestos a los referidos por los grupos de otros países que encontraron una subutilización de los IBP en pacientes con riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales. Las diferencias podrían obedecer a múltiples factores, entre ellos al bajo costo de la medicación en Italia y al hecho de que dichos fármacos son completamente cubiertos por el *Italian National Health System*.

El estado de infección por *H. pylori* es otro punto importante a considerar en la estimación del riesgo ya que la infección incrementa el riesgo de complicaciones gastrointestinales. En el estudio, la mayoría de los MC indicaron la erradicación en los pacientes con infección; sin embargo, no solicitaron las pruebas diagnósticas necesarias en los enfermos para quienes no se tenía información.

A pesar de las limitaciones inherentes al diseño de la investigación, los hallazgos revelan una utilización excesiva de agentes gastroprotectores en enfermos con un riesgo relativamente bajo. La información pone de manifiesto la necesidad de aumentar los esfuerzos para que los profesionales seleccionen en forma apropiada los pacientes en quienes está justificada la PGI y para que presten especial atención a la posible infección por *H. pylori*, añaden finalmente los expertos.

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes manifestaciones clínicas pueden encontrarse en la enfermedad celíaca?	A) Fatiga. B) Pérdida de peso. C) Anemia. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál es la principal utilidad de los antiácidos?	A) La curación de la esofagitis erosiva. B) La prevención de las complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. C) La pirosis episódica. D) Todas ellas.
3	¿Cuál de estas enfermedades se asocia con un mayor riesgo de realización incompleta de los estudios por cápsula endoscópica?	A) La colitis ulcerosa. B) La enfermedad de Crohn. C) Las angiodisplasias. D) Todas son correctas.
4	¿Cuáles son las estrategias que, en un futuro, podrían ser aptas para prevenir y tratar la infección por <i>Clostridium difficile</i> ?	A) Los nuevos antibióticos con pocos efectos sobre la microflora intestinal. B) El trasplante de materia fecal. C) Los anticuerpos monoclonales contra las toxinas del patógeno. D) Todas ellas.
5	¿Cuáles son los enfermos que tiene un mayor riesgo de presentar esofagitis eosinofílica?	A) Los enfermos con infección gástrica por <i>H. pylori</i> . B) Los pacientes sin infección gástrica por <i>H. pylori</i> . C) La infección no se asocia con el trastorno esofágico. D) Depende de la edad de los enfermos.
6	Señale la opción correcta con respecto a los resultados del tratamiento endoscópico de la dilatación del conducto pancreático.	A) Se asocia con un costo significativamente mayor. B) Se asocia con un mayor número de recaídas. C) Brinda un mejor alivio del dolor. D) No ofrece ventajas frente al tratamiento quirúrgico.
7	¿Cuál es patrón de cambio más común en el índice de masa corporal luego del diagnóstico de enfermedad celíaca?	A) En la mayoría de los pacientes, el peso se mantiene estable. B) En la mayoría de los pacientes, el índice de masa corporal aumenta. C) En la mayoría de los pacientes, el índice de masa corporal disminuye. D) Depende del sexo y de la edad de los enfermos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	La enfermedad celíaca se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones que se desencadenan en personas genéticamente predispuestas al ingerir cereales que contienen gluten (trigo, cebada y centeno). Típicamente, la enfermedad cursa con fatiga, pérdida de peso, diarrea, anemia, osteoporosis y depresión. A nivel intestinal, se presenta con linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades. Por lo general, la sintomatología mejora al retirar el gluten de la dieta.	D
2	Todas ellas.	Se utilizan principalmente a demanda para la pirosis episódica, principalmente posprandial. Permiten un rápido alivio de los síntomas, pero transitorio y no contribuyen en la curación de la esofagitis erosiva o la prevención de las complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.	D
3	La enfermedad de Crohn.	Las variables relacionadas con un mayor riesgo de estudios incompletos incluyen el sexo masculino, la edad avanzada y la presencia o sospecha de enfermedad de Crohn.	B
4	Todas ellas.	Estas son algunas de las opciones que a mediano y largo plazo podrían ser especialmente útiles para el tratamiento de los casos graves y recurrentes de infección por <i>C. difficile</i> .	D
5	Los pacientes sin infección gástrica por <i>H. pylori</i> .	En un estudio en una amplia muestra de enfermos, la infección gástrica por <i>H. pylori</i> se asoció en forma inversa con esofagitis eosinofílica.	B
6	Se asocia con un mayor número de recaídas.	Los pacientes sometidos a descompresión endoscópica requirieron un número significativamente mayor de procedimientos y algunos casos fueron finalmente resueltos mediante cirugía. El tratamiento endoscópico debería evitarse en quienes presentan formas complejas de obstrucción del conducto pancreático.	B
7	En la mayoría de los pacientes, el peso se mantiene estable.	En la mayoría de los pacientes, el peso se mantiene estable luego del diagnóstico de enfermedad celíaca.	A