

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

Artículos distinguidos

A - Revisan las Posibles Conductas Frente a la Colitis Ulcerosa Refractoria a Esteroides
Alan Moss, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Bacterias Intestinales y Tratamiento con Probióticos
Reiff C, Kelly D
International Journal of Medical Microbiology (IJMM) 300(1):25-33, Ene 2010.....6

2 - Apetito y Motilidad Gastrointestinal: Papel de las Proteínas de la Familia de la Ghrelina
Perboni S, Inui A
Clinical Nutrition 29(2):227-234, Abr 2010.....7

3 - Los Trastornos de la Motilidad Gástrica y su Relación con los Síntomas por Reflujo en Pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico no Erosiva
Kamiya T, Adachi H, Joh T y col.
Journal of Gastroenterology 44(3):183-189, 2009.....9

4 - Estudio Controlado y Aleatorizado de Rebamipida más Rabeprazol para la Curación de las Úlceras Mecánicas Posteriores a la Resección Endoscópica Submucosa
Fujiwara S, Morita Y, Azuma T y col.
Journal of Gastroenterology, Feb 2011.....11

5 - El Citrato de Mosaprida para la Preparación para la Colonoscopia con Lavado
Nagashima M, Okamura S, Mori M
Kitakanto Medical Journal 52:111-115, 2002.....13

6 - Un Artículo de Revisión: La Explicación de los Riesgos del Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal a los Pacientes
Siegel C
Alimentary Pharmacology & Therapeutics 33(1):23-32, Ene 2011.....14

7 - Los Factores Asociados con el Impacto Clínico de la Endoscopia por Videocápsula en Pacientes con Hemorragia Gastrointestinal Evidente de Origen Indeterminado
Esaki M, Matsumoto T, Iida M y col.
Digestive Diseases and Sciences 55(8):2294-2301, Ago 2010.....16

8 - Eficacia de los Agentes Procinéticos para Mejorar la Preparación Intestinal para la Colonoscopia
Mishima Y, Amano Y, Kinoshita Y y col.
Digestion 77(3-4):166-172, Jun 2008.....18

Novedades seleccionadas

9 - Investigan las Variaciones entre Sexos de la Función Esofágica Normal
Vega K, Palacio C, Jamal M y col.
Digestive and Liver Disease 42(7):482-484, Jul 2010.....20

10 - Describen las Características de la Esofagitis Eosinofílica
Lamb C, Kanakala V, Stirling R, Attwood S
Frontline Gastroenterology 1(1):25-29, Abr 2010.....20

11 - Manifestaciones Imagenológicas del Carcinoma de Células Acinares del Páncreas
Hsu M, Pan K, Tseng J y col.
Clinical Radiology 65(3):223-229, Mar 2010.....21

Más novedades seleccionadas.....24-25
Contacto Directo.....27
Autoevaluaciones de Lectura.....28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	A, 4, 10
Atención Primaria.....	1-3, 5, 9, 10, 13
Cardiología.....	10
Cirugía.....	A, 1, 5, 10, 13
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 7, 9, 11, 12
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 8, 13
Educación Médica.....	1, 2, 6, 9, 10, 13
Endocrinología y Metabolismo.....	2
Epidemiología.....	4
Farmacología.....	A, 3, 4-6, 8
Genética Humana.....	2, 4
Geriatría.....	4, 5, 8
Hematología.....	12
Infectología.....	4, 8
Inmunología.....	1, 10, 12
Medicina Familiar.....	1-4, 5-9
Medicina Farmacéutica.....	4, 8
Medicina Interna.....	A, 1-11
Nutrición.....	1-3, 6
Oncología.....	8, 11, 13
Salud Pública.....	8



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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, Silvia Jovitis †, Miguel A. Largaña, 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. Izhak Brook

4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,

Director: Dr. Ignacio Balaguér 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 textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. Trabajos Distinguidos/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

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Graciela Salis, Luis A. Colombato

Comité de Expertos

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

Fuentes Científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana

Acta Pediátrica

Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

American Journal of Clinical

Gastroenterology

American Journal of Clinical Nutrition

American Journal of Critical Care Medicine

American Journal of Gastroenterology

American Journal of Medicine

American Journal of Surgery

American Journal of the Medical Sciences

Annals of Hepatology

Annals of Internal Medicine

Annals of Saudi Medicine

Archives de Pédiatrie

Archives of Internal Medicine

Archivos Argentinos de Pediatría

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Journal of Physiology

and Pharmacology

Canadian Medical Association Journal

(CMAJ)

Chinese Medical Journal (CMJ)

Clinical Drug Investigation

Clinical Gastroenterology

Clinical Infectious Diseases (CID)

Clinical Nutrition

Clinical Nutrition Supplements

Clinical Therapeutics

Digestive Diseases and Sciences

Digestive and Liver Disease

Diseases of the Colon & Rectum (DCR)

Drugs

Drugs & Aging

European Journal of Gastroenterology and

Hepatology

Factores de Riesgo - SIIC

Food Chemistry

Gaceta Médica de México

Gastroenterologie Clinique et Biologique

Gastroenterology

Gastroenterology Clinics of North America

Gastrointestinal Endoscopy

Gut

HPB

Hepatology

Hospital Medicine

Hospital Practice

Infection and Immunity

International Journal for Vitamin and Nutrition

Research

International Journal of Tissue Reactions-

Experimental and Clinical Aspects

Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)

Jornal de Pediatría

Journal of Clinical Gastroenterology

Journal of Clinical Investigation

Journal of Cystic Fibrosis

Journal of Diabetes and its Complications

Journal of Gastroenterology

Journal of Gastroenterology and Hepatology

Journal of Hepatology

Journal of Infectious Diseases

Journal of Internal Medicine

Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical

Techniques

Journal of Lipid Research

Journal of Minimal Access Surgery

Journal of Nutrition

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

Journal of the American Medical Association

(JAMA)

Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)

Journal of the Formosan Medical Association

Journal of the Society of Laparoendoscopic

Surgeons

Mayo Clinic Proceedings

Medecine et Hygiène

Medical Journal of Australia

Medicina (Buenos Aires)

Medicina Clínica

New England Journal of Medicine (NEJM)

Nutrition Research Reviews

Pancreas

Postgraduate Medical Journal

Prensa Médica Argentina

QJM: An International Journal of Medicine

Revista Argentina de Radiología

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São

Paulo

Romanian Journal of Gastroenterology

Salud(i)Ciencia - SIIC

Scandinavian Journal of Gastroenterology

Scandinavian Journal of Surgery

Southern Medical Journal

São Paulo Medical Journal

The Lancet

Artículos distinguidos

(<http://www.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 relacionen 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 - Revisan las Posibles Conductas Frente a la Colitis Ulcerosa Refractaria a Esteroides



Alan Moss, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Professor of Medicine, Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/11224000a.htm



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Approximately 15% of patients with ulcerative colitis will experience a severe episode requiring hospitalization. Although intravenous steroids are the current first-line therapy for these patients, about 30% of patients do not respond to steroids, and require either an alternative anti-inflammatory agent or surgery. Cyclosporine has proven its efficacy in a number of controlled trials in this setting, and is characterized by high early response rates. Patients that respond to cyclosporine and avoid colectomy are more likely to retain their colon if they bridge to immunomodulators in the medium-term. Infliximab has also demonstrated efficacy in reducing early colectomy rates, and longer term data are awaited. Other agents such as vedolizumab, tacrolimus, basiliximab, and leukocytapheresis have been studied in small or open-labeled trials, and may be alternative options. Key issues remain as to what should be first and second line therapies, when surgery should be undertaken, and the risk of overlapping immunosuppressants in patients with severe colitis.

Resumen

Aproximadamente el 15% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) presentará algún episodio grave que requiera internación. Si bien los esteroides intravenosos son el tratamiento de primera elección en estos pacientes, alrededor del 30% no responderá a esta conducta, y necesitará un agente antiinflamatorio alternativo o cirugía. En este contexto, la ciclosporina demostró su eficacia en una cantidad importante de estudios controlados, y se caracteriza por lograr altas tasas de respuesta temprana. Los pacientes que responden a la ciclosporina y evitan la colectomía tienen más probabilidades de conservar el colon si son tratados con inmunomoduladores a mediano plazo. El infliximab también demostró su eficacia para reducir la frecuencia de colectomías tempranas, y se aguardan los resultados en el largo plazo. Otras posibles alternativas, como vedolizumab, tacrolimus, basiliximab y leucocitoaféresis, se evaluaron en estudios pequeños y abiertos, donde demostraron también su eficacia. Los temas clave que persisten son determinar los tratamientos de primera y segunda línea, definir el momento de la cirugía y el riesgo de la superposición de inmunosupresores en los pacientes con colitis grave.

Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) típicamente presentan una evolución crónica con períodos de remisión que alternan con episodios de recaídas. Las recaídas graves son infrecuentes, pero son serias en estos pacientes. Alrededor del 15% de las personas con CU presentará algún cuadro grave con necesidad de internación y tratamiento con esteroides intravenosos.¹ Lamentablemente, el 30% de aquellos con CU grave no responderán a los esteroides intravenosos, cifra que se mantiene constante en los últimos 50 años.^{2,3} Para estos casos, durante muchos años la única opción terapéutica fue la colectomía e ileostomía o la anastomosis con reservorio ileoanal (ARI). Los avances recientes en el tratamiento proveen a los médicos una cantidad de alternativas en los casos de CU grave refractaria a los esteroides.

Definición de la CU grave refractaria a los esteroides

Según los criterios originales establecidos por Truelove y Witts, la CU grave se caracteriza por más de 6 deposiciones sanguinolentas por día, temperatura > 37.8 °C, pulso > 90, hemoglobina < 10.5 g/dl y eritrosedimentación > 30 mm/h.⁴ Estos criterios fueron usados para categorizar a los pacientes

con enfermedad grave en los estudios clínicos con esteroides, y se mantienen hoy en día. Desde entonces se publicó una cantidad de otros criterios clínicos, endoscópicos, bioquímicos y de calidad de vida que también contribuyen a estratificar la gravedad de la CU.^{5,6}

Los pacientes que cumplen con estos criterios tradicionalmente se trataron con dosis altas de esteroides intravenosos, de acuerdo con las normativas internacionales.⁷ En estudios clínicos, 50% a 70% de los así tratados respondieron a una dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisona, generalmente dentro de los 5 a 7 días.²⁻⁴ En vista de esto, en los estudios clínicos, la CU «refractaria a esteroides» se definió como la falta de respuesta a una dosis diaria adecuada de esteroides intravenosos dentro de los 5 a 10 días.⁸ A medida que surgieron agentes alternativos para la enfermedad refractaria, el tiempo señalado para considerar el fracaso del tratamiento se redujo.

Debido a las consecuencias del fracaso con los esteroides, numerosos estudios determinaron parámetros clínicos que pueden identificarse al tercer día de tratamiento intravenoso, asociados con el fracaso terapéutico/colectomía (Tabla 1). Travis y col. informaron que la frecuencia de deposiciones

> 8 por día o un nivel de proteína C-reactiva (PCR) > 45 mg/dl luego de 3 días de tratamiento con esteroides intravenosos tenía un valor predictivo positivo de 85% para colectomía.⁵ Turner y col. revisaron los predictores clínicos de fracaso del tratamiento médico publicados en la CU grave, y hallaron que la frecuencia de deposiciones, la temperatura, la frecuencia cardíaca, los niveles de PCR y albúmina, y los estudios radiológicos se reproducían consistentemente.³ Estos marcadores proveen a los médicos clínicos de herramientas para identificar el fracaso terapéutico ya en el tercer día de tratamiento y considerar el uso de algún agente alternativo. Datos recientes del grupo Oxford señalan que la tasa acumulada de colectomías a lo largo de 10 años es de 77% entre los pacientes con respuesta incompleta al tratamiento de la CU grave.⁹

Ciclosporina A

Si bien la ciclosporina se usa frecuentemente para tratar la CU grave, las pruebas de su eficacia derivan de sólo tres estudios publicados, aleatorizados y controlados. En uno se comparó ciclosporina con placebo en pacientes con enfermedad refractaria a esteroides;¹⁰ en otro, ciclosporina con esteroides,¹¹ y el tercero comparó dos dosis de ciclosporina entre sí.¹² Lichtiger y col. seleccionaron 20 pacientes con CU grave que no habían respondido a por lo menos 7 días de esteroides intravenosos, y los trataron con 4 mg/kg/d de ciclosporina en infusión continua o placebo.¹⁰ Aquellos cuyo puntaje de actividad clínica descendió a menos de 10 (puntaje promedio al inicio de 13) en dos días consecutivos se consideraron «con respuesta al tratamiento»; esto ocurrió en el 82% del grupo con ciclosporina y en el 0% del grupo que recibió placebo. La colectomía fue necesaria en el 44% del grupo con placebo y en el 18% del grupo con ciclosporina, debido al deterioro clínico. Un estudio similar, de D'Haens y col., incluyó 30 pacientes con CU grave (promedio de puntaje de actividad de 13) y los asignó a recibir ciclosporina intravenosa en dosis de 4 mg/kg/d o metilprednisolona intravenosa en dosis de 40 mg/d durante 8 días.¹¹ Al octavo día, 64% de los pacientes tratados con ciclosporina y 53% de los que recibieron metilprednisolona habían respondido (puntaje < 10), y el 78% de los que respondieron a la ciclosporina mantuvieron su remisión por hasta 12 meses. La tasa de colectomía al año fue de 36% en el grupo con ciclosporina y de 40% en el de metilprednisolona. Por último, Van Assche y col. compararon 4 mg/kg/d de ciclosporina intravenosa frente a 2 mg/kg/d en pacientes con CU grave con fracaso del tratamiento con esteroides.¹² Las tasas de respuesta (85%), el tiempo de respuesta (4 días) y las tasas de colectomía a corto plazo (8% y 13%) no difirieron significativamente entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en la frecuencia de parestesias (alrededor de 8%), hipertensión (alrededor de 24%) o aumentos de creatinina (alrededor de 18%).

Todos los demás estudios con ciclosporina en CU fueron abiertos, no aleatorizados, o incluyeron casos de enfermedad moderada y grave; estos 30 trabajos fueron revisados en otro ámbito.¹³ La experiencia acumulada sugiere que en la CU grave, se pueden esperar tasas de respuesta a corto plazo de 70% a 80% con 4 mg/kg/d o 2 mg/kg/d de ciclosporina intravenosa.¹² Los niveles de ciclosporina en sangre buscados durante la terapia intravenosa variaron entre 60 y 600 ng/ml (determinados por radioinmunoensayo con un anticuerpo monoclonal). En tres estudios aleatorizados y controlados, los niveles medios de ciclosporina en pacientes con dosis de

Tabla 1. Variables asociadas con el fracaso terapéutico con esteroides/colectomía al tercer día de esteroides intravenosos.

Estudio	Variable
Bernal 2006	Sangre en la materia fecal Más de 6 deposiciones diarias
Ho 2004	Dilatación colónica > 5.5 cm Frecuencia de deposiciones Niveles de albúmina < 30 g/l
Lindgren 1998	PCR >= 25 mg/l Más de 4 deposiciones diarias
Travis 1996	Más de 8 deposiciones diarias PCR > 45 mg/l

4 mg/kg/d fueron de 350 a 450 ng/ml, y con dosis de 2 mg/kg/d, de 237 ng/ml, pero no se halló una correlación entre los niveles de la droga y la respuesta clínica.¹⁰⁻¹² En vista de estos datos, se recomienda en la práctica alcanzar niveles de 150 a 250 ng/ml.¹³ Se desconoce si niveles menores tendrían efectos iniciales similares.

También se evaluó la ciclosporina por vía oral en dosis de 5 a 8 mg/d en diversos estudios no aleatorizados de CU refractaria a esteroides.^{14,15} Se informaron tasas de respuesta temprana de 70% a 90%, y a largo plazo libres de colectomía de 47% a 74%, resultados similares a los obtenidos con ciclosporina intravenosa. Un estudio retrospectivo que comparó ciclosporina oral e intravenosa señaló que el 100% de los tratados por vía oral y el 65% de los tratados por vía intravenosa lograron respuestas a corto plazo, pero el 17% del segundo grupo presentó toxicidad mayor, incluida una muerte.¹⁶ El objetivo en cuanto a niveles de ciclosporina en sangre en estos trabajos estuvo entre 150 y 350 ng/ml. Algunas investigaciones identificaron como factores predictivos asociados con mayor posibilidad de respuesta a la ciclosporina criterios clínicos, endoscópicos y bioquímicos.^{17,18}

Además de la eficacia, la seguridad aún es un aspecto preocupante en los pacientes tratados con ciclosporina debido al riesgo de infecciones oportunistas, nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Los eventos adversos significativos se producen hasta en 20% de los casos, y parecen ser más prevalentes en aquellos que reciben dosis altas intravenosas.^{19,20} Las infecciones virales, fúngicas y bacterianas se describieron en pacientes tratados con ciclosporina, en especial en los que además recibían conjuntamente inmunosupresores, pero en muchos otros grupos no se observaron infecciones oportunistas. La neurotoxicidad puede manifestarse como parestesias, temblores o convulsiones, y parece ser más frecuente en aquellos con niveles bajos de colesterol (< 100 mg/dl) o de magnesio durante el tratamiento intravenoso.²¹ Efectos colaterales menos serios y reversibles comprenden hirsutismo, temblores, cefaleas, hiperplasia gingival y pruebas hepáticas alteradas.

En cuanto los resultados a largo plazo en los pacientes que no responden a la ciclosporina y al pasaje a la vía oral con ciclosporina o azatioprina/6MP o ambas, el 51% de los participantes del estudio original de Lichtiger fueron sometidos a colectomía a los 2 años.²² Cohen y col. señalaron que a los 5.5 años, el 72% de aquellos con CU grave refractaria a esteroides y que respondieron inicialmente a la ciclosporina pudieron evitar la colectomía.¹⁹ Es de destacar que las tasas de pacientes libres de colectomía fueron mayores en quienes recibieron

azatioprina/6MP (80%) que entre los que no fueron tratados con esta droga (55%), lo que demuestra la importancia del pasaje a azatioprina/6MP. Un estudio con hasta 7 años de seguimiento, de Campbell y col., informó que 42% de los pacientes que habían conservado el colon a los 7 años, no habían recibido dicho agente.²³ Un trabajo retrospectivo señaló que entre aquellas personas con CU refractaria a esteroides que pasaron a azatioprina/6MP sola luego de recibir ciclosporina intravenosa, sólo el 42% había necesitado colectomía a los

5 años.²⁴ Un artículo belga, en cambio, halló que hacia los 7 años la probabilidad de colectomía era de 88% en quienes respondieron a la ciclosporina, y de 46% en los que comenzaron azatioprina/6MP luego de la ciclosporina.²⁵ Los pacientes que ya recibían azatioprina/6MP antes de la agudización de la enfermedad casi duplicaron las tasas de colectomía (59% frente a 31%) de los que comenzaron después, lo que sugiere que estos sujetos no responderían a la ciclosporina. Un estudio independiente, de particular interés para los pacientes, señaló que aquellos que fueron tratados con ciclosporina y evitaron la colectomía presentaron menos síntomas intestinales y menos internaciones que los que no pudieron evitarla luego del fracaso con los esteroides.²⁶

En resumen, la ciclosporina resulta efectiva para lograr una respuesta clínica en los pacientes con CU grave que fracasaron con el tratamiento con esteroides intravenosos. El uso de ciclosporina en dosis bajas intravenosas o por vía oral probablemente es más eficaz que las dosis mayores y menos tóxica. Quienes responden a la ciclosporina deben pasar a azatioprina/6MP para el mediano y largo plazo. Estas personas deben hablar con un cirujano acerca de la colectomía electiva en vista de las probabilidades de necesitarla en el largo plazo.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) soluble y unido a membrana, citoquinas importantes en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. En la colitis ulcerosa, el infliximab disminuye los efectos del TNF-alfa en la mucosa de los pacientes afectados, y esto se asocia con menos inflamación a nivel histológico.²⁷

Se publicaron cuatro estudios aleatorizados y controlados con infliximab en pacientes con CU grave refractaria a esteroides. Sands y col. seleccionaron 11 pacientes con tratamiento esteroide intravenoso fallido a los 5 días, para que recibieran infliximab o placebo.⁸ Se vio una respuesta clínica a las dos semanas en el 50% de los pacientes (4/8) de los tratados con infliximab y en el 0% (0/3) de los que recibieron placebo; este estudio se interrumpió prematuramente por un bajo reclutamiento de participantes. Un estudio posterior de Probert y col. aleatorizó 43 pacientes similares a recibir dos infusiones de infliximab o placebo y los evaluó a las 6 semanas²⁸ sin hallar diferencias entre ambos en las tasas de remisión, en los puntajes endoscópicos o de calidad de vida, aunque quizás el estudio no tenía el poder necesario para analizar esto. Janerot y col. examinaron específicamente la utilidad de una sola infusión de infliximab en 45 pacientes internados por colitis fulminante que no respondieron a los esteroides intravenosos al día 4 (fulminante) o a los 6 a 8 días (grave). El 29% de los que recibieron la infusión de infliximab requirieron colectomía a los 3 meses, en comparación con

el 67% de los que recibieron placebo ($p = 0.017$). A los 2 años, el 46% de los tratados con infliximab habían sido sometidos a colectomía. Hubo un beneficio más definido para el grupo con enfermedad grave que el grupo con enfermedad fulminante. Finalmente, Rutgeerts y col. publicaron los resultados de dos estudios controlados (ACT-1, ACT-2) con más de 700 pacientes con CU moderada a grave, 217 de los cuales fueron catalogados como refractarios a los esteroides, por no haber respondido a los 7 días de tratamiento intravenoso o a los 14 con 40 mg/d de prednisona oral.²⁹ En estos estudios, las tasas de respuesta clínica temprana fueron de 63% a 77% en este grupo. No se publicaron datos sobre las tasas de remisión.

Un metanálisis de estos trabajos concluyó que el *odds ratio* de la remisión a corto plazo con 5 mg/kg/d de infliximab frente a placebo fue de 5.28 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 2.3-12) y 2.61 (IC 95%, 1.69-4), respectivamente, para la CU moderada a grave.³⁰ Hubo otros 29 estudios no controlados incluidos en esta revisión sistemática; de los 322 pacientes evaluables, el 64% tenía enfermedad grave, y el 52%, refractaria a esteroides. Las tasas de remisión a corto y largo plazo fueron de 40% y 39%, respectivamente, en aquellos que recibieron infliximab. Muchos de estos estudios usaron una sola infusión, mientras que en la práctica habitual, en los pacientes que responden a la terapia, se usan al menos 3 en las semanas 0, 2 y 6. De acuerdo con la experiencia en enfermedad de Crohn, esta parece ser una estrategia eficaz.

En estudios no controlados de pacientes que fracasaron con azatioprina/6MP, las tasas de respuesta a infliximab fueron similares (alrededor de 80%) a las de quienes nunca recibieron aquel fármaco en otros estudios.³¹ Esto sugiere que el infliximab podría ser una buena opción en los pacientes con CU grave tratados con azatioprina/6MP que fracasaron con esteroides. En total, alrededor del 30% al 50% de los tratados con infliximab habrán necesitado colectomía al año o a los dos años, y sólo el 17% estaba en remisión sin esteroides al año del estudio.^{32,33}

Un área de incertidumbre es el resultado con ciclosporina en aquellos que han fracasado tanto con esteroides como con infliximab. Maser y col. informaron que 3/9 (33%) de los pacientes lograron la remisión con ciclosporina luego del fracaso con infliximab, y el riesgo de eventos adversos fue del 16%.³⁴ Por el contrario, Manosa y col. señalaron que 6/13 (46%) de los tratados con infliximab luego del fracaso con ciclosporina necesitaron colectomía a los 6 meses.³⁵ El riesgo de infecciones serias en quienes fueron tratados secuencialmente con esteroides, ciclosporina e infliximab también es motivo de preocupación.

Alternativas y nuevas terapias médicas

Se utilizó una cantidad de inmunosupresores establecidos en el tratamiento de la CU grave refractaria a esteroides en estudios piloto o no controlados. Estos comprenden ciclofosfamida en pulsos, aféresis por adsorción selectiva de leucocitos, anticuerpos contra la integrina alfa 4 beta 7, tacrolimus, talidomida, interferón natural beta y fosfatidilcolina. Ninguno se posicionó como una terapia tradicional fuera del ámbito de los estudios clínicos o con expertos locales. El basiliximab y el visilizumab son anticuerpos monoclonales contra la interleuquina 2 y los CD3, respectivamente, y se encuentran actualmente en investigación para el tratamiento de la CU grave refractaria a

esteroides. Hasta ahora su eficacia ha sido modesta y presentan efectos colaterales frecuentes.^{36,37}

Colectomía

La colectomía total o la ARI es aún una alternativa ante el fracaso del tratamiento médico o la aparición de complicaciones. La idoneidad quirúrgica y los cuidados posoperatorios mejoraron sustancialmente en los últimos 50 años y la tasa de complicaciones tempranas es menor del 10%. La ARI es el procedimiento más elegido para y por la mayoría de los pacientes porque permite mantener el tránsito normal de la materia fecal y no requiere ileostomía terminal. La mayor parte de los estudios señala mejores índices de calidad de vida luego de la cirugía.³⁸ Además, la extirpación del colon minimiza el riesgo futuro de aparición de cáncer, ya de por sí elevado en estos pacientes.

Sin embargo, los resultados funcionales a largo plazo pueden no reflejar la función previa a la aparición de la CU grave, y es importante comunicarles esto a los pacientes cuando analizan sus opciones. Cohen y col. señalaron que los pacientes que respondieron a la ciclosporina más que a la colectomía para la CU grave, tenían mejor calidad de sueño, mejor consistencia de sus heces, menos dolor abdominal o rectal, e iban al baño con menos frecuencia que los operados.²⁶ La frecuencia diaria promedio de deposiciones en los pacientes sometidos a ARI en la *Mayo Clinic* fue de 5.7 al año y de 6.4 a los 20 años.³⁹ En el seguimiento a largo plazo, el 11% de este grupo tenía incontinencia fecal diurna, y el 21%, nocturna. No está claro si la función y la fuerza del esfínter se deterioran por la ARI a medida que aumenta la edad, o si esto se debe a lesiones obstétricas ocultas. En total, hay alrededor de 10% de fracaso a largo plazo en que se requerirá una ileostomía terminal.⁴⁰

La complicación tardía más frecuente es la pouchitis, que se presenta hasta en 50% de los casos, y hasta el 15% presentará pouchitis crónica.⁴¹ También pueden verse la cuffitis y el síndrome de reservorio irritable. Pueden aparecer fístulas o abscesos, y son más habituales en aquellos pacientes finalmente diagnosticados con enfermedad de Crohn. Sin embargo, aun en estos, los abscesos se ven en el 16% y las fístulas en el 14%.³⁹

La disfunción sexual también afecta a un porcentaje significativo de pacientes. Se informó dispareunia en 7% a 26% de los casos, e impotencia en 1.5%. La disminución de la fertilidad también constituye un aspecto preocupante, y resulta de la manipulación quirúrgica en la pelvis y de las

adherencias alrededor de las trompas de Falopio y los ovarios. En comparación con el tratamiento médico, la proctocolectomía y la ARI triplican aproximadamente el riesgo de infertilidad en las mujeres con CU grave (RR 3.17, IC 95% 2.41-4.18). El metanálisis de Waljee y col. demostró que, frente al tratamiento médico, la proctocolectomía y la ARI aumentan la tasa de infertilidad de 14.6% a 48%.⁴² No está claro si la proctocolectomía o el reservorio es el factor de riesgo, ya que las pacientes sometidas a proctocolectomía e ileostomía también tienen tasas de fertilidad menores.⁴³

En resumen, la colectomía es una opción, a veces la única, para los pacientes con CU grave refractaria a esteroides. Sus resultados a corto plazo son satisfactorios, dado el estado psicológico de muchos de ellos. Si bien la proctocolectomía y la ileostomía se pueden considerar «curativas», es importante recalcar que no es así con la colectomía, ya que hay una incidencia significativa de complicaciones funcionales en el largo plazo en las personas sometidas a ARI.

Conclusiones

La enfermedad refractaria a esteroides grave es una complicación poco común pero sería en los pacientes con CU. El factor más importante en su tratamiento es la buena relación entre el paciente, el médico y el cirujano, para que las decisiones puedan tomarse en etapas tempranas de la internación y adecuadas a la evolución clínica. Con el surgimiento de terapias de rescate como la ciclosporina y el infliximab, es posible que en el futuro estos pacientes lleguen a la colectomía después de haber fracasado con al menos dos tratamientos inmunosupresores. Según los datos disponibles actualmente, las tasas de complicaciones posoperatorias no parecen ser más altas en quienes recibieron previamente infliximab o ciclosporina con esteroides.^{44,45} Sin embargo, en un estudio se señaló una tasa de complicaciones de 80% al administrar infliximab luego de ciclosporina y esteroides.⁴⁵

Actualmente recomiendo una terapia inicial con dosis bajas de ciclosporina intravenosa si el paciente es refractario a esteroides al tercer día. Los pacientes que responden bien deben pasar luego a ciclosporina por vía oral por no más de 3 meses, mientras inician concomitantemente el uso de azatioprina o 6MP. El infliximab es el agente de elección en aquellos ya tratados con azatioprina/6MP o que tengan contraindicaciones para recibir ciclosporina. Si ninguno de estos fármacos logra una evolución clínica importante al día 7, debe considerarse la colectomía.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Segunda edición, ampliada y corregida: 30 de marzo, 2011

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

Bibliografía

- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 38:1137-46, 1993.
- Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 89:1005-13, 1985.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:103-10, 2007.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2:1041-8, 1955.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 38:905-10, 1996.
- Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials* 8:17, 2007.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 99:1371-85, 2004.
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 7:83-8, 2001.
- Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, Al Ali M, Jewell DP, Travis SP. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis* 15:823-8, 2009.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841-5, 1994.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Bacterias Intestinales y Tratamiento con Probióticos

Reiff C, Kelly D

Rowett Institute of Nutrition and Health, Aberdeen, Reino Unido

[*Inflammatory Bowel Disease, Gut Bacteria and Probiotic Therapy*]

International Journal of Medical Microbiology (IJMM)
300(1):25-33, Ene 2010

Los probióticos afectan la microbiota intestinal, la función de barrera de la mucosa y la respuesta inmune.

Las variedades principales de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). En los EE.UU., la prevalencia de estas enfermedades es de aproximadamente 201 casos de EC y 238 casos de CU por cada 100 000 habitantes. Ambas afecciones conllevan alta morbilidad e implican alto costo en salud. La etiología de la EC y la CU no es completamente conocida, pero es sabido que está relacionada con factores inmunológicos, el medio ambiente y el genotipo de cada individuo.

La sintomatología comprende malestar y dolor abdominal, sangrados rectales y pérdida de peso. La EC y la CU tienen algunas diferencias básicas. La primera es una enfermedad que puede afectar casi cualquier parte del tracto digestivo, pero los sectores más comúnmente involucrados son el íleon distal y el colon. En la endoscopia se observan áreas de aspecto empedrado con ulceraciones lineales que alternan con zonas de apariencia normal. También produce granulomas epitelioides e inflamación transmural. En cambio, la CU es una enfermedad limitada estrictamente a la mucosa del colon, que se inflama y ulcera.

Las principales asociaciones genéticas encontradas con respecto a la EC son con los genes *Card15/NOD-2*, *ATG16L1* e *IRGM*, todos relacionados con el procesamiento de antígenos microbianos y la inmunidad innata. En cuanto a la CU, se han informado conexiones con el polimorfismo rs3024505 (líndero al gen que codifica la interleuquina [IL] 10), y los genes *HERC2*, *STAT3* y *PTPN2*, además de dos alelos DRB1 en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Por otra parte, se encontraron ciertos *loci* que se relacionan con ambos tipos de EII; por ejemplo, IL23R, IBD5, NKX2-3, BSN, IL12B y CCNY. Dado que la CU y la EC están asociadas en el CMH, los expertos estiman que los mecanismos patogénicos de estas enfermedades pueden diferir de los que producen la inflamación del intestino delgado y, por lo tanto, se debería reevaluar la clasificación clínica de la EII.

La complejidad de la microbiota intestinal

Básicamente, los intestinos están ocupados por organismos de los filos Firmicutes y Bacteroidetes; en menor cantidad se encuentran también los Actinomycetes, los metanógenos y los hongos. La mayor parte de los Firmicutes intestinales

pertenecen al género *Clostridium*; 42 fueron identificados como productores de butirato. Aproximadamente el 5% de la microbiota está compuesto por bifidobacterias, un subgrupo de Actinomycetes que posee propiedades que promueven la salud. También se hallaron organismos denominados arqueobacterias, algunos de los cuales son capaces de sintetizar metano.

Los organismos eucariotas que se encuentran en el tracto digestivo son pocos. La mayor parte de ellos son subtipos de *Blastocystis* sp. El grupo de hongos eucariotas conforma el 0.02% de la diversidad de la mucosa y el 0.03% de la diversidad de la materia fecal. El hongo que predomina corresponde a la especie *Candida*, pero también es posible encontrar *Gleotinia/Paecilomyces* y *Galactomyces*.

La uniformidad de la microbiota entérica y colónica de los seres humanos adultos está reforzada por mecanismos de defensa y por el metabolismo de los carbohidratos. Como hay diferencias entre los microorganismos que se encuentran en la mucosa y los que están presentes en las heces, los expertos destacan que la mayoría de los trabajos se realiza sobre muestras de materia fecal.

El impacto patogénico de la microbiota en la EEI

Muchos ensayos evaluaron si existen diferencias entre la microbiota del tracto digestivo de un individuo sano y el de uno que presenta EII y se ha demostrado que en este último se observa disminución de la diversidad bacteriana. No obstante, no se han logrado identificar bacterias ni hongos específicos de la enfermedad, aunque se ha descrito el aumento de las enterobacterias.

Se ha comprobado que en los pacientes que presentan CU, la estabilidad de la diversidad de la microbiota está reducida, en especial en los períodos de recaídas y enfermedad activa. Esto implicaría que las fluctuaciones de la flora parecen explicar la respuesta inmune hiperactiva que se desencadena en estos pacientes.

Los microorganismos comensales han ido evolucionando a la par de sus hospederos y son esenciales para el mantenimiento de un tracto digestivo saludable. Sus funciones abarcan facilitar ciertos procesos como la digestión, la absorción y el almacenamiento de los nutrientes, proteger de la colonización patógena, secretar sustancias antimicrobianas, promover la angiogénesis y el recambio del epitelio intestinal y participar activamente en el funcionamiento del sistema inmunitario. Con respecto a este último aspecto, los expertos afirman que la composición de la microbiota intestinal afecta directamente el equilibrio de diversas poblaciones celulares y la homeostasis inmunológica. Existen factores que son de vital importancia para mantener un intestino saludable. Por ejemplo, los episodios de estrés del hospedero son capaces de gatillar una reducción del número de lactobacilos y de estimular el crecimiento, la adherencia epitelial y la captación de la mucosa de patógenos gramnegativos, como ser *Escherichia coli* y *Pseudomonas*.

Se estima que la etiopatogenia de la EII se basa en una respuesta inmune aberrante que ataca la microbiota

comensal intestinal, a pesar de lo cual los científicos no descartan que pueda existir algún patógeno determinado. Cuando un individuo se encuentra sano, existen mecanismos de retroalimentación que regulan las respuestas inmunes contra los microorganismos comensales, pero durante las enfermedades que producen inflamación crónica, estas señales protectoras se alteran.

Hasta el momento no se ha logrado especificar los antígenos microbianos involucrados, aunque sí se hallaron anticuerpos contra antígenos específicos, por ejemplo, contra organismos como *Candida albicans*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae* y ciertos flagelados. En contraposición a esto, un trabajo publicado recientemente asevera que la reactividad observada frente a antígenos microbianos debe interpretarse solamente como un indicador de un aumento de la síntesis de la inmunoglobulina G contra múltiples antígenos de un amplio espectro de microorganismos, y que esto no es indicio de una respuesta específica involucrada en la patogénesis de la EII.

Las bacterias comensales y la acción terapéutica de los probióticos

Anteriormente se ha comentado acerca de la importancia de una respuesta inmune saludable que no actúe contra la microbiota intestinal, y que la alteración de los mecanismos de control del sistema inmunitario podría participar activamente en la patogénesis de la EII.

Ciertas bacterias intestinales probióticas son capaces de prevenir o atenuar los síntomas de esta enfermedad. Algunos datos clínicos apoyan la idea de que los probióticos pueden sostener la remisión de la enfermedad en ciertos pacientes con CU, EC y pouchitis, aunque todavía no se ha confirmado su eficacia para los casos graves.

El probiótico que más intensamente ha sido estudiado se denomina VSL#3. Es un preparado que contiene 8 bacterias ácido lácticas (*Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* y *B. longum*). Este probiótico logró prevenir la recurrencia de la pouchitis crónica recidivante en 2 ensayos clínicos controlados; además, fue capaz de reducir la actividad de la pouchitis y de aumentar el número de células T reguladoras en la mucosa intestinal en pacientes sometidos a anastomosis ileocolónica con *pouch* ileal como consecuencia de su CU. Hasta el momento existen pocos datos acerca de su eficacia en el tratamiento de la EC. Por otra parte, estos descubrimientos necesitan ser confirmados mediante más investigaciones.

El posible mecanismo de acción de los probióticos

El mecanismo de acción de los probióticos se ha estudiado en modelos experimentales que utilizaron animales o cultivos celulares. Recientemente se ha postulado que los probióticos son capaces de modificar la biodiversidad intestinal, alterar la función de barrera de la mucosa y controlar la respuesta inmune por medio de la producción de células T reguladoras.

El VSL#3 logró aumentar la población bacteriana y reducir la micótica en pacientes con pouchitis tratada con antibióticos. La administración de *L. plantarum* y *L. casei* incrementó la diversidad de lactobacilos en el colon de ratones experimentales. El consumo materno de LGG también incrementó la diversidad de bifidobacterias en los neonatos de 5 días. A pesar de estos hallazgos, aún queda por confirmar si los cambios en la microflora, producidos por los probióticos, tienen injerencia en la inducción de la homeostasis en los pacientes con EII.

Por otra parte, los investigadores consideran que los probióticos realzan la función de barrera de la mucosa intestinal. Por ello, suponen que conducen a la disminución de la translocación de bacterias y de la capacidad de las

bacterias patógenas de adherirse a la mucosa. De ahí que la actividad de los probióticos se considere importante para prevenir y tratar la EII. Algunos de los mecanismos que se postulan incluyen el aumento de la expresión de defensinas, mucinas o proteínas asociadas con uniones intercelulares estrechas.

Los probióticos modificados genéticamente

Existen pocos estudios que investigaron los probióticos modificados genéticamente, debido a las barreras éticas que giran alrededor de la manipulación genética de los alimentos. No obstante, se observó que los lactobacilos productores de IL-10 podrían ser de interés para tratar la EII.

Las moléculas derivadas de bacterias

Los científicos han tratado de descubrir las moléculas específicas responsables de la acción de los probióticos. Un extracto de proteínas derivadas de *L. helveticus* logró inhibir la adhesión de *E. coli* O157:H7 a las células epiteliales *in vitro*. Por otro lado, una proteína producida por LGG mostró proteger las uniones intercelulares y la función de barrera intestinal de la agresión del peróxido de hidrógeno. Por su parte, el polisacárido A derivado de *B. fragilis* protege de la colitis. Si estas moléculas bioactivas pudieran demostrar su eficacia *in vivo*, podrían surgir nuevas alternativas para el tratamiento de la EII basado en probióticos.

Conclusión

Los expertos señalan que los probióticos afectan la microbiota intestinal, la función de barrera de la mucosa y la respuesta inmune. Los diversos receptores del hospedero que participan de estos mecanismos son capaces de llevar a la activación de ciertas vías de señalización y a la inducción de determinadas citoquinas en respuesta a diversos microorganismos, incluidos los probióticos. El objetivo a futuro es comprender con mayor precisión los mecanismos de interacción entre la microbiota y el hospedero, tanto *in vitro* como *in vivo*.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115317

2 - **Apetito y Motilidad Gastrointestinal: Papel de las Proteínas de la Familia de la Ghrelina**

Perboni S, Inui A

Azienda Ospedaliera di Desenzano del Garda, Brescia, Italia; Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japón

[*Appetite and Gastrointestinal Motility: Role of Ghrelin-Family Peptides*]

Clinical Nutrition 29(2):227-234, Abr 2010

Las proteínas de la familia de la ghrelina actúan mediante receptores diferentes y son capaces de producir efectos fisiológicos opuestos.

El balance energético está parcialmente regulado por hormonas que actúan a nivel del sistema nervioso central (SNC), en el tracto digestivo o en ambos sitios. En algunos trabajos anteriores se logró detectar un receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS-R) sobre el cual actúa una proteína orexigénica denominada ghrelina. Luego se descubrieron otras formas de esta proteína con diferentes funciones: la acil-ghrelina, la desacil-ghrelina y la obestatina. Según los expertos, estos compuestos son

capaces de modificar la velocidad de vaciamiento gástrico y otros comportamientos que regulan el peso corporal.

La ghrelina

La ghrelina se descubrió en 1999, como una señal que estimula el apetito en el estómago de las ratas. Tiene una estructura similar a la de la motilina. El gen humano que codifica para esta proteína se ubica en el cromosoma 3p26-p25. Esta proteína circula en la sangre en dos formas principales: la acil-ghrelina y la desacil-ghrelina. La segunda isoforma mencionada es la que se presenta en más abundancia. Ambas formas moleculares tienen actividad biológica y se sintetizan en el núcleo arcuato del hipotálamo. La desacetilación de la acil-ghrelina se produce rápidamente en el plasma y es la que determina su corta vida media.

La acil-ghrelina, debido a su baja polaridad, circula en el plasma unida a proteínas, especialmente a lipoproteínas de alta densidad. Por el contrario, la desacil-ghrelina circula mayormente libre. Esta diferencia en el tipo de circulación y transporte podría explicar, al menos parcialmente, la desigualdad de su actividad en el SNC. La acil-ghrelina atraviesa la barrera hematoencefálica en ambos sentidos por medio de un transportador saturable, mientras que la desacil-ghrelina cruza esta barrera en forma pasiva por un mecanismo no saturable y solamente es capaz de ingresar al SNC, pero no de abandonarlo.

La acil-ghrelina

La acil-ghrelina es la primera hormona orexigénica circulante conocida. Actúa sobre los receptores GHS-R que se encuentran en el SNC, especialmente en la hipófisis, el hipotálamo y el tronco cerebral y, periféricamente, en el tracto gastrointestinal, el hígado, el tejido adiposo, los riñones, el miocardio, la placenta y los linfocitos T. Además de su potente actividad liberadora de GH, la acil-ghrelina desempeña un papel importante en la regulación del apetito a corto plazo, en el equilibrio energético a largo plazo, en la homeostasis de la glucosa y la insulina y en la motilidad y secreción ácida del estómago.

Se estima que la regulación de la homeostasis que ejerce la ghrelina se produce por su acción a nivel central. Su efecto reductor de la saciedad es antagonista al efecto de la leptina que inhibe la secreción del neuropéptido Y (una sustancia orexigénica). Por otra parte, existen datos que apoyan la teoría de que la ghrelina también actúa por medio del tronco cerebral, dado que el bloqueo gástrico de los aferentes vagales inhibe la alimentación inducida por esta sustancia.

La acil-ghrelina es un regulador de la ingesta a corto plazo. En ratas, se ha observado que la administración de ghrelina, tanto aguda como crónica, estimula la ingesta de alimentos y el aumento de peso. De forma similar, en voluntarios de peso normal, la administración periférica de ghrelina produjo un incremento del 28% en la ingesta de alimentos. Además de estimular la sensación de hambre, la ghrelina produce una ideación vívida de la comida que el individuo desea comer; esta «comida idealizada» varía entre hombres y mujeres. Como es sabido que existen GHS-R en el hipocampo, un sitio asociado con la imaginación visual, los científicos plantean que la ghrelina desempeña un papel más complejo que la simple estimulación del apetito.

Se asume que la ghrelina es una hormona iniciadora de la ingesta de alimentos. La mayor cantidad de ghrelina es producida por el estómago y el duodeno, órganos capaces de detectar la presencia o ausencia de alimentos consumidos

recientemente. Los niveles séricos de ghrelina aumentan durante los períodos de ayuno y disminuyen en el lapso posprandial. El aumento de la concentración plasmática de esta proteína precede en poco tiempo al inicio de la sensación de hambre.

Por otra parte, la ghrelina estimula tanto la secreción ácida del estómago como su motilidad. La administración periférica de ghrelina induce en 20 minutos la fase III del complejo motor migratriz, aparte de una fase III prematura en el estómago a los 14 minutos luego de la inyección. La ghrelina también participa en la modulación del pH gástrico. El pH del estómago desciende a 2 dentro de los primeros 30 minutos posteriores a la ingesta. Ante la presencia de un pH tan bajo, la ghrelina no induce la actividad motora propia del ayuno, solamente lo hace con un pH superior a 5. Esto tendría el fin de preservar la mucosa estomacal de la agresión del exceso de ácido.

Es sabido que los carbohidratos, las proteínas y las grasas afectan de manera diferente la secreción de hormonas gastrointestinales. Hasta el momento no se sabe con certeza en qué medida influyen sobre la secreción de ghrelina. Actualmente, se supone que el control de esta proteína se basa en la cantidad de calorías ingeridas. En estudios efectuados en ratas se comprobó que la expresión de ghrelina disminuye más en presencia de glucosa y aminoácidos que frente a las grasas, lo que podría explicar por qué las dietas ricas en grasas facilitan el aumento de peso y la mayor capacidad de los hidratos de carbono de proporcionar una sensación de saciedad, en comparación con los lípidos. No obstante, en trabajos realizados en animales se observó que la concentración plasmática de ghrelina no se ve modificada por la presencia de alimentos en el lumen estomacal ni por la distensión gástrica. Por ello, los expertos sugieren que la regulación de la alimentación que ejerce esta hormona se apoya en la interacción con otras hormonas digestivas o con algún tipo de señalización neuronal. La ghrelina y la CCK tienen efectos opuestos, ya que actúan como un factor de inicio y de finalización de la ingesta, respectivamente. Según los expertos, los trastornos alimentarios podrían deberse a alteraciones en la secreción o en la sensibilidad a alguna de estas dos hormonas.

Por otra parte, se investiga la relación entre la ghrelina y la insulina. Es posible que el equilibrio entre estas dos sustancias afecte el control del apetito mediante la facilitación de la reducción posprandial de los niveles de ghrelina. No obstante, algunos investigadores demostraron que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina que presentan los pacientes con diabetes tipo 2 se asocian de manera significativa con los descensos de la acil-ghrelina sérica.

Se considera que la ghrelina es una señal de adiposidad. Los niveles de ghrelina se relacionan en forma inversa con la adiposidad y aumentan en respuesta a la pérdida de peso. Durante el hambre extrema, el aumento de la secreción de ghrelina puede promover la ingesta, en tanto que su disminución, en los pacientes obesos en respuesta a la ingesta excesiva, facilitaría la pérdida de peso. Por ejemplo, en los individuos que tienen síndrome de Prader-Willi, extremadamente obesos y con sensación de hambre incontrolable y voraz, se han detectado niveles de ghrelina muy superiores a los hallados en individuos obesos sin este síndrome.

En cierto modo, parece que la concentración de ghrelina se basa en una medición del peso corporal. Sería de gran utilidad conocer por qué mecanismo el sistema regulador de esta hormona detecta las alteraciones en el peso corporal.

La concentración de esta hormona varía a lo largo del día, de acuerdo con la de leptina. Sus valores más altos se detectan por la mañana y los menores, por la noche. Se ha

hallado que la leptina inhibe la secreción gástrica de ghrelina y que ejerce efectos sobre la estimulación del apetito. Sobre esta base, algunos expertos suponen que el efecto inhibitorio dual de la leptina constituye el mecanismo principal de retroalimentación entre los órganos periféricos y el hipotálamo para el control del peso corporal.

Nuevamente, con respecto al efecto diferencial de los nutrientes, las dietas ricas en carbohidratos y reducidas en grasas logran la pérdida de peso sin producir incrementos en las concentraciones plasmáticas de ghrelina y leptina. Por el contrario, las dietas ricas en proteínas inducen la reducción del apetito, de la ingesta y del peso a pesar de las modificaciones de los niveles séricos de estas hormonas. Los autores de este trabajo afirman que el aumento de la ingesta de proteínas estimula la sensación de saciedad que produce la leptina.

La desacil-ghrelina

Hasta el momento se sabe poco acerca del papel que cumple la desacil-ghrelina en la regulación del apetito. En algunos estudios se halló que funciona como una hormona orexigénica, mientras que en otros se observó una función anorexígena.

Por un lado, en muchos trabajos efectuados en animales se verificó que la desacil-ghrelina induce un balance energético negativo a nivel del SNC, que conduce al descenso de peso por medio de la reducción de la ingesta de alimentos y del retraso del vaciamiento gástrico. Por otro lado, un ensayo reciente probó que la desacil-ghrelina es capaz de estimular la sensación de hambre por medio de receptores diferentes a los GHS-R que se encuentran en las neuronas orexinas del hipotálamo. En estas neuronas, la desacil-ghrelina no compete con la acil-ghrelina por la unión a los receptores. De modo que se postula que existen tres tipos de neuronas orexinas: las que expresan el receptor de ghrelina GHS-R, las que expresan un receptor de desacil-ghrelina, hasta ahora desconocido, y las que expresan ambos tipos de receptores.

Además, el sistema dual de acil-ghrelina y desacil-ghrelina participa activamente en la regulación del metabolismo de la glucosa y la insulina, a corto y a largo plazo. Se comprobó que la liberación de glucosa por parte de los hepatocitos es estimulada por la acil-ghrelina e inhibida por la desacil-ghrelina, en forma dependiente del tiempo y de la dosis; estas actividades también podrían estar mediadas por receptores diferentes.

En los seres humanos, la administración aguda de acil-ghrelina produce un aumento rápido de los niveles séricos de insulina y glucosa. La administración de desacil-ghrelina no modifica estos niveles, pero si se administran ambas sustancias conjuntamente se inhiben los efectos estimulatorios de la acil-ghrelina y se mejora de forma significativa la sensibilidad a la insulina. Por este camino se podrían descubrir nuevas terapéuticas para la resistencia a la insulina.

La obestatina

La obestatina es una hormona que, al igual que la ghrelina, tiene una secreción pulsátil; sin embargo, sus liberaciones no van en paralelo. La obestatina llega rápidamente al cerebro, pero carece de mecanismos eficaces de endocitosis y de uniones específicas, que se asocia con su rápida degradación intracelular. Además, esto podría explicar las diferentes acciones de ambas proteínas a nivel central.


En principio se consideró que la obestatina tenía funciones opuestas a la ghrelina en cuanto a la ingesta de alimentos. Se observó en ratas que la inyección de obestatina suprime el consumo de alimentos y reduce el aumento de peso, en tanto que a largo plazo conduce a la supresión sostenida del vaciamiento gástrico.

Actualmente no existen datos que prueben que la obestatina participa en la regulación del equilibrio energético. En trabajos realizados en ratones no se lograron demostrar efectos con respecto a la ingesta de comida, el peso y la composición corporal, el gasto de energía, la actividad motora, el cociente respiratorio ni la regulación de la energía a nivel central. Por otra parte, en un ensayo se observó que esta hormona inhibe el efecto orexigénico de la ghrelina y la estimulación de la secreción de GH. Al comparar todos los resultados, los autores estiman que la obestatina no constituye una señal periférica de saciedad que participe en la regulación del vaciamiento gástrico ni que sea un antagonista de la ghrelina.

Por el contrario, se ha descubierto un efecto de la obestatina a nivel central, que inhibe la ingesta de agua en ratas. Es posible que los efectos de la obestatina en cuanto a la ingesta de alimentos estén en relación con la inhibición del consumo de líquidos que produce.

Conclusiones

Existen tres hormonas derivadas de la ghrelina: la acil-ghrelina, la desacil-ghrelina y la obestatina. Los autores señalan que éstas actúan mediante receptores diferentes y son capaces de producir efectos fisiológicos opuestos. Los puntos que quedan por investigar son los medios de regulación de este sistema, las vías que median sus efectos y sus papeles a nivel endocrino y paracrino, para dilucidar cómo se produce la homeostasis del equilibrio energético y el control del peso corporal, y mejorar el tratamiento de los trastornos de la alimentación y la obesidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115326

3 - Los Trastornos de la Motilidad Gástrica y su Relación con los Síntomas por Reflujo en Pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico no Erosiva

Kamiya T, Adachi H, Joh T y colaboradores

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japón

[Impaired Gastric Motility and Its Relationship to Reflux Symptoms in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease]

Journal of Gastroenterology 44(3):183-189, 2009

La hipomotilidad gástrica parece desempeñar un papel importante en la aparición de síntomas de reflujo gastroesofágico en algunos pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es muy frecuente y se caracteriza fundamentalmente por pirosis y regurgitación. Más de la mitad de los pacientes afectados por estos síntomas no presentan lesiones mucosas esofágicas evidentes por endoscopia y se corresponden con la denominada enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (ERNE).

Los diversos factores señalados como responsables de los síntomas incluyen la presión y las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), la alteración de la depuración esofágica y la hipersensibilidad al ácido gástrico. También se postula la participación de factores gástricos. La magnitud de la exposición ácida suele ser menor en los

pacientes con ERNE que en aquellos con esofagitis por reflujo, al igual que la respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, no se demostró una correlación entre la intensidad de los síntomas y la presencia o gravedad de las lesiones esofágicas. Esto implica que la etiología de la ERNE sería multifactorial y, tal vez, distinta de la de la ERGE.

Si bien diversos estudios señalaron que el vaciado gástrico es más lento en los pacientes con síntomas de reflujo, ellos no diferenciaron los casos de ERGE y ERNE, y sus resultados fueron contradictorios por los distintos métodos usados para determinar el vaciado gástrico. Por otro lado, tampoco se investigó el papel de la motilidad gástrica en la aparición de los síntomas en los afectados por ERNE.

Los autores de este trabajo analizaron la actividad mioeléctrica y el vaciado gástrico en pacientes con ERNE, la efectividad de la mosaprida (agonista selectivo de los receptores de serotonina 5-HT₄) en su tratamiento, y la relación entre los parámetros de motilidad gástrica y los síntomas de reflujo.

Material y métodos

Se incluyeron 26 pacientes con ERNE sintomática y 11 personas asintomáticas sin antecedentes de trastornos digestivos, que conformaron el grupo control.

A todos los participantes se les realizó una endoscopia del tracto digestivo superior para detectar la presencia de lesiones esofágicas, además de un cuestionario autoadministrado (QUEST) que incluyó 7 ítems relativos a la descripción de los síntomas y factores precipitantes, de exacerbación y de alivio. En 9 casos se realizó una pHmetría ambulatoria de 24 horas. El diagnóstico de ERNE se basó en la presencia de síntomas de pirosis al menos 2 días por semana, un puntaje > 4 en el QUEST, un pH < 4 durante más del 5% del período de 24 horas y ausencia de lesiones esofágicas por endoscopia (grado 0 de la clasificación de Los Angeles).

La motilidad gástrica se evaluó mediante electrogastrografía (EGG) de superficie y el vaciado gástrico, por el método de absorción del acetaminofeno. Después de un ayuno de al menos 6 horas se registró la EGG durante 60 minutos en posición supina; luego, el participante se incorpora e ingiere una mezcla de polvo con 20 mg/kg de acetaminofeno y alimentos de consistencia semilíquida; inmediatamente después vuelve a la posición supina y se registra la EGG durante otros 60 minutos. Simultáneamente con esos registros, se extrajeron muestras de sangre venosa para determinar la concentración de acetaminofeno. Los participantes con ERNE recibieron 15 mg de mosaprida tres veces por día durante 4 semanas; al término de éstas se reevaluó la motilidad gástrica y se clasificó la respuesta subjetiva al tratamiento como alivio sustancial, alivio leve, ausencia de cambios o empeoramiento.

En la EGG se analizaron dos parámetros: por un lado, el porcentaje de normogastria, definido como el porcentaje del período analizado en el que se registraron ondas lentas de 2 a 4 ciclos/minuto (cpm); este parámetro refleja la regularidad de la actividad mioeléctrica gástrica. Por otro lado, se determinó la relación amplitud preprandial/amplitud posprandial (*power ratio*), definida como el cociente de la amplitud dominante (*power*) antes y después de la ingesta; las variaciones en la amplitud dominante parecen correlacionarse con la contractilidad gástrica.

La EGG se definió como alterada a partir de una desviación superior a 2 desviaciones estándar respecto del valor promedio del grupo de control en al menos un parámetro.

La magnitud del vaciado gástrico se expresó como la

concentración de acetaminofeno a los 45 minutos de la ingesta del material de la prueba. El retraso del vaciado gástrico se definió a partir de una concentración < 7.3 µg/ml (este valor de corte equivale al percentil 95 del valor de los integrantes del grupo control).

Los resultados se expresaron como promedios ± desviación estándar y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los pacientes con ERNE tuvieron un puntaje de QUEST de 7.6 ± 3.1 y el tiempo con pH por debajo de 4 fue de $9.4 \pm 7.4\%$ de 24 horas. Respecto del grupo control, la EGG en los pacientes con ERNE registró un porcentaje significativamente menor de ondas lentas de 2 a 4 cpm tanto en el período preprandial como en el posprandial, y un *power ratio* también significativamente menor (3.3 ± 0.9 frente a 2.3 ± 0.7 ; $p < 0.01$). La concentración de acetaminofeno a los 45 minutos de la ingesta de la prueba también fue menor, lo que indica un retraso notable del vaciado gástrico respecto de los integrantes del grupo de control.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos según los resultados del análisis de la motilidad gástrica: el grupo A, con resultados normales en la EGG y el vaciado gástrico ($n = 10$), y el grupo B, con alteraciones en alguno de los dos parámetros ($n = 16$). En este último, 9 participantes tuvieron alteraciones en ambos parámetros. Los puntajes del QUEST no difirieron significativamente entre los dos grupos.

Las EGG del grupo A, luego del tratamiento de 4 semanas con mosaprida, mostraron aumento sustancial del porcentaje de normogastria sólo en el período posprandial; en el grupo B se observaron mejoras significativas tanto en el período posprandial como en el preprandial. Además, el tratamiento con mosaprida se asoció con la aceleración notable del vaciado gástrico en ambos grupos, reflejado en aumentos de la concentración de acetaminofeno, de 9.9 ± 1.7 a 10.7 ± 2 µg/ml en el grupo A y de 6.7 ± 1.6 a 8.8 ± 2 µg/ml en el grupo B. La evaluación subjetiva de los participantes, acerca de la eficacia terapéutica, indicó alivio sintomático sustancial o leve en el 20% de los integrantes del grupo A y en el 62.5% de los del grupo B ($p < 0.05$).

Discusión

Este estudio indicó que los pacientes con ERNE presentaron un tiempo de normogastria significativamente menor que los participantes del grupo control, tanto en el período preprandial como en el posprandial, además de retraso del vaciado gástrico. Dieciséis de los 26 sujetos afectados (61.5%) tuvieron hipomotilidad gástrica manifestada tanto por la actividad mioeléctrica como por el retraso del vaciado gástrico. Además, la administración de mosaprida, un procinético empleado para el alivio de los síntomas de reflujo, mejoró la motilidad gástrica en más de la mitad de los participantes con ERNE con alteraciones de la motilidad, pero no en aquellos que no la presentaban.

Según los autores, el presente es el primer trabajo en el que se determinó simultáneamente la motilidad y la actividad mioeléctrica gástricas en pacientes con ERNE. La motilidad se cuantificó mediante EGG y la prueba de absorción de acetaminofeno. Algunos estudios demostraron una correlación significativa entre los resultados de este último método y los obtenidos mediante centellograma (el estudio de referencia para la medición de la velocidad de vaciado gástrico), por lo que se considera un método simple y confiable. La actividad mioeléctrica gástrica

es el estímulo necesario para el movimiento del estómago y su determinación mediante EGG no es invasiva, sino sencilla y aporta información sobre la función gástrica durante el ayuno y el período posprandial. La reducción en la actividad de ondas lentas parece asociarse con hipomotilidad antral y retraso del vaciado gástrico. Estos datos convierten el registro conjunto de EGG y del vaciado gástrico en un método útil para valorar la motilidad gástrica.

El 61.5% de los pacientes con ERNE tenía trastornos de la motilidad gástrica y, de ellos, casi tres cuartos mostraban alteraciones en la actividad mioeléctrica y en el vaciado gástrico. Si bien el retraso del vaciado gástrico y, en menor medida, las alteraciones de la actividad mioeléctrica se describieron en relación con la ERGE, no lo fueron en las personas con ERNE.

No se hallaron diferencias en términos de tiempo con pH < 4 entre los sujetos que tenían ERGE y aquellos con ERNE sin trastornos de la motilidad gástrica pero, debido a la escasa cantidad de pacientes en los que se hizo la pHmetría, es difícil la generalización de este resultado. Tampoco se verificaron diferencias en los puntajes del QUEST entre los grupos A y B.

El hallazgo más interesante, según los autores, fue el alivio logrado con mosaprida en más de la mitad de los pacientes con ERNE y trastornos de la motilidad gástrica. De hecho, ambos parámetros evaluados mejoraron tanto en el grupo A como en el B. La mosaprida promueve la liberación de acetilcolina en el plexo mioentérico, mediante la estimulación de los receptores 5-HT₄ del tracto gastrointestinal, lo que acelera el vaciado gástrico; además, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la dispepsia funcional. En este estudio, el alivio fue más notable en los pacientes que tenían trastornos de la motilidad. Tanto las alteraciones en la actividad mioeléctrica como en el vaciado gástrico se han asociado con síntomas de la dispepsia como náuseas, saciedad temprana o distensión. Aún no está establecido si la mosaprida mejora la motilidad esofágica, pero su efecto en este estudio sugiere la presencia de factores comunes en la etiología de la ERNE y la dispepsia funcional, que deberían ser estudiados en el futuro.

Tampoco se conoce la causa de la asociación de la pirosis u otros síntomas de reflujo con la ERNE, aunque la distensión gástrica y la alteración de la relajación fúndica parecen desempeñar un papel importante en el reflujo de ácido gástrico. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en relación con la presencia o no de trastornos de la motilidad gástrica, por lo que los autores no pueden explicar las diferencias fisiopatológicas de la ERNE y la ERGE a partir de este estudio. Por otro lado, la mosaprida no alivió los síntomas en todos los casos de ERNE, tal vez porque los trastornos de la motilidad gástrica y su magnitud serían sólo un componente más de un proceso multifactorial. Se requieren más estudios para aclarar el papel de otros factores como la motilidad esofágica, la sensibilidad visceral y la coordinación gastroesofágica.

Los autores presentan este estudio como el primero en el que se evaluaron simultáneamente la actividad mioeléctrica y el vaciado gástrico en pacientes con ERNE: más de la mitad de los sujetos afectados mostró trastornos en alguno o ambos de estos parámetros, por lo que sugieren que la alteración de la motilidad gástrica participaría en la aparición de los síntomas asociados con el reflujo gastroesofágico.

4 - Estudio Controlado y Aleatorizado de Rebamipida más Rabeprazol para la Curación de las Úlceras Mecánicas Posteriores a la Resección Endoscópica Submucosa

Fujiwara S, Morita Y, Azuma T y colaboradores

Kobe University, Kobe, Japón

[A Randomized Controlled Trial of Rebamipide Plus Rabeprazole for the Healing of Artificial Ulcers After Endoscopic Submucosal Dissection]

Journal of Gastroenterology, Feb 2011

El tratamiento combinado con rabeprazol más rebamipida se asocia con índices más altos de cicatrización de las úlceras mecánicas vinculadas con la resección endoscópica submucosa. El beneficio es particularmente importante en los pacientes con gastritis atrófica grave.

En Japón, a partir de la década de 1970 se registró un descenso en la incidencia y en los índices de mortalidad por cáncer gástrico. Aun así, este tumor es uno de los más frecuentes. En los pacientes con cáncer gástrico temprano, las intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas, por ejemplo la resección endoscópica submucosa (RESM), son cada vez más utilizadas. La RESM permite la resección en bloque de las lesiones gástricas, independientemente del tamaño y de la localización. Además, mediante este procedimiento, el diagnóstico histopatológico es más preciso. Otra ventaja importante de la RESM es que se asocia con una mejor calidad de vida, en comparación con la cirugía.

Con la mayor aplicación de la RESM, las úlceras mecánicas asociadas con el procedimiento son también cada vez más frecuentes. Sin embargo, todavía no se conoce cuál es el mejor tratamiento en estos casos. Un grupo refirió excelentes resultados con la administración durante 8 semanas de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) más sucralfato; los autores del presente trabajo, en cambio, no pudieron confirmar estas observaciones.

En los pacientes con gastritis atrófica asociada con la infección por *Helicobacter pylori*, aisladamente o en combinación con cáncer gástrico temprano, sólo el 25% de los enfermos sometidos a resección de una lesión en la región gástrica inferior presentó cicatrización luego del tratamiento durante 8 semanas con un IBP. Habitualmente, en la gastritis por *H. pylori*, la inflamación progresa desde el antro hacia el cuerpo; el resultado es la menor secreción ácida, la pérdida de las células parietales y la aparición de atrofia. Por lo tanto, es posible que en los enfermos con muy poca secreción ácida, la utilización de IBP sea de poco beneficio para la cicatrización de las úlceras.

En opinión de los expertos, el tratamiento exclusivo durante 8 semanas con un IBP podría no ser suficiente en este contexto. Por lo tanto, en la presente investigación evalúan la utilidad de la terapia combinada con un IBP más un agente que restaura la mucosa gástrica como una opción terapéutica posiblemente más eficaz en términos de la cicatrización.

La rebamipida es un protector de la mucosa y un agente que induce la cicatrización de las úlceras. El fármaco se creó en Japón y es muy utilizado en numerosos países. Diversos trabajos clínicos y experimentales revelaron que la rebamipida acelera la cicatrización de las úlceras. La droga también

tendría efectos angiogénicos, un mecanismo importante en la curación de las lesiones y en la regeneración tisular.

Métodos

Entre 2007 y 2009, 64 pacientes con cáncer gástrico temprano fueron tratados con RESM en el *Kobe University Hospital*. Los enfermos reúnen los criterios de Gotoda y colaboradores para los cánceres gástricos diferenciados sin compromiso vascular o linfático, asociados con un riesgo bajo de metástasis de los ganglios linfáticos. Los cánceres gástricos tempranos se clasificaron en tres categorías: cáncer de la mucosa, independientemente del tamaño y sin úlceras; cáncer de la mucosa de menos de 30 mm con hallazgos ulcerosos, y cáncer invasivo submucoso mínúsculo, de menos de 30 mm. Los pacientes con cáncer gástrico temprano que no pertenecían a alguna de las categorías mencionadas fueron sometidos a gastrectomía y extirpación de los ganglios linfáticos.

La investigación tuvo un diseño prospectivo, aleatorizado y controlado. Los enfermos fueron asignados a la terapia combinada o al tratamiento exclusivo con el IBP. Luego de la RESM todos los pacientes recibieron 20 mg de omeprazol por vía intravenosa por día durante los primeros dos días. Los enfermos asignados al IBP fueron tratados con 20 mg de rabeprazol por vía oral, mientras que los pacientes con terapia combinada recibieron 20 mg de rabeprazol más 300 mg de rebamipida por vía oral durante 8 semanas. El día de la cirugía, al día siguiente (D1) y a los 56 días (D56) los enfermos fueron sometidos a esofagogastroduodenoscopia con la finalidad de registrar el tamaño y la cicatrización de cada úlcera. Mediante un disco de 5 mm se midió el diámetro máximo y el diámetro perpendicular al diámetro máximo de cada úlcera ocasionada por la RESM. Se determinó el tamaño (mm²) y el cociente residual de la lesión (tamaño de la lesión 8 semanas después de la RESM dividido por su tamaño inicial).

El criterio primario de valoración fue el porcentaje de pacientes con lesiones en estadio S (cicatrización completa) en el transcurso de los 56 días posteriores a la RESM; para ello se aplicó la escala de 6 estadios de Sakita y Miwa (activo, A1 y A2), curación (*healing* [H1 y H2]) y cicatrización (*scarring* [S1 y S2]). El patrón de atrofia gástrica se valoró con la clasificación endoscópica de Kimura y Takemoto; el borde atrófico permite definir siete patrones de atrofia (C-0 = sin atrofia hasta O-3 = gastritis atrófica grave). El criterio primario de valoración: porcentaje de pacientes que evolucionó al estadio S, 56 días después de la RESM, se valoró con pruebas Fisher o de *chi* cuadrado; se calcularon los *odds ratio* (OR) y las diferencias absolutas.

Resultados

En total, 34 enfermos recibieron rabeprazol y 30 fueron asignados a la terapia combinada. Las características demográficas de los pacientes fueron similares en ambos grupos. El índice de evolución al estadio S fue del 54.8% en el grupo tratado con el IBP y del 86.7% en los enfermos que recibieron tratamiento combinado (OR de 5.3; $p = 0.0064$). Al aplicar el método de Sakita y Miwa no se encontraron diferencias significativas en los índices de curación entre los grupos, en los enfermos sometidos a la resección de lesiones de la región gástrica media y superior. No obstante, se comprobó una diferencia sustancial en el índice de curación en los pacientes con resecciones de la región gástrica inferior; en este caso se comprobó evolución al estadio S en el 41.7%

de los enfermos asignados al IBP y en el 91.7% en los sujetos asignados a la terapia combinada (OR de 15.4; $p = 0.0094$). En los sujetos con gastritis atrófica (O-3), el 30% y el 92.9%, respectivamente, evolucionaron a estadio S (OR de 30.3; $p = 0.0023$).

Se comprobaron diferencias significativas en el tamaño de las úlceras mecánicas a los 56 días de la RESM en los dos grupos de terapia. El área promedio de la lesión fue de 175.5 mm² en los enfermos que recibieron IBP y de 83.5 mm² en los asignados a la terapia combinada (diferencias absolutas de -91.9; $p = 0.0053$). Los cocientes residuales también difirieron considerablemente entre ambos grupos: 12.6 en los enfermos tratados con el IBP y 6.8 en los asignados a la terapia combinada (diferencias absolutas de -5.8; $p = 0.0018$). No se registraron efectos adversos graves entre los pacientes que recibieron ambos fármacos.

Discusión

En el presente estudio, el 54.8% (17 de 31) de los enfermos con úlceras posteriores a la RESM tratados con un IBP evolucionó al estadio S, un fenómeno que se observó en el 86.7% (26 de 30) de los pacientes asignados a la terapia combinada. Entre los enfermos con gastritis atrófica, los índices de curación fueron del 30% y del 92.9%, respectivamente. Los hallazgos revelan la dificultad de la curación de las úlceras mecánicas asociadas con la RESM, especialmente en los enfermos con gastritis atrófica grave tratados únicamente con IBP. En cambio, la curación mejora sustancialmente cuando dichos pacientes reciben terapia combinada con un IBP más rebamipida. En opinión de los autores, el tratamiento exclusivo con IBP sería de muy poca utilidad para las lesiones que se producen en presencia de escasa secreción ácida. La rebamipida contribuiría a la recuperación de la mucosa gástrica al estimular la expresión del factor de crecimiento epidérmico y de sus receptores, involucrados en la curación de las úlceras.

La mayoría de las úlceras gástricas se asocia con la infección por *H. pylori* o con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides. El mecanismo involucrado en las úlceras mecánicas asociadas con la RESM es absolutamente mecánico, con pocos cambios inflamatorios y fibróticos en comparación con otros tipos de úlceras.

La hemorragia es la complicación más frecuente en las úlceras artificiales. La rápida curación de las lesiones es la mejor forma para evitar hemorragias; aunque en algunos pacientes el tratamiento con IBP o con antagonistas de los receptores H2 podría ser suficiente, en los enfermos con gastritis atrófica dicho abordaje no es útil.

Los polimorfismos genéticos de las enzimas que metabolizan los IBP (por ejemplo de la CYP2C19) podrían explicar en parte las diferencias encontradas entre los dos grupos de tratamiento. En un estudio previo, las variantes genéticas asociadas con modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas influyeron en los índices de curación en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y con infección por *H. pylori*, tratados con IBP. En el futuro es posible que los estudios genéticos ayuden a identificar los enfermos con más o menos probabilidad de responder a los IBP; en estos últimos, la terapia combinada sería particularmente beneficiosa.

El pequeño tamaño de la muestra y la falta de ajuste según diversos factores de confusión representan las principales limitaciones del presente estudio. Aun así, las diferencias tan importantes registradas entre los grupos avalan fuertemente las conclusiones consideradas por los autores. La investigación fue de corta duración, de manera tal que los estudios futuros deberán evaluar los efectos de la rebamipida a largo plazo. Asimismo, en el trabajo sólo se incluyeron pacientes japoneses, de modo que los hallazgos no son

extrapolables a la población occidental en la cual los índices de infección por *H. pylori* y de gastritis atrófica pueden ser diferentes.

En conclusión, los hallazgos del presente ensayo confirman la superioridad del tratamiento con un IBP más rebamipida en la curación de las úlceras asociadas con la RESM. El beneficio vinculado con la terapia combinada es particularmente notorio en los enfermos con gastritis atrófica grave, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122009

5 - El Citrato de Mosaprida para la Preparación para la Colonoscopia con Lavado

Nagashima M, Okamura S, Mori M

Gumma University School of Medicine, Maebashi, Japón

[Mosapride Citrate for Colonoscopy Preparation with Lavage]

Kitakanto Medical Journal 52:111-115, 2002

La coadministración de citrato de mosaprida, un senósido y 1 500 ml de una solución con polietilenglicol constituye un esquema apropiado en la preparación intestinal para la colonoscopia, ya que logra una adecuada limpieza del colon y es aceptada por los pacientes.

La realización de una colonoscopia diagnóstica y terapéutica requiere que el colon se encuentre libre de restos fecales. Con este fin se utilizan soluciones de electrolitos con polietilenglicol (PEG) en asociación con laxantes o procinéticos para reducir el volumen necesario para la preparación intestinal. Entre los procinéticos, la metoclopramida y el cisapride se han empleado en conjunto con las soluciones con PEG. Sin embargo, estos procinéticos se vinculan, respectivamente, con efectos adversos neurológicos y con la aparición de arritmias ventriculares o prolongación del intervalo QT.

La mosaprida es una molécula con efectos procinéticos que no parecen asociarse con repercusiones adversas neurológicas o cardíacas o con interacciones con otros fármacos. En este análisis se presentan los resultados de un estudio en el cual se evaluó la utilidad del citrato de mosaprida para la preparación colónica, administrado en asociación con una solución de PEG.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 82 sujetos adultos que requerían una colonoscopia. Se excluyeron las embarazadas y los individuos con presunción de obstrucción intestinal o con síntomas de gastroparesia. Se permitió a los participantes recibir una dieta habitual hasta la noche anterior al procedimiento, cuando la cohorte se dividió de forma aleatoria en 2 subgrupos, con la indicación ya sea de 24 mg de un senósido (grupo control) o bien de este producto en asociación con 15 mg de citrato de mosaprida. En el día del procedimiento, los integrantes de ambos subgrupos recibieron una solución de PEG, precedida por una dosis adicional de 15 mg de mosaprida en el grupo de tratamiento. Mientras que en el grupo control se indicaron 2 000 ml de solución de PEG, se prescribieron 1 500 ml en los individuos que recibieron mosaprida.

En un diseño ciego, 2 endoscopistas evaluaron de modo

independiente la calidad de la preparación intestinal sobre la base de la impresión global generada por la presencia de residuos fecales o líquidos y la necesidad de aspiración de contenidos. Se cuantificó, además, la tolerancia de los pacientes en forma subjetiva y a partir de los parámetros relacionados con el tiempo necesario para la ingesta de la solución de PEG y el número y frecuencia de las deposiciones.

Los datos se procesaron mediante pruebas estadísticas; se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La cohorte estaba integrada por 82 participantes (45 varones y 37 mujeres), que se dividieron para conformar el grupo control ($n = 36$) y el grupo de terapia con mosaprida ($n = 46$). La distribución de los pacientes fue similar en ambas cohortes respecto de la edad, el sexo y los antecedentes gastrointestinales.

Se observó que el tiempo necesario para la ingesta de la solución de preparación colónica se redujo de forma significativa entre los individuos que recibieron mosaprida ($p = 0.003$). También hubo una tendencia a la disminución del tiempo necesario para lograr la limpieza del colon ($p = 0.35$). En cambio, no se reconocieron diferencias significativas entre las 2 alternativas terapéuticas en relación con la cantidad de deposiciones.

La suficiencia de la preparación según la interpretación de los colonoscopistas se consideró representativa en función de un coeficiente kappa de coherencia entre los observadores estimado en 0.612. El uso de mosaprida se asoció con una tendencia no significativa a la obtención de mejores resultados en relación con la presencia de restos líquidos y fecales. En cambio, las diferencias alcanzaron niveles de significación estadística en cuanto a la presencia de restos espumosos ($p = 0.018$). En una evaluación global, la preparación con mosaprida se vinculó con mejores resultados, si bien la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Se destaca que la prevalencia de resultados inadecuados de la preparación fue de 5.6% para los integrantes del grupo control, mientras que no se describieron casos entre los pacientes que recibieron mosaprida.

En relación con los efectos adversos, se confirmó una tendencia a una menor incidencia de sensación de plenitud, náuseas, vómitos, malestar anal y astenia en los individuos medicados con mosaprida. No se observaron reacciones cardiocirculatorias graves en ningún participante.

Discusión y conclusiones

La preparación adecuada del colon se considera esencial para la realización de una colonoscopia diagnóstica y terapéutica con índices apropiados de seguridad. El uso de soluciones con PEG permite iniciar la preparación el mismo día del procedimiento, sin restricción previa de los alimentos. Sin embargo, este esquema se asocia con ciertas desventajas, ya que algunos pacientes persisten con restos fecales en el colon. Además, se requieren 4 000 ml de solución para limpiar el colon. Tanto el uso de cisapride como de senósidos permite reducir el volumen administrado y mejorar la limpieza colónica. El cisapride se ha empleado en asociación con las soluciones de PEG con esta doble finalidad. No obstante, dado que fue retirado de la comercialización, se ha evaluado la utilidad de la mosaprida para esta indicación. A diferencia de otros procinéticos que se vinculan con efectos adversos relacionados con la interacción con receptores dopaminérgicos, la mosaprida se caracteriza por su elevada selectividad para el receptor

serotoninérgico 5-HT4. No se describen efectos adversos críticos atribuidos a este medicamento.

Los autores citan que, en función de los resultados de este análisis, la combinación de citrato de mosaprida, solución de PEG y un senósido asegura una preparación colónica adecuada. Estos efectos favorables se deben a la combinación de sus mecanismos de acción (efecto procinético, lavado y estimulación). Si bien se reconoce que la mosaprida induce peristalsis del tubo digestivo proximal, parece tener efectos sobre la motilidad del colon, como consecuencia de la presencia de receptores 5-HT4 en este órgano.

Por otra parte, recuerdan que la persistencia de espuma después del lavado del colon se asocia con acciones perjudiciales para un correcto examen colonoscópico. El uso de mosaprida se relacionó con una menor probabilidad de persistencia de estos residuos en el presente modelo de análisis. Estos beneficios se atribuyeron al pasaje suave de la solución de lavado a través del tubo digestivo por los efectos procinéticos del medicamento, o bien a la posibilidad de reducir el volumen de la solución de PEG administrada. Se destaca que la adición de mosaprida al esquema de limpieza del colon no incrementó la incidencia de reacciones adversas, lo que puede vincularse con una apropiada aceptación por parte de los pacientes.

Los expertos concluyen que la coadministración de citrato de mosaprida, un senósido y 1 500 ml de una solución de PEG es un esquema apropiado en la preparación intestinal para la colonoscopia, ya que logra una adecuada limpieza del colon y es aceptado por los enfermos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122963

6 - Un Artículo de Revisión: La Explicación de los Riesgos del Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal a los Pacientes

Siegel C

Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, EE.UU.

[Review Article: Explaining Risk of Inflammatory Bowel Disease Therapy to Patients]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 33(1):23-32, Ene 2011

En este artículo se destaca la importancia de una comunicación adecuada de los riesgos y beneficios de los tratamientos contra la enfermedad inflamatoria intestinal y se revisan los eventos adversos asociados con ellos.

En la última década el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evolucionó notablemente con la introducción de las terapias biológicas y el mejor uso de los tratamientos tradicionales. En el caso de la enfermedad de Crohn (EC), el estudio SONIC, que asignó a pacientes con EII de poco tiempo de evolución a recibir azatioprina, infliximab o ambos, demostró la clara superioridad de la combinación en etapas tempranas para lograr la remisión y la curación

endoscópica, y evitar los corticosteroides. Si bien parece claro que ciertos pacientes se beneficiarán con terapias más intensivas, se debe considerar el riesgo asociado con ellas.

Muchos médicos, pacientes, padres y diversos profesionales de la salud son reticentes a indicar estos tratamientos en forma temprana. Para facilitar la decisión debe haber mayor comprensión acerca de la respuesta esperada, los riesgos y las posibilidades reales de aparición de eventos adversos (EA), además de contar con herramientas para la correcta comunicación de esta información. La revisión aquí presentada abarca los datos disponibles acerca de los riesgos del uso de corticosteroides, inmunomoduladores y terapias biológicas para el tratamiento de la EII, las dificultades en la comunicación de la información y las técnicas para lograr esto último en forma eficaz.

Métodos

Se hizo una revisión en PubMed y se buscaron los siguientes términos: riesgos, eventos adversos, decisiones médicas, comunicación de riesgos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, comprensión por parte del paciente. Se revisaron, además, las referencias de los artículos hallados y los resúmenes más relevantes de la *American Gastroenterological Association* y el *American College of Gastroenterology*.

Resultados

El riesgo de aparición de un evento se define por la probabilidad de que ocurra, una estimación numérica de su aparición en un determinado período y las consecuencias de esa aparición. Los pacientes pueden percibir estos elementos de distintas maneras según su capacidad individual de comprensión, sus preconcepciones en relación con la enfermedad, sus experiencias previas y su grado de preocupación.


Los datos acerca de los tratamientos de la EII son limitados; si bien la probabilidad de EA está bastante bien establecida y es coincidente en diversos estudios, la frecuencia de los eventos más raros es difícil de estimar. Los eventos potencialmente mortales son tan esporádicos que aparecen poco en los trabajos con grupos de cohorte y de población, los cuales tienen sus propias limitaciones y sesgos. Los intervalos de confianza de las diversas estimaciones de riesgo son muy amplios, por lo que su veracidad es relativa.

Corticosteroides

Estos fármacos son de uso habitual en el tratamiento de la EII y pueden ser inicialmente eficaces, pero a largo plazo la mayoría de los pacientes requerirán cirugía o serán dependientes de la medicación. Los efectos colaterales frecuentes incluyen osteoporosis, glaucoma, acné, facies cushingoides, hipertensión e infecciones. Otros más raros son necrosis avascular de cadera, insuficiencia suprarrenal e infecciones oportunistas potencialmente mortales; se desconoce su frecuencia, pero deben ser comunicados a los pacientes por la gravedad que implican. El 55% de los pacientes deben interrumpirlos por los EA. El uso de corticosteroides de por sí es un factor de riesgo de enfermedades discapacitantes y complicaciones, como estenosis y perforación.

Inmunomoduladores

Los más usados en la EII son la mercaptopurina (MP), su profármaco, la azatioprina, y el metotrexato (MTX); su perfil de EA es similar. Alrededor del 11% de los pacientes tratados deben interrumpirlos por ese motivo. Son frecuentes las reacciones alérgicas, náuseas, hipertransaminasemia y pancreatitis; en general son

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

autolimitados y ceden con la interrupción del tratamiento. Resultan más preocupantes las complicaciones potencialmente mortales, como las infecciones serias (un 5%) y el linfoma no Hodgkin (LNH). La frecuencia estimada de este último es de 4 a 9 casos por cada 10 000 tratados a lo largo de un año. Se propone que la proliferación del virus de Epstein-Barr (EBV) participaría en su aparición. Los pacientes con EII tratados con MP o azatioprina tienen un riesgo 2 a 5 veces mayor de presentar LNH.

El papel del MTX está mejor definido en la EC que en la colitis ulcerosa. Un estudio que demostró su eficacia en esa EII señaló que el 17% de los participantes interrumpieron el tratamiento por los EA; los más frecuentes fueron náuseas (42%), cefalea (17%) y fatiga (16%). La mielosupresión es infrecuente y las infecciones son menos habituales que con MP o azatioprina. Los EA más serios son hepatotoxicidad y neumonitis por hipersensibilidad. En los pacientes con EII no se describió la primera y la segunda se vio rara vez, al igual que el linfoma.

Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral

Alrededor del 10% de los pacientes expuestos a anticuerpos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) lo interrumpen por sus EA. Los más frecuentes son las reacciones en el sitio de inyección (3% a 21%); si bien suelen hallarse anticuerpos antinucleares y anti-ácido desoxirribonucleico bicatenario, las reacciones seudolúpicas son raras (1%). En los estudios clínicos se observaron EA serios en el 3% de los casos y muerte secundaria a ellos en 1 de cada 250; sin embargo, los pacientes afectados tenían > 60 años, diversas comorbilidades y recibieron corticosteroides en forma concomitante. El riesgo en los pacientes jóvenes es mucho menor. Se desconoce el riesgo de linfoma por la escasa cantidad de pacientes con EII tratados con anti-TNF. Un metanálisis referido a EC así tratada señaló una tasa absoluta de casos de linfoma de 6 por cada 10 000 pacientes tratados en el curso de 1 año; el riesgo es 3.2 veces más alto que en la población general y 1.7 veces mayor que en los pacientes que reciben sólo inmunomoduladores. El riesgo de LNH en los tratados con cualquier terapia inmunosupresora ahorradora de corticosteroides es de alrededor de 4 a 9 por cada 10 000.

El linfoma T hepatoesplénico (LTHE) es un subtipo de LNH, casi siempre mortal; los casos asociados con anti-TNF parecen darse en varones de alrededor de 20 años de edad y con exposición previa a inmunomoduladores. Su frecuencia no se determinó.

Riesgos de la terapia combinada frente a la monoterapia

A pesar de la demostración de la superioridad de anti-TNF con azatioprina frente a cualquiera de ellos por separado, aún hay preocupación por el uso de 2 inmunosupresores, aunque diversos estudios señalaron hasta el momento que el riesgo de EA con esta combinación no es mayor que con otros esquemas. No hay datos referidos a la aparición de LTHE.

Natalizumab

Es un anticuerpo contra la integrina alfa-4 que inhibe la adhesión y migración leucocitaria al sitio de inflamación, aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la EC. La mayoría de los datos acerca de sus riesgos provienen de pacientes con esclerosis múltiple (EM), entidad en la que se usa con mayor frecuencia; el más preocupante es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad cerebral degenerativa provocada por el virus de John Cunningham (JC). Hasta el momento se detectó sólo en un paciente con EC tratado con natalizumab; en pacientes con EM se estima que su frecuencia es de alrededor de

1 caso/1 000 pacientes/año de exposición. Se está elaborando una prueba basada en anticuerpos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta complicación.

Comunicación de los riesgos

Algunas barreras para comunicar los riesgos a los pacientes incluyen la dificultad de estos para conceptualizar los números pequeños y compararlos entre sí; además, quienes brindan la información pueden tender a presentar los datos de manera que influya en la decisión del paciente. En los estudios realizados sobre este tema se observó que los pacientes comprenden con más facilidad los beneficios del tratamiento si el riesgo relativo se presenta en paralelo con el riesgo propio de la enfermedad; el riesgo absoluto suele comprenderse más fácilmente y el número necesario a tratar suele provocar confusiones.

Como sugerencias para la comunicación de riesgos se recomienda evitar la descripción verbal sola; términos como «raro» o «común» pueden resultar ambiguos, aumentar la percepción de riesgo y disminuir la adhesión al tratamiento. Es más útil representar los riesgos en forma de números, figuras y gráficos. Al presentar datos comparativos deberían usarse denominadores comunes (por ejemplo, 4 en 1 000 y 5 en 1 000 en lugar de 1 en 250 y 5 por 1 000). Los riesgos absolutos deben presentarse junto con los relativos y evitar la referencia al número necesario para tratar. Valores < 1% deberían informarse como frecuencias (por ejemplo, 6 de cada 10 000) en lugar de cifras pequeñas (0.06%). Cuando sea posible, debe brindarse información individualizada, como es el riesgo de LTHE para jóvenes o añosos.

Los pacientes tienen derecho a conocer la incertidumbre de los datos disponibles, pero hay que tener cuidado cómo se transmite esa incertidumbre para no aumentar su preocupación, generar confusión o disuadirlos de determinadas terapias. Es importante insistir en que los datos corresponden a estimaciones y que estas pueden cambiar con el tiempo.

Se realizó una encuesta entre 500 adultos con EC para analizar el grado de riesgo que estarían dispuestos a correr con el tratamiento (muerte por sepsis, linfoma o LMP), en caso de haber posibilidades de lograr la remisión de la enfermedad. Se concluyó que estaban dispuestos a aceptar más riesgos ante la perspectiva de mayores beneficios, que tenían mayor rechazo por los riesgos menos conocidos (LMP) y que aceptarían mayores grados de riesgo que los informados en la bibliografía para determinado EA. La encuesta se repitió en padres de pacientes con EC y los resultados fueron similares, aunque estaban más dispuestos a aceptar los riesgos si pensaban que el cuadro era serio más que si era leve o moderado. Esto es importante al considerar la posibilidad de tratamientos intensivos en las primeras etapas de la enfermedad.

Otro estudio analizó cuánta información sobre los EA deseaban recibir los pacientes mediante una encuesta a 2 500 adultos; 76% refirieron que preferían recibir toda la información más allá de su frecuencia y muy pocos prefirieron no recibirla (0.4%). El mayor deseo de información se asoció con menores niveles educativos y con experiencias previas con EA. También se preguntó si consideraban justificado en algún caso que el médico ocultara información; el 73% dijo que no y el 68% agregó que el profesional debía brindar la misma información a todos y no la que pensaba que era apropiada para cada individuo. Si bien la mayoría desea conocer todos los EA esto es virtualmente imposible en la práctica por su cantidad y los tiempos disponibles. Hay que entender qué es lo que el


paciente realmente desea y debe saber acerca de los EA y cómo comunicarlo con eficacia. Se debe intentar que los pacientes participen activamente en la toma de decisiones terapéuticas, que comprendan los beneficios y riesgos derivados de ellas, y que conozcan el grado de incertidumbre de algunos datos.

En el caso de la EI se han elaborado herramientas que incluyen representaciones numéricas y gráficas, pero aún se requiere mayor investigación en este sentido.

Conclusiones

Los nuevos tratamientos contra la EI implican mayor eficacia, pero acarrea la responsabilidad de comprender los riesgos asociados y la necesidad de explicarles a los pacientes la relación entre beneficios y riesgos de una manera clara, así como de aceptar que no todos estarán dispuestos a correr los riesgos, aunque sean muy infrecuentes.

Los pacientes de mayor riesgo son aquellos cuya enfermedad no está adecuadamente controlada y los que reciben corticosteroides. En general, los beneficios de las nuevas terapias superan sus riesgos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122003

7 - Los Factores Asociados con el Impacto Clínico de la Endoscopia por Videocápsula en Pacientes con Hemorragia Gastrointestinal Evidente de Origen Indeterminado

Esaki M, Matsumoto T, Iida M y colaboradores

Kyushu University, Fukuoka, Japón

[Factors Associated with the Clinical Impact of Capsule Endoscopy in Patients with Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding]

Digestive Diseases and Sciences 55(8):2294-2301, Ago 2010

Los mejores candidatos para la endoscopia por videocápsula temprana son los pacientes con hemorragia gastrointestinal evidente y masiva de origen indeterminado, donde es mayor el rédito diagnóstico del procedimiento.

La hemorragia gastrointestinal de origen indeterminado (HGIO) se define por sangrado recurrente o persistente con resultados negativos en los estudios endoscópicos (esofagogastroduodenoscopia [EGD] e ileocolonoscopia) y radiológicos (radiografías de intestino delgado). Los casos de HGIO han constituido un desafío diagnóstico para los gastroenterólogos hasta el advenimiento de la endoscopia por video cápsula (EVC) y la enteroscopia de doble balón (EDB). La primera se ha convertido en el método de elección en los pacientes con HGIO, donde su rédito diagnóstico varía entre el 30% y 80%, mayor que el informado para la enteroscopia por pulsión, las radiografías de intestino delgado y la tomografía computarizada (TAC).

La HGIO se clasifica en oculta y evidente. La HGIO evidente se define por la hemorragia visible recurrente o persistente con resultados negativos en la endoscopia y en los estudios radiológicos; la oculta, por su parte, es la que se presenta como anemia ferropénica persistente o por el hallazgo de sangre oculta en materia fecal. Los casos de HGIO evidente de instalación aguda pueden comprometer la vida del

paciente, de allí la importancia de mejorar el rédito diagnóstico de la EVC en estas situaciones.

Los autores del presente estudio investigaron diversas variables clínicas que podrían predecir el rédito diagnóstico de la EVC en pacientes con HGIO evidente, así como un mayor riesgo de resangrado luego de una EVC con resultado negativo.

Material y métodos

Entre mayo de 2004 y enero de 2008 fueron evaluados 118 pacientes internados con diagnóstico presuntivo de enfermedad del intestino delgado que fueron sometidos a EVC. Previamente se habían realizado EGD, ileocolonoscopia y TAC abdominal o radiografías de intestino delgado. De estos pacientes, 76 que presentaban HGIO fueron seleccionados para el estudio. Fueron excluidos 6, sometidos a EVC, por posible hemorragia intestinal concomitante, con origen en angioectasia colónica (2 casos), diverticulosis colónica, ectasia vascular antral difusa, úlcera gastroduodenal y úlcera gástrica (un caso de cada uno). Otros 2 pacientes fueron excluidos por falta de datos de seguimiento. Finalmente, 68 participantes ingresaron en el estudio.

Se obtuvieron los siguientes datos clínicos de los pacientes: indicación de la EVC, momento de aparición y duración de la HGIO evidente, tipo de preparación intestinal, valor mínimo de hemoglobina (Hb), magnitud del descenso de la Hb desde la aparición de los síntomas hasta la EVC, comorbilidades, como cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y enfermedades cardíacas y el uso de tratamientos anticoagulantes.

El intervalo desde la última hemorragia evidente hasta la EVC se clasificó según el tiempo transcurrido: ≤ 3 días, 4 a 7 días y ≥ 8 días. El valor de corte de Hb para definir un nivel bajo fue de 8 g/dl, también utilizado para definir la necesidad de transfusiones. La gravedad de la hemorragia se determinó por el descenso en la concentración de Hb desde su valor inicial; una disminución > 5 mg/dl correspondió a una hemorragia masiva. El valor de Hb previo al sangrado pudo determinarse en 66 pacientes; en los 2 restantes, se consideró el obtenido luego de mejorar la HGIO.

Todos los participantes fueron sometidos a EVC luego de un ayuno nocturno de 12 horas y una preparación con citrato de magnesio o simeticona. La capsula se ingirió con algo de agua o, si esto no fue posible, se la introdujo en el duodeno mediante EGD. Las imágenes de la EVC se registraron durante las 8 horas siguientes. Se permitió la ingesta de líquidos claros a las 2 horas de ingerida la cápsula y comidas ligeras a las 4 horas. Para disminuir la retención gástrica de la cápsula se les indicó a los participantes que caminaran, permanecieran sentados o en decúbito lateral derecho durante las 2 primeras horas del estudio.

Los hallazgos se clasificaron como «positivos», «posiblemente positivos» o «negativos». Los «positivos» comprendieron un hallazgo que explicase los síntomas clínicos en forma definitiva y se corroborase en otros exámenes (EDB, radiografías de intestino delgado o TAC) o por cirugía. Los «posiblemente positivos» incluyeron alguno que explicara de manera presunta los síntomas clínicos, pero cuya verificación estuviese pendiente. La falta de alguna alteración mucosa específica se consideró un hallazgo «negativo». El rédito diagnóstico se calculó de acuerdo con la cantidad de participantes con hallazgos positivos o posiblemente positivos.

La información clínica posterior a la EVC se obtuvo a partir de las historias clínicas o por contactos telefónicos con los

pacientes, familiares o médicos responsables de la derivación, e incluyó procedimientos diagnósticos posteriores, diagnósticos finales, modalidad de tratamiento (ninguno, médico, endoscópico, quirúrgico), presencia de episodios hemorrágicos recurrentes y duración del seguimiento posterior a la EVC.

Resultados

La población analizada incluyó 36 hombres y 32 mujeres, de entre 9 y 91 años (promedio \pm desviación estándar: 62 ± 19 años). El intervalo de tiempo entre el último sangrado y la EVC varió entre 0 y 104 días (13 ± 18). Los niveles más bajos de Hb fueron de 4.3 a 11.9 g/dl (7.3 ± 1.9 g/dl) y 61 pacientes (90%) habían recibido transfusiones antes de la EVC. La EGD y la ileocolonoscopia previas habían señalado lesiones en 30 pacientes, que comprendieron úlceras gástricas o duodenales cicatrizadas (9 sujetos), divertículos colónicos (6), angioectasia colónica (6), ectasia vascular astral difusa (5), várices esofágicas (3), várices gástricas (1), gastropatía hipertensiva portal (1) y colitis (1). Ninguna se consideró relacionada con el último episodio de HGOI. Diecisiete pacientes habían recibido tratamiento anticoagulante (6 con warfarina potásica, 4 con aspirina, 4 con ambas, 2 con clorhidrato de ticlopidina y 1 con clorhidrato de sarpogrelato y cilostazol).

En 17 participantes (25%), la cápsula no llegó hasta el ciego durante el tiempo que duró el registro. En estos, la EDB retrógrada o las radiografías de intestino delgado no mostraron alteraciones adicionales. No hubo complicaciones por el estudio.

La fuente de sangrado se identificó en 36 pacientes (53%): 16 tenían hemorragia activa (enteropatía hipertensiva portal en 6, angioectasia en 6, metástasis en 2, enteropatía por púrpura de Henoch-Schoenlein en 1 y un pólipio ileal en 1). El total de las fuentes identificadas incluyó 23 lesiones vasculares (angioectasias en 12 pacientes, enteropatía hipertensiva portal en 10, malformaciones arteriovenosas en 1), 6 inflamatorias (úlceras ileales en 2, enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos en 2, úlcera de estoma en 1 y enteropatía por púrpura de Henoch-Schoenlein en 1), 6 tumorales (metástasis en 3, tumor estromal gastrointestinal en 2 y pólipio ileal en 1) y un divertículo de Meckel.

Los análisis univariados demostraron que el intervalo de tiempo y la variación en el nivel de Hb difirieron significativamente entre los pacientes con hallazgos positivos con la EVC y aquellos con hallazgos negativos, y se verificó una diferencia no significativa en relación con los valores mínimos de Hb ($p = 0.08$), la prevalencia de cirrosis ($p = 0.07$) y el tipo de preparación intestinal ($p = 0.09$).

El análisis multivariado señaló la variación en los niveles de Hb ≥ 5 g/dl (*odds ratio* [OR]: 18.8; intervalo de confianza del 95% [IC]: 3.4-152) y el intervalo entre el último episodio hemorrágico y la EVC de hasta 7 días (OR: 8.0; IC: 2.2-35.9) como los únicos factores independientes asociados con el rédito diagnóstico de la EVC.

De los 36 pacientes con hallazgos positivos, se implementaron medidas terapéuticas en 28 casos, entre ellos, fármacos (clorhidrato de propranolol en 6, prednisolona en 2 y mesalazina en 1); en 12 pacientes, la interrupción de fármacos (aspirina en 2 y loxoprofeno en 1); en 9, intervenciones endoscópicas (coagulación con argón en 6, *hemoclip* en 2 y poliplectomía en 1) y en 7, cirugía. Ocho no recibieron tratamiento; en 3 casos, por la dificultad de la endoscopia, en otros 3, por la negativa del paciente y en 2, por su estado general. En estos pacientes, hubo nuevos episodios de HGOI evidente en 8 sujetos entre el mes y los 24 meses (5.6 ± 7.5 meses); 3 tenían angioectasia, 3 enteropatía hipertensiva portal, 1 enfermedad de Behçet y 1,

un tumor metastásico. En 3 de los 8 casos se implementaron medidas terapéuticas (clorhidrato de propranolol, prednisolona y coagulación con argón). El riesgo acumulado de resangrado fue significativamente distinto entre los pacientes con tratamiento y aquellos sin él ($p = 0.0001$).

Treinta y dos pacientes con resultados negativos en la EVC fueron seguidos por 1 a 44 meses (20 ± 14 meses). En 5 de 6 sujetos con EVC incompleta, se realizó la EDB retrógrada, sin resultados. En total, se constataron nuevas hemorragias en 9 de los 32 participantes, entre 1 y 30 meses después (14 ± 12 meses). En 5 pacientes, los estudios reiterados identificaron la fuente de sangrado (divertículo de Meckel, várices esofágicas, úlcera gástrica de Dieulafoy, angioectasia gástrica y angioectasia colónica).

Los análisis univariados en los pacientes con hallazgos negativos en la EVC demostraron que una disminución en los valores de Hb ≥ 5 g/dl se asoció con mayores tasas de resangrado ($p = 0.07$). Si bien la frecuencia de tratamientos anticoagulantes fue mayor en este grupo, su influencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.19$).

Discusión

La bibliografía existente señala un rédito diagnóstico mayor de la EVC que otras modalidades, como radiografías de intestino delgado, TAC abdominal, angiografía mesentérica o centellograma en pacientes con HGOI. Los autores de este trabajo analizaron las características clínicas asociadas con la mayor eficacia de la EVC y la más significativa fue el descenso notable en los niveles de Hb, lo que coincide parcialmente con otro estudio que señaló los pacientes con requerimiento de transfusión como los mejores candidatos a la EVC. El 90% de los pacientes del estudio aquí presentado habían recibido transfusiones, pero no se halló una asociación clara entre los niveles más bajos de Hb y el rédito diagnóstico de la EVC; esto puede haber sido por el bajo valor inicial de Hb en los participantes, ya que 23 de los 68 tenían cirrosis e insuficiencia renal crónica.

Algunos estudios previos indicaron que la EVC debe realizarse lo antes posible dentro de las 2 semanas posteriores al sangrado, ya que al pasar más tiempo aumentan las posibilidades de que la lesión responsable cicatrice. Según los autores, la EVC debe realizarse dentro de los 7 días.

Respecto de la preparación, los autores compararon en otro trabajo el uso de citrato de magnesio con simeticona en pacientes sin hemorragia activa y hallaron que el primero se asoció con mejores resultados por la transparencia del medio. En este estudio, sin embargo, esta diferencia no se observó. La EVC identificó el sitio de sangrado en 16 de los 36 pacientes con hallazgos positivos; seguramente, porque ante hemorragias activas, la fuente es identificable más allá de la calidad de la imagen. En el 54% (7/13) de los participantes preparados con simeticona y en el 39% (9/23) de aquellos asignados a citrato de magnesio se identificó sangre fresca en la EVC.

En cuanto a las enfermedades de base, la cirrosis actuó como un posible predictor de hallazgos positivos en la EVC, ya que se detectaron angioectasias múltiples o cambios mucosos compatibles con enteropatía hipertensiva portal en 10 de los 13 pacientes con cirrosis, de los cuales 6 presentaban sangrado activo. Otros trabajos informaron tasas de prevalencia de enteropatía hipertensiva portal en pacientes con cirrosis similares, aunque también se ha



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

sugerido que la cirrosis no es una condición indispensable para la aparición de esta complicación. Igualmente, debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de hemorragia digestiva en los pacientes con cirrosis y hallazgos negativos en la endoscopia convencional.

La EVC mostró hallazgos positivos en 36 participantes: 28 fueron sometidos a intervenciones terapéuticas, con una tasa de resangrado posterior de 10.7%, algo mayor que la informada en otros trabajos (6% a 10%). Según los autores, la diferencia podría deberse al uso de tratamientos anticoagulantes o al tipo de intervenciones practicadas. Sin embargo, el riesgo acumulado de resangrado fue significativamente menor en estos pacientes que en aquellos en los que no se implementó tratamiento alguno.

Con respecto a los pacientes sin hallazgos en la EVC, se informó una tasa de resangrado de 28%; aquellos con una disminución notable en los niveles de Hb mostraron una mayor tendencia a reiterar el episodio. Contrariamente a lo sugerido en otro trabajo, los autores no consideran que ante una nueva hemorragia el estudio de elección sea la VCE, ya que en 5 de los 9 pacientes en los que esto sucedió, la fuente de sangrado estuvo fuera del intestino delgado. Dado el costo y el tiempo asociados con esta modalidad, sugieren que se consideren los síntomas clínicos y datos de laboratorio para la elección del método diagnóstico.

Como limitaciones, los autores reconocen el carácter retrospectivo y de un único centro del estudio, el tamaño reducido de la muestra y el período corto de seguimiento.

Como conclusión, sostienen que los pacientes con hemorragias masivas son los candidatos a ser evaluados mediante EVC lo más precozmente posible y que, aun en aquellos con hallazgos negativos, se debe realizar un seguimiento estricto por su alto riesgo de resangrado.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115809

8 - Eficacia de los Agentes Procinéticos para Mejorar la Preparación Intestinal para la Colonoscopia

Mishima Y, Amano Y, Kinoshita Y y colaboradores

Shimane University, Izumo, Japón

[Efficacy of Prokinetic Agents in Improving Bowel Preparation for Colonoscopy]

Digestion 77(3-4):166-172, Jun 2008

Aunque los agentes procinéticos -citrato de mosaprida y clorhidrato de itoprida- no mejoran los parámetros de evacuación en los enfermos que ingieren soluciones para la limpieza intestinal antes de la colonoscopia, ambos agentes reducen considerablemente las molestias abdominales.

La preparación intestinal para la colonoscopia, en el contexto del diagnóstico y del tratamiento del cáncer de colon y de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), se tolera mal, especialmente en los sujetos de edad avanzada y en los enfermos con constipación. Cabe destacar que la colonoscopia es un procedimiento que se realiza cada vez con mayor frecuencia en todo el mundo ya que la incidencia de cáncer de colon y de EII ha aumentado

considerablemente en los países occidentales y en Asia.

La preparación del colon incluye la ingesta de soluciones con polietilenglicol (PEG) o con citrato de magnesio (CMG); por lo general se necesitan ingerir alrededor de 2 000 ml de dichas soluciones para lograr una limpieza adecuada del colon, un requisito que a menudo no se cumple. Cuando la preparación no es correcta y persiste materia fecal en el colon, la sensibilidad del procedimiento diagnóstico se reduce en forma considerable. Por lo tanto, es necesario disponer de otras alternativas que garanticen un cumplimiento adecuado.

Una de estas opciones incluye la ingesta de agentes procinéticos con la solución oral de lavado. Aunque algunos estudios evaluaron la utilidad del cisapride en este contexto, el fármaco ya no se utiliza por sus efectos adversos.

El citrato de mosaprida (CM) es un agonista selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT4) que estimula la actividad peristáltica del tracto gastrointestinal superior e inferior. El colon de los seres humanos expresa receptores para de la 5-HT4.

El clorhidrato de itoprida (CI) es un derivado benzamídico que ejerce antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos D2; también inhibe a la acetilcolinesterasa. Dos estudios anteriores revelaron que este fármaco estimula los movimientos peristálticos del colon. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y la tolerabilidad de estos dos agentes procinéticos en combinación con las soluciones de lavado oral en la preparación del intestino, previa a la colonoscopia.

Pacientes y métodos

Entre 2005 y 2007 se reclutaron 613 enfermos asignados a la preparación del colon con PEG o con CMG; según el protocolo de la institución, los pacientes sometidos por primera vez a colonoscopia y los enfermos con constipación grave recibieron CMG, mientras que los pacientes restantes fueron asignados al PEG. En cada uno de los grupos, los participantes recibieron además sólo vehículo (100 ml; PEG-v; CMG-v), citrato de mosaprida en dosis de 5 mg (PEG-m; CMG-m) o clorhidrato de itoprida en dosis de 50 mg (PEG-i; CMG-i); los dos agentes se administraron con 100 ml de agua 30 min antes de la solución oral de lavado.

Los enfermos asignados al PEG recibieron 24 mg de senósidos la noche previa; el día de la preparación bebieron 200 ml de la solución de PEG cada 10 min (2 000 ml en total). Los pacientes asignados al CMG ingirieron una dieta especial el día previo a la preparación y 80 g de CMG la noche anterior. Luego, ingirieron 200 ml de CMG cada 10 min (1 800 ml en total).

Los efectos procinéticos se valoraron mediante la calidad de la limpieza intestinal, el tiempo hasta la primera deposición, el tiempo hasta la limpieza completa del intestino y la aparición de síntomas molestos durante la preparación. Las comparaciones se realizaron entre los enfermos asignados al PEG o al CMG y, en cada uno de ellos, a los dos agentes procinéticos. Los estudios fueron efectuados por 9 profesionales con experiencia en endoscopia digestiva quienes juzgaron la limpieza intestinal sin saber cuál había sido la preparación recibida por el enfermo. La calidad de la preparación se clasificó en 5 niveles: nivel 1 = inadecuada, con imposibilidad de realizar el estudio por los restos de materia fecal, hasta el nivel 5 = excelente (ausencia completa o casi completa de la solución de limpieza). En cuestionarios especiales, los enfermos refirieron la presencia de náuseas, vómitos, distensión abdominal y dolor abdominal durante la preparación del intestino.

En 7 voluntarios sanos se evaluó el vaciado gástrico después de la administración del vehículo, de 5 mg de CM o de 50 mg de CI; cada estudio se realizó con 2 semanas de intervalo entre ellos. El vaciado gástrico se determinó con la prueba del acetato marcado con ^{13}C en el aliento. El análisis estadístico se realizó con pruebas de *chi* cuadrado, *t* o Welch; las comparaciones entre los grupos se efectuaron con la prueba de Wilcoxon.

Resultados

El tiempo hasta la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) luego de la ingesta del vehículo, del CM y del CI fue de 57.8, 46.3 y 49.4 min, respectivamente; los dos agentes acortaron significativamente el $T_{\text{máx}}$ respecto del vehículo ($p < 0.05$).

La prevalencia de constipación y obesidad y el antecedente de cirugía abdominal fueron semejantes en todos los grupos y subgrupos. Tanto en los pacientes que recibieron PEG como en los que ingirieron la solución de CMG, la administración del CM o del CI tendió a mejorar la calidad de la limpieza intestinal; sin embargo, las diferencias en este sentido no fueron significativas.

El tiempo hasta la primera defecación fue de 64.2, 61.5, 62.5, 62, 51.9 y 55.3 min en promedio en los enfermos que recibieron PEG-v, PEG-m, PEG-i; CMG-v, CMG-m y CMG-i, respectivamente. Aunque las diferencias no fueron significativas, en los pacientes tratados con MCG, la administración simultánea de CM o de CI tendió a acortar el tiempo de deposiciones.

El tiempo necesario para completar la limpieza del intestino fue de 180.2, 178.6, 185.5, 171.3, 167.8 y 168.6 min en promedio en los enfermos asignados a PEG-v, PEG-m, PEG-i, CMG-v, CMG-m y CMG-i, en orden respectivo. Entre los pacientes tratados con MCG, el tratamiento con CM y con CI tendió a acortar el tiempo de preparación intestinal; sin embargo, el número promedio de deposiciones y el volumen total necesario para completar la preparación intestinal no fueron diferentes entre los pacientes que recibieron PEG o CMG y en los distintos subgrupos, según la administración simultánea de CM o de CI.

La incidencia de constipación, el antecedente de cirugía abdominal y el índice de masa corporal no afectaron la calidad de la preparación intestinal ni el tiempo necesario para llevarla a cabo. El 23.2%, el 16.6% y el 10.2% de los enfermos asignados a PEG más vehículo, PEG más CM y PEG más CI, respectivamente, refirieron molestias gastrointestinales durante la preparación. Los porcentajes correspondientes en los pacientes asignados a CMG con vehículo, con CM y con CI fueron del 22.9%, 14.3% y 12.5%, en igual orden. Se comprobó una disminución significativa de la frecuencia de malestar gastrointestinal en los enfermos que recibieron CM o CI, en comparación con los individuos asignados a PEG o a CMG con vehículo ($p < 0.05$). El CM en dosis de 5 mg y el CI en dosis de 50 mg se toleraron bien en todos los enfermos.

Discusión

La preparación adecuada del colon antes de la colonoscopia es fundamental para garantizar el éxito diagnóstico y terapéutico del procedimiento. Aunque la introducción del PEG y del CMG mejoró considerablemente la calidad de la preparación del intestino, la necesidad de ingerir grandes volúmenes puede ser un problema para algunos enfermos.


Diversos trabajos demostraron que la ingesta simultánea de la solución de lavado más cisapride o laxantes (senósidos o bisacodil) puede ser de ayuda. El cisapride, recuerdan los autores, estimula la liberación posgangliónica de acetilcolina en el plexo mientérico y la actividad peristáltica. El cisapride

se ha utilizado como un agente procinético para acortar el tiempo de preparación intestinal, previa a la colonoscopia. Además, permitiría utilizar volúmenes inferiores de solución de lavado. Sin embargo, el cisapride se asocia con efectos adversos importantes, motivo por el cual fue retirado del mercado. Otros agentes procinéticos –domperidona y tegaserod– también parecen mejorar la calidad de la preparación intestinal y la tolerancia de los enfermos. Por el momento, no obstante, ninguno de estos fármacos se utiliza en forma estandarizada y los resultados de los estudios al respecto han sido contradictorios.

El CM, es un agente procinético con una fuerte selectividad por los receptores 5-HT₄; en cambio, no actúa sobre otros receptores, por ejemplo los de dopamina, una situación que sin duda mejora el perfil de tolerabilidad. En un estudio anterior, la combinación de CM, PEG y senósidos mejoró considerablemente la preparación intestinal. El CM estimula los movimientos peristálticos del tracto gastrointestinal superior y la movilidad colónica; el CI, por su parte, mejora la actividad motora del colon y acorta el tiempo de tránsito mediante la inhibición de los receptores D₂ y de la esterasa de la acetilcolina.

En el presente estudio los autores evaluaron en primer lugar el vaciado gástrico con CM en dosis de 5 mg y con CI en dosis de 50 mg; en la prueba, ambos agentes fueron eficaces. Sin embargo, a pesar de esta acción, ninguno de los fármacos mejoró en forma significativa la preparación intestinal. Es posible que otros esquemas de administración se asocien con más beneficios. En cambio, cualquiera de ellos redujo en forma significativa la frecuencia de molestias abdominales, con un excelente perfil de seguridad. Por lo tanto, ambos agentes serían de ayuda para reducir la incidencia de malestar abdominal, referido por los enfermos en el contexto de la preparación intestinal para la colonoscopia, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122932

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

Novedades seleccionadas

9 - Investigan las Variaciones entre Sexos de la Función Esofágica Normal

Vega K, Palacio C, Jamal M y colaboradores

Digestive and Liver Disease 42(7):482-484, Jul 2010

Los expertos afirman que existen diferencias entre los sexos en cuanto al funcionamiento esofágico normal y que es necesario un estudio más detallado para evaluar con más precisión los resultados de la manometría esofágica. Este es el principal examen para determinar si existen trastornos de la motilidad del esófago. Las alteraciones que pueden detectarse por medio de este estudio son muchas, entre ellas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la acalasia, las alteraciones motoras y la hipertensión del esfínter esofágico inferior.

Los valores que se consideran normales para este estudio fueron calculados con base en la combinación de los parámetros de hombres y mujeres; sin embargo, los autores estiman que pueden existir diferencias entre los sexos.

Para comprobarlo, seleccionaron voluntarios sanos, hombres y mujeres, que recibieron un incentivo por su colaboración. Fueron excluidos todos los individuos que tenían síntomas que sugerían enfermedad esofágica (disfagia, regurgitación, dolor de pecho, odinofagia, pirosis) que se presentaban con una frecuencia por lo menos mensual, los que tenían enfermedades que podían afectar el funcionamiento del esófago (diabetes mellitus, esclerodermia, enfermedad de Raynaud, neuropatías autonómicas, convulsiones, enfermedades cerebrovasculares, alcoholismo, antecedentes de cirugía esofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico o úlcera péptica) y aquellos que recibían fármacos que podían alterar la motilidad esofágica (bloqueantes de los canales de calcio, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, procinéticos, teofilina).

Los participantes fueron sometidos a una manometría esofágica estándar, que se realizó en posición supina, con los individuos en ayunas. El catéter se introdujo por vía nasal luego de la aplicación de anestesia tópica. Los parámetros estudiados fueron, en primer lugar, la presión en reposo del esfínter esofágico inferior (EII); segundo, la amplitud de la onda peristáltica esofágica distal; tercero, la duración de la onda peristáltica esofágica distal; cuarto, la velocidad de la onda peristáltica esofágica distal y, por último, el porcentaje de la contracción peristáltica.

En total, fueron evaluadas 129 personas: 63 hombres y 66 mujeres. La edad promedio de los varones fue 3.8 años menor que la de las mujeres. No hubo diferencias en cuanto al índice de masa corporal promedio entre los sexos.

Tanto la amplitud de la contracción y la duración de la onda peristáltica esofágica distal como la presión en reposo del EII (PREII) promedio medida al final de la espiración fueron significativamente mayores en las mujeres que en los varones ($p < 0.03$ y $p < 0.04$, respectivamente), en tanto que la velocidad de la onda peristáltica esofágica distal fue mayor en los varones ($p < 0.04$). La amplitud, la duración y la velocidad de la onda peristáltica fueron en aumento a medida que descendieron por el esófago.

Estos resultados sugieren que los valores que actualmente se consideran normales para ambos sexos podrían no ser

adecuados para diagnosticar los trastornos de la motilidad esofágica; además, parece importante obtener parámetros de referencia para cada sexo en forma separada. Si bien algunas de las determinaciones no mostraron diferencias entre hombres y mujeres, en las participantes se verificó que la PREII, la amplitud de la contracción y la duración de la onda peristáltica esofágica distal fueron mayores, mientras que la velocidad de la onda peristáltica esofágica distal fue menor.

En investigaciones anteriores se observó que la PREII y la función esofágica disminuyen con el correr de los años; por ello, los expertos señalan que la diferencia de edad puede haber disimulado las diferencias entre los sexos, y suponen que si las muestras hubieran tenido edades más similares, las diferencias habrían sido incluso mayores.

Por lo expuesto, los investigadores afirman que las diferencias entre los sexos verificadas en los parámetros de funcionamiento esofágico normal, merecen ser estudiadas con mayor cuidado. De este modo, pueden crearse tablas diferentes para hombres y mujeres que permitan establecer los diagnósticos de los trastornos esofágicos con mayor precisión.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/115328

10 - Describen las Características de la Esofagitis Eosinofílica

Lamb C, Kanakala V, Stirling R, Attwood S

Frontline Gastroenterology 1(1):25-29, Abr 2010

La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante, en la que en general se encuentra un infiltrado de eosinófilos en la región intraepitelial. Esta afección es poco conocida, lo que lleva a que se demore el diagnóstico correcto de muchos pacientes. Su prevalencia se estima entre 30 y 40 por cada 100 000 sujetos en las poblaciones occidentales. Aquí se presentan 3 casos para destacar las características principales de esta enfermedad.

El primer paciente es un varón de 17 años con antecedentes de asma y eccema, con disfagia intermitente para los alimentos sólidos desde los 5 años. A los 13 años es sometido a una funduplicatura de Nissen, que no produjo mejorías clínicas. El paciente ya no toleraba alimento sólido alguno y se alimentaba solamente a base de líquidos. A los 17 años, una esofagogastroduodenoscopia (EGD) reveló que la estenosis del esófago medio persiste. En las biopsias se observó infiltrado eosinofílico de hasta 100 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/cga). La concentración normal de eosinófilos en este tejido es ≤ 1 eos/cga. Además, el paciente presentaba eosinofilia periférica leve. El tratamiento consistió en la dilatación endoscópica del esófago, seguida de la administración de prednisolona por vía oral y luego de beclometasona tópica y montelukast. Desde entonces, el paciente puede ingerir alimentos sólidos y variados.

El segundo paciente es un varón de 56 años con antecedentes de disfagia intermitente durante 6 años. Acude con frecuencia a la guardia por obstrucciones del esófago con bolos alimenticios. Todos los miembros de su familia tienen antecedentes de disfagia recurrente. Al realizarse una

EGD se encontraron anillos concéntricos en el esófago medio (la denominada «traquealización del esófago»), hipertrofia visible y decoloración de la mucosa, con una concentración > 100 eos/cga. Se le indicó dieta con restricción de los alimentos que precipitan los episodios y, de ese modo, se lograron controlar los síntomas.

El tercer paciente es un hombre de 43 años que presenta disfagia al consumir diversos alimentos y que suele presentar impactación esofágica recurrente de alimentos. Entre sus antecedentes médicos se destacan la dermatitis de contacto y múltiples alergias. La EGD demostró erosiones «en vías de ferrocarril», en un entorno de numerosos anillos esofágicos concéntricos. En la biopsia se observaron > 50 eos/cga. El tratamiento instaurado consistió en la combinación de beclometasona tópica y montelukast, que logró reducir significativamente la sintomatología.

La EE es una enfermedad que afecta a niños y adultos, especialmente varones. Sus síntomas principales incluyen la disfagia (en general intermitente pero también puede ser persistente) y la obstrucción esofágica por bolos alimentarios. Los expertos sugieren que hasta la mitad de los pacientes que presentan bolos esofágicos pueden tener EE. Otros síntomas menos frecuentes abarcan el dolor de pecho y la pirosis. Es frecuente que los síntomas lleven a considerar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, de ahí la importancia de realizar biopsias en forma precoz. Es muy común la presencia de enfermedades alérgicas y de asma (hasta en el 50% de los casos). Otro dato útil es la eosinofilia en sangre periférica.

En la endoscopia se observan anillos concéntricos, surcos lineales («en vías de ferrocarril»), inflamación difusa y puntillado eosinófilo que suele confundirse con candidiasis. El infiltrado eosinófilo es diagnóstico cuando se observan ≥ 15 eos/cga; no obstante, la endoscopia puede resultar normal hasta en un 25% de los casos. Por otra parte, se recomienda tomar al menos 5 muestras para el estudio histopatológico, de los 3 sectores del esófago.

Los tratamientos disponibles pueden ser dietarios, farmacológicos o dilatación de las estenosis del esófago. Las dietas deben restringir los alimentos que desencadenan las obstrucciones. Los fármacos a utilizar incluyen, básicamente, los glucocorticoides por vía oral y tópicos y el montelukast.

Debido a las posibles complicaciones que puede ocasionar esta enfermedad, y al modo en que afecta la calidad de vida de los pacientes, los investigadores destacan la necesidad de alcanzar el diagnóstico precoz; para ello, es necesario que los profesionales de distintas áreas se informen acerca de la estenosis esofágica y puedan reconocerla.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/115335

11 - Manifestaciones Imagenológicas del Carcinoma de Células Acinares del Páncreas

Hsu M, Pan K, Tseng J y colaboradores

Clinical Radiology 65(3):223-229, Mar 2010

Aproximadamente el 1% al 2% de las neoplasias pancreáticas corresponden al carcinoma de células acinares (CCA), originado en el páncreas exocrino, y hay pocos estudios acerca de sus características en los estudios por imágenes. Esta neoplasia conlleva un mejor pronóstico que el adenocarcinoma ductal (ACD).

Los autores de este trabajo evaluaron imágenes de tomografía computarizada (TC) y de resonancia magnética (RM) y su correlación con los hallazgos histológicos del CCA.

Se diagnosticaron 9 casos de ACC en el ámbito de trabajo de los autores entre enero de 1986 y junio de 2008; de estos, 3 no se incluyeron en el estudio por falta de datos. Cinco de los 6 pacientes incluidos fueron sometidos a resección quirúrgica y 1 fue diagnosticado mediante biopsia percutánea. Los participantes comprendieron 5 hombres y 1 mujer, con edades de entre 41 y 71 años (media de 61.3 años).

A todos se les realizó una TC dinámica en 2 fases y a 4 pacientes, también una RM. En éstas, las secuencias incluidas fueron las imágenes axiales sin contraste, por gradiente eco (GE), potenciadas en T1 (T1-WI), potenciadas en T2, eco de espín rápida (T2-WI), de supresión grasa y dinámicas trifásicas; las imágenes se obtuvieron a los 20, 60 y 300 segundos luego de la inyección intravenosa de 0.2 ml/kg de gadopentetato de dimeglumina o gadodiamida a razón de 2 ml/seg. En 3 pacientes se hizo además colangiopancreatografía con RM (CPRM).

Las imágenes obtenidas fueron evaluadas retrospectivamente por 2 especialistas en radiología gastrointestinal; en caso de discrepancia, se reevaluaban hasta lograr un consenso. También se revisaron los datos sobre manifestaciones clínicas y marcadores tumorales como alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (ACE) y niveles de CA 19-9, junto con los resultados quirúrgicos e histopatológicos. Se analizaron las características de las imágenes de cada tumor por tamaño, localización, márgenes tumorales, realce de la cápsula, calcificación intratumoral, necrosis central, dilatación ductal de las vías biliar y pancreática, invasión local, adenopatías, compromiso vascular, metástasis, densidad por TC, intensidad de la señal por RM y patrón de realce con el contraste.

Los márgenes tumorales se clasificaron como bien definidos, parcialmente oscurecidos (definición clara de más del 50% de los márgenes), mal definidos (definición clara de menos del 50% de los márgenes). Las imágenes sin contraste de TC y RM se analizaron en busca de calcificaciones internas o hemorragia intratumoral. El grado de realce se categorizó como hiperdenso/hiperintenso, isodenso/isointenso e hipodenso/hipointenso, en relación con el parénquima pancreático normal circundante. La cantidad de necrosis central o de componente quístico se clasificó como nula, menos del 50% del área tumoral o más del 50% del área tumoral. La invasión a órganos contiguos se determinó por una zona de densidad o intensidad anormal de tejidos blandos adyacente al tumor primario y en los órganos adyacentes. El compromiso vascular se definió a partir de más del 50% de la circunferencia del vaso contiguo al tumor o por la presencia de trombos intratumorales.

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron pesadez epigástrica (1 caso), dolor abdominal (2 casos), ictericia (1 caso), masa palpable (1 caso) y en 1 paciente se trató de un hallazgo incidental. En cuanto a los marcadores tumorales, sólo se detectaron niveles elevados de AFP en 1 caso. La amilasemia estaba significativamente elevada en 2 pacientes y 1 tenía además niveles incrementados de lipasa, pero ninguno presentó poliartropatías o necrosis de la grasa subcutánea.

El tamaño tumoral, en su diámetro mayor, osciló entre 3.5 y 12 cm (media de 6.1 cm). Cuatro tumores estaban localizados en la cabeza del páncreas, uno en el cuerpo y otro en la cola.

Dos de las masas tumorales tenían refuerzo de la cápsula y 2 estaban parcialmente encapsulados en la TC con contraste o en la RM.

Los márgenes tumorales por TC estaban bien definidos en 2 pacientes (33%), parcialmente oscurecidos en otros 2 (33%) y mal definidos con aspecto infiltrante en los 2 restantes. En 3 de los 4 a quienes se les hizo RM los resultados de la TC eran coincidentes con los de ese estudio; en el otro caso, la TC informó márgenes mal definidos y la RM, bien definidos.

Cinco tumores tenían un grado variable de hipodensidad central en las TC con contraste. En 4 de ellos era de menos del 50% y en el otro predominaba el componente quístico.

En un paciente se vieron calcificaciones tumorales amorfas en la TC sin contraste. Una masa mostró áreas hiperintensas en las imágenes potenciadas en T1 y de supresión grasa, e hipointensas en las potenciadas en T2, que correspondieron a hemorragia intratumoral, pero esta no se había detectado en la TC sin contraste. En otro tumor se observó hiperintensidad heterogénea en las imágenes potenciadas en T1 y T2, que sugería la presencia de material hemorrágico o proteináceo, pero no en las imágenes de TC.

La parte sólida de los tumores tenía una intensidad baja a intermedia en las imágenes potenciadas en T2 respecto del tejido pancreático normal, era isointensa respecto del bazo en las potenciadas en T1 en las RM y levemente hipointensas o hiperintensas en las potenciadas en T2. Las TC sin contraste mostraron densidades similares o levemente menores en relación con el tejido pancreático normal, salvo por un componente quístico prominente provocara atenuación notablemente baja.

En el análisis de las imágenes de TC y RM los tumores mostraban un realce heterogéneo, pero menor que el del parénquima pancreático normal. No se vieron reales en la zona de necrosis quística. En general, todos los tumores tuvieron un realce heterogéneo leve a moderado, excepto uno predominantemente quístico; la anatomía patológica indicó que ese tumor sólo tenía un pequeño componente sólido.

Cuatro tumores se localizaban en la cabeza del páncreas. En un paciente, la CPRM mostró una leve dilatación de la vía biliar y del conducto pancreático principal. En 2, sólo se vio una dilatación leve de la vía biliar y en otro no se identificó ninguna.

Cinco pacientes (83%) fueron sometidos a resección quirúrgica; 3 a duodenopancreatectomía y los otros 2, a pancreatectomía distal con esplenectomía. El otro recibió quimioterapia paliativa debido a la presencia de metástasis hepáticas y ganglionares.

En 3 pacientes (50%) con tumores localizados en la cabeza del páncreas se identificaron metástasis ganglionares. En 1 caso de detectó invasión tanto del conducto biliar común como del duodeno. El paciente que no fue operado presentaba metástasis hepáticas con compromiso en la confluencia de la vena mesentérica superior y la porta.

El CCA es una neoplasia maligna pancreática poco frecuente, que a veces puede tener un componente endocrino. Debido a su baja frecuencia, tanto sus características clínicas como imagenológicas, su tratamiento y su evolución no han sido investigados en profundidad. Los autores de este estudio describieron las manifestaciones radiológicas de esta entidad. Se caracteriza por niveles elevados de AFP; suele presentarse como una masa sólida, grande y bien delimitada, con diversos grados de componente quístico, una cápsula delgada que se realza con el contraste, evidente en alrededor del 60% de los casos; calcificaciones centrales ocasionales; hemorragia intratumoral, y su realce es menor que el del parénquima pancreático normal, tanto en la TC como en la RM.

Suele diagnosticarse en la quinta a séptima década de la vida, con mayor frecuencia en los varones. Puede aparecer en cualquier localización del páncreas, pero es más habitual en la cabeza. El diagnóstico definitivo puede basarse en la positividad de la tinción con ácido peryódico de Schiff y con los resultados inmunohistoquímicos, que suelen ser fuertemente positivos para tripsina y quimotripsina, y negativos o focalmente positivos para sinaptofisina y cromogranina. En este estudio se halló que los síntomas y su duración son variables e inespecíficos. En el momento del diagnóstico, los tumores medían 6.1 cm, algo menos que lo descrito en trabajos previos, pero más que lo visto en el ACD (2 a 3 cm en promedio). A diferencia de este último, el CCA se asocia con valores elevados de AFP, como se observó en uno de los participantes.

La mayoría de los tumores descritos en el estudio estaban bien o parcialmente delimitados, en especial luego de la administración del contraste. Cuatro (67%) tenían cápsulas delgadas bien o parcialmente definidas, tanto en la TC como en la RM. En los casos de ACD, son más frecuentes los márgenes infiltrantes. En los 2 casos que tenían esos márgenes se identificaron metástasis en el momento del diagnóstico, a pesar de un tamaño tumoral menor que la media (5 y 5.7 cm). Los márgenes mal definidos y la ausencia de cápsula parecen correlacionarse con la agresividad del tumor y con peor pronóstico.

En 5 casos (83%) se vio hipodensidad central en la TC con contraste, que representaban necrosis y hemorragia. Las áreas hipodensas pueden corresponder a zonas hipovascularizadas, a necrosis o ambas. Estas hipodensidades pueden caracterizarse al compararlas con las imágenes de la RM. La TC sin contraste no permite descartar la hemorragia. Según un estudio anterior, la identificación de hemorragia intratumoral sería rara en el CCA. Esta discrepancia podría explicarse por la distinta sensibilidad de la TC y la RM para detectarla; la RM es más eficaz para detectar este rasgo y, por otro lado, la TC lo es para identificar calcificaciones. En este trabajo, sólo 1 paciente las presentó, lo que refleja una incidencia menor que la informada antes.

En la TC sin contraste los tumores se ven hipodensos; luego, todos muestran un realce leve a moderado; el grado de realce fue menor que el del tejido pancreático normal debido a la hipovascularización del tumor en relación con el resto del páncreas. Esto se había señalado antes y fue muy claro en la RM.

Se observó que los tumores eran hipointensos en las imágenes potenciadas en T1 e hiperintensos en las potenciadas en T2, respecto del tejido normal; también mostraron isointensidad en relación con el bazo en T1 y leve hipointensidad o hiperintensidad en T2. En las imágenes con supresión grasa, los CCA se delimitaron muy bien como una masa hipointensa claramente diferenciada del resto de la glándula.

Al comparar la TC y la RM, esta fue superior en la identificación de los márgenes tumorales, el componente quístico, la extensión peripancreática y el compromiso vascular, incluso sin contraste; por ello, resulta útil en los pacientes que no toleran el contraste yodado. La mayoría de los casos mostraron un realce menor que el tejido normal, aunque hubo una excepción, por lo que una masa con mayor atenuación que el parénquima circundante no siempre excluye la posibilidad de un CCA.

A diferencia del ACD, es raro hallar obstrucción ductal en el CCA, incluso con tumores grandes localizados en la cabeza pancreática.

Ante la sospecha de CCA deben considerarse diversos diagnósticos diferenciales, como el ACD (casi siempre



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



**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

irregular, con poco realce por contraste, localmente invasivo, no encapsulado, con dilatación del conducto pancreático principal y el biliar común), aunque puede ser más difícil distinguirlo de un tumor sólido papilar, un tumor neuroendocrino, un cistoadenoma o un cistoadenocarcinoma pancreático.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, a veces con criterio paliativo. El pronóstico es más favorable con respecto al del ACD en caso de resecabilidad, con una supervivencia a los 5 años de 43.9% y un promedio de supervivencia de 41 meses, pero que en los casos de irreseccabilidad se reduce a 3 meses. Se requiere más investigación acerca del papel de la radioterapia y la quimioterapia en este contexto.

Los autores señalan, como limitaciones, el tamaño pequeño de la muestra y el tiempo que se demoró en reunir los casos (10 años); dada la evolución de las técnicas por imágenes, puede haber cierta variabilidad entre ellas. Se necesitan más estudios que superen estas limitaciones.

Como conclusión, la TC y la RM constituyen métodos complementarios en la evaluación del CCA. La RM es superior para detectar los márgenes tumorales, la hemorragia intratumoral, la invasión tisular y la dilatación ductal. Por su lado, la TC es mejor para valorar las calcificaciones centrales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114097

12 - Los Hallazgos de la Resonancia Magnética Ayudan al Diagnóstico Diferencial entre Linfoma Pancreático y Pancreatitis Autoinmune

Ishigami K, Tajima T, Honda H y colaboradores

European Journal of Radiology 74(3):22-28, Jun 2010

El compromiso linfomatoso del páncreas puede ser primario o secundario. Si bien el linfoma pancreático primario es muy poco frecuente, el linfoma secundario es bastante común. Se ha informado que el linfoma pancreático primario constituye menos del 2% de los linfomas no Hodgkin extranodales, pero se ha observado en series de autopsia que el compromiso pancreático secundario se presenta en más del 30% de los pacientes con linfoma no Hodgkin. En los hallazgos por imágenes, el linfoma pancreático primario puede presentarse como una masa focal sin dilatación importante de los conductos pancreáticos, o bien, como un aumento difuso del tamaño pancreático con estrechamiento de los conductos. Los hallazgos imagenológicos de los linfomas pancreáticos secundarios son similares a los de los primarios.

Por otra parte, la pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma especial de pancreatitis crónica mediada por mecanismos autoinmunes y en la cual la terapia con esteroides es efectiva. El diagnóstico por imágenes juega un papel importante en el diagnóstico de esta enfermedad. En este caso, se observa un aumento de tamaño pancreático focal o difuso, con estrechamiento ductal irregular. Además, se ha informado la presencia de un anillo de tipo capsular como hallazgo característico de la PAI.

Recientemente se ha propuesto que la PAI sería una enfermedad sistémica en la cual los plasmocitos positivos

para inmunoglobulina G4 infiltran conductos biliares, glándulas salivales, retroperitoneo, ganglios linfáticos y médula ósea. También el compromiso renal es frecuente. La presencia de estas lesiones extrapancreáticas podría ser útil para el diagnóstico diferencial entre PAI y cáncer pancreático.

Por su parte, el linfoma maligno, al igual que la PAI, involucra múltiples órganos y ganglios linfáticos y puede presentar un aumento de tamaño pancreático difuso o focal con estrechamiento ductal.

Sobre la base de esta información, se propuso realizar un estudio para esclarecer si existen diferencias significativas en los hallazgos de resonancia magnética (RM) entre el linfoma pancreático y la PAI.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 8 casos de linfoma pancreático y 21 casos de PAI. A todos se les había realizado estudios de RM para la evaluación de las lesiones pancreáticas.

Los pacientes con linfoma pancreático tenían una edad comprendida entre los 50 y los 84 años, y todos tenían confirmación histológica del diagnóstico por biopsia pancreática. En 3 de los casos se trataba de un linfoma pancreático primario, mientras que los 5 casos restantes presentaban un compromiso pancreático secundario. Todos los pacientes, excepto uno, respondieron a la quimioterapia. Por su parte, los pacientes con PAI tenían entre 23 y 75 años. Todos contaban con criterios diagnósticos para PAI y habían respondido a la terapia con esteroides.

Entre los casos de linfoma pancreático, se hallaron tres casos con lesión de tipo difuso, tres con lesión focal y dos con lesiones multifocales. En los casos de PAI, nueve presentaban lesión de tipo difusa, ocho focal y cuatro multifocal. Por lo tanto, no hubo una diferencia significativa respecto del tipo de lesión pancreática entre ambas entidades.

En cada caso se evaluó la intensidad de señal en las imágenes en T2, la presencia o ausencia de anillo de tipo capsular, la homogeneidad de la lesión en las imágenes en T2 y el patrón de refuerzo en la RM dinámica. En los casos de lesiones multifocales, se evaluaron las dos lesiones de mayor tamaño. Dado que había dos casos de lesión multifocal entre los pacientes con linfoma pancreático, se evaluaron en total 10 lesiones, y dado que había cuatro casos de lesión multifocal entre los sujetos con PAI, se evaluó un total de 25 lesiones.

No se observó una diferencia significativa en el diámetro promedio entre las lesiones focales o multifocales del linfoma pancreático y de la PAI.

En el 36% de los casos de PAI se halló un anillo de tipo capsular, el cual no fue observado en los casos de linfoma pancreático. Dicho anillo estaba presente en el 12.5% de los casos con lesiones focales y en el 25% de los casos de lesión multifocal, por lo que existe una diferencia significativa entre ambos tipos de lesiones respecto de la presencia o ausencia del anillo.

El 90% de los casos de linfoma pancreático tenían una apariencia homogénea y el 10%, heterogénea. De los casos de PAI, el 44% eran homogéneos y el 56%, heterogéneos, por lo que existe una diferencia significativa en términos de homogeneidad de la lesión entre ambas enfermedades.

En el análisis de las imágenes en T2 con saturación grasa pertenecientes a las 10 lesiones linfomatosas, una mostró ser isoíntensa, 5 levemente hiperintensas y 4 moderadamente hiperintensas. De las 25 lesiones estudiadas en los casos de PAI, hubo 14 isoíntensas, 10 levemente hiperintensas y una moderadamente hiperintensa. Por lo tanto, se halló una diferencia significativa en la evaluación de las imágenes en T2 entre ambas afecciones.

En la RM dinámica, el 94.7% de las lesiones de la PAI mostraron un refuerzo persistente o retrasado, mientras que sólo el 25% de las lesiones de los linfomas mostraron este tipo de refuerzo, por lo que existe una diferencia significativa en el patrón de refuerzo entre ambas entidades.

Tanto el linfoma pancreático como la PAI se presentaron como un aumento de tamaño difuso, como una lesión focal o una multifocal, por lo que no se verificó una diferencia significativa en cuanto a la forma de presentación. Estudios previos habían informado la presencia de un anillo de tipo capsular como hallazgo característico de la PAI. En el presente trabajo, la presencia de dicho anillo fue sugestiva de PAI, especialmente en el tipo difuso. Asimismo, el grado de aumento de tamaño difuso del páncreas fue más notorio en el linfoma pancreático que en la PAI. Podría no ser difícil distinguir al linfoma de la PAI cuando la lesión se presenta como un aumento de tamaño difuso o una masa voluminosa. Sin embargo, el linfoma no siempre se presenta como una masa de gran tamaño, y el anillo de tipo capsular no siempre aparece en la PAI focal o multifocal. Por lo tanto, otros indicios diagnósticos son necesarios para el diagnóstico diferencial entre el linfoma focal o multifocal y la PAI.

Histológicamente, la PAI se caracteriza por abundantes infiltrados linfoplasmocitarios y fibrosis. Con mayor frecuencia, la intensidad de señal de la PAI resultó ser heterogénea en las imágenes en T2, hallazgo que probablemente haya estado influenciado por el grado de fibrosis e inflamación. Por su parte, en el caso del linfoma pancreático la intensidad de señal fue típicamente homogénea e hiperintensa en las imágenes en T2. Tanto el linfoma como el bazo contienen abundante tejido linfoide, el cual puede ser la razón de que el 40% de los linfomas hayan presentado una intensidad similar a la del bazo. Además, la fibrosis se presenta con menor frecuencia en el linfoma que en la PAI.

Las diferencias en el patrón de refuerzo entre el linfoma pancreático y la PAI en la RM dinámica también pueden estar reflejando el distinto grado de fibrosis. Típicamente, el linfoma demuestra una baja intensidad en relación con el parénquima pancreático durante las fases arterial y de equilibrio del refuerzo de contraste. En el linfoma, las células tumorales proliferan densamente, con escasa fibrosis. En cambio, en la PAI existe una abundante fibrosis. Por lo tanto, la falta de refuerzo persistente o retrasado en la fase de equilibrio sería más sugestiva de linfoma pancreático que de PAI.

De esta manera, los hallazgos del presente estudio sugieren que la intensidad de señal en las imágenes en T2 y el patrón de refuerzo en la RM dinámica podrían ser útiles para el diagnóstico diferencial entre linfoma pancreático y PAI. Es decir, si una lesión se presenta homogéneamente hiperintensa en T2 y aparentemente con baja intensidad en la fase de equilibrio es más probable que se trate de un linfoma pancreático, mientras que si la lesión se presenta hipointensa o isointensa en T2 y con un refuerzo persistente o retrasado en el estudio dinámico, probablemente se trate de una PAI. Sin embargo, deben tomarse precauciones en el caso de que exista una pancreatitis obstructiva, dado que esta circunstancia puede alterar y confundir los hallazgos imagenológicos.

Por último, los autores reconocen que el estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, se trató de un ensayo retrospectivo. En segundo lugar, el grupo en estudio fue pequeño porque tanto el linfoma pancreático como la PAI

son enfermedades de baja frecuencia. En tercer lugar, no pudo llevarse a cabo una correlación histopatológica detallada ya que la resección quirúrgica no es el tratamiento de elección en ninguna de las dos entidades. Finalmente, podría existir una asociación entre PAI y linfoma si se considera que la leucemia linfocítica crónica y el linfoma de células pequeñas con frecuencia se asocian con enfermedades autoinmunes. De hecho, se ha informado un caso de PAI concurrente con linfoma de células pequeñas.

En conclusión, existen diferencias entre los hallazgos del linfoma pancreático y de la PAI en la RM, los cuales pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115323

13 - Estudian la Relación entre los Niveles Corporales de Selenio y Ciertos Tipos de Cáncer Digestivo

Steevens J, van den Brandt P, Goldbohm R, Schouten L

Gastroenterology 138(5):1704-1713, May 2010

Diversos estudios sugieren una asociación inversa entre los niveles corporales de selenio y ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de próstata, el de pulmón y el de estómago. Esto podría deberse al efecto antioxidante de este mineral, pero también a otros efectos, como la reducción de la inflamación, el aumento del p53, la inducción de la apoptosis de las células malignas, la inducción de enzimas de detoxificación de fase II, alteración de la metilación del ADN, bloqueo del ciclo celular e inhibición de la angiogénesis.

La fuente natural del selenio son los alimentos. El contenido de selenio en cada alimento depende de la cantidad de este elemento que se encuentre en el suelo en el que los alimentos crecen. Algunas regiones del mundo tienen concentraciones bajas de selenio en sus tierras (< 0.05 ppm), como Nueva Zelanda, Finlandia y parte de China. Por otra parte, en otros sectores del planeta, las concentraciones de selenio llegan a ser > 5 ppm, por ejemplo, en Canadá, los EE.UU., Irlanda, Francia, Alemania y otras partes de China.

El consumo alimenticio de referencia de selenio es de 55 µg/día en los EE.UU. y de 50 a 150 µg/día en los Países Bajos. En la población danesa, las fuentes principales de selenio son los huevos, la carne, el pan, los lácteos y el pescado. Un buen marcador de los niveles corporales de selenio es la medición de su concentración en las uñas de los pies, que refleja su ingesta durante los últimos 12 meses.

En este trabajo, los autores investigaron la relación entre la ingesta de selenio y los diferentes tipos de cáncer de células escamosas de esófago (CECE) (adenocarcinoma esofágico [ACE] y carcinoma del cardias gástrico [CCG]). Diseñaron un estudio prospectivo con un seguimiento promedio de 16.3 años. La hipótesis señaló que los niveles de selenio estarían en relación inversa con el riesgo de estos tres tipos de neoplasias. La asociación más fuerte se esperaba con el CECE, ya que este cáncer se relaciona con el tabaquismo, que produce estrés oxidativo, que podría revertirse por la capacidad antioxidante del selenio.

En septiembre de 1986, los investigadores seleccionaron 62 573 mujeres y 58 279 hombres daneses de entre 55 y 69 años para formar parte de un ensayo clínico prospectivo. Inicialmente, todos los participantes completaron un cuestionario acerca de la frecuencia de ingesta de 150 alimentos y otras preguntas sobre diversos factores de riesgo para cáncer (tabaquismo, etilismo, talla y peso). Por otra parte, se les pidió que recortaran sus uñas de los pies y entregaran las muestras para determinar la concentración de selenio.

A partir del total de sujetos enrolados, 3 500 fueron seleccionados al azar. Los años-persona de riesgo para cáncer se calcularon desde el inicio del estudio hasta uno de los siguientes puntos finales: diagnóstico de cáncer esofágico o gástrico, muerte, emigración o pérdida del seguimiento o fin del período de estudio (31 de diciembre de 2002), lo que ocurriese primero. Fueron excluidos 154 sujetos que refirieron presentar cáncer al inicio del estudio, con lo cual restaron 3 346 participantes.

A lo largo de los 16.3 años de seguimiento se detectaron 130 casos de CECE, 181 casos de ACE y 206 casos de CCG. No se tuvieron en cuenta los casos de cáncer que se diagnosticaron antes de cumplidos 2 años del inicio del estudio.

La concentración promedio de selenio entre todos los participantes que no se enfermaron (controles) fue de 0.552 $\mu\text{g/g}$, mientras que para los casos, las concentraciones promedio fueron de 0.493 $\mu\text{g/g}$ para los casos de CECE, 0.532 $\mu\text{g/g}$ para los pacientes con ACE y 0.529 $\mu\text{g/g}$ para los que tuvieron CCG.

Más hombres que mujeres presentaron CCG y ACE. Entre los controles, hubo mayor frecuencia de personas no fumadoras y mayor consumo de carotenoides y vitaminas C y E. Por otra parte, los pacientes que presentaron un CECE consumían más alcohol y tenían menor nivel educativo que los controles. Los sujetos con ACE tenían un mayor índice de masa corporal (IMC) y refirieron con mayor frecuencia el uso de relajantes del esfínter esofágico y antecedentes familiares de cáncer de estómago o esófago. No obstante, el IMC no logró relacionarse de forma importante con ninguna de las tres neoplasias estudiadas.

Se observó una relación inversa entre los casos de CECE y la concentración ungueal de selenio (el riesgo relativo [RR] multivariable entre el cuartilo mayor y el menor fue 0.37). Por el contrario, no se halló una asociación entre los niveles de selenio y el riesgo de ACE, y la relación entre este mineral y el CCG no fue estadísticamente significativa.

Entre los casos de ACE, se verificó una interacción entre el selenio ungueal y el sexo: la relación fue inversa para las mujeres pero no para los hombres, ya que los RR de las mujeres fueron significativamente menores que los de los hombres. En este tipo de carcinoma también se verificaron interacciones significativas con la ingesta de antioxidantes.

Con respecto al tabaquismo, la asociación fue significativa para los individuos no fumadores: en ellos se verificó una relación inversa entre la concentración de selenio y el ACE y el CCG, sin encontrarse una interacción con el CECE.

El presente es el primer estudio que investigó en forma separada la asociación de la ingesta de selenio con el riesgo de diferentes tipos de cáncer digestivo en una población occidental. Los investigadores declaran que existe una asociación inversa entre la concentración de selenio en las

uñas de los pies y el riesgo de CECE y de CCG y, además, que existe una relación inversa entre los niveles de este mineral y el ACE en los subgrupos de mujeres, de no fumadores y de personas que consumen pocos antioxidantes.

Los niveles de selenio de la población estudiada rondaron los 0.552 $\mu\text{g/g}$, lo cual implica una concentración entre baja y moderada en comparación con otras poblaciones. Esta asociación inversa no fue detectada en 3 ensayos previos realizados en personas con niveles más elevados de selenio, lo que sugiere que podría haber un techo que haría que el selenio se asociara con el cáncer gástrico solamente en los sujetos con concentraciones relativamente bajas de este elemento.

Los mecanismos por los cuales el selenio se asocia con menor riesgo de cáncer gástrico y esofágico son desconocidos, así como en qué momento de la carcinogénesis actúa. Los expertos postulan que el efecto podría ser en una fase temprana, mediante una acción antioxidante. Sin embargo, este efecto es dudoso, ya que en los tabaquistas, en los individuos con acción antioxidante, debería tener efectos sustanciales, pero no se ha detectado una función de gran magnitud del selenio. Por lo tanto, deberían buscarse otros mecanismos que expliquen este efecto preventivo aparente.

Los puntos fuertes de este trabajo señalan, principalmente, la división entre las dos líneas de cáncer esofágico, ACE y CECE, que nunca habían sido estudiadas de forma separada. Por otra parte, el formato prospectivo y a largo plazo del ensayo. En tercer lugar, el hecho de excluir los diagnósticos de cáncer dentro de los 2 primeros años de estudio, para reducir la incidencia de los factores de confusión. La limitación más importante fue el bajo número de mujeres que presentaron ACE y CCG, que no permitió establecer una diferencia entre sexos con respecto a la incidencia de estas neoplasias.

Por lo expuesto, los autores afirman que encontraron una asociación inversa entre los niveles de selenio detectados en las uñas de los pies y el riesgo de presentar carcinoma esofágico de células escamosas y carcinoma del cardias gástrico. Esta última neoplasia parece verse más influida por la concentración de selenio en las mujeres.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/115345

Contacto Directo

con expertos

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

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

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

Firma Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Revisan las Posibles Conductas Frente...	• Dr. Alan Moss. Harvard Medical School Beth Israel Deaconess Medical Center, Rose 1/East, 330 Brooklien Ave, MA 02215, Boston, EE.UU.
1	Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Bacterias...	• Dr. D. Kelly. Department of Gut Immunology, Rowett Institute of Nutrition and Health, AB21 9SB, Aberdeen, Bucksburn, Reino Unido
2	Apetito y Motilidad Gastrointestinal: Papel...	• Dr. S. Perboni. Unità Operativa Day-Hospital Area Medica, Ospedale di Manerbio Azienda Ospedaliera di Desenzano del Garda, I-25025, Brescia, Italia
3	Los Trastornos de la Motilidad Gástrica...	• Dr. T. Kamiya. Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Department of Gastroenterology and Metabolism, 467-8601, Nagoya, Japón
4	Estudio Controlado y Aleatorizado...	• Dr. Y. Morita. Department of Gastroenterology, Kobe University, School of Medicine, Kobe, Japón
5	El Citrato de Mosaprida para la Preparación...	• Dr. M. Nagashima. Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, 371-8511, Maebashi, Gunma, Japón
6	Un Artículo de Revisión: La Explicación...	• Dr. C. A. Siegel. Section of Gastroenterology and Hepatology, Inflammatory Bowel Disease Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, NH 03756, Lebanon, New Hampshire, EE.UU.
7	Los Factores Asociados con el Impacto...	• Dr. M. Esaki. Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 812-8582 Fukuoka, Japón
8	Eficacia de los Agentes Procinéticos para...	• Dr. Y. Amano. Division of Gastrointestinal Endoscopy, Shimane University Hospital, 693-8501, Izumo, Japón
9	Investigan las Variaciones entre Sexos...	• Dr. K. J. Vega. Division of Gastroenterology, University of Florida College of Medicine, FL 32207, Jacksonville, Florida, EE.UU.
10	Describen las Características...	• Dr. C. A. Lamb. Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, North Tyneside Hospital, North Shields, Reino Unido
11	Manifestaciones Imagenológicas...	• Dr. J. H. Tseng. Department of Medical Imaging and Intervention, Chang Gung Memorial Hospital at Linkou, Taipei, Taiwán
12	Los Hallazgos de la Resonancia Magnética...	• Dr. K. Ishigami. Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 812-8582, Fukuoka, Japón
13	Estudian la Relación entre los Niveles...	• Dr. J. Steevens. GROW-School of Oncology and Developmental Biology, Department of Epidemiology, Maastricht University Medical Centre, 6200 MD, Maastricht, Países Bajos

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes es un síntoma frecuente de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa?	A) Sangrados rectales. B) Dolor abdominal. C) Pérdida de peso. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de los siguientes es un derivado de la ghrelina?	A) La acil-ghrelina. B) La desacyl-ghrelina. C) La obestatina. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál es el mecanismo de acción de la mosaprida?	A) Es un inhibidor de la bomba de protones. B) Es un antagonista de los receptores dopaminérgicos tipo 2. C) Es un agonista de los receptores serotoninérgicos tipo 4. D) Ninguna es correcta.
4	¿Cuál de los siguientes esquemas de tratamiento es más eficaz para la curación de las úlceras secundarias a la resección endoscópica submucosa en los enfermos con cáncer gástrico precoz?	A) Rabeprazol durante 8 semanas. B) Rabeprazol más rebamipida durante 8 semanas. C) Ambos de asocian con la misma eficacia. D) Estas lesiones por lo general curan espontáneamente y no requieren tratamiento farmacológico.
5	¿Cuál es el mecanismo de acción de la mosaprida?	A) Es un agonista del receptor dopaminérgico D2. B) Es un antagonista del receptor dopaminérgico D2. C) Es un agonista del receptor serotoninérgico 5-HT4. D) Es un antagonista del receptor serotoninérgico 5-HT4.
6	¿Con cuál de los siguientes tratamientos es más elevada la tasa de abandono por eventos adversos?	A) Con los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral. B) Con metotrexato. C) Con los corticosteroides. D) Con azatioprina.
7	¿Cuál de los siguientes rasgos resulta predictor de mayor rédito diagnóstico con la endoscopia por videocápsula en pacientes con hemorragia digestiva evidente de origen indeterminado?	A) La edad avanzada. B) El descenso en los niveles de hemoglobina superior a 5 g/dl. C) La preparación intestinal con simeticona. D) La presencia de insuficiencia renal.
8	¿Qué efectos ejercen los agentes procinéticos –citrato de mosaprida y clorhidrato de itoprida– en el contexto de la preparación del intestino, antes de la colonoscopia?	A) Mejoran la calidad de la preparación. B) Acortan el tiempo de preparación. C) Reducen las molestias gastrointestinales. D) Todos estos beneficios.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	La sintomatología comprende malestar y dolor abdominal, sangrados rectales y pérdida de peso.	D
2	Todas son correctas.	Los derivados de la ghrelina son la acil-ghrelina, la desacyl-ghrelina, y la obestatina.	D
3	Es un agonista de los receptores serotoninérgicos tipo 4.	La mosaprida es un agonista de los receptores 5-HT ₄ , que promueve la liberación de acetilcolina a nivel del plexo mioentérico, lo cual acelera el vaciado gástrico.	C
4	Rabeprazol más rebamipida durante 8 semanas.	El tratamiento combinado con rabeprazol más rebamipida se asocia con índices más altos de cicatrización de las úlceras mecánicas vinculadas con la resección endoscópica submucosa. El beneficio es particularmente importante en los pacientes con gastritis atrófica grave.	B
5	Es un agonista del receptor serotoninérgico 5-HT ₄ .	A diferencia de otros procinéticos que se vinculan con efectos adversos relacionados con las interacciones con los receptores dopaminérgicos, la mosaprida se caracteriza por su elevada selectividad para el receptor serotoninérgico 5-HT ₄ . De este modo, no se describen efectos adversos críticos causados por este medicamento.	C
6	Con los corticosteroides.	La tasa de abandono por eventos adversos con los corticosteroides en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es de alrededor del 55%; en el caso del metotrexato, de 17%; en el de los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral, de 10%; y en el de azatioprina y mercaptopurina, de 11%.	C
7	El descenso en los niveles de hemoglobina superior a 5 g/dl.	El descenso significativo en los niveles de hemoglobina, junto con la realización del estudio dentro de los 7 días del episodio, se asocian con mayores tasas de hallazgos positivos en la endoscopia por videocápsula.	B
8	Reducen las molestias gastrointestinales.	El citrato de mosaprida y el clorhidrato de itoprida no mejoran los parámetros de evacuación pero reducen considerablemente las molestias abdominales.	C