

| | Página |
|--|--------|
| Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... | 3 |
| Informes seleccionados | |
| Reseñas seleccionadas | |
| 1 - Algoritmo de Tratamiento de la Constipación Crónica Idiopática y del Síndrome de Intestino Irritable con Constipación Basado en una Encuesta Nacional Canadiense y en un Estudio de Necesidades sobre la Elección de Agentes Terapéuticos <i>Tse Y, Armstrong D, Liu L y col.</i> <i>Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> (8612189):1-11, 2017 | 4 |
| 2 - Inhibidores de la Bomba de Protones: Mecanismos, Beneficios, Daños e Interrogantes <i>Aronson J</i> <i>BMC Medicine</i> 14(1):1-4, Nov 2016 | 6 |
| 3 - La Dieta y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: Papel en la Fisiopatogenia y el Tratamiento <i>Sethi S, Richter J</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 33(2):107-111, Mar 2017 | 7 |
| 4 - Esófago de Barrett con Displasia de Bajo Grado: ¿Ablación o Vigilancia? <i>Parasa S, Sharma P</i> <i>American Journal of Gastroenterology</i> 112(2):195-196, Feb 2017 | 9 |
| 5 - Seguimiento Ecográfico de la Constipación Crónica Funcional en Adultos: Un Informe de Dos Casos <i>Yabunaka K, Nakagami G, Komagata K, Sanada H</i> <i>SAGE Open Medical Case Reports</i> 5:1-4, Feb 2017 | 10 |
| 6 - Curación de la Mucosa en la Colitis Ulcerosa: Una Revisión Completa <i>Boal Carvalho P, Cotter J</i> <i>Drugs</i> 77:159-173, 2017 | 12 |
| Novedades seleccionadas | |
| 7 - La pH-Impedanciometría Faringea no Permite Caracterizar Patrones de Reflujo <i>Dulery C, Lechot A, Zerbib F y col.</i> <i>Neurogastroenterology and Motility</i> 29(1), Ene 2017 | 14 |

| | Página |
|---|--------|
| 8 - Utilidad de la Pepsina en Saliva como un Biomarcador del Reflujo Orofaringeo <i>Fortunato J, D'Agostino R, Lively M y col.</i> <i>Neurogastroenterology and Motility</i> 29(2), Feb 2017 | 15 |
| 9 - Trastornos del Sueño, Depresión, Ansiedad y Estrés en los Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable <i>Baniasadi N, Dehesh M, Oghabian Z y col.</i> <i>Archivos de Gastroenterología</i> 54(2):163-166, Abr-Jun 2017 | 19 |
| Más novedades seleccionadas | 20-26 |
| Contacto directo | 28 |
| Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... | 29-30 |

Conexiones Temáticas

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

| Especialidades | Artículos, números |
|-------------------------------------|--------------------|
| Administración Hospitalaria | 4 |
| Alergia | 10 |
| Anatomía Patológica | 4, 10, 11 |
| Atención Primaria | 1-3, 9-12 |
| Bioquímica..... | 8, 10 |
| Cardiología | 11 |
| Cuidados Intensivos | 12 |
| Dermatología | 10 |
| Diagnóstico por Imágenes..... | 5, 12, 13 |
| Diagnóstico por Laboratorio | 7, 8, 10 |
| Educación Médica | 9 |
| Endocrinología y Metabolismo | 2, 3 |
| Epidemiología..... | 2-4, 9, 11, 13 |
| Farmacología..... | 1-4, 8, 10, 12 |
| Genética Humana..... | 13 |
| Geriatría..... | 2, 4, 5, 9, 11 |
| Hematología | 12 |
| Medicina Familiar | 3, 4, 9, 13 |
| Medicina Farmacéutica | 2-4 |
| Medicina Interna | 2-4, 9, 11, 13 |
| Neumonología | 8 |
| Neurología | 9 |
| Nutrición | 1, 3, 10, 13 |
| Oncología | 4, 11 |
| Pediatría | 8 |
| Psiquiatría Clínica de Adultos..... | 9 |
| Salud Mental..... | 9 |
| Salud Pública..... | 4, 6, 11, 12 |
| Toxicología..... | 3 |



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana
Acta Pediátrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
American Journal of Clinical Gastroenterology
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Critical Care Medicine
American Journal of Gastroenterology
American Journal of Medicine
American Journal of Surgery
American Journal of the Medical Sciences
Annals of Hepatology
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Archives de Pédiatrie
Archives of Internal Medicine
Archivos Argentinos de Pediatría
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Drug Investigation
Clinical Gastroenterology
Clinical Infectious Diseases (CID)
Clinical Nutrition
Clinical Nutrition Supplements
Clinical Therapeutics
Digestive Diseases and Sciences
Digestive and Liver Disease
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)
Drugs
Drugs & Aging
European Journal of Gastroenterology and Hepatology
Factores de Riesgo - SIIC
Food Chemistry
Gaceta Médica de México
Gastroenterologie Clinique et Biologique
Gastroenterology
Gastroenterology Clinics of North America
Gastrointestinal Endoscopy
Gut
HPB
Hepatology
Hospital Medicine
Hospital Practice
Infection and Immunity
International Journal for Vitamin and Nutrition Research
International Journal of Tissue Reactions- Experimental and Clinical Aspects
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)
Jornal de Pediatria
Journal of Clinical Gastroenterology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Diabetes and its Complications
Journal of Gastroenterology
Journal of Gastroenterology and Hepatology
Journal of Hepatology
Journal of Hepatobiliary 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
Medicine 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

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.

1 - Algoritmo de Tratamiento de la Constipación Crónica Idiopática y del Síndrome de Intestino Irritable con Constipación Basado en una Encuesta Nacional Canadiense y en un Estudio de Necesidades sobre la Elección de Agentes Terapéuticos

Tse Y, Armstrong D, Liu L y colaboradores

University of Toronto, Toronto; McMaster University, Hamilton, Canadá

[Treatment Algorithm for Chronic Idiopathic Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Derived from a Canadian National Survey and Needs Assessment on Choices of Therapeutic Agents]

Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology (8612189):1-11, 2017

Las estrategias de tratamiento médico de la constipación crónica en Canadá son heterogéneas, con alto porcentaje de insatisfacción del paciente y del médico. Un algoritmo escalonado de tratamiento puede ayudar a mejorar los resultados y la calidad de vida de estos pacientes.

La constipación crónica idiopática (CCI) y el síndrome de intestino irritable con constipación (SII-c) son trastornos funcionales gastrointestinales frecuentes, que alteran la calidad de vida de los pacientes. En América del Norte, la CCI afecta entre el 15% y el 25% de la población general y el SII-c el 11.8%. Canadá es uno de los países con alta tasa de SII, con una prevalencia estimada en uno de cada 7 habitantes y una incidencia de 120 000 nuevos casos por año. El SII-c es más común en las mujeres y en los adultos menores de 50 años, mientras que la CCI es más frecuente en las mujeres y en los ancianos. El SII-c y la CCI afectan la calidad de vida de los pacientes e impactan negativamente en la sociedad.

Los criterios diagnósticos Roma III definen a la CCI y al SII-c como entidades separadas, aunque en la práctica clínica la diferenciación entre ambas enfermedades puede ser difícil de hacer. Muchos pacientes tienen características de ambas afecciones y, además, las características clínicas pueden variar con el tiempo.

En años recientes, tanto el *American College of Gastroenterology* (ACG) como la *American Gastroenterological Association* (AGA) publicaron recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento farmacológico de la CCI y del SII-c. Sin embargo, estas recomendaciones no dejaron en claro los criterios de prioridad para la utilización de distintos fármacos.

En este estudio, los autores quisieron evaluar, mediante una encuesta nacional, los patrones de utilización de los distintos fármacos entre especialistas canadienses y el grado de satisfacción para con ellos. La encuesta se dirigió también a evaluar si los especialistas encontraban útiles las recomendaciones vigentes y cuáles eran sus necesidades principales. Esta información fue utilizada por los investigadores para desarrollar un algoritmo de tratamiento.

Métodos

El estudio se realizó en Canadá en 2015, durante un período de 4 meses. Se envió un cuestionario a 350 médicos especialistas, que asistían pacientes con CCI y con SII-c. El cuestionario evaluaba las opiniones de los médicos y sus prácticas con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles en Canadá para el tratamiento de pacientes con CCI y SII-c. Las opciones terapéuticas incluían laxantes emolientes, complementos de fibra, laxantes estimulantes, laxantes osmóticos, procinéticos, agonistas de la guanililciclasa C (AGCC) y "otros". Se solicitaba a los encuestados que establecieran el orden de preferencia para estos tratamientos y su satisfacción con los resultados. Las respuestas se analizaron sobre la base del número de médicos que optó por cada categoría de fármaco y a partir de los puntos otorgados en la escala de satisfacción. Se calculó la significación clínica con la prueba de la *t*.

Resultados

La encuesta fue respondida por el 16% de los encuestados (55/350), a pesar de los esfuerzos realizados por los investigadores para facilitar la entrega del material por parte de los médicos, a través del correo y con formularios en línea a través de Internet. Casi todos los que respondieron (96%) informaron que seguían un abordaje estándar, gradual y escalonado en el tratamiento de la constipación. Los encuestados respondieron que el 59% de los pacientes y que el 62% de los médicos derivantes preferían utilizar fármacos de venta libre antes que medicamentos de receta.

Entre las opciones para el tratamiento de la CCI, los laxantes osmóticos y los complementos de fibras fueron los más seleccionados por los encuestados. Los laxantes emolientes fueron los de menor preferencia y los menos satisfactorios ($p = 0.0002$). En el otro extremo, los AGCC, los laxantes osmóticos, los procinéticos y los complementos de fibras fueron considerados satisfactorios para el tratamiento de la CCI.

Para los pacientes con SII-c, los encuestados consideraron a los laxantes emolientes y a los laxantes estimulantes como opciones terapéuticas

insatisfactorias. Los AGCC, los laxantes osmóticos, los procinéticos y los complementos de fibras fueron considerados tratamientos satisfactorios. Los AGCC fueron la opción preferida.

Entre los síntomas informados, el dolor abdominal y el meteorismo fueron los que más afectaron la calidad de vida de los pacientes, tanto en la CCI (28%) como en el SII-c (32%). La mayoría de los encuestados expresó que los pacientes medicados con AGCC eran los que se quejaban de dolor abdominal o de meteorismo con menor frecuencia.

A pesar de que la mayoría de los encuestados (69%) respondió que conocían las recomendaciones recientes para el tratamiento de la CCI y del SII-c, solo la mitad de ellos (39%) las consideraba útiles y sólo el 11% las creían muy útiles. La mayoría (69%) se mostró a favor de contar con un algoritmo de tratamiento aplicable a la práctica en Canadá.

Discusión y conclusiones

Los resultados de este estudio indican que muchos especialistas creen que los médicos derivantes no utilizan un abordaje escalonado para el tratamiento de la constipación crónica. Los autores indican que esto puede ser la causa de resultados insatisfactorios en algunos pacientes, lo que provoca derivaciones innecesarias al especialista. Los resultados del estudio también sugieren que tanto los pacientes como los médicos derivantes son renuentes a cambiar medicamentos de venta libre por fármacos recetados. Varios factores pueden influir en esta observación, entre ellos la facilidad de acceso al medicamento, el reembolso limitado de los fármacos de receta, la experiencia del que prescribe la indicación, el desconocimiento de nuevas opciones terapéuticas, la percepción de empeoramiento que conlleva el cambio a fármacos prescritos y la diferente rigurosidad en la forma de administración de los 2 tipos de medicamentos. Los autores concluyen que los resultados del estudio muestran la necesidad de educar, no solo a los especialistas, sino a los médicos derivantes y a los pacientes.

Si bien los criterios diagnósticos Roma III distinguen entre CCI y SII-c, en la práctica clínica estas 2 entidades representan un espectro continuo de síntomas superpuestos que cambian con el tiempo. El dolor abdominal y el meteorismo surgen como los síntomas que más deterioran la calidad de vida de los pacientes. Los autores creen que este es el motivo por el que los AGCC (linaclotide) son considerados los fármacos más eficaces, ya que mejoran tanto la frecuencia de las evacuaciones como el dolor abdominal y el meteorismo.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, el porcentaje de respuestas fue bajo (16%), pese a los recordatorios enviados a los participantes, lo que restringe la generalización de los resultados. El hecho puede deberse a desinterés o a desconocimiento de este campo de la gastroenterología, aunque el estudio no fue diseñado para evaluar estos aspectos.

Si bien en los últimos años se han elaborado recomendaciones para el tratamiento de la constipación crónica (normas AGA y normas ACG), se observan limitaciones para su aplicación en la práctica clínica en Canadá. Los autores atribuyen estas limitaciones a la diferente disponibilidad de los fármacos en Estados Unidos y en Canadá y a la escasa observancia a las normas de tratamiento hallada entre los médicos. El cumplimiento se relaciona con varios factores, entre ellos la extensión y la complejidad de las normas, la presencia simultánea de varias normas, el acceso limitado en la práctica clínica cotidiana y la falta de recomendación de fármacos específicos en algunas normas, que dejan la decisión final en manos del médico. Los datos reunidos en esta encuesta indican claramente la necesidad de desarrollar un algoritmo de tratamiento basado en la evidencia y en la experiencia, y centrado en las necesidades locales canadienses.

Los autores proponen finalmente un algoritmo de tratamiento de la constipación crónica sobre la base de las siguientes premisas:

1. Historia clínica y examen físico exhaustivo, incluido un examen digital anorrectal, para identificar constipación secundaria a fármacos (opioides, bloqueantes cálcicos, anticolinérgicos) o a enfermedades concurrentes (diabetes, colagenopatías, enfermedad neurológica, trastornos hormonales). La aparición de síntomas después de los 50 años, junto a otros signos de alerta (rectorragia, pérdida de peso, anemia, fiebre) indican derivación al especialista para descartar neoplasias.

2. Las modificaciones en la dieta y en el estilo de vida (ingesta de fibras, ingesta adecuada de líquidos, actividad física) deben ser las primeras medidas de tratamiento. La ingesta diaria recomendada de fibras está entre 25 g y 38 g. El aporte complementario de fibras aumenta el volumen de la materia fecal y mejora su consistencia. Las fibras solubles (*psyllium*) son preferibles a las fibras insolubles, por su mejor tolerancia. Se recomienda un aporte complementario de fibras de 12 g/día.

3. En los pacientes con constipación por tránsito lento, pueden indicarse inicialmente los laxantes osmóticos (sales de magnesio, lactulosa, polietilenglicol). Si no hay mejoría después de 8 semanas de tratamiento, se recomienda cambiar a un AGCC (linaclotide) o a un procinético (prucalopride), con el uso esporádico de tratamiento de rescate con supositorios de glicerina, laxantes estimulantes (bisacodilo) o enemas. Los autores no recomiendan el uso de laxantes emolientes (docusato de sodio) ni de probióticos.

4. En los pacientes con SII-c, el linaclotide ha demostrado ser eficaz para aliviar la constipación y los síntomas asociados, por lo que se recomienda como primera elección, en dosis de 290 µg/día. Para los pacientes con CCI, la dosis recomendada de linaclotide es de 145 µg/día. Los tratamientos no farmacológicos, como la meditación, la relajación y la hipnosis, han demostrado que pueden mejorar los síntomas funcionales.

En conclusión, las estrategias de tratamiento médico de la constipación crónica en Canadá son heterogéneas, con alto porcentaje de insatisfacción del paciente y del médico. Un algoritmo escalonado de tratamiento puede ayudar a mejorar los resultados y la calidad de vida de estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155893

2 - Inhibidores de la Bomba de Protones: Mecanismos, Beneficios, Daños e Interrogantes

Aronson J

Oxford University, Oxford, Reino Unido

[Inhibiting the Proton Pump: Mechanism, Benefits, Harms, and Questions]

BMC Medicine 14(1):1-4, Nov 2016

Si bien el uso apropiado de los inhibidores de la bomba de protones se asocia con un cociente favorable entre los beneficios y los riesgos, algunos efectos adversos importantes y las posibles interacciones farmacológicas merecen una atención especial. Para muchos de ellos, todavía no se dispone de información precisa.

Durante la década de 1960, la enfermedad péptica ulcerosa era abordada por médicos clínicos y cirujanos; sin embargo, el tratamiento farmacológico se asociaba con una eficacia muy limitada, de modo que la cirugía representaba una opción indicada con frecuencia en los pacientes con úlceras sangrantes o perforadas. La gastrectomía parcial con anastomosis duodenal (Billroth I), la gastrectomía con gastroyeyunostomía (Billroth II), la derivación en Y de Roux y la vagotomía altamente selectiva con piloroplastia o sin ella eran las técnicas más utilizadas. Si bien los procedimientos quirúrgicos suelen ser eficaces, en términos de las mejoras sintomáticas, a menudo se asocian con efectos adversos importantes, como el síndrome de vaciado rápido, la ulceración de la ostomía, las fístulas gastroyeyunocólicas y el riesgo de cáncer de estómago en el muñón gástrico. Durante la década de 1970 comenzaron a surgir nuevas drogas, eficaces para el tratamiento de la enfermedad péptica ulcerosa. Las dosis altas de antiácidos se acompañan de alivio sintomático y, en ocasiones, pueden ser curativas. Sin embargo, luego de interrumpido el tratamiento con antiácidos o antagonistas de los receptores H_2 de histamina (anti- H_2), las recurrencias son comunes, de modo que la terapia debe mantenerse por períodos prolongados.

En la actualidad, la cirugía sólo se realiza en una minoría de pacientes, ya que la mayoría de ellos evoluciona satisfactoriamente con el tratamiento endoscópico o farmacológico. La introducción de

la endoscopia de fibra óptica permitió comprender mejor la fisiología de la secreción ácida gástrica y crear nuevos fármacos destinados a su supresión, como los agentes anticolinérgicos selectivos para los receptores muscarínicos M_1 (pirenzepina), los anti- H_2 y las prostaglandinas, particularmente útiles para la prevención de las úlceras pépticas en los enfermos tratados con antiinflamatorios no esteroides.

La bomba de protones (H^+/K^+ -trifosfato de adenosina), presente en la superficie apical de las células gástricas parietales, representa la vía final común para diversas drogas, con diferentes mecanismos de acción, que alteran la secreción ácida gástrica. El omeprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones (IBP), aprobado para uso clínico. En la actualidad, sin embargo, se dispone de nuevos IBP reversibles, y bloqueantes ácidos competitivos de potasio, como el vonoprazan.

Beneficios de los IBP

En un documento de consenso, con más de 500 referencias, elaborado por miembros de la *Società Italiana di Farmacologia*, *l'Associazione Italiana dei Gastroenterologie Ospedalieri* y la *Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale* se especifican los principales beneficios y riesgos asociados con el uso de IBP. Con una lista de 13 enfermedades se resumen las indicaciones para el tratamiento con IBP y sus dosis, como terapia médica de primera línea, un componente del tratamiento farmacológico, drogas de elección, agentes sin indicación rutinaria y fármacos con uso no justificado y uso no recomendado.

IBP: daños e interrogantes aún sin respuesta

La frecuencia de efectos adversos, asociados con el uso de IBP, es del 1% al 3%; en su mayoría son de intensidad leve. Muy ocasionalmente pueden aparecer efectos adversos graves, como nefritis tubulointersticial. En el comunicado también se hizo hincapié en el uso inapropiado y habitual de estos fármacos, sobre todo en las personas de edad avanzada. En cambio, cuando el tratamiento es apropiado, la relación entre los beneficios y los riesgos, por lo general, es favorable. Los efectos adversos más comunes consisten en cefaleas, náuseas, dolor abdominal, constipación, flatulencias, diarrea, exantemas y mareos.

Sin embargo, se reconoció la importancia de algunos efectos adversos importantes. En un estudio con 54 957 pacientes tratados con IBP en Australia, Canadá, Japón y Corea, el cociente global ajustado para la infección intestinal por *Clostridium difficile* fue de 2.4 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.88 a 3.05); el riesgo incrementado se comprueba en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento y no varía de un IBP a otro. Entre 1187 enfermos de Canadá que recibían antibióticos, el riesgo también fue alto, con un *odds ratio* de 2.1 (IC 95%: 1.2 a 3.5), y se asoció con el sexo femenino y los antecedentes de insuficiencia renal. En cambio, el uso de anti- H_2 no incrementó el riesgo de esta complicación.

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

Por el contrario, en una revisión sistemática se comprobó aumento del riesgo de infección intestinal por *C. difficile* entre los enfermos que utilizaban anti- H_2 ; los autores del trabajo, sin embargo, en un estudio realizado un año antes habían referido que la información que avalaba la asociación entre el uso de IBP y la infección era de muy baja calidad, sin indicios firmes que sugirieran una relación causal entre ambos factores. En otro estudio, tanto los IBP, como los anti- H_2 aumentaron el riesgo de infección, aunque en mayor medida en el primer caso. La diabetes constituyó otro factor de contribución. En un artículo se comunicó mayor riesgo de infecciones intestinales por *Candida*; estas asociaciones motivaron el interrogante de la necesidad de interrumpir el tratamiento con IBP o anti- H_2 cuando se indican antibióticos, esencialmente en los enfermos internados. Aunque no se dispone de información precisa al respecto, por el momento la conducta mencionada parece razonable.

El riesgo de aparición de carcinoma gástrico en los pacientes tratados con IBP por períodos prolongados también merece atención especial. Los temores iniciales en relación con el riesgo incrementado de cáncer, como consecuencia de la supresión de la secreción gástrica ácida y la hipergastrinemia secundaria, no han desaparecido. Al revisar la base de datos de la Organización Mundial de la Salud acerca de las presuntas reacciones adversas a los IBP, el autor encontró disparidades importantes para 3 de los 5 IBP disponibles en la actualidad, con *Information Criterion* de 1.77 a 2.58. Una revisión sistemática reciente avala la asociación, la cual indudablemente deberá ser específicamente analizada en el futuro. La misma situación es aplicable para el riesgo de carcinoma de páncreas, cuya incidencia está en aumento.

Por el momento tampoco se sabe si todos los IBP se asocian con los mismos riesgos de reacciones adversas graves, el momento de su aparición y si todos los enfermos son igualmente susceptibles. Se deberán analizar también las mejores estrategias de monitorización y las interacciones farmacológicas más importantes, en relación con la glucoproteína P y las isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450 –CYP3A4 y CYP2C19. En este contexto, las posibles interacciones con las tienopiridinas, como el clopidogrel, los antirretrovirales y ciertos agentes antineoplásicos deben ser particularmente evaluadas.

Se esperan con ansiedad los resultados con fármacos más nuevos y con mecanismos distintos de acción, como los bloqueantes ácidos competitivos de potasio, los inhibidores de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, los agentes serotoninérgicos procinéticos, los protectores de la mucosa, los antagonistas de los receptores H_3 de histamina, los agentes con acción contra la gastrina y los moduladores del dolor esofágico. Sin duda, los IBP no representan el final de la historia.

3 - La Dieta y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: Papel en la Fisiopatogenia y el Tratamiento

Sethi S, Richter J

University of South Florida, Tampa, EE.UU.

[*Diet and Gastroesophageal Reflux Disease: Role in Pathogenesis and Management*]

Current Opinion in Gastroenterology 33(2):107-111, Mar 2017

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es frecuente en la atención primaria y los centros especializados. El diagnóstico y el tratamiento son costosos y la terapia farmacológica se asocia con efectos adversos. En este escenario, las medidas generales no farmacológicas asumen un papel fundamental en el tratamiento de esta enfermedad.

Los síntomas torácicos y epigástricos son característicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), un trastorno muy frecuente, secundario al reflujo de los componentes gástricos en el esófago. La pirosis, la regurgitación ácida, la disfagia y el dolor precordial son los síntomas más comunes de la ERGE; sin embargo, con frecuencia, los pacientes con este trastorno refieren manifestaciones extraesofágicas, como tos, cambios en la voz, náuseas y asma. La prevalencia estimada de ERGE es del 13% al 19% en todo el mundo y más común en los países occidentales (10% al 40%, según los estudios de población realizados en los EE.UU. y Europa). En cambio, las cifras son inferiores en algunas regiones, por ejemplo, Sudamérica y Europa del Este (menos del 10%), con valores todavía más bajos en Asia.

Los síntomas de la ERGE afectan considerablemente el funcionamiento diario y la calidad del sueño; en consecuencia, la calidad de vida se compromete de manera importante. La ERGE persistente también puede motivar complicaciones, como la aparición de esófago de Barrett, estrecheces esofágicas y adenocarcinoma de esófago.

La prevalencia de ERGE ha aumentado en las últimas dos décadas y ocasiona costos importantes para los sistemas de salud. Se estima que el 60% de los costos ocasionados por la ERGE pueden atribuirse a los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad.

Por el momento, no se dispone de una prueba diagnóstica estándar; sin embargo, los pacientes con síntomas característicos deberían recibir tratamiento de prueba durante 2 semanas con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los pacientes que no responden a esta terapia pueden ser sometidos a monitorización de pH de 24 horas o endoscopia, para realizar el diagnóstico definitivo. En la actualidad se considera que las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y la presencia de hernia hiatal significativa contribuyen en la aparición de la enfermedad. El hallazgo observado con mayor frecuencia en la esofagogastroduodenoscopia es la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), es decir, sin indicios macroscópicos de esofagitis; en cambio, la

enfermedad por reflujo erosiva se observa con menos frecuencia. La ERNE parece asociarse con mayores índices de trastornos funcionales gastrointestinales y con hipersensibilidad del esófago al contenido ácido del estómago. En los pacientes con resultado normal en la endoscopia, el estudio de pH con impedancia o sin esta puede revelar reflujo esofágico ácido.

Tratamiento actual

Los IBP representan la primera línea de tratamiento para la ERGE; sin embargo, la información en conjunto sugiere que estos agentes, aunque en general seguros, pueden asociarse con potenciales efectos adversos, como mayor riesgo de enfermedad renal aguda y crónica, hipomagnesemia, infección por *Clostridium difficile*, demencia y fracturas por osteoporosis. Si bien son necesarios estudios para aclarar estos riesgos potenciales, las terapias no farmacológicas merecen atención especial.

Las modificaciones de la dieta deben indicarse precozmente, luego del diagnóstico, tal como lo sugieren las normas de los *National Institutes of Health* y el *American College of Gastroenterology*. No obstante, por el momento, el efecto de la modificación de los hábitos alimenticios no se conoce con precisión.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la relación entre el reflujo gastroesofágico y la nutrición y señalar los avances más recientes en este contexto.

Composición de los alimentos

Es posible que ciertos hábitos alimentarios y dietarios, característicos de los países occidentales, participen en la fisiopatogenia de la ERGE. Los cítricos y los alimentos ácidos (frutas, jugos, café, gaseosas y tomates) pueden desencadenar o agravar los síntomas de reflujo gastroesofágico. Por lo general, la identificación de los alimentos asociados con el empeoramiento de los síntomas motiva la interrupción de su ingesta.

Los alimentos no vegetarianos parecen agravar los síntomas de la ERGE, en tanto que la ingesta de alimentos grasos ha sido un factor independiente de riesgo de aparición de ERNE. Las dietas con alto contenido de grasas podrían ser un factor de predisposición para el esófago de Barrett, mientras que las dietas ricas en frutas y verduras parecen ejercer un efecto protector. La ERGE forma parte de un amplio espectro de trastornos del tracto gastrointestinal superior, entre los cuales se incluye la dispepsia. Los alimentos enlatados y el alcohol se asocian con dispepsia funcional.

A su vez, los alimentos ricos en grasas disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior, en comparación con los alimentos ricos en proteínas, equivalentes en calorías. Asimismo, las comidas ricas en grasas se asocian con mayor tiempo de exposición del esófago al ácido. Sin embargo, los resultados de los estudios

al respecto no fueron completamente homogéneos. Si bien el chocolate reduce la presión del esfínter esofágico inferior y aumenta el tiempo de exposición ácida del esófago, ningún estudio evaluó los efectos de evitar el consumo de este producto.

En un estudio con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se comprobó la mejoría de los síntomas de reflujo luego de la introducción de una dieta libre de gluten. La dieta mediterránea se caracteriza por el contenido elevado de verduras, legumbres, frutas, granos enteros, pescados, aceite de oliva, cantidad moderada de alcohol y productos lácteos y poca cantidad de carnes rojas o procesadas. Los efectos favorables de esta dieta sobre la enfermedad cardiovascular, los tumores y la diabetes se demostraron en numerosos trabajos. En un estudio transversal, que incluyó a 817 participantes, la dieta mediterránea redujo el riesgo de aparición de síntomas de ERGE, incluso después de considerar diversos factores de confusión. El fruto del albaricoque japonés, rico en fibras, se asoció con menos síntomas de dismotilidad esofágica (eructos, saciedad precoz, distensión y pesadez), sin afectar los síntomas relacionados con la acidez.

Bebidas

La ingesta de alcohol exacerba los síntomas de la ERGE porque reduce la presión en el esfínter esofágico inferior; además, aumenta la secreción ácida mediante la estimulación de la gastrina, disminuye la motilidad esofágica y compromete el vaciado gástrico. Las bebidas sin alcohol, por lo general gasificadas, inducen la disminución breve del pH intraesofágico y la reducción transitoria de la presión basal del esfínter esofágico inferior, aumentan la secreción ácida gástrica e inducen distensión gástrica y reflujo ácido. En un estudio multicéntrico y longitudinal, el consumo de gaseosas se asoció con la aparición nocturna de pirosis; en cambio, en un metanálisis reciente, no se observaron asociaciones importantes entre la ingesta de café y los síntomas de ERGE. Sin embargo, un estudio transversal de cohorte realizado en 2014 mostró que los pacientes con reflujo moderado a grave con mayor frecuencia consumen una taza o más de té por día, en comparación con los individuos asintomáticos (*odds ratio* [OR]: 1.86; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.16 a 2.97, para la ERGE grave).

Hábitos alimentarios

La relación entre la ingesta y el sueño cumple un papel importante en la ERGE. El sueño de menor duración se asoció con hábitos dietarios desfavorables y mayor cantidad de síntomas de ERGE. En un trabajo, la ingesta de la cena en el transcurso de las 2 horas previas a ir a dormir y los tentempiés después de la cena se asociaron de manera independiente con el sueño de corta duración. La elevación de la cabecera de la cama disminuye el tiempo de exposición ácida del esófago, facilita la depuración del contenido ácido y reduce el número y la duración de los episodios de reflujo; en

cambio, dormir en decúbito lateral derecho parece asociarse con mayor riesgo de reflujo. Los pacientes con síntomas de apnea obstructiva del sueño tienen más riesgo de presentar esófago de Barrett, probablemente en relación con el agravamiento de la ERGE.

Obesidad y ejercicio

La prevalencia de la ERGE se incrementó simultáneamente con la epidemia de la obesidad. En la actualidad, se estima que más de un tercio de los adultos norteamericanos es obeso; de hecho, la reducción del peso corporal es una de las medidas que se indican primero en los pacientes con ERGE. Sin embargo, esta recomendación se basa más en conceptos fisiopatológicos que en datos objetivos.

En los pacientes con obesidad, el aumento de la presión abdominal motiva alteraciones de la unión gastroesofágica y hernia hiatal. La obesidad también puede afectar la motilidad del esófago; así, la reducción del peso se asociaría con menos exposición ácida del esófago. En un estudio reciente, los pacientes con mayor índice de masa corporal (IMC) tuvieron más reflujo ácido en el estudio del pH, síntomas más graves y más frecuentes de reflujo y hallazgos endoscópicos de esofagitis erosiva. En un trabajo que empleó los datos del *Nurses' Health Study*, efectuado en 10 545 mujeres, se confirmó la reducción del riesgo de síntomas de reflujo en asociación con la disminución del IMC, respecto de las pacientes que no tuvieron cambios en este parámetro (OR: 0.64; IC 95%: 0.42 a 0.87; disminución del IMC en más de 3.5 unidades; p para la tendencia < 0.001). Asimismo, se comprobó que, en las mujeres con IMC normal, el incremento en más de 3.5 unidades se asoció con mayor riesgo de síntomas frecuentes de reflujo (OR: 2.8; IC 95%: 1.63 a 4.82). En un trabajo, la pérdida del 10% del peso corporal se vinculó con la disminución sustancial de los síntomas de reflujo, esencialmente de la pirosis, la regurgitación, el dolor torácico no cardíaco y los eructos; asimismo, en los pacientes en los que se verificó la reducción de 5 puntos en el IMC, mediante la dieta hipocalórica y el ejercicio aeróbico, tuvieron más probabilidades de poder reducir la dosis de IBP o de interrumpir la terapia. Por lo tanto, la pérdida de peso debe aconsejarse en todos los pacientes con síntomas de ERGE, con enfermedad verificada por endoscopia o sin ella. Este objetivo se logra mejor con una dieta reducida en grasas, rica en carbohidratos e hipocalórica.

El ejercicio aeróbico regular es otro factor que contribuye a mejorar la ERGE. La actividad física parece contribuir al fortalecimiento del músculo estriado del pilar del diafragma y de la barrera antirreflujo. Los estudios de población mostraron una menor frecuencia de ERGE en los pacientes que realizan actividad física regular.

Tabaco y consumo de drogas ilícitas

El tabaco participaría en la exacerbación de los síntomas de reflujo; en un estudio de población con 29 610 participantes, los síntomas graves de reflujo en los pacientes con peso normal disminuyeron en

relación con la terapia farmacológica, en comparación con los sujetos que continuaron fumando (OR: 5.67; IC 95%: 1.36 a 23.64). En cambio, estos beneficios no se observaron en los pacientes con obesidad. En otra investigación, la duración del tabaquismo se correlacionó con trastornos de la motilidad y el vaciado esofágico. Por su parte, el consumo de opio parece vincularse de manera positiva con los síntomas de la ERGE.

Conclusión

La ERGE es una de las enfermedades clínicas más frecuentes en el ámbito de la atención primaria y en los centros especializados. El diagnóstico y el tratamiento son costosos y la terapia farmacológica se asocia con efectos adversos. En este escenario, las medidas generales no farmacológicas asumen un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con ERGE.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155306

4 - Esófago de Barrett con Displasia de Bajo Grado: ¿Ablación o Vigilancia?

Parasa S, Sharma P

Case Western Reserve University, Cleveland; University of Kansas School of Medicine, Wichita, EE.UU.

[*Barrett's Esophagus with Low-Grade Dysplasia: Ablate or Wait?*]

American Journal of Gastroenterology 112(2):195-196, Feb 2017

Los autores proponen un algoritmo para el abordaje de los enfermos con esófago de Barrett y displasia de bajo grado. El primer paso consiste en la confirmación del diagnóstico, en tanto que en el segundo paso se debe optar por la ablación por radiofrecuencia o la conducta expectante con vigilancia endoscópica.

En la transformación maligna del esófago de Barrett (EB) —el único factor precursor conocido del cáncer de esófago— intervienen múltiples factores; el proceso evoluciona desde el EB sin displasia hacia el EB con displasia de bajo grado (DBG) y el EB con displasia de alto grado (DAG), el paso previo a la aparición del cáncer de esófago.

Dado que la DBG es un factor conocido de riesgo de progresión a DAG y a cáncer de esófago, los enfermos suelen ser sometidos a programas de vigilancia con valoración endoscópica cada 12 meses y, en ocasiones, a terapia de ablación. Sin embargo, el abordaje óptimo de los enfermos a quienes se les diagnostica DBG sigue siendo un tema de controversia; de hecho, los estudios al respecto mostraron índices muy variables de progresión maligna: de 0.6% a 13.4%. También se reconoce la dificultad para el diagnóstico de la displasia y la evolución incierta después de la terapia de ablación. Por lo tanto, los profesionales enfrentan un verdadero desafío en el momento de asesorar a los pacientes con

DBG. En el presente artículo, los autores proponen un algoritmo para el abordaje de estos enfermos.

Paso 1: confirmación del diagnóstico de DBG en el EB: las tres R

Re-look: cuando se establece la presencia de DBG es importante confirmar que no hay zonas con DAG; una inspección minuciosa del EB durante la endoscopia es fundamental para detectar todas las lesiones visibles y las alteraciones sutiles y aumentar los índices de detección de las lesiones malignas. Algunas técnicas pueden ser muy útiles para inspeccionar la superficie del esófago. La aplicación de colorantes en aerosol y la cromoendoscopia electrónica ofrecen ventajas respecto de la endoscopia con luz blanca, ya que brindan imágenes detalladas de la superficie mucosa y los patrones de vascularización. Según los resultados de un metanálisis reciente, la cromoendoscopia electrónica podría incrementar los índices de detección de la displasia.

Re-biopsy: todas las lesiones nodulares, ulceraciones, erosiones, placas, estrecheces o irregularidades de la luz en el segmento del EB deben analizarse con minuciosidad. Este paso debe ser seguido de un protocolo sistemático para la obtención de biopsias (biopsias en los 4 cuadrantes, cada 1 cm, en el segmento del EB).

Review with experienced pathologist: se registra una variabilidad sustancial entre un mismo observador y entre distintos observadores en el momento de diagnosticar DBG; en un estudio en el que se analizó la concordancia entre los especialistas, el valor de kappa para el diagnóstico de DBG fue de 0.32.

Dos estudios europeos recientes pusieron de manifiesto la importancia de la revaloración de la muestra. En uno de ellos, la revisión anatomopatológica motivó el cambio diagnóstico a una lesión menos grave (de DBG a ausencia de displasia) en el 85% de los casos. En otra investigación, el 51% de los pacientes con diagnóstico inicial de DBG no presentaron displasia en la primera endoscopia de seguimiento, en tanto que en el 30% se comprobó DBG persistente. La incidencia de adenocarcinoma de esófago fue de 2.51 por cada 100 personas/años (PA) (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.46 a 3.99 por cada 100 PA) en la cohorte con DBG confirmada, en comparación con 1.01 por cada 100 PA (IC 95%: 0.41 a 2.10 por cada 100 PA) en los pacientes sin DBG confirmada.

Paso 2: tratamiento o vigilancia

Ablación respecto de vigilancia: en un estudio multicéntrico aleatorizado en el que se compararon la ablación por radiofrecuencia y la vigilancia endoscópica en pacientes con DBG confirmada, el riesgo de progresión a adenocarcinoma de esófago al final del estudio (mediana de 36 meses de seguimiento) fue de 1.5% en el grupo de ablación y de 8.8% en el grupo conservador. Cabe destacar que el índice de progresión en este último grupo fue mucho más alto que el referido en otros estudios (por ejemplo, de

0.54% en un metanálisis reciente). Si bien la terapia endoscópica parece ser un procedimiento seguro y eficaz, la posibilidad de progresión y recurrencia no se elimina por completo, de modo que la vigilancia con endoscopia debe continuar. En este contexto, la biopsia debe ser evaluada por un profesional experimentado y la ablación la debe realizar un endoscopista con experiencia.

Otros tratamientos en los pacientes sometidos a programas de vigilancia endoscópica

Los pacientes con DBG y síntomas persistentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico o con hallazgos endoscópicos o histológicos sugestivos de esofagitis deberían ser tratados con inhibidores de la bomba de protones en la dosis apropiada. En cambio, no se recomienda la monitorización sistemática del pH esofágico. Por el momento, no se dispone de información precisa que avale el uso de aspirina o de antiinflamatorios no esteroides para evitar la progresión de la lesión a un adenocarcinoma de esófago; sin embargo, los estudios epidemiológicos sugirieron una correlación negativa entre el uso de estos fármacos y esa progresión.

Conclusión

En los pacientes con DBG, el primer paso consiste en confirmar el diagnóstico; en segundo lugar, se debe optar por la ablación endoscópica o la vigilancia endoscópica realizadas por profesionales con experiencia.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/155309

5 - Seguimiento Ecográfico de la Constipación Crónica Funcional en Adultos: Un Informe de Dos Casos

Yabunaka K, Nakagami G, Komagata K, Sanada H

University of Tokyo, Tokio, Japón

[*Ultrasonographic Follow-Up of Functional Chronic Constipation in Adults: A Report of Two Cases*]

SAGE Open Medical Case Reports 5:1-4, Feb 2017

La constipación crónica es un trastorno muy frecuente en la práctica clínica. La ecografía parece ser una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes adultos con esta complicación porque es un método simple, no invasivo y no utiliza radiación ionizante.

La constipación crónica en adultos afecta en gran medida la calidad de vida de quien la padece. Distintas técnicas, tales como radiografía abdominal, edema de bario, colonoscopia, defecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética, han sido utilizadas en la práctica clínica con el fin de identificar las alteraciones fisiopatológicas que causan esta entidad. No obstante, este tipo de procedimientos

pueden brindar información inadecuada y, además, muchos de ellos no son útiles como método de seguimiento dado que generan exposición a radiación.

La ecografía transabdominal ha sido propuesta como estudio por imágenes de primera línea y como técnica de diagnóstico inicial en pacientes con constipación. Su empleo para el seguimiento de pacientes con constipación crónica funcional constituiría una nueva aplicación. Asimismo, la ecografía parece ser una alternativa válida para la evaluación de la retención fecal en adultos dado que se trata de una técnica no invasiva y que no utiliza radiación ionizante.

En el presente trabajo se describen dos casos de constipación crónica funcional; uno de ellos presenta retención fecal en el recto (RFR) y el otro no; ambos casos han sido diagnosticados exitosamente mediante ecografía.

Técnica ecográfica

Se utilizó un método de escaneo sistemático para evaluar el intestino grueso de los dos pacientes mediante un ecógrafo con sonda de matriz curva de 2 a 5 MHz. Las imágenes resultantes se evaluaron, además, mediante escaneos transversales y longitudinales. Cada evaluación duró alrededor de 10 minutos, y fue llevada a cabo por un ecografista con 30 años de experiencia. Finalmente, las imágenes fueron interpretadas por un gastroenterólogo.

Casos

El primer caso (con RFR) se trató de una mujer de 82 años con hemorragia subaracnoidea que se encontraba postrada en cama desde hacía largo tiempo. La paciente sufría de constipación crónica, tratada periódicamente mediante extracción fecal. La ecografía de seguimiento se llevó a cabo diariamente durante 11 días, hasta la defecación. Las imágenes del colon mostraron una cantidad moderada de gas y heces, aunque en ausencia de retención fecal; sin embargo, durante el período de observación la ecografía permitió visualizar claramente la RFR.

En el segundo caso (sin RFR), quien padecía de constipación crónica, era un hombre de 46 años con polineuropatía y paraplejía de la mitad inferior de su cuerpo. El paciente había sido tratado con enemas de glicerina cada 4 a 5 días. Se llevó a cabo un seguimiento ecográfico diario por 20 días, hasta la defecación. Las imágenes del colon mostraron retención fecal desde el colon ascendente hasta el sigmoides, pero sin signos de RFR en ningún momento durante el período de observación.

Discusión

En los casos descriptos en el presente trabajo, la ecografía permitió identificar el cuadro de constipación crónica funcional, con RFR en un paciente y sin esta condición en el otro. En el primer caso, la ecografía detectó la RFR claramente, mientras que en el segundo no se registraron signos que indicaran su presencia.

En adultos mayores, la constipación puede dividirse en tres tipos: de tránsito normal, de tránsito lento y

por disfunción anorrectal. El tratamiento depende en gran medida del tipo de constipación. En el caso de la constipación de tránsito lento, la tasa de movimientos intestinales desde el segmento proximal hasta el distal es menor que lo normal, lo cual puede tener que ver con una disfunción primaria del músculo liso colónico o de su inervación. Por su parte, en la disfunción anorrectal suelen haber alteraciones en la función de los músculos del piso pelviano o en los esfínteres anales.

Comprender la etiología de la constipación crónica permite definir la opción terapéutica más adecuada. Por lo tanto, es fundamental poder distinguir entre constipación de tránsito lento y constipación por disfunción anorrectal. Determinar el tipo de constipación basándose sólo en los síntomas es verdaderamente dificultoso. En el presente trabajo, se ha demostrado que la ecografía brinda información importante en pacientes adultos con constipación crónica, fundamentalmente respecto a la localización de la retención fecal, lo cual puede contribuir a seleccionar el tratamiento adecuado.

La constipación de tránsito lento suele diagnosticarse mediante una prueba con marcadores radiopacos. La técnica es simple y rentable, y la escasa cantidad de bario utilizada permite distinguir este tipo de constipación de otros subtipos. No obstante, la exposición a la radiación hace que no pueda ser utilizada como método de seguimiento. Asimismo, estudios fisiológicos anorrectales, como la electromiografía, la manometría anorrectal o la prueba de expulsión del balón, son utilizadas para evaluar pacientes con defecación obstructiva dado que permiten examinar la presión rectal y la región de los esfínteres; no obstante, ninguna prueba es capaz de brindar una explicación clara de la fisiopatología de la constipación y, de hecho, se necesitarían varias pruebas para definir sus mecanismos subyacentes.

El presente estudio demuestra que la ecografía constituye una herramienta útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con constipación crónica, además de permitir la monitorización del tratamiento.

Por último, se mencionan las siguientes limitaciones del estudio: en primer lugar, la ecografía por sí sola no es suficiente para el diagnóstico de constipación crónica; en segundo lugar, hay que tener en cuenta que los tipos primarios de constipación pueden superponerse; y tercero, la eficacia del método depende de la técnica y del operador.

Conclusión

En pacientes adultos, la ecografía es un método simple y no invasivo que puede utilizarse junto con el examen físico con el fin de evaluar un cuadro de constipación crónica. Los autores enfatizan el potencial uso de la ecografía como método de seguimiento en pacientes con esta alteración.

6 - Curación de la Mucosa en la Colitis Ulcerosa: Una Revisión Completa

Boal Carvalho P, Cotter J

[*Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review*]

Drugs 77:159-173, 2017

La colitis ulcerosa es una enfermedad intestinal inflamatoria cuyo origen aún no se conoce y que podría resultar de la interacción entre varios factores genéticos y ambientales. Actualmente se define por la inflamación continua de la mucosa del recto y una extensión variable del colon, sin presencia de granulomas en las biopsias de la mucosa. Se caracteriza por periodos de remisión y de recaída, estos últimos caracterizados por diarrea, hemorragia rectal, dolor abdominal, mal estado general y pérdida de peso.

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad intestinal inflamatoria (EII) cuyo origen aún no se conoce y que podría resultar de la interacción entre diversos factores genéticos y ambientales. Actualmente se define por la inflamación continua de la mucosa del recto y una extensión variable del colon, sin presencia de granulomas en las biopsias de la mucosa. Se caracteriza por periodos de remisión y de recaída, estos últimos caracterizados por diarrea, hemorragia rectal, dolor abdominal, mal estado general y pérdida de peso. Los pacientes con diagnóstico reciente presentan un riesgo de 10% a 35% de requerir una colectomía a los 5 años y la actividad inflamatoria persistente y extensa aumenta el riesgo a largo plazo de padecer un cáncer colorrectal. No hay una perfecta correlación entre los síntomas y la inflamación intestinal, y más de la mitad de los pacientes con remisión clínica evidencian persistencia de inflamación de la mucosa en la endoscopia.

En la CU, a diferencia de la enfermedad de Crohn (EC), solo se afecta la mucosa. Por lo tanto, no sorprende que la curación de la mucosa (CM) sea un blanco atractivo en los pacientes con CU. Algunos autores sugieren que la curación histológica debería incluirse en la definición de CM, además de los hallazgos endoscópicos.

Las opciones terapéuticas actuales para la CU incluyen los aminosalicilatos, como la sulfasalazina y la mesalamina (ácido 5 aminosalicílico o 5-ASA) en formulación oral y rectal; los corticosteroides (sistémicos como prednisolona e hidrocortisona, y tópicos como budesónida); las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina); el metotrexato; los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus); los fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), como infliximab, adalimumab y golimumab, y el fármaco antiintegrina vedolizumab.

Fisiopatología de la inflamación intestinal Mecanismos implicados en la lesión de la mucosa

El concepto obvio de lesión mucosa hace referencia a las lesiones visibles durante la endoscopia. No obstante, antes de que las erosiones y las úlceras se

vean macroscópicamente, diversas vías bioquímicas están implicadas, como la alteración de las uniones en hendidura a nivel molecular, el aumento de la permeabilidad epitelial, la apoptosis celular, la infiltración inflamatoria de la mucosa y las modificaciones de las vellosidades y las criptas. Esta cascada parece desencadenarse por la combinación de factores bacterianos, alimentarios o endógenos que conducen a la lesión de las células de la mucosa y a la pérdida de la integridad de esta. La mucosa intestinal actúa como una barrera entre los antígenos ambientales, incluida la microbiota, y el sistema inmunitario del huésped. Luego de la alteración de la función de la barrera mucosa, la translocación de antígenos a la lámina propia de la mucosa conduce a la activación de una respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Varias moléculas intervienen en los mecanismos de lesión epitelial, como TNF-alfa, superóxido y óxido nítrico y metaloproteinasas de la matriz.

Mecanismos y fármacos implicados en la CM

Los mecanismos implicados en la CM comprenden la reparación de las células caliciformes para preservar intacta la capa de moco, la reposición de las células de Paneth para mantener una adecuada función antimicrobiana y permitir la curación de la lesión epitelial y múltiples vías que derivan en el reclutamiento de moléculas, como el factor de crecimiento transformante o factores intestinales para cerrar la brecha epitelial y sellar la mucosa lesionada. Los fármacos para el tratamiento de la CU pueden actuar en uno o más de los estadios de la lesión de la mucosa: preepitelial (capa mucosa, bacterias, antígenos alimentarios), epitelial o post epitelial (respuesta inmunitaria, modulación de citoquinas y factores de crecimiento).

Los mecanismos de los corticosteroides y los aminosalicilatos para reducir la inflamación de la mucosa comprenden el control de la expresión del factor nuclear NF- κ B y de citoquinas inflamatorias. Los aminosalicilatos, además, inhiben el gen de la ciclooxigenasa 2. La azatioprina y su metabolito, la 6-mercaptopurina, reducen el infiltrado inflamatorio de la mucosa, inducen la apoptosis y limitan la proliferación celular, interrumpiendo el ciclo inflamatorio. Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimus, reducen las células secretoras de TNF-alfa en la mucosa intestinal, sumados a sus efectos en la inmunidad mediada por los linfocitos T y B. Los fármacos anti-TNF-alfa actúan sobre varios pasos de la lesión mucosa, con reducción del infiltrado inflamatorio en la lámina propia y de la expresión de las metaloproteinasas y las moléculas inflamatorias. Además, refuerzan la permeabilidad intestinal y la secreción mucosa, con activación de los fibroblastos y mantenimiento de la regeneración epitelial. El vedolizumab, un anticuerpo antiintegrina, limita la fijación de los linfocitos T y B sobre las células endoteliales vasculares intestinales y la consecuente migración a la lámina propia.

Definiciones actuales de CM

En la endoscopia, la CU activa puede presentarse mediante diversas alteraciones de la mucosa. El componente endoscópico del *score* de Mayo, el más utilizado en la práctica clínica, incluye las variables eritema, friabilidad y hemorragia de la mucosa; pérdida del patrón vascular; erosiones y úlceras, y oscila entre 0 y 3. La CM suele considerarse en caso de un puntaje 0 (mucosa normal) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular, leve friabilidad). Otra clasificación empleada con frecuencia es la de Baron, en la que la variable ulceración se encuentra ausente y la CM se define por la falta de friabilidad. Una clasificación más reciente es el *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS; índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa), que incluye hemorragia, patrón vascular, erosiones y úlceras como variables. Sin embargo, hasta la fecha la única clasificación validada en forma prospectiva es el *Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity* (UCCIS; índice colonoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa), que tiene buena correlación con la actividad y los marcadores clínicos.

Farmacoterapia para alcanzar la CM

De todas las opciones terapéuticas disponibles, la más prevalente es la mesalamina (aminosalicilato), que ha demostrado su eficacia para lograr la remisión clínica y mucosa de la CU.

La budesónida es un esteroide de alta potencia, pero con pocos efectos sistémicos, ya que sufre un importante primer paso hepático y tiene un perfil de seguridad más favorable. Como su formulación oral tiene una eficacia limitada en el colon, su administración se ha confinado a una preparación rectal espumosa, con una efectividad restringida tanto en los criterios de valoración clínicos como endoscópicos.

Mientras que las tiopurinas en monoterapia se han asociado desde hace tiempo con la CM en la EC, los datos en los pacientes con CU han sido más escasos. Las vías farmacológicas implicadas en el mecanismo de acción de las tiopurinas y los efectos adversos dependientes de la dosis son complejos.

Se han realizado pocos estudios respecto del empleo de metotrexato en los pacientes con CU. Una revisión Cochrane no pudo demostrar una ventaja sobre el placebo para el mantenimiento de la remisión clínica o endoscópica. Si bien la ciclosporina y el tacrolimus se han utilizado en el tratamiento de la CU aguda grave refractaria a los corticosteroides, la frecuencia y la gravedad de sus efectos adversos limitan su uso crónico.

Hasta la fecha, los agentes anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab o golimumab) han mostrado pruebas fehacientes de su eficacia para lograr la CM. Estos fármacos suelen reservarse para los pacientes con CU moderada a grave, en general, refractarios a los esteroides.

En el estudio GEMINI, los pacientes tratados con vedolizumab obtuvieron la CM en forma significativamente más frecuente que con el placebo.

Como los pocos estudios posteriores se limitaron a la evaluación clínica, se requieren más pruebas respecto de la CM.

Relevancia pronóstica de la CM

La importancia de la CM ha sido demostrada desde 1966, cuando 2 autores realizaron biopsias seriadas de pacientes con CU y concluyeron que los pacientes con CM se encontraban con mayor frecuencia en remisión clínica después de un año.

Conclusiones

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica con consecuencias graves, como la necesidad de internación y de colectomía, y el riesgo a largo plazo de padecer un cáncer colorrectal. La mayoría de los fármacos aprobados para el tratamiento de la CU, incluidos los ampliamente utilizados aminosalicilatos, las tiopurinas como la azatioprina, el vedolizumab y, en particular, los agentes anti-TNF-alfa, han demostrado mantener la CM en un gran número de pacientes y con una significativa mayor frecuencia que el placebo. La CM se ha asociado en forma significativa con mejores resultados en los pacientes con CU y se ha establecido como un criterio de valoración crucial en el tratamiento de la enfermedad tanto en los estudios retrospectivos como en los prospectivos.

Las pruebas recientes han demostrado la importancia no solo de la CM parcial, sino completa, como meta de preferencia mientras se planifica el tratamiento. La curación histológica podría ser un día el objetivo final en la CU. Para alcanzarlo, se requiere una perfecta interacción entre la cada vez más precisa evaluación endoscópica y la evaluación histológica, y el pronto y adecuado tratamiento con fármacos efectivos que permitan controlar los síntomas y también la inflamación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154962

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

7 - La pH-Impedanciometría Faríngea no Permite Caracterizar Patrones de Reflujo

Dulery C, Lechot A, Zerbib F y colaboradores

Neurogastroenterology and Motility 29(1), Ene 2017

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un conjunto de síntomas y complicaciones originadas por el ascenso del contenido gástrico. El reflujo laringofaríngeo (RLF), síndrome extraesofágico caracterizado por síntomas laríngeos y hallazgos laringoscópicos tales como inflamación, se considera una de las manifestaciones de la ERGE. No obstante, dichas características de RLF son inespecíficas y se observan en más del 70% de los sujetos asintomáticos. Asimismo, el papel de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el alivio de los síntomas es un indicador escaso de su relación con la ERGE, pues se lo relaciona más bien con un efecto placebo. Casi la mitad de los pacientes bajo monitorización de pH esofágico durante 24 horas presentan exposición esofágica distal excesiva, aunque no es posible anticipar la respuesta a IBP en individuos con presunto RLF.

El seguimiento del pH en el esófago proximal o en la faringe es un estudio limitado porque las sondas de pH de uso común no pueden detectar reflujo débilmente ácido o gaseoso, su ubicación es imprecisa y no reproducible, la medición presenta variaciones y existe controversia en los valores normales.

Según una investigación previa, el 92% y 87% de las caídas del pH faríngeo por debajo de 5 y 4, respectivamente, estaban asociadas con la deglución, sin indicios de reflujo ácido en el esófago distal y proximal. Por ello, deben hallarse nuevos métodos de detección de síntomas laríngeos específicamente por RLF.

La monitorización combinada por pH-impedanciometría esofágica es la forma más precisa de detectar y caracterizar el reflujo gastroesofágico y faríngeo. El reflujo faríngeo es una caída retrógrada del 50% en la impedancia desde la unión gastroesofágica hasta el sitio faríngeo de impedancia más próximo.

Los objetivos del presente estudio fueron, por un lado, caracterizar los patrones de reflujo faríngeo y esofágico en individuos con posibles síntomas laríngeos de RGE mediante monitorización por pH-impedanciometría faríngea y esofágica de 24 horas, bajo terapia con IBP o no; y por otro, establecer las características clínicas, endoscópicas y de reflujo de aquellos que responden a los IBP.

Se trató de un estudio prospectivo, unicéntrico, no controlado, en el que se incluyeron individuos con posible RLF. Los criterios de inclusión fueron: edad

> 18 años, manifestaciones laringofaríngeas crónicas (> 3 meses) como ronquera, tos, globus, carraspera. Los participantes debieron interrumpir el tratamiento con IBP 15 días antes del inicio. Dos semanas después de abandonarlo fueron examinados mediante un cuestionario acerca de los síntomas típicos de RLF (ronquera, globus, odinofagia, tos, carraspera) y síntomas típicos de reflujo (pirosis y regurgitación, con puntajes de 0 [sin síntomas] a 3 [síntomas permanentes]), laringoscopia y monitorización por pH-impedanciometría de 24 horas, con registro distal y proximal. Luego iniciaron un tratamiento de 8 semanas con esomeprazol 40 mg dos veces por día y al finalizar se repitieron el cuestionario y la monitorización por pH-impedanciometría de 24 horas. El síntoma más grave se identificó como primario. Se definió la resolución de un síntoma con un puntaje de gravedad primario de 0 (ninguno) durante la última semana del estudio, pero admitiendo un puntaje de 1 (gravedad mínima) hasta 3 días. La respuesta a IBP se midió como una reducción > 50% desde el inicio en el puntaje de síntoma primario durante la última semana.

Se midieron por laringoscopia los signos de inflamación laringofaríngea mediante el puntaje RFS (*Reflux Finding Score*), escala de gravedad de 8 ítems que comprende los signos laríngeos más típicos (*pseudosulcus vocalis*, obliteración ventricular, eritema, edema de pliegues vocales, edema laríngeo difuso, hipertrofia de la comisura posterior, granuloma, y moco endolaríngeo espeso) y que oscilan entre 0 y 26. Los valores > 7 indican presencia de RLF.

La monitorización por pH-impedanciometría de 24 horas fue ambulatoria y luego de un ayuno nocturno. Los participantes llevaron vida y alimentación normales.

Se definió el RGE como una caída retrógrada del 50% en la impedancia de comienzo distal (al nivel de la unión gastroesofágica) que se propaga hasta al menos los siguientes dos segmentos de medición de impedancia más próximos y clasificados según: ácido, débilmente ácido o débilmente alcalino (pH < 4, entre 4 y 7 o > 7, respectivamente). Por otro lado, el reflujo faríngeo se definió como una caída retrógrada del 50% en la impedancia de comienzo distal (al nivel de la unión gastroesofágica) y que alcanza el sitio de impedancia faríngea más próximo.

Se registraron los siguientes parámetros: RGE y reflujo faríngeo (ácido y débilmente ácido), reflujo proximal, exposición ácida esofágica y faríngea, exposición faríngea al bolo y depuración media del bolo faríngeo.

De los 33 individuos reclutados, sólo 24 participaron del estudio (7 hombres y 17 mujeres de entre 30 y 76 años [promedio 54] e IMC entre 19 y 28 kg/m² [promedio 24]) y 18 llegaron al final del estudio. Todos los pacientes fueron tratados sin éxito con IBP antes del ensayo.



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

Al principio, el puntaje promedio total de síntomas fue 46. Los síntomas primarios más comunes fueron carraspeo (41%) y globus (25%), con un puntaje promedio de 14. El puntaje RFS promedio antes del tratamiento fue de 5. Los hallazgos endoscópicos más comunes fueron eritema (71%), granuloma (50%) e hipertrofia de la comisura posterior (46%). La población del grupo control se conformó de 46 individuos.

Se registraron 20 episodios de reflujo faríngeo (10 ácidos y 10 débilmente ácidos) en ocho individuos al inicio, todos en posición vertical. Sólo un paciente presentó mayor cantidad de episodios de reflujo faríngeo (seis, cinco de ellos ácidos). La cantidad de eventos de reflujo faríngeo fue similar entre pacientes y controles.

Los valores de impedancia iniciales no fueron estadísticamente distintos entre pacientes y controles en faringe ni en esófago proximal y distal.

Con respecto a los efectos del tratamiento con IBP, sólo se pudo analizar la respuesta en 21 individuos.

La escala de síntomas fue de 46 (32-62) y 40 (27-76) fuera de la terapia y dentro de ésta, respectivamente.

La terapia con IBP disminuyó considerablemente la exposición ácida en el esófago, los eventos RGE totales y ácidos y elevó los levemente ácidos. La cantidad de episodios de reflujo proximal fue estadísticamente similar fuera de la terapia y dentro de ésta, como también lo fueron los eventos de reflujo distal, proximal, ácido y levemente ácido entre pacientes y controles. La cantidad de casos de reflujo faríngeo fue estadísticamente similar entre pacientes y controles, como también lo fueron los valores de impedancia iniciales para IBP entre pacientes e individuos sanos.

La pH-impedanciometría no permitió encontrar un aumento de reflujo esofágico o faríngeo en individuos con probable RLF con respecto a individuos sanos, ya sea medicados con IBP o no. Se hallaron muy pocos eventos de reflujo faríngeo que no fueron factores predictivos de la respuesta a un tratamiento de 8 semanas con dosis doble de IBP. Asimismo, los valores de impedancia en el esófago distal y proximal y en la faringe no difirieron de aquellos en los controles asintomáticos.

La población en estudio consistió en individuos con síntomas de RLF refractarios a IBP y sin síntomas de ERGE o con mínimos de ellos, que disminuyeron las posibilidades de que presenten signos vinculados con ERGE, aunque esta es la situación más común que enfrenta un gastroenterólogo.

Se observó un número similar de casos con reflujo faríngeo en pacientes y controles. Actualmente no existe un criterio de referencia para su detección y la pH-impedanciometría faríngea es limitada. Los sensores detectan caídas en la impedancia sólo al estar en contacto con la mucosa, algo que la geometría de la faringe complica y, por lo tanto, hace a esta técnica poco sensible para episodios de reflujo no ácido. No obstante, para describir e identificar el reflujo faríngeo conviene hallar la forma de correlacionar cualquier caída en la impedancia en la faringe con un flujo retrógrado anterior en esófago distal y proximal.

En este estudio no se observaron diferencias entre los valores basales de impedancia en el esófago distal y proximal entre pacientes y los controles, con lo que se infiere que estos individuos no presentan ERGE. Lo mismo ocurrió al comparar los valores iniciales en faringe de los pacientes con los controles, un hecho que denota ausencia de alteraciones en la mucosa faríngea.

Todo esto reafirma que es usual el sobrediagnóstico del RLF y que es esencial investigar otras causas de estos síntomas, tales como desórdenes funcionales u orgánicos de la voz o hipersensibilidad laríngea a estímulos diarios (aire frío, perfume, polución, tabaco).

Este estudio presenta muchas limitaciones. En primer lugar, es prospectivo, pero no controlado con placebo, aunque el objetivo no era determinar la eficacia de los IBP sino caracterizar los patrones de reflujo con y sin terapia. Además, se trabajó con una población bastante pequeña (fue complicado reclutar pacientes dado que se propusieron dos registros de pH-impedanciometría). Por último, se indicaron IBP con los que los participantes ya habían sido recientemente tratados, por lo que la población se constituyó sólo con personas refractarias a IBP.

En conclusión, se obtuvieron patrones de reflujo faríngeo y esofágico idénticos entre una población de individuos con síntomas faringolaríngeos refractaria a IBP y sujetos sanos. La pH-impedanciometría faríngea en general no es indicadora de reflujo faríngeo excesivo y es incapaz de predecir la respuesta a la terapia. En estos pacientes, la hipótesis de RLF es altamente improbable y deberán hallarse nuevas herramientas de diagnóstico para estos síntomas.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155218

8 - Utilidad de la Pepsina en Saliva como un Biomarcador del Reflujo Orofaríngeo

Fortunato J, D'Agostino R, Lively M y colaboradores

Neurogastroenterology and Motility 29(2), Feb 2017

La prevalencia estimada de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en los niños es cercana al 20%. Según las recomendaciones de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, en los lactantes y niños con vómitos recurrentes, poca ganancia de peso, irritabilidad persistente, pirosis refractaria con vómitos (en los niños de más de 2 años), disfagia, episodios frecuentes de apnea, eventos con aparente riesgo de vida y problemas respiratorios persistentes, como asma, neumonía recurrente y síntomas de las vías aéreas superiores, debe descartarse ERGE. Sin embargo, por el momento no se dispone de una prueba diagnóstica precisa, con adecuada sensibilidad y especificidad, para la población pediátrica con posible ERGE. La monitorización del pH con impedancia de canales múltiples (I/pH) durante 24 horas es una prueba invasiva que consiste en la colocación

de un catéter en el esófago, durante un período prolongado. Además, la vinculación entre los resultados del estudio y la evolución clínica todavía no se conoce.

En diversos estudios se utilizaron los niveles de pepsina gástrica 3b (pepsina A-4) en la orofaringe, como un método no invasivo para detectar reflujo orofaríngeo en niños y adultos. En condiciones normales, la pepsina A sólo se encuentra en los jugos gástricos, de modo que los eventos de reflujo gastroesofágico (RGE) podrían correlacionarse, de manera positiva, con la presencia de pepsina en la orofaringe. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue analizar los niveles de pepsina en muestras de saliva tomadas en distintos momentos, en el contexto de la I/pH. Asimismo, los pacientes completaron cuestionarios validados de ERGE, con la finalidad de conocer objetivamente los síntomas asociados.

En el estudio prospectivo fueron evaluados 90 pacientes de 0 a menos de 18 años, con indicación para la realización de I/pH de 24 horas, por presentar síntomas refractarios luego del tratamiento de prueba con supresores de la secreción ácida o manifestaciones extraesofágicas, como trastornos respiratorios (tos, aspiración, ahogos) o episodios con riesgo aparente de vida de etiología desconocida. Se incluyeron pacientes tratados y sin tratamiento con supresores de la secreción ácida (interrupción de la administración de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 de histamina 4 días antes del estudio, como mínimo).

Se tomaron 8 muestras de saliva de los pacientes y una de los controles, comparables en edad, sin síntomas de ERGE, no sometidos a I/pH. Durante el estudio, los padres o los enfermos completaron cuestionarios sintomáticos, cuyos resultados serían correlacionados con los eventos de reflujo. Se consideró que un síntoma estaba relacionado con el reflujo cuando apareció en el transcurso de los 5 minutos posteriores al episodio documentado. Se calcularon el *Individual Symptom Index* (SI), es decir, el número de síntomas vinculados con el reflujo, en relación con el número total de síntomas, y el *Individual Symptom Sensitivity Index* (SSI), definido como el número de eventos de reflujo relacionados con síntomas, respecto del número total de episodios de reflujo.

La distancia entre los sensores de pH proximales y distales varió según la edad; el sensor distal se colocó 2 y 5 cm por encima del esfínter esofágico inferior en los niños de menos de 5 años y de 5 años o más, respectivamente. El detector proximal de pH se colocó aproximadamente 1 cm por debajo del esfínter esofágico superior. Los eventos distales de reflujo se definieron en presencia de una disminución en la impedancia del 50% como mínimo, respecto de los valores basales, y de, al menos, 5 segundos de duración. La finalización del episodio de reflujo se estableció cuando los valores de la impedancia volvieron

al 50% del basal, como mínimo. Los eventos de reflujo proximal fueron aquellos caracterizados por una caída en la impedancia en cualquiera de los dos canales más proximales; los eventos de reflujo ácido fueron aquellos en los cuales el pH bajó a menos de 4 durante, al menos, 4 segundos. La I/pH se definió como anormal, sobre la base de los valores normales en lactantes (0 a menos de 1 año, > 93 eventos distales en 24 horas) y niños (1 a < 18 años, > 71 eventos distales en 24 horas).

Los niveles de pepsina, en las muestras de saliva, se conocieron por medio de ensayo inmunoenzimático (ELISA). El puntaje de pepsina (PP) fue la sumatoria del número de muestras por paciente (de las 8 obtenidas) con niveles de pepsina por encima del límite de cuantificación, de 5 ng/ml; se aplicó este índice como consecuencia de la importante variabilidad en los niveles de pepsina en muestras de saliva, en el transcurso de 24 horas. Se determinó la concentración promedio de pepsina en las 8 muestras de saliva obtenidas de los 90 pacientes (antes de la colocación del catéter, antes de cada una de las tres comidas principales y al despertar, y 30 minutos después de cada uno de estos eventos) y los niveles en una muestra de saliva de los 43 controles.

Con los resultados del cuestionario de ERGE se calcularon el *Individual Symptom Score* (ISS) y el *Composite Symptom Score* (CSS), para los síntomas individuales en los 7 días previos: vómitos, irritabilidad, rechazo al alimento, ahogos, arcadas, hipo y tos (para los pacientes de 1 a 11 meses) y vómitos, ahogos al comer, dolor abdominal, eructos, dificultades para la deglución, rechazo al alimento y tos (para los pacientes de 1 año o más).

La significación de los resultados se analizó con coeficientes de correlación de Spearman. Se calcularon la sensibilidad y la especificidad de la determinación de los niveles de pepsina, en función de los resultados de la I/pH; para ello se consideraron el PP (1, 3, 4 y 5) y los niveles promedio de pepsina (7, 10, 30 y 50 ng/ml) como umbrales de positividad.

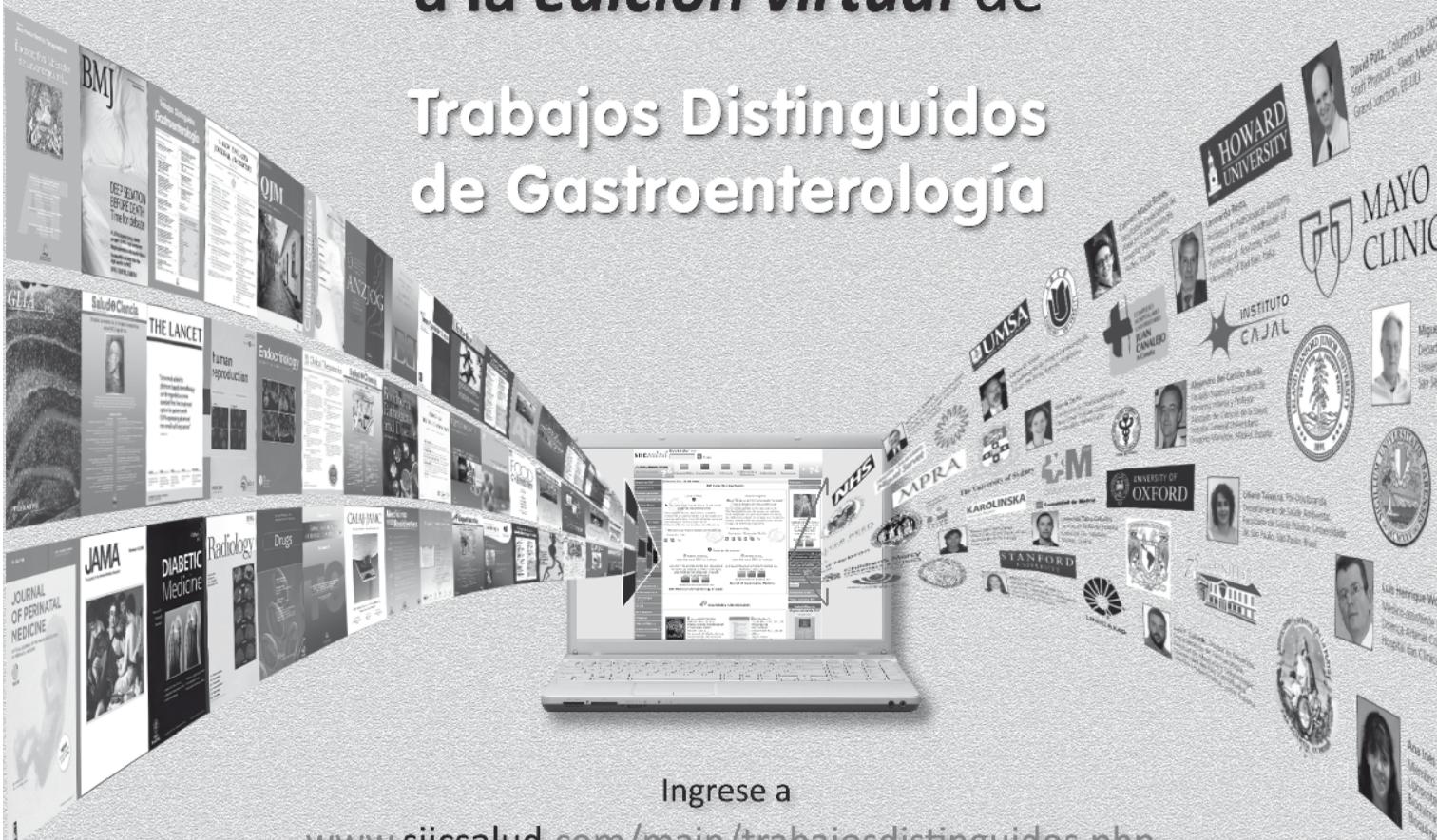
Noventa de los 194 pacientes reclutados completaron la I/pH de 24 horas; para los 90 enfermos se dispuso de 8 muestras de saliva para la determinación de los niveles de pepsina. Los controles fueron comparables a los enfermos en términos de la edad: el 23% de los pacientes y los controles tenían menos de un año, el 57% y 51%, respectivamente, tenían 1 a 10 años y el 20% y 26%, en el mismo orden, tenían 10 a 17 años.

El 86% de los enfermos (77 de 90) tuvo, al menos, una muestra positiva de saliva, en comparación con el 9.3% de los controles (4 de 43). El 47% de las muestras (42 de 90), obtenidas antes de la colocación del catéter para la I/pH, fueron positivas para pepsina; sólo en el 14% de los enfermos (13 de 90), las 8 muestras fueron positivas, mientras que en otro 14%, todas las muestras fueron negativas.

Durante la I/pH de 24 horas, los niveles de pepsina en saliva variaron sustancialmente, de 0 a 1900 ng/ml. El 49% de la totalidad de las muestras (350 de 720) fueron positivas; el 54% y 46% de las muestras

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

positivas tomadas durante la I/pH se asociaron con eventos de reflujo ácido y de reflujo no ácido, respectivamente.

Se comprobó una importante variabilidad en las muestras obtenidas en cada paciente durante la I/pH de 24 horas. Los niveles promedio de pepsina fueron de 29.5 ± 56.3 ng/ml (0 a 672 ng/ml), con una desviación estándar de casi el doble del valor promedio obtenido.

Un niño de 1.2 años con I/pH anormal (83 eventos de reflujo distal en 24 horas) sólo tuvo dos muestras de saliva positivas, con niveles de 36 y 1900 ng/ml. En otro niño de 8.2 años con I/pH anormal (99 episodios distales en 24 horas), las 8 muestras fueron positivas, con valores de 4 a 1050 ng/ml (233 ng/ml en promedio). Por el contrario, un niño de 2.6 años con I/pH normal tuvo 5 muestras positivas de saliva, con niveles de 0 a 1340 ng/ml (202 ng/ml en promedio) y en otro paciente de 7 meses con I/pH normal, las 8 muestras de saliva fueron positivas, con concentraciones de 3 a 750 ng/ml (176 ng/ml en promedio). Por este motivo, los resultados se analizaron con el PP.

Los niveles promedio de pepsina en las muestras de saliva obtenidas con tratamiento y sin terapia supresora ácida fueron similares; el PP promedio fue de 4 en los pacientes con tratamiento ($n = 31$) y sin terapia ($n = 59$). La concentración promedio de pepsina en las muestras tomadas inmediatamente antes de la ingesta de alimentos y 30 minutos después de ésta fue de 26.1 y 32.2 ng/ml, respectivamente, sin diferencias significativas ($p = 0.602$).

Los PP (número de muestras positivas de las 8 obtenidas) y la concentración promedio de pepsina se correlacionaron significativamente con todos los parámetros de la I/pH, con excepción del número de eventos distales no ácidos y el CSS. Los coeficientes de correlación de Spearman para el SI fueron significativos para todos los eventos de reflujo en la I/pH (ácidos, no ácidos, distales y proximales). Por el contrario, el SSI no se correlacionó significativamente con ninguno de los eventos de reflujo, proximales o distales, ácidos o no ácidos.

El PP de 3 se asoció con sensibilidad del 80%, especificidad del 45.7% y valor predictivo positivo de 29.6, en tanto que el PP de 4 tuvo valores del 70%, 52.8% y 29.8, respectivamente. El umbral de concentración de pepsina de 7 ng/ml se asoció con sensibilidad del 65%, especificidad del 50% y valor predictivo positivo de 27.1, mientras que para la concentración de 10 ng/ml, los valores fueron del 60%, 55.7% y 27.9, en ese orden. La sensibilidad disminuyó rápidamente cuando se consideraron concentraciones promedio de pepsina superiores a 10 ng/ml; sólo 6 de 20 pacientes con I/pH anormal tuvieron niveles promedio de pepsina > 30 ng/ml. Al utilizar el PP o la concentración promedio de pepsina, los valores predictivos negativos para todos los enfermos fueron 80% o más altos y los valores predictivos positivos, inferiores a 30%.

La concentración de pepsina en saliva se redujo rápidamente en las primeras dos horas posteriores a un

evento de reflujo orofaríngeo. Los niveles promedio en las muestras obtenidas en el transcurso de los 30 minutos del evento más reciente ($n = 346$) fueron de 38.6 ± 156 ng/ml, en tanto que la concentración promedio en las muestras que se obtuvieron en las 2 horas que siguieron al evento de reflujo fue de 30.7 ± 135 ng/ml ($n = 481$); en el 49.3% de ellas, los resultados fueron positivos. En las muestras que se obtuvieron más de dos horas después del evento más reciente de reflujo, la concentración promedio fue más baja, de 16.5 ± 39.1 ng/ml en promedio; el porcentaje de positividad fue similar (50%). El 73% de las muestras se obtuvieron en el transcurso de una hora de un evento reciente de reflujo y el 51% de ellas fue positivo. Aunque con algunas excepciones, la concentración de pepsina disminuyó rápidamente después de un evento de reflujo orofaríngeo; en algunos pacientes, los niveles de pepsina persistieron elevados durante horas.

El RGE, valorado por medio de I/pH, es común en los lactantes y los niños. Diversos grupos sugirieron que la determinación de pepsina en saliva podría ser un método útil y no invasivo para diagnosticar RGE en niños y adultos. Debido a que la pepsina sólo es sintetizada por las células gástricas y está ausente en la orofaringe, su presencia en saliva indica que un evento de RGE alcanzó la orofaringe.

Por el momento, el método óptimo para definir la ERGE en la población pediátrica no se ha definido; sólo en unos pocos estudios se analizó la correlación entre los resultados de la I/pH y la concentración de pepsina en saliva. En el presente estudio se observaron correlaciones significativas entre la presencia de pepsina en saliva y los parámetros de la I/pH, con excepción de los eventos distales de reflujo no ácido; las correlaciones fueron similares con cualquiera de los dos índices utilizados de pepsina (PP y niveles promedio). En cambio, no se observaron asociaciones entre la pepsina en saliva y los síntomas, valorados con el CSS.

Las estimaciones de sensibilidad y especificidad para los niveles promedio de pepsina no permitieron diferenciar mejor que el PP los pacientes con resultados anormales en la I/pH. La consideración de umbrales promedio más altos de pepsina en saliva (> 10 ng/ml) no se asoció con mejoras de la sensibilidad o la especificidad; la utilización de un umbral de 50 ng/ml redujo la sensibilidad a 20% y aumentó la especificidad a 84%. En cambio, los PP de 3 y 4 puntos fueron más útiles en términos de la detección de los episodios de RGE.

En conclusión, los resultados indican que la determinación de los niveles de pepsina en saliva no es un método útil para detectar, de manera confiable, los episodios de reflujo orofaríngeo en los niños. La concentración absoluta de pepsina en saliva es muy variable; por ende, la frecuencia de muestras positivas (PP) sería un parámetro de mayor utilidad. La probabilidad de obtener una muestra positiva es más alta durante los primeros 30 minutos que siguen a un evento de reflujo y disminuye rápidamente en el transcurso de las 2 horas siguientes. Se requieren

más estudios para validar esta determinación y para establecer pautas precisas, en términos diagnósticos. La identificación del mejor protocolo para la obtención de las muestras de saliva (probablemente, a intervalos regulares durante 8 a 12 horas) permita optimizar los beneficios asociados con la detección de pepsina en saliva, como un biomarcador de los eventos de reflujo orofaríngeo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155301

9 - Trastornos del Sueño, Depresión, Ansiedad y Estrés en los Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable

Baniasadi N, Dehesh M, Oghabian Z y colaboradores

Archivos de Gastroenterología 54(2):163-166, Abr-Jun 2017

En el síndrome de intestino irritable (SII), una enfermedad con una prevalencia en la población general del 5% al 20%, los trastornos psicológicos tienen una importancia decisiva. Por su parte, el SII compromete sustancialmente la calidad de vida de los enfermos.

El SII es uno de los trastornos gastrointestinales funcionales más comunes; el dolor cólico abdominal, el malestar abdominal y las anomalías en la evacuación intestinal (constipación o diarrea) son los síntomas que lo caracterizan. El SII comúnmente comienza luego de una enfermedad infecciosa o un evento estresante de vida; sin embargo, los otros factores etiológicos involucrados todavía no se conocen.

Los trastornos del sueño son comunes en los pacientes con SII y, a menudo, se asocian con neurosis, ansiedad y depresión. Diversos estudios revelaron una prevalencia alta de trastornos del sueño en los enfermos con SII; no obstante, el único patrón anormal observado fue el aumento de movimientos oculares rápidos en el sueño (REM, *rapid eyes movements*). Los resultados de los trabajos que analizaron la calidad del sueño, en asociación con los trastornos psicológicos, en pacientes con SII, fueron heterogéneos. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar la calidad del sueño, valorada con el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), y la depresión, la ansiedad y el estrés, analizados con la *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS), en pacientes con SII.

La investigación transversal se llevó a cabo entre 2013 y 2014 en 123 pacientes con SII (criterios de Roma III) que completaron el PSQI y la DASS, de 42 preguntas. Se tuvieron en cuenta las características demográficas de los pacientes.

El PSQI es un instrumento de 19 secciones y 7 componentes que incluyen la calidad del sueño, la latencia del sueño, la duración del sueño, la eficiencia habitual del sueño, los trastornos del sueño, la utilización de fármacos para dormir y la disfunción diurna en los últimos meses; el puntaje total es de 21

y el sueño de mala calidad se define en presencia de menos de 5 puntos. En un estudio previo se confirmó la validez y la confiabilidad de la versión iraní del cuestionario.

Fue requisito que los enfermos presentaran SII, según los criterios de Roma III, diagnosticado por un especialista. Se excluyeron los enfermos con trastornos psiquiátricos o enfermedades intestinales orgánicas. La asociación entre la calidad del sueño y las variables independientes se conoció por medio de modelos de regresión. Para la comparación entre los grupos, la depresión, la ansiedad y el estrés se clasificaron en cuatro grados de gravedad. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

La muestra para el análisis abarcó 123 pacientes con SII de 29.7 años en promedio; el 39% era de sexo masculino. Alrededor del 10% de los enfermos presentaba alguna enfermedad subyacente. El 38% de los pacientes tenía SII y constipación como síntoma predominante, el 42.3% tenía SII y diarrea como síntoma predominante, en tanto que el 19.5% de los pacientes presentaba SII mixto. La mayoría de los enfermos con SII presentaba depresión (70.72%), ansiedad (75.63%) o estrés (78.86%). La depresión, la ansiedad y el estrés fueron más graves en los pacientes con trastornos del sueño, en comparación con los enfermos sin anomalías del sueño; globalmente, el 61.8% de los pacientes con SII refirieron trastornos del sueño.

El puntaje de calidad del sueño estuvo entre 1 y 17, con 7.2 puntos en promedio; el 22.7% de los enfermos refirió sueño de mala calidad. No se encontraron asociaciones entre el PSQI y el tipo de SII ($r = 0.038$; $p = 0.674$). El sexo, las enfermedades subyacentes y el tipo de SII no se vincularon con el patrón del sueño. En cambio, la depresión ($p = 0.034$; *odds ratio* [OR] = 2.35), la ansiedad ($p = 0.011$; OR = 3.022) y el estrés ($p = 0.029$; OR = 2.77) se asociaron con la calidad del sueño.

Diversos trabajos revelaron que los enfermos con SII tienen anomalías del sueño; en un estudio de Turquía, la frecuencia fue del 36% en los pacientes con SII, en comparación con el 18% en los voluntarios sanos, según los resultados del PSQI. En el presente trabajo, el 61.8% de los participantes presentó trastornos del sueño.

La prevalencia de ansiedad y depresión en la población de Irán, valoradas con el *General Health Questionnaire* (GHQ-28) se ha estimado en 35% y 16%, respectivamente. En otro estudio se refirieron cifras del 20.8% y 21%, en ese orden.

En los pacientes con SII se encontró depresión y ansiedad con una frecuencia del 5% al 15% y del 16% al 19%, en ese orden; las cifras son más altas que las referidas en la población general. La prevalencia fue más elevada en el presente estudio, probablemente en relación con los instrumentos aplicados para la identificación de estos trastornos.

La asociación directa entre el SII, los trastornos emocionales (depresión, ansiedad y estrés) y los

trastornos del sueño sigue siendo tema de discusión; en algunos trabajos se sugirió que estos últimos son totalmente independientes de la enfermedad intestinal.

Los resultados del presente trabajo confirman que el sueño de mala calidad es común en los pacientes con SII, de manera independiente de la presencia de otros factores; por lo tanto, las anomalías del sueño deben ser diagnosticadas y tratadas correctamente. Asimismo, la depresión merece atención especial, ya que puede afectar el sueño de manera desfavorable.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155303

10 - Efecto de la Dieta Elemental en los Pacientes con Esófagitis Eosinofílica

Warners M, Vlieg-Boerstra B, Bredenoord A y colaboradores

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 45(6):777-787, Mar 2017

La disfagia y la impactación alimentaria son los trastornos característicos de la esofagitis eosinofílica (EoE), una enfermedad esofágica crónica, mediada por mecanismos inmunológicos. La prevalencia de EoE ha aumentado considerablemente en el mundo occidental; en la actualidad, este trastorno es la causa principal de disfagia en niños y adultos jóvenes. Los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes aún no se conocen por completo, pero se considera que los alérgenos alimentarios desencadenan respuestas mediadas por linfocitos colaboradores (Th) 2, en tanto que las citoquinas asociadas parecen iniciar o perpetuar el proceso de remodelado tisular del esófago.

El tratamiento de la EoE se basa en el uso de fármacos (corticoides tópicos) y en la dieta; los esteroides son solo moderadamente eficaces en los niños y adultos con EoE. Sin embargo, los efectos adversos asociados con el uso prolongado complican la terapia con corticoides; además, debido a que estos fármacos modulan la respuesta inflamatoria, pero no eliminan la causa de la enfermedad, los síntomas reaparecen cuando se interrumpe el tratamiento. En un estudio se demostró que, en ausencia de terapia, se produce el estrechamiento progresivo del esófago.

Por el contrario, las modificaciones en la dieta pueden mantenerse indefinidamente, un aspecto de mayor importancia si se tiene en cuenta que la EoE es una enfermedad crónica y que la mayoría de los pacientes son niños o adultos jóvenes. Esta forma de terapia incluye tres modalidades esenciales: la eliminación de los alimentos involucrados, según las pruebas de alergia; la eliminación empírica de los alimentos responsables en la mayoría de los casos (leche, trigo, huevos, soja, frutas secas y maní y pescados y mariscos) y la utilización exclusiva de una dieta elemental (DE), basada en aminoácidos. En una revisión sistemática reciente, las dietas empíricas de eliminación se asociaron con índices moderados de respuesta del 71%,

en tanto que la eficacia de las dietas de eliminación dirigidas, sobre los resultados de las pruebas de alergia, es cuestionable (45% de eficacia). En cambio, diversos estudios mostraron que las DE son sumamente eficaces en los niños y se asocian con la resolución rápida de los síntomas y la remisión histológica en más del 95% de los casos. Sin embargo, hasta la fecha, los efectos de las DE solo se evaluaron en un estudio en sujetos adultos. En ese ensayo, el 72% de los pacientes tratados presentó remisión histológica completa de la enfermedad, pero los síntomas no mejoraron y los índices de abandono fueron elevados, del 38%. La adhesión de los pacientes a la DE es dificultosa, tanto en los niños como en los adultos, fundamentalmente por el sabor desagradable; no obstante, en los últimos años se lograron mejoras en la calidad y la variabilidad de las fórmulas, de modo que la adhesión aumentaría.

El objetivo del presente estudio fue valorar la eficacia de una DE exclusiva sobre la inflamación eosinofílica, los síntomas y los signos endoscópicos en pacientes adultos con EE. También se evaluó la adhesión de los pacientes a la fórmula mejorada, disponible en dos sabores.

La investigación prospectiva se llevó a cabo, entre 2014 y 2015, en el *Academic Medical Centre* de Ámsterdam, un hospital de referencia en los Países Bajos para el tratamiento de los pacientes con EoE. El diagnóstico de la enfermedad se basó en los criterios vigentes: síntomas característicos, como disfagia o impactación de alimentos, y presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento, en el contexto del tratamiento con supresores de la secreción ácida.

Los pacientes fueron asesorados por un nutricionista con experiencia en el tratamiento de la EoE y, a partir de un cuestionario alimenticio de 3 días, se determinaron los hábitos de alimentación y las necesidades metabólicas. Los investigadores destacan que, si bien las fórmulas disponibles aportan todos los nutrientes necesarios, en un estudio se refirió pérdida sustancial del peso. De acuerdo con el índice de masa corporal y la actividad física semanal se calculó la cantidad necesaria mínima diaria de fórmula para cada paciente. Se efectuó un primer día de prueba y, luego, los pacientes decidieron participar o no en el estudio. Los participantes fueron controlados diariamente: se valoraron el peso corporal, los efectos adversos y el nivel de adhesión. Después del estudio, los pacientes refirieron su nivel de aceptación en escalas de Likert de 6 puntos. Todos los sujetos fueron sometidos a endoscopia al inicio y al finalizar el tratamiento de 4 semanas. Antes de la endoscopia se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de inmunoglobulina (Ig) E total y el recuento de eosinófilos.

El criterio principal de valoración para el presente estudio fue el porcentaje de pacientes que presentó remisión histológica de la enfermedad, definida en presencia de un recuento de menos de 15 eosinófilos por campo de gran aumento. Los pacientes con respuesta parcial fueron los que tuvieron 15 eosinófilos o más, pero una declinación de más del 50% respecto

de los valores basales. También se analizaron los síntomas, la calidad de vida, los hallazgos endoscópicos, los niveles séricos de IgE total, el recuento de eosinófilos en sangre periférica y la expresión de genes que codifican citoquinas inflamatorias.

La frecuencia y la gravedad de la disfagia se valoraron con escalas de Likert de 5 puntos, análogas al *Straumann Dysphagia Instrument* (SDI), utilizado previamente en estudios en pacientes con EoE. Los participantes completaron el SDI modificado, una semana antes y una semana después de completar la dieta, cuando se reintrodujeron los alimentos sólidos. Debido a que la EoE se asocia con múltiples síntomas, antes y después de la dieta, los pacientes también completaron el *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ). Los efectos de la enfermedad y de la dieta sobre la calidad de vida se conocieron con la versión holandesa del SF-36, completado antes y después de la intervención. Se tuvieron en cuenta los antecedentes personales y familiares de enfermedades atópicas (rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica y alergia a alimentos), los tratamientos previos para la EoE y las características generales de los participantes.

Durante la administración de la DE (disponible en dos sabores distintos), los pacientes solo pudieron ingerir agua o té sin azúcar y masticar chicles sin azúcar, con la finalidad de estimular la producción de saliva y la función bucal motora.

Las imágenes endoscópicas se valoraron con el *Endoscopic Reference Score* (EREFS); los hallazgos verificados por endoscopia se clasificaron en dos grupos: signos inflamatorios (exudados blanquecinos, edema y surcos lineales) y signos de fibrosis y estenosis (anillos, estrecheces y apariencia de "papel crepé"). Se tomaron muestras de la mucosa, aproximadamente 10 cm a 15 cm por encima de la unión de epitelio escamoso y columnar. Se determinó el recuento de eosinófilos y células cebadas y la presencia de microabscesos eosinofílicos (agregados de 4 eosinófilos o más), hiperplasia basal en una escala de 0 (ausencia) a 3 puntos (hiperplasia grave de las dos terceras partes superiores de la totalidad del espesor epitelial) y espongiosis. Mediante reacción en cadena de la polimerasa se determinó la expresión de interleuquina IL 5, IL-13, eotaxina-3 (CCL26), periostina (POSTN) y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP [*thymic stromal lymphopoietin*]).

Luego de la remisión lograda con la DE durante 4 semanas, los pacientes reintrodujeron los alimentos de manera secuencial, con la finalidad de identificar los involucrados en la fisiopatogenia de la EoE y establecer la dieta normal. Cada grupo de alimentos se mantuvo durante una a 2 semanas; de hecho, se comprobó el aumento de los eosinófilos en el transcurso de la semana posterior a la introducción de los alimentos alergénicos. Luego de ingresar todos los alimentos, los pacientes completaron nuevamente el SDI.

Las comparaciones entre los pacientes con respuesta completa y total se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney o de *chi* al cuadrado.

Veinticinco de los 34 pacientes reunidos aceptaron participar en todo el protocolo; luego de la endoscopia basal, 4 pacientes fueron retirados por presentar remisión espontánea de la enfermedad. Los análisis finales se efectuaron en 17 sujetos, en quienes se realizó una segunda endoscopia.

El 81% (17 de 21) de los pacientes que inició la dieta completó el estudio; 12 de ellos (71%) presentaron respuesta histológica completa (≤ 15 eosinófilos por campo de gran aumento) y 4 (24%) tuvieron respuesta histológica parcial (reducción del número de eosinófilos en 50% o más). Los pacientes que respondieron de manera completa también presentaron una disminución del 50% o más alta del recuento de eosinófilos en las muestras de esófago.

En general, el recuento de eosinófilos disminuyó significativamente de 40 a 9 células por campo de gran aumento, luego de la dieta ($p < 0.001$); en cambio, la intervención no indujo cambios importantes en el recuento de mastocitos.

El número de pacientes con espongiosis moderada a grave se redujo sustancialmente de 13 (76%) a 5 (30%) con la intervención nutricional ($p = 0.015$). Sin embargo, solo el 6% de los participantes presentó resolución completa de la espongiosis. Al mismo tiempo, se constató una reducción de la hiperplasia de la capa basal: 13 pacientes (76%) presentaron hiperplasia moderada a grave antes de la dieta; luego de la terapia, la hiperplasia de la capa basal fue leve en el 65% de los casos y estuvo ausente en el 24% de los pacientes ($p = 0.006$). El porcentaje de pacientes con microabscesos eosinofílicos se redujo de 53% antes de la dieta a 12% después de esta ($p = 0.008$). El recuento basal de eosinófilos fue considerablemente más alto en los pacientes que respondieron parcialmente o que no respondieron, respecto de los sujetos que presentaron respuesta completa ($p = 0.013$).

En la endoscopia inicial, el edema fue el trastorno verificado con mayor frecuencia, presente en más del 90% de los pacientes; el 82% tuvo anillos y surcos. En el 94% de los sujetos, las alteraciones verificadas por endoscopia mejoraron luego de la dieta. Los puntajes endoscópicos totales (EREFS) disminuyeron de 7 a 3 puntos en promedio luego de la intervención ($p < 0.001$). Los puntajes de inflamación también se redujeron significativamente, de 4 a 2 puntos ($p < 0.001$); en cambio, los puntajes de fibrosis y estenosis no se modificaron con la dieta. Los puntajes endoscópicos totales se correlacionaron de manera positiva con el recuento máximo de eosinófilos ($r = 0.61$; $p < 0.01$).

Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes refería retención de alimentos o disfagia grave, en tanto que el 77% manifestó múltiples episodios de disfagia en la semana previa. El puntaje del SDI disminuyó sustancialmente de 6 a 0 en promedio luego de la dieta; el 88% de los pacientes no tuvo síntomas. Un porcentaje sustancial de pacientes también informó dolor torácico o pirois al inicio del estudio; los puntajes del RDQ disminuyeron de 9 a 1 luego de la intervención.

En 2 pacientes con dermatitis atópica en actividad al momento de la inclusión, la dieta se asoció con la desaparición completa de las lesiones cutáneas; en otro caso con rinitis alérgica, los síntomas mejoraron considerablemente con la intervención. Los puntajes del SDI se correlacionaron positivamente con el recuento máximo de eosinófilos ($r = 0.55$, $p < 0.01$). El puntaje de aceptación de la fórmula, referida por el paciente, fue de 1 en promedio (aceptable, en la mayoría de los casos). Sin embargo, la mayoría de los participantes consumió menos cantidad que la indicada; se refirió una pérdida de peso de 1.4 kg.

En términos de la calidad de vida, durante el estudio se comprobó una declinación importante del funcionamiento social; también, se constató una reducción del dolor corporal luego de la dieta, en tanto que no se observaron cambios importantes en otros dominios. En comparación con los valores de referencia para la población de Holanda, los pacientes presentaron puntajes de funcionamiento físico y salud mental considerablemente más altos luego de la dieta.

El recuento de eosinófilos en sangre periférica disminuyó sustancialmente después de la dieta ($p = 0.002$); los niveles de IgE total en sangre también descendieron ($p = 0.03$). La dieta se asoció con la reducción sustancial de la expresión de los genes que codifican citoquinas inflamatorias: IL-5, IL-13, POSTN y TSLP; en cambio, la dieta no afectó la expresión de CCL26. El recuento máximo de eosinófilos se correlacionó, de manera positiva con la expresión de IL-5 ($r = 0.72$; $p < 0.01$), IL-13 ($r = 0.65$; $p < 0.01$), POSTN ($r = 0.46$; $p < 0.01$) y TSLP ($r = 0.51$; $p < 0.01$). No se observaron correlaciones significativas entre el recuento máximo de eosinófilos y la expresión de CCL26 ($r = 0.13$; $p = 0.51$).

Luego de la intervención, 8 pacientes con respuesta completa y 3 sujetos con respuesta parcial comenzaron el proceso optativo de reintroducción de los alimentos. La leche fue el alimento más comúnmente involucrado en la enfermedad. Aproximadamente, 6 meses después de la reintroducción completa de la dieta habitual, 6 pacientes fueron sometidos a una nueva endoscopia; en todos se comprobó la recurrencia de la enfermedad.

Los resultados del presente estudio sugirieron que, en los pacientes adultos con EoE, la ingesta de una DE se asocia con la reducción de la inflamación eosinofílica y la remisión clínica en la mayoría de los casos. De esta forma, se confirma la participación de los alérgenos alimentarios en la enfermedad. La pérdida de peso, aunque solo de 1.4 kg (mediana) luego de las 4 semanas de tratamiento, no debe subestimarse; de hecho, las DE se utilizan por períodos breves.

La mejoría de los síntomas cutáneos y nasales en los pacientes con dermatitis atópica en actividad y rinitis alérgica, respectivamente, sugiere la participación de los alérgenos alimentarios en la fisiopatogenia de las enfermedades no gastrointestinales.

En una revisión sistemática reciente, la eficacia general de las DE líquidas, en niños y adultos, fue superior al 90%. En la revisión se incluyeron 13

estudios, 12 de ellos realizados en la población pediátrica. Los índices más bajos de respuesta observados en el presente estudio podrían atribuirse, en parte, a la enfermedad de mayor duración en esta cohorte: 3 años en promedio, con un retraso diagnóstico de 0 a 24 años. Se demostró que en la EoE no diagnosticada por períodos prolongados se generan estrecheces irreversibles.

La utilización de nuevas fórmulas con sabor más agradable permite aumentar los índices de adhesión a la intervención, una estrategia que parece muy alentadora para pacientes altamente motivados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/155307

11 - Causas de Muerte en los Pacientes con Esófago de Barrett

Erichsen R, Horvath-Puho E, Sørensen H y colaboradores

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 45(7):973-982, Abr 2017

El esófago de Barrett (EB) es un trastorno premaligno, caracterizado por el reemplazo del epitelio normal escamoso por epitelio columnar. Los pacientes con EB tienen índices más altos de mortalidad, en comparación con la población general; sin embargo, en los primeros, el cáncer de esófago no parece la causa principal de mortalidad. De hecho, el índice anual de transformación maligna del EB es cercano al 0.2%.

Diversos trabajos sugirieron que las enfermedades cardiovasculares representan la causa principal de muerte en estos pacientes, probablemente por la presencia de factores de riesgo compartidos, como la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol. En este escenario y en términos de prevención, el rastreo y la corrección de los factores de riesgo cardiovascular parecen asumir un papel incluso más importante que la vigilancia periódica con endoscopia para detectar cáncer de esófago.

El presente trabajo poblacional realizado en Dinamarca tuvo por objetivo determinar los índices de mortalidad por cualquier causa y por cáncer de esófago y evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EB.

El estudio se llevó a cabo en la totalidad de la población danesa, entre 1997 y 2011 ($n = 6\ 849\ 900$). Los datos individuales de los habitantes se recabaron del *Danish Civil Registration System*. A partir del *Danish Pathology Registry* se identificaron todos los pacientes con EB confirmado por histología entre 1997 y 2011; en ese registro, los diagnósticos se basan en los códigos de la *Danish Systematized Nomenclature of Medicine*. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), tromboembolismo venoso (TEV) e insuficiencia cardíaca (IC). Los pacientes con EB se clasificaron según la gravedad histológica: displasia de

bajo grado, displasia de alto grado y cáncer de esófago. No se dispuso de información acerca de la apariencia endoscópica o la longitud del EB.

Para cada paciente se evaluaron 10 controles de la población general (*Danish Civil Registration System*), sin diagnóstico de EB; los controles fueron similares a los pacientes en edad (en intervalos de 5 años), sexo y condición individual, determinada con el *Charlson Comorbidity Index* (CCI). Para los controles se aplicaron los mismos criterios de exclusión que para los pacientes. Los controles que presentaron EB durante el seguimiento se incorporaron a la cohorte de pacientes.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad; la fecha y las causas del deceso se conocieron a partir del *Civil Registration System* y el *Danish Causes of Death Registry* (vigente desde 1970), respectivamente. En el registro se aplican los códigos de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10). La muerte se atribuyó a cánceres en general, cánceres no esofágicos, cáncer de esófago, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades del aparato digestivo, todas las causas restantes y causas desconocidas.

Los criterios secundarios de valoración fueron los eventos cardiovasculares (ECV): primer evento de IAM, ACV, TEV o IC; la información se obtuvo a partir del *Danish National Patient Registry*. Las comorbilidades se definieron según los diagnósticos incluidos en el CCI; se consideraron solo los componentes individuales y el puntaje agregado: 0 (ausencia de comorbilidades), 1 (comorbilidad baja) y 2 o más alto (comorbilidad elevada). Se tuvieron en cuenta los diagnósticos previos de fibrilación o aleteo auricular, obesidad, hipertensión arterial y alcoholismo.

Se calcularon los índices de mortalidad y, mediante modelos proporcionales de Cox, se estimaron los *hazard ratios* (HR) de mortalidad y de ECV en los pacientes con EB y los controles. Se analizaron por separado los HR del primer año del seguimiento y los HR del segundo año y los años posteriores, para determinar los riesgos de mortalidad a corto y a largo plazo. En un análisis de sensibilidad fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago en los primeros 30 días del seguimiento.

Se realizó ajuste adicional según la presencia de fibrilación auricular, hipertensión arterial, obesidad y alcoholismo; en modelos de sensibilidad se consideró la gravedad histológica del EB: ausencia de displasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado y cáncer. También se analizó la relación entre el EB, la mortalidad y los ECV en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como un indicador de tabaquismo, y en los sujetos que consumían alcohol.

Se identificaron 13 427 pacientes con EB y se seleccionaron 123 526 controles de la población general, similares a los primeros. La mediana de edad al momento del diagnóstico o la fecha índice fue de 61 y 60 años, respectivamente, en tanto que el seguimiento fue de 4 y 5 años, en el mismo orden. Más del 80% de los pacientes con EB no presentó displasia al momento del diagnóstico ni durante el seguimiento.

En general, los índices de mortalidad fueron más altos en los pacientes con EB respecto de los controles. El índice de mortalidad general fue de 46.7 por cada 1000 personas/años (PA) entre los pacientes con EB y de 27.2 por cada 1000 PA en la población general, de modo que el HR ajustado fue de 1.71 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.64 a 1.78). El HR fue 3.2 veces más alto durante el primer año de seguimiento, pero solo 1.4 vez superior en el segundo año y los años siguientes. En los pacientes con EB y los controles, los índices más altos de mortalidad se atribuyeron a cánceres no esofágicos y ECV. El cáncer de esófago fue la tercera causa de mortalidad en los pacientes con EB, mientras que, en la población general, el cáncer de esófago, entre todas las causas de mortalidad, se asoció con el índice más bajo de mortalidad.

En los modelos que excluyeron a los pacientes con EB y cáncer de esófago al momento de la inclusión, el índice de mortalidad por cáncer de esófago disminuyó de 5.4 a 2.1 por cada 1000 PA entre los pacientes con EB; en este grupo, el cáncer de esófago se asoció con el índice más bajo de mortalidad entre las causas principales de muerte.

En general, se verificaron mayores HR al comparar la mortalidad específica entre los pacientes con EB y los controles; este fenómeno fue particularmente pronunciado para el cáncer de esófago, incluso después de excluir a los pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago o de enfermedades digestivas al momento del diagnóstico. Los cánceres no esofágicos más frecuentes fueron los de estómago, colon y recto, pulmón y tórax, y las neoplasias hematológicas y linfoides.

En los pacientes con EB, el índice de mortalidad aumentó en relación con la gravedad de la lesión en la histología. En relación con el cáncer de esófago, el índice de mortalidad fue muy bajo en ausencia de displasia y en los pacientes con displasia de bajo grado; solo en los sujetos con EB y cáncer de esófago, el índice de mortalidad asociado con este tumor fue superior al índice de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Al considerar los índices de mortalidad por causas cardiovasculares, respiratorias y digestivas, los índices de mortalidad no se modificaron de manera importante, en relación con la gravedad del EB, sino que los índices solo aumentaron moderadamente.

Los pacientes con EB tuvieron mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, en comparación con los sujetos de la población general. Los HR para los criterios secundarios de valoración fueron similares en el primer año de seguimiento, respecto del segundo año y los años posteriores, con excepción del TEV: mayor riesgo en 3.1 veces en el primer año y en 1.4 vez en el segundo año y los años posteriores, en los pacientes con EB. Si bien no se comprobaron cambios importantes en el riesgo de enfermedad cardiovascular según la gravedad histológica del EB, el riesgo tendió a aumentar en la medida en que la gravedad de la lesión fue mayor.

En el presente estudio nacional de cohorte en pacientes con EB confirmado por estudio anatomopatológico, los índices de mortalidad por

cualquier causa fueron 3.2 veces más altos en los pacientes con EB durante el primer año que siguió al diagnóstico, y 1.4 vez superior en el transcurso del segundo año y los años posteriores, en comparación con los controles, similares en edad, sexo y comorbilidades. En la cohorte con EB, los índices de mortalidad específicos por causa fueron más elevados para los cánceres no esofágicos y los ECV, seguidos, luego, por los índices de mortalidad asociados con el cáncer de esófago. De hecho, cuando de los modelos fueron excluidos los pacientes con diagnóstico basal de cáncer de esófago, la mortalidad atribuible a esta causa fue la más baja entre las causas principales de muerte, tanto en los pacientes con EB como en los controles.

La gravedad histológica del EB afectó la mortalidad asociada con cualquier tipo de tumores, pero solo modificó levemente la mortalidad por otras causas. La incidencia de ECV fue moderadamente mayor en los pacientes con EB, en tanto que la gravedad histológica no fue influida de manera importante.

La información en conjunto indica que los pacientes con EB fallecen esencialmente como consecuencia de ECV y cánceres no esofágicos, de modo que las medidas preventivas deben estar orientadas sobre todo a la corrección de los factores de riesgo cardiovascular y la detección precoz de tumores en otras localizaciones; esta estrategia sería, incluso, más útil que la vigilancia endoscópica del cáncer de esófago.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indicaron que los pacientes con EB tienen 71% más riesgo de morir, en comparación con la población general, y que los cánceres no esofágicos y los ECV representan las causas principales de muerte. El índice de ECV también fue mayor en los pacientes con EB. Los resultados son de máxima importancia en términos de prevención, ya que las medidas tendientes a corregir los factores de riesgo cardiovascular y a detectar cánceres no esofágicos asumen un papel decisivo, incluso más relevante que las destinadas a detectar cáncer de esófago, por ejemplo, mediante la realización de endoscopias de vigilancia.

 Información adicional en www.siicSalud.com/dato/resiic.php/155308

12 - Puntaje de Glasgow-Blatchford como Predictor del Riesgo en Pacientes con Hemorragia Digestiva Alta

Stanley A, Laine L, Laursen S y colaboradores

BMJ 356(6432):1-8, Ene 2017

La hemorragia digestiva alta es un motivo común de hospitalización en el mundo y, particularmente en el Reino Unido, su mortalidad es elevada (8% a 14%). Con el fin de pronosticar sus consecuencias clínicas importantes (mortalidad, necesidad de intervención hospitalaria, resangrado, tiempo de internación, entre otras), surgieron numerosos marcadores de

evaluación del riesgo, como los índices de Rockall y PNEED (*progetto nazionale emorragia digestive*), cuyo cálculo depende de una endoscopia, al igual que otros índices pero que, a diferencia de estos, fueron validados, resultaron superiores o fueron de utilidad en pacientes no seleccionados con hemorragia digestiva alta. No obstante, la necesidad de una endoscopia implica, muchas veces, retrasar la evaluación del riesgo. Hay un interés creciente por los marcadores de riesgo preendoscópicos de la hemorragia digestiva alta factibles de ser determinados al poco tiempo del ingreso en el hospital; los más investigados son los puntajes o escalas de Rockall, de Glasgow-Blatchford y la novedosa AIMS65: nivel de albúmina < 30 g/l (A), razón internacional normalizada > 1.5 (I), estado mental alterado (M), presión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg (S) y edad > 65 años (65). Todos manejan variables clínicas, hemodinámicas y, en el caso de las escalas de Glasgow-Blatchford y AIMS65, variables de laboratorio de fácil acceso que, según algunas investigaciones, permitirían identificar a los pacientes de bajo riesgo que podrían ser tratados de manera ambulatoria y, también, a los de riesgo mayor con necesidad urgente de endoscopia o de cuidados intensivos, o con elevada dependencia. Muchos estudios evaluaron comparativamente el poder predictivo de estas escalas, aunque no son suficientes, dado que fueron poco abarcativos y no se realizaron a nivel internacional. Se propuso la aplicación de los marcadores de riesgo en individuos con hemorragia digestiva alta, aunque se desconoce su papel preciso en la clínica. Este estudio, prospectivo e internacional, comparó la capacidad predictiva de variables clínicas importantes de 5 puntajes endoscópicos y preendoscópicos para la evaluación del riesgo. Asimismo, determinó los umbrales óptimos para identificar a los pacientes de bajo riesgo que podrían tratarse de manera ambulatoria y, a la vez, a aquellos de alto riesgo con necesidades específicas con el objetivo de mejorar la morbimortalidad, para definir así la utilidad clínica de dichos puntajes.

Los criterios de valoración predeterminados fueron el criterio combinado de necesidad de intervenciones hospitalarias (transfusión de glóbulos rojos, tratamiento endoscópico, radiología intervencionista o cirugía) o muerte, tratamiento endoscópico, mortalidad a los 30 días, resangrado dentro de los 7 días y tiempo de permanencia en el hospital. Se reclutaron individuos que habían asistido al hospital con signos de hemorragia digestiva alta, como hematemesis, vómitos con aspecto de borra de café o melena, y se descartaron aquellos con sangrado por motivos distintos durante su internación. Cuando fue posible, los 3 centros coordinaron las endoscopias en los pacientes ambulatorios dentro de las primeras 24 horas y evitaron el uso previo de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Una vez efectuadas, se administró IBP (en bolo intravenoso, seguido por infusión) a aquellos individuos con estigmas ulcerosos que sugieran necesidad de tratamiento endoscópico, y a otros pacientes sobre la base de criterios clínicos. Aquellos

con un supuesto sangrado varicoso fueron tratados, antes de la endoscopia, con vasopresores intravenosos y antibióticos.

La terapéutica endoscópica se realizó, en los participantes con alto riesgo de sufrir una hemorragia no varicosa, mediante la inyección de adrenalina diluida (epinefrina) dentro y alrededor de la zona de sangrado, contacto térmico o sujetadores, o ambos, pero no con adrenalina sola. Si había sangrado esofágico o várices gástricas, se practicaba una ligadura con bandas o inyección de tejido conjuntivo con derivación portosistémica intrahepática transyugular o no. Los individuos con hemorragias graves recibieron glóbulos rojos. Para cada puntaje se evaluó el poder predictivo de los resultados predeterminados mediante las curvas AUROC e intervalos de confianza del 95%.

Se estudiaron 3012 pacientes y se realizó el seguimiento a 30 días de 2868 (95%), con una edad promedio de 65 años, 58% de los cuales fueron varones; 1348 (45%) requirieron intervención hospitalaria o murieron dentro de los 30 días, 574 (19%) necesitaron tratamiento endoscópico, 37 (1.2%) requirieron radiología intervencionista o cirugía y 144 (5%) volvieron a sangrar dentro de los 7 días. La estadía promedio fue de 3 días (IC 95%: 0 a 16 días) y la mortalidad a los 30 días fue de 7%. El puntaje de Glasgow-Blatchford fue de 6.6 (IC 95%: 0 a 14), el AIMS65 promedio fue de 1 (0 a 3), el Rockall de admisión promedio fue de 2.7 (0 a 5), el Rockall completo promedio fue de 3.9 (1 a 7) y el PNED promedio fue de 3 (0 a 8).

Se comparó la capacidad de predecir variables clínicas de los distintos puntajes. Con respecto a las intervenciones y la mortalidad, el puntaje de Glasgow-Blatchford resultó el mejor (AUROC 0.86) en todos los centros, frente al PNED (0.69; $p < 0.001$), el Rockall completo (0.70; $p < 0.001$), el Rockall de admisión (0.66; $p < 0.001$) y el AIMS65 (0.68; $p < 0.001$), hecho que si bien fue compatible en todos los centros para el puntaje de Glasgow-Blatchford, no lo fue para el AIMS65 y el Rockall completo (AUROC 0.54-0.75 y 0.57-0.79, respectivamente). Los AUROC entre los centros fueron 0.59-0.72 para el Rockall de admisión y 0.70-0.76 para el PNED. Se registró intervención o muerte en el 3.4% de los 564 individuos con puntaje de Glasgow ≤ 1 , en comparación con el 14% de los 436 con puntaje de Rockall de admisión 0 y el 25% de los 865 con puntaje AIMS65 de 0. La transfusión fue la intervención más usual en aquellos con puntaje de Glasgow-Blatchford ≤ 1 , con 1.4% de individuos tratados con endoscopia y 0.4% de mortalidad global. La proporción de pacientes con bajo riesgo definidos por un puntaje de Glasgow-Blatchford ≤ 1 varió entre 9% y 31%, según el lugar.

Para predecir la necesidad de tratamiento endoscópico, el de Glasgow-Blatchford (AUROC 0.75) resultó el mejor de los puntajes preendoscópicos en todos los centros [AIMS65 (0.62), Rockall de admisión (0.61; $p < 0.001$ para ambos)], con un puntaje umbral ≥ 7 , sensibilidad de 80.4%, especificidad de 57.4%,

valor predictivo positivo de 31.3% y valor negativo de 92.4%.

En cuanto a la mortalidad, el puntaje AIMS65 (AUROC 0.77) y el PNED (0.77) presentaron capacidades parecidas para predecir la mortalidad a los 30 días. El puntaje PNED resultó mejor que el Rockall de admisión (0.72; $p = 0.05$), el Rockall completo (0.72; $p = 0.05$) y el de Glasgow-Blatchford (0.64; $p < 0.001$) para predecir la mortalidad, mientras que el AIMS65 lo fue con respecto al de Glasgow-Blatchford ($p < 0.001$) y el Rockall de admisión ($p = 0.05$). Además, el puntaje AIMS65 tuvo un AUROC estadísticamente mucho mayor que el Rockall completo ($p = 0.06$). Respecto de la predicción de la mortalidad a los 30 días, los mejores umbrales fueron ≥ 4 puntos para el PNED, ≥ 2 para AIMS65, ≥ 4 para el Rockall de admisión, ≥ 5 para el Rockall completo y ≥ 5 para el de Glasgow-Blatchford.

Para predecir resangrado y tiempo de estadía el PNED, que incluye al primero, resultó el más apropiado (AUROC 0.85) frente al puntaje de Glasgow-Blatchford (0.66; $p < 0.001$), el Rockall completo (0.64; $p < 0.001$), el Rockall de admisión (0.62; $p < 0.001$) y el AIMS65 (0.60; $p < 0.001$). Se observó que el puntaje de Glasgow-Blatchford es mejor predictor del resangrado que el AIMS65 ($p = 0.04$).

Todos los marcadores de riesgo fueron malos predictores del tiempo de estadía por más de 3 días. Los AUROC fueron de 0.68 para el puntaje PNED, 0.65 para el Rockall completo, 0.64 para el Rockall de admisión, 0.63 para el de Glasgow-Blatchford y 0.61 para el AIMS65.

No se obtuvieron valores para los puntajes de Glasgow-Blatchford ($n = 80$), AIMS65 ($n = 511$), Rockall de admisión ($n = 43$), Rockall completo ($n = 1000$), PNED ($n = 178$), comorbilidad ($n = 1$), presión sistólica ($n = 41$), pulso ($n = 38$), concentración de hemoglobina ($n = 28$), hallazgos endoscópicos ($n = 2$), estado de bajo riesgo real ($n = 28$), unidades de sangre transfundidas totales ($n = 23$), rendimiento del tratamiento endoscópico ($n = 20$), rendimiento de la cirugía o radiología intervencionista ($n = 5$), resangrado ($n = 51$) y mortalidad ($n = 1$).

Se evaluó el centro con los menores datos faltantes acerca de los puntajes AIMS65 y Rockall completo y se observó que el de Glasgow-Blatchford podía predecir discriminativamente mejor la necesidad de intervención o muerte y la de tratamiento endoscópico que los otros marcadores de riesgo ($p < 0.001$).

Según el presente estudio multicéntrico internacional, el puntaje de Glasgow-Blatchford es preciso para evaluar el riesgo en todos los lugares, ya que tras una hemorragia gastrointestinal alta permite anticipar la necesidad de una intervención clínica o la muerte. Los puntajes AIMS65 y PNED son los más apropiados para predecir la mortalidad y el de Glasgow-Blatchford lo es para el tratamiento endoscópico; sin embargo, son imprecisos y poco útiles en la clínica.

El seguimiento de los 5 puntajes preendoscópicos y posendoscópicos más alentadores en materia clínica permitió determinar el riesgo en los enfermos con

hemorragia gastrointestinal alta. Los criterios de valoración compuestos suelen basarse en uno o dos componentes que, de no combinarse clínicamente, no proporcionarían información útil. Sin embargo, el criterio de valoración compuesto del presente estudio abarca resultados que suelen requerir hospitalización, por lo que sería clínicamente valioso; asimismo, fue utilizado en otras investigaciones del área. Si se considera que el individuo difícilmente requiera una transfusión o intervención hemostática o presenta bajo riesgo de muerte, muchos médicos lo quitarían del área de emergencia para seguirlo de manera ambulatoria. Los marcadores de riesgo que dependen de la endoscopia tienen la desventaja de que esta suele realizarse como mínimo un día después del ingreso, aunque es necesario evaluar el riesgo lo antes posible. El cálculo de potencia para la mortalidad se basó en los puntajes AIMS65 y Rockall completo. A partir de los datos de referencia, la cantidad de participantes con información completa sobre los puntajes AIMS65 y Rockall completo aportaron un 80% del poder de predicción de mortalidad. Se requirieron 500 individuos para el criterio principal de valoración de intervención o muerte, utilizando datos AUROC anteriores de 0.7 para el puntaje AIMS65 y de 0.8 para el de Glasgow-Blatchford (peor caso) y potencia de 90%. Por ello, es probable que, con este estudio prospectivo, el más importante en el tema hasta el momento, se haya alcanzado la potencia necesaria. El promedio de duración de la hospitalización en los individuos con hemorragia gastrointestinal alta en el Reino Unido es de 4 o 5 días, y el costo promedio, de £2458 (\$3087; €2909) por paciente. El uso de un puntaje exacto en las unidades de urgencia y agudos para la detección de los pacientes de muy bajo riesgo con hemorragia gastrointestinal alta que no necesitan internación es muy ventajoso. En el otro extremo, para casos de hemorragias graves, la detección temprana de los pacientes de alto riesgo con necesidad de endoscopia urgente o de cuidados mayores podría ser orientativa de la atención. Según un estudio observacional, en los individuos con un puntaje de Glasgow-Blatchford mayor de 12 la mortalidad disminuye si la endoscopia se realiza antes de las 13 horas del ingreso. Este estudio indica que un puntaje de Glasgow-Blatchford de 7 o más y un AIMS65 de 2 o más es la combinación más sensible y específica para predecir el tratamiento endoscópico o la mortalidad a los 30 días, respectivamente, aunque ambos tienen un valor predictivo positivo bajo y no son muy útiles en los pacientes de alto riesgo.

El puntaje de Glasgow-Blatchford predijo exactamente la necesidad de intervención clínica o muerte en casos de hemorragia gastrointestinal alta en todos los países evaluados. El umbral óptimo para la identificación de los pacientes de bajo riesgo que pueden tratarse de manera ambulatoria es un puntaje < 1. Un puntaje de Glasgow-Blatchford > 7 es el mejor para pronosticar la necesidad de tratamiento endoscópico, y un PNED > 4 y un AIMS65 > 2 lo son para predecir la mortalidad, aunque con escasa

precisión. Ninguno predice el resangrado o el tiempo de hospitalización. Estos datos podrían contribuir al tratamiento de los individuos de muy bajo riesgo con una hemorragia gastrointestinal alta, aunque son necesarias nuevas investigaciones utilizando estos u otros puntajes para determinar su papel en el abordaje de los pacientes de alto riesgo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/155216

13 - Influencia de los FODMAP en la Sintomatología Gastrointestinal

Spiller R

Journal of Gastroenterology and Hepatology 32(S1):36-39, Mar 2017

Un estudio reciente de 6 semanas en 63 pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) que completaron planillas sintomáticas diarias cada 30 minutos mostró que el 50% de los episodios de dolor se agravan en el transcurso de los 90 minutos posteriores a la ingesta. Los alimentos ejercen efectos centrales indirectos sobre las secreciones y la motilidad gastrointestinal y actúan directamente al estimular la motilidad y la sensibilidad del colon. Las reacciones alérgicas mediadas por inmunoglobulina E son raras. Estas modificaciones pueden ocasionar dolor abdominal cólico, distensión y alteraciones en los hábitos intestinales.

En este artículo se presta especial atención a los hidratos de carbono poco absorbibles, como los oligosacáridos, los disacáridos y los monosacáridos, y los polialcoholes fermentables, denominados FODMAP (*fermentable, oligo-, di- and mono-saccharides and polyhydric alcohols*), que ocasionan distensión del intestino delgado y el colon, estimulan la motilidad del colon inducida por la cafeína y modifican los efectos de las grasas sobre la motilidad y la sensibilidad visceral. Algunos alimentos también ejercen efectos específicos; por ejemplo, la capsaicina presente en los pimientos activa los receptores de potencial transitorio V-1 (*transient receptor potential cation channel*) y se asocia con sensibilización del recto y dolor abdominal.

Los FODMAP –oligosacáridos (fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, fructanos, rafinosa e inulina), disacáridos (lactosa y sacarosa) y monosacáridos (fructosa), y los polialcoholes (sorbitol, manitol y xilitol)– se absorben mal en el intestino delgado y fermentan con rapidez en el colon; las moléculas más cortas son osmóticamente activas.

El intestino delgado es altamente permeable; la fructosa, el manitol, el sorbitol y la lactulosa sintética ejercen efectos osmóticos, con mayor pasaje de agua y aceleración del tránsito intestinal. En los pacientes con intolerancia a la lactosa, esta produce efectos similares. Los polímeros menos activos ejercen pocos efectos sobre el intestino delgado y llegan al colon

sin modificarse; en ese nivel, la rápida fermentación bacteriana induce la producción de gas y la distensión del colon.

En los pacientes con deficiencia genética de lactasa, la ingesta de lactosa provoca diarrea, dolor abdominal de tipo cólico, flatulencias y distensión abdominal; los efectos se vinculan a la dosis. Los enfermos con síntomas más importantes tienen un tránsito orocecal más rápido, pero se desconoce si este fenómeno es causa o consecuencia del trastorno. Todas las manifestaciones clínicas remiten con la ingesta de dietas con bajo contenido de lactosa. Si bien solo se observa intolerancia a la lactosa en el 10% de los adultos del noroeste de Europa, la prevalencia en la población china es del 93%. Un estudio con 60 pacientes chinos con SII y diarrea confirmó que el 93% presentaban malabsorción de lactosa (prueba de hidrógeno en el aire exhalado y síntomas) en la prueba con 10, 20 y 40 g de lactosa. Aunque no se encontraron diferencias importantes entre los pacientes con SII y los controles en la gravedad del trastorno de absorción, los pacientes presentaron síntomas más pronunciados luego de la ingesta de 10 y 20 g, un fenómeno que sugiere algún grado de hipersensibilidad. En el análisis de variables múltiples, los síntomas de la intolerancia a la lactosa se correlacionaron con la ansiedad y con el recuento de células cebadas en el íleon. Estos hallazgos indican la participación de mecanismos psicológicos centrales y periféricos. Sin embargo, en los países en los que el consumo de lactosa no es elevado, la exclusión de esta de la dieta en los enfermos con intolerancia a la lactosa tiene muy pocos beneficios.

La ingesta de lactosa se asocia con la distensión del intestino delgado por la secreción de agua y con la distensión del colon por el gas que genera la fermentación de la lactosa no absorbida que llega al ciego. La resonancia magnética (RM) es un método ideal para medir de manera objetiva el volumen y el diámetro del intestino delgado y del colon. Los autores crearon una técnica para la cuantificación del contenido del intestino delgado, con secuencia ponderada en T2, similar a la que se utiliza para la colangiopancreatografía. En su estudio, 12 sujetos recibieron manitol en bolo; el volumen de infusión se correlacionó muy bien con la medición del contenido de agua en el intestino delgado.

Mediante la misma metodología se comparó el contenido de agua en el intestino delgado hasta 6 horas después de la ingesta de 40 g de glucosa, fructosa, glucosa más fructosa y fructanos (inulina con grado promedio de polimerización > 23). Se comprobaron diferencias sustanciales en cada caso en el contenido de agua en el intestino delgado. A los 75 minutos de la ingesta se observó poco contenido residual en el estómago y opacificación de la vesícula biliar; en el intestino delgado se encontró muy poca agua. En cambio, la ingesta de fructosa se asoció con incrementos importantes de la cantidad de agua en el intestino delgado. El consumo de fructosa y glucosa se acompañó de una rápida absorción a pesar de la presencia de fructosa. La inulina indujo muy pocas

modificaciones en comparación con la glucosa. La cuantificación de los resultados de los 16 participantes confirmó el incremento significativo del contenido de agua en el intestino delgado luego de la ingesta de fructosa respecto del consumo de las otras 3 soluciones.

En un trabajo posterior se analizaron 29 pacientes con SII y distensión abdominal sometidos a un estudio por imágenes luego de la ingesta de glucosa, como control, fructosa o fructanos (40 g en cada caso, en 3 ocasiones separadas). Los síntomas fueron mucho más pronunciados luego de la ingesta de fructanos en comparación con el consumo de glucosa y fructosa. El intervalo hasta la sintomatología máxima se retrasó luego de la ingesta de inulina y fue alrededor de 240 minutos, en comparación con 90 minutos luego de la ingesta de fructosa, la cual ejerce los efectos más importantes en el intestino delgado, a diferencia de la inulina que actúa fundamentalmente en el colon. Aunque las modificaciones observadas en los enfermos con SII y los controles fueron similares, en los pacientes con SII los mayores volúmenes de gas en el colon luego de la ingesta de fructanos se asociaron con síntomas más importantes, los cuales estuvieron ausentes o fueron mínimos en los controles. Los resultados no sugirieron mayor producción de gas en los enfermos con SII, de modo que en opinión del autor, la sintomatología más pronunciada se relacionaría con la hipersensibilidad visceral.

El hidrógeno en el aire exhalado es un método simple para conocer la producción colónica de gas; los estudios con RM confirmaron que en los pacientes con SII, la fructosa y los fructanos aumentaron las concentraciones de hidrógeno en el aire exhalado y también las de gas en el colon. La disminución de hidrógeno en el aire exhalado luego de la incorporación de una dieta baja en FODMAP, respecto de la dieta rica en FODMAP, indica que la primera también podría disminuir el contenido de gas en el colon, un fenómeno que debe confirmarse mediante RM.

La lactulosa es un FODMAP sintético que no se absorbe, pero que fermenta rápidamente. Los primeros estudios realizados en la década de 1980 mostraron que la ingesta de lactulosa, 20 g 2 veces por día durante 8 días, se asocia con adaptación. Después de los 8 días, el contenido de ácido láctico en el ciego aumentó y el pH disminuyó; además, la cantidad de la enzima que degrada la lactulosa, beta-galactosidasa, aumentó de 168 a 952 x 10³ UI por día.

Es probable que los FODMAP induzcan cambios en la microbiota, con predominio de gérmenes con capacidad de metabolizarlos; por el contrario, la dieta con contenido bajo de FODMAP induciría la depleción de esas bacterias. En los estudios futuros se deberán determinar los efectos de la dosis en cuanto a la reducción de los síntomas, como también la influencia de las modificaciones en la microbiota relacionadas con el consumo de probióticos, o aun del trasplante fecal, sobre la sintomatología inducida por los FODMAP.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2017) 28

con expertos

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

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

| TD N° | Título | Dirección |
|-------|---|---|
| 1 | Algoritmo de Tratamiento de la Constipación... | • Dr. L. W. C. Liu. University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá |
| 2 | Inhibidores de la Bomba de Protones... | • Dr. J. K. Aronson. Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, Reino Unido |
| 3 | La Dieta y la Enfermedad por Reflujo... | • Dr. J. E. Richter. Division of Digestive Diseases & Nutrition, University of South Florida, Tampa, Florida, EE.UU. |
| 4 | Esófago de Barrett con Displasia de Bajo Grado... | • Dr. P. Sharma. Veterans Affairs Medical Center, University of Kansas School of Medicine, Wichita, Kansas, EE.UU. |
| 5 | Seguimiento Ecográfico de la Constipación... | • Dr. H. Sanada. University of Tokyo, Tokio, Japón |
| 6 | Curación de la Mucosa en la Colitis Ulcerosa... | • Dr. P. Boal Carvalho. Hospital da Senhora da Oliveira-Guimarães, Rua dos Cutileiros, Creixomil, Guimarães, Portugal |
| 7 | La pH-Impedanciometría Faringea no Permite... | • Dr. F. Zerbib. Gastroenterology Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, Francia |
| 8 | Utilidad de la Pepsina en Saliva... | • Dr. J. E. Fortunato. Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Chicago, Illinois, EE.UU. |
| 9 | Trastornos del Sueño, Depresión, Ansiedad... | • Dr. M. M. Dehesh. Kerman University Medical Sciences, Kerman, Irán |
| 10 | Efecto de la Dieta Elemental en los Pacientes... | • Dr. M. J. Warners. Department of Gastroenterology, Academic Medical Centre, Ámsterdam, Países Bajos |
| 11 | Causas de Muerte en los Pacientes con Esófago... | • Dr. R. Erichsen. Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca |
| 12 | Puntaje de Glasgow-Blatchford... | • Dr. A. J. Stanley. Department of Gastroenterology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Reino Unido |
| 13 | Influencia de los FODMAP en la Sintomatología... | • Dr. R. Spiller. Nottingham Digestive Diseases Biomedical Research Unit, University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido |

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2017) 29-30

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

| TD N° | Enunciado | Seleccione sus opciones |
|-------|---|---|
| 1 | ¿Cuál de los siguientes fármacos pertenece al grupo de los agonistas de la guanilicilclasa C? | A) Docusato de sodio. B) Prucalopride. C) Bisacodilo. D) Ninguna es correcta. |
| 2 | ¿Cuáles son los posibles efectos adversos y complicaciones graves asociados con el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones? | A) La infección intestinal por <i>Clostridium difficile</i> . B) El cáncer gástrico. C) El cáncer de páncreas. D) Todos ellos. |
| 3 | ¿Cuáles son las medidas generales que mejoran los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico? | A) Las modificaciones saludables en la dieta. B) La actividad física aeróbica. C) La disminución del peso corporal. D) Todas las respuestas son correctas. |
| 4 | ¿Cuáles son las ventajas de la terapia de ablación con radiofrecuencia, respecto de la vigilancia endoscópica, en los pacientes con esófago de Barrett? | A) La ablación se asociaría con índices más bajos de progresión a adenocarcinoma. B) La ablación permite suprimir las endoscopias de vigilancia. C) La ablación es menos costosa. D) Todas ellas. |
| 5 | ¿Cuál de las siguientes técnicas suelen utilizarse para evaluar un cuadro de constipación crónica? | A) Radiografía abdominal. B) Enema de bario. C) Colonoscopia. D) Todas las opciones son correctas. |
| 6 | Las opciones terapéuticas actuales para la colitis ulcerosa (CU) incluyen: | A) Los aminosalicilatos como la sulfasalazina y la mesalamina en formulación oral y rectal. B) Corticosteroides sistémicos, como la prednisona y la hidrocortisona, y tópicos, como la budesónida. C) Tiopurinas. D) Todas las opciones son correctas. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|--|---|--------|
| 1 | Ninguna es correcta. | En el tratamiento de la constipación crónica, si no hay mejoría después de 8 semanas del tratamiento inicial con laxantes y fibra, se recomienda cambiar a un agonista de la guanililciclasa C (linaclotide) o a un procinético (prucalopride). | D |
| 2 | Todos ellos. | Todos estos aspectos, al igual que las posibles interacciones farmacológicas, merecen mayor investigación. | D |
| 3 | Todas las respuestas son correctas. | Los cambios en el estilo de vida, como las modificaciones saludables en la dieta, la actividad física aeróbica, la disminución del peso corporal y la interrupción del tabaquismo, mejoran los síntomas de la enfermedad por reflujo gastrointestinal. | D |
| 4 | La ablación se asociaría con índices más bajos de progresión a adenocarcinoma. | La terapia endoscópica parece ser un procedimiento seguro y eficaz, pero como la posibilidad de progresión y recurrencia no se elimina por completo la vigilancia con endoscopia debe continuar | A |
| 5 | Todas las opciones son correctas. | En la práctica clínica se han utilizado distintas técnicas, como la radiografía abdominal, el enema de bario, la colonoscopia, la defecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, para identificar las alteraciones fisiopatológicas que causan este trastorno. | D |
| 6 | Todas las opciones son correctas. | Las opciones terapéuticas actuales para la CU incluyen los aminosalicilatos, como la sulfasalazina y la mesalamina en formulación oral y rectal; los corticosteroides sistémicos, como prednisona e hidrocortisona, y los tópicos, como budesónida; las tiopurinas; el metotrexato; los inhibidores de la calcineurina; los fármacos antifactor de necrosis tumoral, como infliximab, adalimumab y golimumab, y el fármaco antiintegrina vedolizumab. | D |