

Serie Gastroenterología

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

Página	Página																																										
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3																																											
Artículos distinguidos																																											
A - Resección laparoscópica en pacientes con carcinoma rectal medio y bajo <i>Kwang-Kuk Park, SIIC</i> 4																																											
B - Disminución de la mortalidad asociada con el carcinoma colorrectal con programas de detección sistemática <i>Manuel Zorzi, SIIC</i> 6																																											
Informes seleccionados																																											
Reseñas seleccionadas																																											
1 - Revisión de la Eficacia Clínica de la Linaclotida para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable con Constipación <i>Johnston J, Shiff S, Quigley E</i> Current Medical Research and Opinion 29(2):149-160, Feb 2013..... 8	7 - La Linaclotida en el Tratamiento de la Constipación Crónica y el Síndrome de Intestino Irritable <i>Corsetti M, Tack J</i> United European Gastroenterology 1(1):7-20, 2013 19																																										
2 - Eficacia y Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones para Tratar Pacientes con Enfermedad por Reflujo No Erosivo. Un Metanálisis de Redes <i>Chen L, Chen Y, Li B</i> Scientific Reports 6(32126), 2016..... 10	Novedades seleccionadas																																										
3 - Revisión Sistemática de los Aspectos Epidemiológicos y del Tratamiento de la Enfermedad Celíaca Refractaria <i>Rowinski S, Christensen E</i> Danish Medical Journal 63(12), Dic 2016..... 11	8 - Importancia del Rastreo del Cáncer Colorrectal en la Población General <i>Kubisch C, Crispin A, Kolligs F y colaboradores</i> Clinical Gastroenterology and Hepatology 14(11):1612-1618, Nov 2016..... 22																																										
4 - Guanilato Ciclasa-C/cGMP: Una Nueva Vía Reguladora del Dolor Visceral <i>Hannig G, Tchernychev B, Silos-Santiago I y col.</i> Frontiers in Molecular Neuroscience , Abr 2014..... 13	9 - Pancreatitis Autoinmune <i>Karimi S, Bharill P</i> Case Reports in Gastroenterology 10(3):10-13, Oct 2016 24																																										
5 - Pancreatitis Crónica <i>Stram M, Liu S, Singhi A</i> Surgical Pathology Clinics 9(4):643-659, Dic 2016 14	10 - Ventajas del Dexlansoprazol para el Tratamiento de la Esofagitis Erosiva y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico <i>Mermelstein J, Mermelstein A, Chait M</i> Clinical and Experimental Gastroenterology 13(9):163-172, Jul 2016 25																																										
6 - Enfermedad Relacionada con la IgG4: Avances en el Diagnóstico y Tratamiento <i>Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone J</i> Best Practice & Research Clinical Rheumatology 30(2):261-278, Abr 2016..... 17	Contacto directo..... 29 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30																																										
Conexiones Temáticas <i>Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:</i>																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Especialidades</th> <th>Artículos, números</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Administración Hospitalaria.....</td> <td>8, 10</td> </tr> <tr> <td>Anatomía Patológica.....</td> <td>5, 6, 8, 9</td> </tr> <tr> <td>Anestesiología.....</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Atención Primaria.....</td> <td>2, 6, 8-10</td> </tr> <tr> <td>Bioquímica.....</td> <td>6, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>Cirugía.....</td> <td>A, 9</td> </tr> <tr> <td>Diagnóstico por Imágenes.....</td> <td>6, 9</td> </tr> <tr> <td>Diagnóstico por Laboratorio.....</td> <td>6, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>Educación Médica.....</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Endocrinología y Metabolismo.....</td> <td>A, 10</td> </tr> <tr> <td>Epidemiología.....</td> <td>B, 3, 6, 8-10</td> </tr> <tr> <td>Farmacología.....</td> <td>1-4, 6-10</td> </tr> <tr> <td>Geriatría.....</td> <td>1, 2, 6, 8-10</td> </tr> <tr> <td>Inmunología.....</td> <td>6, 10</td> </tr> <tr> <td>Medicina Familiar.....</td> <td>2, 4, 6-10</td> </tr> <tr> <td>Medicina Farmacéutica.....</td> <td>1, 2, 6, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>Medicina Interna.....</td> <td>2, 6-10</td> </tr> <tr> <td>Neurología.....</td> <td>1, 2, 5, 6, 8-10</td> </tr> <tr> <td>Oncología.....</td> <td>A, B, 3, 5, 8, 9</td> </tr> <tr> <td>Salud Pública.....</td> <td>B, 8</td> </tr> </tbody> </table>		Especialidades	Artículos, números	Administración Hospitalaria.....	8, 10	Anatomía Patológica.....	5, 6, 8, 9	Anestesiología.....	4	Atención Primaria.....	2, 6, 8-10	Bioquímica.....	6, 9, 10	Cirugía.....	A, 9	Diagnóstico por Imágenes.....	6, 9	Diagnóstico por Laboratorio.....	6, 9, 10	Educación Médica.....	8	Endocrinología y Metabolismo.....	A, 10	Epidemiología.....	B, 3, 6, 8-10	Farmacología.....	1-4, 6-10	Geriatría.....	1, 2, 6, 8-10	Inmunología.....	6, 10	Medicina Familiar.....	2, 4, 6-10	Medicina Farmacéutica.....	1, 2, 6, 9, 10	Medicina Interna.....	2, 6-10	Neurología.....	1, 2, 5, 6, 8-10	Oncología.....	A, B, 3, 5, 8, 9	Salud Pública.....	B, 8
Especialidades	Artículos, números																																										
Administración Hospitalaria.....	8, 10																																										
Anatomía Patológica.....	5, 6, 8, 9																																										
Anestesiología.....	4																																										
Atención Primaria.....	2, 6, 8-10																																										
Bioquímica.....	6, 9, 10																																										
Cirugía.....	A, 9																																										
Diagnóstico por Imágenes.....	6, 9																																										
Diagnóstico por Laboratorio.....	6, 9, 10																																										
Educación Médica.....	8																																										
Endocrinología y Metabolismo.....	A, 10																																										
Epidemiología.....	B, 3, 6, 8-10																																										
Farmacología.....	1-4, 6-10																																										
Geriatría.....	1, 2, 6, 8-10																																										
Inmunología.....	6, 10																																										
Medicina Familiar.....	2, 4, 6-10																																										
Medicina Farmacéutica.....	1, 2, 6, 9, 10																																										
Medicina Interna.....	2, 6-10																																										
Neurología.....	1, 2, 5, 6, 8-10																																										
Oncología.....	A, B, 3, 5, 8, 9																																										
Salud Pública.....	B, 8																																										





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. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri†, Rodolfo Sergio Pasqualini, 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.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

Luis Boerr, Néstor Chopita, Luis Colombato (h), Ernesto Coria, Rodolfo Corti, Jorge Daruich, Bernardo Fridert, 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 Infectious Diseases
Journal of Internal Medicine
Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques
Journal of Lipid Research
Journal of Minimal Access Surgery
Journal of Nutrition
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons
Mayo Clinic Proceedings
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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores.

SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

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

A - Resección laparoscópica en pacientes con carcinoma rectal medio y bajo

Laparoscopic resection in patients with middle and low rectal cancer

Kwang-Kuk Park,

Kosin University College of Medicine, Department of Surgery, Busan, Corea del Sur

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

A partir del primer informe sobre su empleo publicado en 1991, el abordaje laparoscópico ganó aceptación clínica generalizada para el tratamiento de los pacientes con carcinoma colorrectal. En comparación con la cirugía abierta convencional, este abordaje mínimamente invasivo permite disminuir el trauma quirúrgico y las complicaciones periquirúrgicas y acelerar la recuperación posquirúrgica sin modificar los índices de supervivencia. Si bien las resecciones colónicas laparoscópicas demostraron ser factibles y seguras, existe incertidumbre acerca de la aplicación de procedimientos laparoscópicos para el tratamiento de los pacientes con carcinoma rectal. El objetivo de este estudio es evaluar la factibilidad técnica, la seguridad y los resultados oncológicos de la resección laparoscópica en pacientes con carcinomas de recto medios y bajos.

Entre enero de 2004 y diciembre de 2011, se identificaron 152 pacientes con carcinomas rectales tratados mediante resección laparoscópica. Los procedimientos realizados incluyeron la resección anterior, la resección abdominoperineal y la cirugía de Hartmann. Luego de excluir a 55 pacientes con carcinoma rectal alto (más de 10 cm desde el margen rectal) y 5 pacientes con carcinomas primarios sincrónicos múltiples (por ejemplo, cáncer de tiroides, carcinoma gástrico, linfoma, carcinoma orofaríngeo), se investigaron en forma retrospectiva las historias clínicas correspondientes a 92 pacientes con carcinoma rectal medio o bajo. Todos los tumores fueron tratados mediante extirpación mesorrectal total (EMT). La decisión de preservar los esfínteres, efectuar una resección abdominoperineal o realizar la cirugía de Hartmann tuvo lugar

según la capacidad de obtener márgenes distales limpios y la evolución funcional.

De un total de 92 pacientes, 51 (55.4%) fueron hombres y 41 (44.6%) fueron mujeres. La media de edad fue 60.4 años. En cuanto a la ubicación del tumor, 63 pacientes (68.5%) tenían tumores ubicados a 5-10 cm del margen anal (carcinoma rectal medio) y 29 pacientes (31.5%) tenían tumores localizados a 5 cm del margen anal (carcinoma rectal bajo). Dieciséis pacientes (17.4%) con adenocarcinoma rectal localmente avanzado recibieron radioquimioterapia neoadyuvante. La resección anterior fue realizada en 76 casos (82.6%), la resección abdominoperineal en 10 casos (10.9%) y la cirugía de Hartmann en 2 casos (2.2%). La ileostomía protectora se realizó en 12 pacientes (13%). La conversión a la cirugía abierta tuvo lugar en 4 pacientes (4.3%).

El tiempo medio de cirugía fue 199.71 ± 70.72 minutos y la pérdida media de sangre fue de 166.89 ± 153.49 ml. La duración media de la internación posquirúrgica fue 11.8 ± 6.51 días y la cantidad media de días transcurridos hasta la tolerancia de líquidos claros fue 2.65 ± 1.58 . El índice general de complicaciones fue 9.8%, el cual incluyó 5 filtraciones anastomóticas (5.4%), un caso de constricción anal (1.1%), un caso de fístula anastomótica (1.1%) y dos casos de retención urinaria (2.2%). No se registró mortalidad posquirúrgica.

La cantidad media de ganglios linfáticos recuperados fue 12.25 ± 8.14 . La longitud media de los márgenes distales de resección fue 2.22 ± 1.75 cm. Los tumores en estadio I se observaron en 42 pacientes (41.3%), los tumores en estadio II en 20 pacientes (21.8%) y los tumores en estadio III en 30 pacientes (32.6%). Ningún paciente presentó enfermedad en estadio IV. El período medio de seguimiento fue de 28.4 meses (7 a 85 meses). Las recurrencias ocurrieron en un total de 8 pacientes (8.7%). La ubicación más frecuente de las recurrencias fue el pulmón (37.5%). No se observaron recurrencias en el sitio de puerto laparoscópico, en tanto que todas las recurrencias tuvieron lugar en pacientes con ganglios positivos.

La laparoscopia surgió como un abordaje quirúrgico valioso para los pacientes con enfermedades colónicas o

rectales. Brinda un índice bajo de complicaciones en la herida, hemorragias intraquirúrgicas y uso de analgésicos, acorta el período transcurrido hasta la reaparición del peristaltismo, se asocia con una recuperación más temprana, una disminución de la morbilidad, una internación más breve y una mejor calidad de vida posquirúrgica. No obstante, el abordaje quirúrgico laparoscópico del paciente con carcinoma rectal es un desafío técnico importante en comparación con la cirugía laparoscópica del colon ya que implica la EMT en una cavidad pelviana limitada. En este procedimiento se considera al recto y al mesorrecto como una estructura linfovascular y se requiere la extirpación dentro de una fascia propia intacta. Además, se demostró en forma concluyente que la EMT disminuye el índice de recurrencias locales y aumenta el índice de supervivencia. Según se informó, este abordaje resulta factible y seguro, al mismo tiempo que brinda las ventajas de la cirugía laparoscópica.

La cirugía laparoscópica en presencia de carcinoma rectal puede asociarse con índices de morbilidad y conversión relativamente elevados. En este estudio, el índice de morbilidad fue 9.8% en ausencia de mortalidad. Este

resultado es similar o inferior en comparación con los índices informados con anterioridad (21.9% a 27%). Además, el índice de filtración anastomótica del 6.5% fue inferior en comparación con el índice informado en otros estudios (9.8% a 27%). En el presente estudio, el periodo medio de internación fue 11.84 ± 6.51 días (4 a 12), y la duración media de la cirugía fue 199.71 ± 70.72 minutos (105 a 450), resultado comparable frente a la duración informada en estudios anteriores, que osciló entre 138 y 250 minutos. La cantidad media de sangre perdida de 166.89 ± 153.49 cc (10 a 800 cc) observada en el presente estudio es comparable frente a la cantidad informada en estudios anteriores. Los períodos medios de 2.1 ± 1.34 días requeridos para eliminar gases y de 2.65 ± 1.58 días para consumir líquidos fueron comparables frente a los valores informados en otros estudios.

En conclusión, la resección laparoscópica en pacientes con carcinoma rectal medio y bajo es factible y puede efectuarse en forma segura, con índices aceptables de morbilidad general y reoperación e índices bajos de complicaciones específicas, incluida la filtración anastomótica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

EMT, extirpación mesorrectal total.

Cómo citar este artículo

Park KK. Resección laparoscópica en pacientes con carcinoma rectal medio y bajo. Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14(5):4-5, Mar 2017.

How to cite this article

Park KK. Laparoscopic resection in patients with middle and low rectal cancer. Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14(5):4-5, Mar 2017.

Autoevaluación del artículo

En comparación con la cirugía abierta convencional, el abordaje laparoscópico permite disminuir el trauma quirúrgico y las complicaciones perquirúrgicas y acelerar la recuperación posquirúrgica sin modificar los índices de supervivencia.

Señale la opción correcta sobre el abordaje laparoscópico en pacientes con carcinoma rectal medio y bajo:

A, Está contraindicado; B, Es seguro; C, Se asocia con índices elevados de morbilidad; D, Se asocia con índices elevados de complicaciones.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/143863

B - Disminución de la mortalidad asociada con el carcinoma colorrectal con programas de detección sistemática

Screening programs with fecal immunochemical test reduce colorectal cancer mortality

Manuel Zorzi

Registro Tumori del Veneto, Padua, Italia

Ugo Fedeli, Servizio Epidemiologico Regionale, Regione Veneto, Padua, Italia

Mario Saugo, Servizio Epidemiologico Regionale, Regione Veneto, Padua, Italia

Angelo Paolo Dei Tos, Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Santa Maria di Ca' Foncello, Treviso, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Comparamos la mortalidad asociada con el carcinoma colorrectal en regiones en las cuales se aplicaba o no se aplicaba un programa de detección sistemática mediante una prueba de inmunohistoquímica fecal. Los índices de mortalidad previos al inicio del programa fueron similares en ambas regiones. Durante 10 años de detección sistemática, los índices de mortalidad disminuyeron un 22% en comparación con otras regiones, desde 45.7 hasta 36.2 x 100 000.

El carcinoma colorrectal (CCR) es una causa principal de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En diferentes estudios se demostró que la detección sistemática del CCR mediante las pruebas de detección de sangre oculta en materia fecal (SOMF) con guayacol disminuye la mortalidad. En los años siguientes, la prueba de inmunohistoquímica fecal (FIT; *fecal immunochemical test*) se asoció con un nivel mayor de precisión en comparación con la detección de SOMF con guayacol en pacientes con neoplasia avanzada y en muchos países se implementaron programas de detección sistemática con FIT. No obstante, no se cuenta con información disponible sobre las consecuencias de este cambio en términos de mortalidad.

El sistema de salud de la región de Veneto (noreste de Italia, 4 880 000 habitantes en 2012) se subdivide en 21 áreas, con delegaciones públicas locales que organizan y administran los servicios de salud, incluidos los programas de detección sistemática. Los programas de detección sistemática mediante FIT se activaron en diferentes regiones entre 2002 y 2009 e incluyeron la convocatoria a los individuos de 50 a 69 años para realizar una FIT y derivar a aquellos que obtuvieran un resultado positivo con el fin de efectuar una colonoscopia total.

En consecuencia, simplemente por azar, se llevó a cabo un experimento natural mediante los programas de detección sistemática activos únicamente en ciertas áreas de la región durante un período de 7 a 8 años. Con el fin de evaluar las consecuencias de la detección sistemática sobre la mortalidad, comparamos las áreas en las cuales se activó la detección sistemática en el período de 2002 a 2004 (áreas de detección sistemática temprana,

DSTe) y en el período de 2008 a 2009 (áreas de detección sistemática tardía, DSTa). Para cada una de las áreas computamos los índices de mortalidad asociados con el CCR correspondientes a los individuos de 50 a 74 años durante el período comprendido entre 2002 y 2011. Para evaluar si los cambios de la mortalidad reflejaron incidencias subyacentes diferentes, también analizamos la incidencia de CCR entre 1995 y 2007 (último año con información disponible) en los dos grupos de áreas incluidas en el *Veneto Cancer Registry*. Por último, evaluamos el efecto de los programas de detección sistemática sobre los índices de resección quirúrgica.

En primer lugar, observamos que la incidencia de CCR antes de la instauración de los programas de detección sistemática fue similar en los dos grupos de áreas, con aproximadamente 125 casos nuevos por año cada 100 000 habitantes. En consecuencia, las áreas de estudio fueron consideradas similares en cuanto al riesgo inicial de la enfermedad, con lo cual cualquier diferencia de mortalidad podría atribuirse a la aplicación de programas de detección sistemática.

Más allá de lo antedicho, mientras la incidencia de CCR en las DSTa aumentó durante el período de estudio (+1.4% por año), en las DSTe se observó un pico de incidencia durante los primeros 2 a 3 años de iniciada la detección sistemática y luego una disminución y un retorno rápido a los valores anteriores a la detección sistemática. Este resultado, que también observamos a nivel nacional, sugiere un efecto en dos pasos. La detección sistemática se asoció, en un principio, con un aumento de los casos nuevos de CCR derivado de la anticipación diagnóstica de los casos que, de otro modo, se hubieran diagnosticado en forma más tardía. La detección sistemática también permitió la detección y resección de una cantidad elevada de lesiones precancerosas (por ejemplo, adenomas avanzados) con una evolución de la prevención primaria que se traduciría en una reducción de la incidencia futura de la enfermedad. Lamentablemente, el período de seguimiento que aplicamos fue muy breve para conocer la duración de la disminución de la incidencia luego del pico inicial y la magnitud que podría haber alcanzado dicha disminución.

Durante los años anteriores a la detección sistemática, los índices de mortalidad fueron aproximadamente 45 x 100 000 tanto en las DSTe como en las DSTa. No obstante, mientras que en las DSTa los valores fueron estables durante todo el período de estudio, en las DSTe luego de la detección sistemática los índices de mortalidad disminuyeron, desde 45.7 cada 100 000 habitantes en 2002 hasta 36.2 cada 100 000 habitantes en 2011. Mediante la aplicación de un análisis estadístico apropiado, calcula-

mos una reducción anual del 2.8% de la mortalidad atribuible a la detección sistemática. En consecuencia, la disminución de la mortalidad asociada con el CCR estimada durante todo el período de estudio en las DStE en comparación con las DSTa alcanzó el 22% hasta el décimo año de aplicación de los programas de detección sistemática.

Este resultado es superior y tuvo lugar más tempranamente en comparación con lo observado en estudios históricos y en el único ensayo adicional en el cual se evaluó el efecto de la detección sistemática sobre la mortalidad, más allá del contexto de investigación. Dicho estudio fue realizado en la región de Toscana (Italia central) y permitió informar una disminución acumulada de la mortalidad del 13% durante los 21 años posteriores al inicio de la detección sistemática. No obstante, el resultado no es inesperado. Nuestros programas incluyeron el uso de la FIT, la cual se asoció con un nivel mayor de sensibilidad para la detección de lesiones cancerosas y precancerosas en comparación con la prueba de SOMF con guayacol y con un nivel mayor de cumplimiento con la detección sistemática. Esto último se debe a la ausencia de requerimiento de restricciones dietarias y a la realización en una única evacuación en lugar de en tres. De hecho, el cumplimiento de la FIT en las DStE fue elevado (69.1% en total durante el período completo de estudio) y la proporción de la población estudiada que fue convocada durante el período de interés fue 81.4%.

La detección sistemática disminuye la mortalidad al menos mediante dos mecanismos: la disminución de la incidencia, que se espera que tenga consecuencias sobre la mortalidad en un plazo medio a prolongado, y la mejora del pronóstico de los casos identificados mediante la detección sistemática. La información obtenida en un estudio nacional realizado en Italia sobre la aplicación de programas de detección sistemática de enfermedades colorectales mostró una distribución mejor por estadio de

los casos detectados en forma sistemática, en comparación con los casos diagnosticados por fuera del programa de detección sistemática. También se observaron otras características pronósticas más favorables como la clasificación y la cantidad de ganglios linfáticos positivos. Esta sería la razón de la disminución temprana de los índices de mortalidad observada en las DStE.

Por último, los índices de resección quirúrgica, que fueron similares en las DStE y DSTa antes del inicio de la detección sistemática, tuvieron un pico cuando comenzaron los programas de detección sistemática y luego disminuyeron hasta valores inferiores a los observados antes de la detección sistemática. Nosotros demostramos que las consecuencias de la detección sistemática sobre las resecciones quirúrgicas fueron más pronunciadas en presencia de CCR distales, ya que inicialmente aumentaron un 25% y luego disminuyeron un 10% anual en comparación con lo observado en presencia de CCR proximal (4% de incremento inicial sin disminución posterior). En consecuencia, el porcentaje representado por la cirugía del CCR proximal aumentó desde el 28% en 2001 hasta el 41% en 2012. Por lo tanto, la detección sistemática afectaría la cirugía del CCR al disminuir los índices de intervención y aumentar la proporción de cirugías en presencia de carcinomas proximales.

En conclusión, en las regiones donde se implementaron programas de detección sistemática efectuados mediante FIT registramos cambios significativos en términos de mortalidad, incidencia y hospitalizaciones asociadas con el CCR. Las consecuencias de la detección sistemática tuvieron lugar en forma mucho más temprana en comparación con lo hallado en estudios observacionales o efectuados mediante la aplicación de pruebas de SOMF. Dichos hallazgos son especialmente relevantes con el fin de aumentar la fundamentación de la eficacia de la FIT como prueba de detección sistemática.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CCR, carcinoma colorrectal; SOMF, sangre oculta en material fecal; FIT, prueba de inmunohistoquímica fecal; DStE, áreas de detección sistemática temprana; DSTa, áreas de detección sistemática tardía.

Cómo citar este artículo

Zorzi M, Fedeli U, Saugo M, Dei Tos A. Disminución de la mortalidad asociada con el carcinoma colorrectal con programas de detección sistemática. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(5):6-7, Mar 2017.

How to cite this article

Zorzi M, Fedeli U, Saugo M, Dei Tos A. Screening programs with fecal immunochemical test reduce colorectal cancer mortality. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(5):6-7, Mar 2017.

Autoevaluación del artículo

El carcinoma colorrectal (CCR) es una causa principal de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

¿Qué efecto tienen los programas de detección sistemática del CCR efectuada mediante pruebas de inmunohistoquímica fecal (FIT)?

A, Disminuyen la mortalidad; B, Disminuyen la incidencia de CCR; C, Disminuyen la necesidad de internación; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/148432

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

1 - Revisión de la Eficacia Clínica de la Linaclotida para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable con Constipación

Johnston J, Shiff S, Quigley E

Cork University Hospital, Cork, Irlanda

[A Review of the Clinical Efficacy of Linaclotide in Irritable Bowel Syndrome with Constipation]

Current Medical Research and Opinion 29(2):149-160, Feb 2013

La presencia de dolor o malestar abdominal es el principal criterio de Roma III para definir el síndrome de intestino irritable. La linaclotida es un fármaco nuevo para el enfoque de este cuadro y se asocia con mayor secreción de líquidos, tránsito acelerado y reducción de la hipersensibilidad visceral, con mejoría de los síntomas abdominales (especialmente el dolor), además de la constipación.

El síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los cuadros gastrointestinales funcionales más frecuentes a nivel mundial; mediante los criterios de Roma II se puede clasificar en subtipos según la consistencia de las deposiciones (con los criterios de Bristol): SII con constipación, SII con diarrea, SII mixto y SII inespecífico (sin anomalías considerables en la consistencia de las deposiciones). Existen pruebas de que el SII es una alteración prevalente (6.2% a 12% en países de Europa Occidental y 3% a 20.4% en América del Norte) y persistente; en un registro se observó que hasta el 67% de los individuos adultos sintomáticos al inicio siguen presentando los síntomas diez años después. En los pacientes con SII hay reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, en forma proporcional a la gravedad de los síntomas.

El patrón típico de esta enfermedad son los síntomas crónicos y recidivantes, y parte de los criterios de diagnóstico incluyen la presencia de síntomas durante por lo menos seis meses con no menos de tres días al mes de síntomas en los últimos tres meses. El objetivo de la presente revisión fue resumir la definición de SII con constipación, las terapias disponibles y los estudios que evalúan la eficacia de la linaclotida para el enfoque de este cuadro.

La linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa tipo C que fue aprobada recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para tratar adultos con SII con constipación (dosis de 290 µg) y constipación crónica idiopática (dosis de 145 µg). Fue aprobada también por la Agencia Europea de Medicamentos para tratar el SII con constipación moderado a grave en adultos, con dosis de 290 µg.

En bases de datos informatizadas se realizó una revisión integral, mediante búsqueda bibliográfica, de definiciones de SII con constipación, criterios diagnósticos y opciones terapéuticas disponibles para tratar los síntomas. También se buscó información en congresos de sociedades importantes de gastroenterología.

Diagnóstico de SII con constipación

El SII con constipación se asocia con síntomas crónicos y recidivantes, pero su etiología precisa es desconocida. Además de constipación, los pacientes tienen otros síntomas abdominales, puesto que el SII se caracteriza por dolor o malestar abdominal, en ocasiones con hinchazón, y por lo menos dos de los siguientes criterios: mejoría de los síntomas con la defecación y aparición de los síntomas relacionada con cambios en la frecuencia o la forma de las deposiciones, o ambas. Es posible que el dolor o el malestar se deban a hipersensibilidad visceral, y si bien en otros cuadros puede haber también dolor, como en la constipación funcional, no se cumplen los criterios de SII con constipación.

Se considera que hay respuesta al tratamiento en los pacientes con este cuadro cuando se cumplen dos criterios en la misma semana durante por lo menos el 50% de las semanas en tratamiento: mejoría de por lo menos 30% con respecto al inicio en cuanto al promedio semanal de los puntajes diarios del peor dolor abdominal de las últimas 24 horas, y mejoría de por lo menos una deposición espontánea completa por semana, en comparación con el inicio del tratamiento. Se definen las deposiciones espontáneas como aquellas que aparecen sin necesidad de utilizar laxantes, enemas o supositorios en las 24 horas previas, y son completas cuando se asocian con sensación de evacuación completa. La FDA considera que el principal objetivo del tratamiento debe ser eliminar el dolor abdominal, mientras que en la agencia europea se incluye, además, el malestar abdominal.

Tratamiento de la constipación y el dolor

Históricamente, siempre se han utilizado laxantes para tratar los síntomas de constipación crónica asociados con el SII con constipación, pero la información disponible es insuficiente para que el Colegio Estadounidense de Gastroenterología haga una recomendación definitiva sobre la eficacia de este tipo de compuestos (si bien existen pruebas de que el *psyllium* podría ser moderadamente eficaz). En el Reino Unido se sugiere utilizar laxantes para tratar la constipación asociada con el SII, pero se desaconseja utilizar lactulosa, puesto que podría exacerbar los síntomas de SII. En Alemania se

recomienda usar fibra, como agente soluble en agua que se gelifica, y laxantes osmóticos y estimulantes. En España, las guías de tratamiento establecen que es adecuado tratar los síntomas de constipación por SII con fibra soluble, pero no consideran que mejore los síntomas generales, y la fibra no soluble no es recomendable en estos casos. En Suecia se sugiere utilizar fibra, agentes que forman volumen, probióticos y laxantes. Existen pruebas de que el polietilenglicol podría ser eficaz para mejorar la frecuencia de las deposiciones, pero no para tratar el dolor abdominal.

En cuanto al tratamiento del dolor, el aceite de hierbabuena es más eficaz que el placebo para aliviar este síntoma en sujetos con SII, al igual que fármacos antiespasmódicos como la hioscina, el cimetropio y el pinaverio. En un período de 15 semanas de tratamiento y 10 semanas de seguimiento posterior, el uso de otilonio fue bien tolerado y eficaz para mejorar la frecuencia de dolor abdominal en pacientes con SII, al igual que la alverina en combinación con la simeticona. Pese a que no existen pruebas suficientes sobre la tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo de los antiespasmódicos, la mayoría de las guías recomiendan su uso, algunas en combinación con medidas dietarias y modificación del estilo de vida, como primera línea de tratamiento del SII. Se sugiere que los pacientes con constipación eviten consumir antiespasmódicos con propiedades anticolinérgicas, que podrían empeorar el cuadro. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son más eficaces que el placebo para mejorar los síntomas de SII y parecen reducir el dolor abdominal, pero algunos de los primeros tienen propiedades anticolinérgicas. Este tipo de fármacos están recomendados como segunda línea de tratamiento del SII, y se deben tener en cuenta los efectos adversos potenciales asociados con su uso. Los ISRS podrían estar indicados especialmente en sujetos con SII con constipación dolorosa y que tienen comorbilidades psiquiátricas. Es posible que estos fármacos impacten en los desencadenantes psicológicos del SII, pero el mecanismo de acción exacto en esta afección no es claro aún. Es posible que la paroxetina se asocie con mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud en individuos con SII, pero no existen pruebas de que la fluoxetina sea útil. Otros compuestos antinociceptivos que podrían ser eficaces son el gabapentín, la pregabalina, la duloxetina y la venlafaxina.

Linaclotida

La linaclotida se une a la guanilato ciclasa C en la superficie luminal de las células del epitelio gastrointestinal, y estimula la producción intracelular de guanosín monofosfato cíclico, lo que se asoció con mayor secreción de líquidos y tránsito gastrointestinal acelerado. Además, este fármaco reduce la hipersensibilidad visceral en modelos con roedores de dolor visceral proinflamatorio e inducido por estrés, posiblemente por modulación de la actividad de los nervios aferentes (con atenuación de la actividad de los nociceptores).

En ensayos clínicos en fases II y III controlados con

placebo se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la linaclotida en sujetos con SII y constipación; el uso del fármaco durante cinco días, en dosis de 100 o 1000 µg, se asoció con aceleración del tránsito colónico en comparación con placebo ($p = 0.015$), y en dosis de 72, 145, 290 o 579 µg se relacionó con mejoría en el dolor abdominal en comparación con placebo ($p \leq 0.05$). También se observó mejoría en el malestar abdominal, la hinchazón y la función intestinal cuando se administró el fármaco. En dos estudios en fase III se incluyeron más de 800 pacientes; en uno de ellos se detectó que había respuesta en el 33.6% y el 21.0% de quienes recibieron 290 µg de linaclotida y placebo, respectivamente, con un número necesario a tratar (NNT) de 8.0 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 5.4 a 15.5; $p < 0.0001$), mientras que en la otra investigación estos porcentajes fueron 33.7% y 13.9%, respectivamente, con un NNT de 5.1 (IC 95%: 3.9 a 7.1; $p < 0.0001$). En el segundo ensayo, se observó respuesta a partir de las 13 semanas en un 32.4% y un 13.2% de los pacientes que recibieron el fármaco y placebo, respectivamente (NNT de 5.2, IC 95%: 4.0 a 7.3; $p < 0.0001$), y tras 26 semanas había 47% y 25% de reducción del peor dolor abdominal en los dos grupos, respectivamente. En todas las semanas se detectó mayor reducción porcentual en el peor dolor abdominal en quienes fueron tratados con linaclotida, en comparación con placebo ($p < 0.001$). En otra investigación se halló que había mejoría considerable o completa en los síntomas en el 48.2% y el 24.8% de los individuos que recibieron linaclotida y placebo, en ese orden.

Este fármaco parece aliviar el dolor abdominal y otros síntomas; los pacientes con dolor grave experimentan hasta en 32.1% de mejoría durante el tratamiento, en comparación con el 18.7% en quienes reciben placebo ($p < 0.0001$). La mejoría en el dolor abdominal parece estar influida (hasta en un 10%) por el número y el momento de las deposiciones espontáneas y completas más recientes, pero incluso cuando se controla esta variable en el análisis, quienes reciben el fármaco sienten más alivio, en comparación con el placebo. La linaclotida en general es bien tolerada, y el efecto adverso más frecuentemente informado asociado con su uso fue diarrea (20% contra 3% en quienes reciben placebo), en general, desde las primeras dos semanas de tratamiento; en un estudio ésta fue la causa de que el 5% de los pacientes abandonaran el tratamiento. Otros efectos adversos informados en el 2% a 7% de los pacientes fueron dolor abdominal, flatulencia, cefaleas, gastroenteritis viral y distensión abdominal.

Conclusiones

La presencia de dolor o malestar abdominal es el principal criterio de Roma III para definir SII, y se enfatiza la relación entre éste y las deposiciones, como síntoma que distingue el SII con constipación de otros tipos de constipación. Las estrategias para tratar esta enfermedad no suelen considerar el dolor abdominal, por lo que muchos pacientes no están conformes con

que se trate únicamente la constipación. La linaclotida es un fármaco nuevo para el enfoque de este cuadro, que se asoció con mayor secreción de líquidos, tránsito acelerado y reducción de la hipersensibilidad visceral, con mejoría de los síntomas abdominales (especialmente del dolor), además de la constipación.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146956

2 - Eficacia y Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones para Tratar Pacientes con Enfermedad por Reflujo No Erosivo. Un Metanálisis de Redes

Chen L, Chen Y, Li B

Tianjin Medical University, Tianjin; Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, China

[The Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in Treating Patients with Non-Erosive Reflux Disease: A Network Meta-Analysis]

Scientific Reports 6(32126), 2016

Todas las intervenciones con inhibidores de la bomba de protones alivian los síntomas del reflujo gastroesofágico no erosivo en comparación con los grupos control, excepto por el uso de 5 mg de rabeprazol, y las tasas de efectos adversos son similares. La tasa de alivio de los síntomas es mayor en quienes reciben 20 mg de omeprazol en comparación con dosis menores o 5 mg de rabeprazol, y 30 mg de dexlansoprazol son superiores a esta última intervención.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es un cuadro benigno frecuente del tracto gastrointestinal que afecta del 10% al 20% de los individuos que viven en los países occidentales y que se asocia con diversos síntomas esofágicos, gastrointestinales e, incluso, extraesofágicos, con repercusión en la calidad de vida. Este trastorno se clasifica en esofagitis erosiva y enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), según los signos endoscópicos; el segundo es la forma predominante, presente en hasta el 70% de los enfermos. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos seguros y eficaces para tratar el reflujo gastroesofágico; alivian los síntomas al reducir la secreción ácida gástrica mediante su acción sobre la bomba de protones presente en las células parietales. El objetivo de este metanálisis de redes fue comparar y clasificar la eficacia y seguridad de los distintos IBP disponibles para tratar a los pacientes con ERNE.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos informatizadas y se revisaron las referencias de las investigaciones identificadas. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaron pacientes con ERNE (síntomas de reflujo gastroesofágico sin anomalías esofágicas en la endoscopia) que recibieron placebo, dexlansoprazol, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol o pantoprazol, en cualquier dosis. Se registraron las características del estudio y de los pacientes, los resultados y los criterios de inclusión y exclusión; se analizó el riesgo de sesgo, y se llevó a

cabo un metanálisis de redes con un modelo aleatorio, además de análisis de subgrupos y metarregresión, si era necesario.

Resultados

De 2101 artículos identificados al principio se revisaron 1490 y 140 se consideraron potencialmente importantes. Tras la exclusión de 125 estudios por errores en la inclusión de pacientes, en las intervenciones o en las comparaciones, se incluyeron 15 estudios en el metanálisis, la mayoría estadounidenses o europeos. La duración del seguimiento fue de entre 1 y 6 meses, se incluyeron 6299 individuos (394 por estudio, en promedio) y el porcentaje de varones fue del 28.9% al 55.8%. La tasa de positividad en los estudios para *Helicobacter pylori* fue de entre el 13.4% y el 52.7%. Sólo en el 37.5% de las investigaciones se describió adecuadamente el método de aleatorización de los pacientes, y se observó que en 6 estudios el riesgo de sesgo de los participantes era bajo; en general, el riesgo de sesgo en cuanto a los resultados incompletos lo fue. El 75% de los estudios recibió patrocinio comercial, por lo que se consideró que el riesgo de sesgo era alto.

Un total de 315 individuos recibieron 30 mg de dexlansoprazol; 315, 60 mg de este fármaco; 555, 10 mg de omeprazol; 555, el doble de dosis; 276, 15 mg de lansoprazol; 277, 30 mg de este compuesto; 782, 20 mg de esomeprazol; 523, 40 mg de este fármaco; 93, 5 mg de rabeprazol; 445, el doble de dosis de este IBP; 197, 20 mg de dicho fármaco, y 1929, placebo. Todas las intervenciones, excepto por 5 mg de rabeprazol, se asociaron con mayor tasa de alivio de los síntomas en comparación con el placebo. La tasa de alivio de los síntomas cuando se usaron 20 mg de omeprazol fue significativamente mayor en comparación con 5 mg de rabeprazol (*odds ratio* [OR] 2.51, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.16 a 5.42, $p = 0.019$) o 10 mg de omeprazol (OR 1.89, IC 95%: 1.34 a 2.67, $p = 0.0005$). El consumo de 30 mg de dexlansoprazol se asoció con significativamente mayor alivio de los síntomas en comparación con 5 mg de rabeprazol (OR 2.64, IC 95%: 1.08 a 6.43, $p = 0.03$). No se observó diferencia significativa entre las intervenciones en cuanto a la tasa de efectos adversos, y no se halló incongruencia en los resultados sobre eficacia o seguridad, pero no se realizó análisis de sensibilidad debido al alto riesgo de sesgo identificado. Los resultados no fueron diferentes tras una metarregresión que consideró la media de edad, el porcentaje de individuos varones y la duración del seguimiento. En la clasificación de las intervenciones se halló que la terapia con 30 mg de dexlansoprazol era la más eficaz de todas las evaluadas en cuanto al alivio de los síntomas, mientras que el placebo era la menos eficaz, y la incidencia de efectos adversos fue menor cuando se usaron 20 mg de omeprazol y mayor cuando se trató a los pacientes con 30 mg de lansoprazol. En el análisis combinado se sugirió que el uso de 20 mg de omeprazol podría ser la mejor intervención para los pacientes con ERNE.

Discusión y conclusiones

Todas las intervenciones, excepto por el uso de 5 mg de rabeprazol, se asociaron con un alivio significativo de los síntomas en comparación con los grupos control. El uso de 20 mg de omeprazol fue superior a la mitad de la dosis y a la terapia con 5 mg de rabeprazol, mientras que 30 mg de dexlansoprazol fueron superiores a 5 mg de rabeprazol. En cuanto a la tasa de efectos adversos, no se hallaron diferencias significativas entre las intervenciones, por lo que se sugirió que 20 mg de omeprazol serían la mejor alternativa para tratar a los pacientes con ERNE. Estos resultados fueron similares a los de los análisis previos sobre este tema, excepto por el hallazgo de la baja eficacia de 5 mg de rabeprazol, que sería atribuible a la baja dosis administrada (la recomendada es de 10 o 20 mg).

Los autores concluyen que todas las intervenciones evaluadas se asociaron con mayor tasa de alivio de los síntomas en comparación con los grupos control, excepto por el uso de 5 mg de rabeprazol. La tasa de alivio de los síntomas fue mayor en quienes recibieron 20 mg de omeprazol en comparación con dosis menores o 5 mg de rabeprazol, y 30 mg de dexlansoprazol fueron superiores a esta última intervención. Las tasas de efectos adversos fueron similares entre los grupos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154388

3 - Revisión Sistemática de los Aspectos Epidemiológicos y del Tratamiento de la Enfermedad Celíaca Refractaria

Rowinski S, Christensen E

Abdominal Centre K, Gastromedical Section, Bispebjerg Hospital, Dinamarca

[Epidemiologic and Therapeutic Aspects of Refractory Coeliac Disease - A Systematic Review]

Danish Medical Journal 63(12), Dic 2016

La enfermedad celíaca refractaria es una enfermedad rara que se presenta en un subgrupo de pacientes con enfermedad celíaca y que debe sospecharse ante la falta de respuesta a una dieta libre de gluten estricta. Hay escasez de estudios controlados que analicen la efectividad de los tratamientos propuestos para esta enfermedad.

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía malabsortiva crónica, autoinmunitaria, inducida por el gluten de la dieta en personas con predisposición genética. La enfermedad tiene una prevalencia estimada entre el 0.5% y el 1% de la población general en todo el mundo. El espectro de las manifestaciones clínicas de la EC es amplio, desde formas asintomáticas a formas sintomáticas graves. La EC clásica se presenta como malabsorción intestinal, carencia de micronutrientes y restricción del crecimiento. El tratamiento de la EC se basa en una dieta libre de gluten (DLG) permanente, que produce mejoría en los síntomas nutricionales y en la calidad de vida.

La falta de respuesta a la DLG se debe habitualmente a la mala observancia de la dieta por parte del paciente. Un pequeño grupo de ellos, sin embargo, puede presentar una forma de la enfermedad conocida como enfermedad celíaca refractaria (ECR), que se define como la presencia por más de 12 meses de síntomas malabsortivos recurrentes o persistentes y por signos de atrofia vellositaria a pesar de una DLG estricta, o por síntomas persistentes graves, independientemente de la duración de la DLG. La prevalencia de la ECR entre los pacientes con EC está entre el 0.31% y el 0.38%. Existen 2 tipos de ECR: la ECR tipo I (ECR-I) tiene aumento de linfocitos intraepiteliales, fenotipo normal y marcadores de superficie CD3 y CD8. Los síntomas de la ECR-I son similares a los de la EC activa y la única diferencia es la resistencia a la DLG. La ECR tipo II (ECR-II), en cambio, es una enteropatía grave, con duodenoyeyunitis ulcerativa, hipoproteïnemia y expansión clonal de linfocitos intraepiteliales anormales, que se caracterizan por falta de expresión de los marcadores de superficie CD3/CD8, por falta de expresión del receptor de células T y por conservación de la expresión de CD3 intracelular.

Los síntomas más frecuentes de la ECR son la diarrea persistente, el dolor abdominal y la pérdida involuntaria de peso. Otras manifestaciones comunes incluyen hipovitaminosis, anemia, fatiga, malestar, episodios tromboembólicos y coexistencia con fenómenos autoinmunes. El pronóstico general de la ECR es malo; el pronóstico de la ECR-I es mejor que el de la ECR-II, aunque la ECR-I tiene mayor mortalidad y una mayor tasa de complicaciones que la EC clásica. La tasa de supervivencia a los 5 años es de 90% al 93% para los pacientes con ECR-I y del 44% al 58% para aquellos con ECR-II. Una de las principales razones de la menor supervivencia es la alta incidencia de progresión de la ECR-II a linfoma de células T asociado con enteropatía (LCTAE). Se han propuesto diferentes tratamientos para la ECR, pero no se han alcanzado conclusiones definitivas sobre la eficacia de los tratamientos debido a lo inhabitual de la enfermedad, a su mal pronóstico y a la ausencia de estudios controlados y aleatorizados.

El objetivo de este estudio fue hacer una revisión sistemática de los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la ECR.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía en 18 bases de datos, que abarcó hasta 2015. Se incluyeron estudios en inglés de pacientes con diagnóstico comprobado de ECR, que aportaran datos sobre criterios diagnósticos, diagnósticos diferenciales, tratamientos, incidencia y prevalencia. Se excluyeron los informes de casos aislados, las series de casos, los estudios con pacientes sin observancia de la DLG y los estudios que incluían pacientes con LCTAE, con esprúe colágeno y con esprúe tropical. De los estudios incorporados en la revisión se extrajeron los datos referentes al diagnóstico, a la epidemiología, a los tratamientos y a la morbimortalidad de la ECR.

Resultados

La búsqueda identificó inicialmente 122 artículos. Luego del proceso de selección y de exclusión quedaron 13 estudios, cuyos textos completos estuvieron disponibles para el análisis. No hubo ningún ensayo clínico aleatorizado. De los 13 estudios incluidos, 3 (n = 85) se enfocaban en la epidemiología y 10 (n = 160) en el tratamiento. Todos los pacientes eran adultos.

La prevalencia y la incidencia exactas de la ECR son aún desconocidas. La bibliografía es escasa y se limita a unos pocos estudios de centros de derivación, lo que genera un sesgo de selección que no representa la prevalencia real de la enfermedad en la población general. En esta revisión, los autores hallaron en los centros de derivación una incidencia de entre el 1.5%/10 años y el 4%/10 años. La prevalencia de la ECR informada entre los pacientes con EC osciló entre el 0.31% y el 0.38%. Un estudio comunicó una prevalencia estimativa de la ECR del 0.002% en la población general.

Los estudios referidos a tratamientos definieron la respuesta clínica como subjetiva (alivio de los síntomas, calidad de vida) y como objetiva (parámetros bioquímicos, peso e índice de masa corporal). Los estudios informaron la eficacia del tratamiento para la ECR, para la ECR-I o para la ECR-II. La eficacia para los distintos tratamientos fue la siguiente:

Interleuquina-10: El tratamiento con esta citoquina antiinflamatoria produjo un efecto beneficioso en el 30% de los pacientes con ECR (tipo no especificado).

Azatioprina: tuvo un efecto favorable en el 71% de los individuos con ECR (tipo no especificado).

Budesónida: tuvo un efecto beneficioso en el 76% de los pacientes estudiados. No se hizo un análisis específico del efecto sobre cada tipo de ECR, por lo que esta cifra se refiere al efecto global sobre ambos tipos de ECR.

Azatioprina más prednisolona: un estudio informó efectividad cercana al 100% en pacientes con ECR-I. Esta opción terapéutica ha sido el tratamiento electivo para la ECR-I, aunque los efectos indeseables de la azatioprina han llevado a la búsqueda de otras alternativas. Otro ensayo obtuvo una tasa de respuesta del 63%. Existen dudas si este esquema terapéutico puede deteriorar a los pacientes con ECR-II.

Mesalamina más tioguanina: dos estudios comunicaron remisión clínica en el 60% y tasas de respuesta del 83% en pacientes con ECR-I. No se documentaron los efectos adversos.

Cladribina: se informó que el antimetabolito cladribina podía inducir una respuesta favorable en el 81% de los pacientes con ECR-II. La incidencia de LCTAE parece disminuir con este fármaco, aunque no todos los pacientes responden a él.

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas: algunos estudios comunicaron

que la quimioterapia en altas dosis seguida por el autotrasplante era un tratamiento eficaz para la ECR-II, con respuesta clínica en el 85% de los pacientes. El tratamiento parece inducir remisión histológica del LCTAE, con supervivencia del 66% a los 4 años para los trasplantes exitosos.

Discusión y conclusiones

La ECR es una enfermedad malabsortiva con signos de atrofia vellositaria, a pesar de una DLG estricta por 12 meses. Se considera una variante rara de la EC clásica, aunque su incidencia real se desconoce. La ECR se presenta en 2 subtipos: ECR-I, con linfocitos intraepiteliales normales y ECR-II, con linfocitos intraepiteliales aberrantes.

Los autores hacen notar que la prevalencia de la ECR depende en gran parte de los métodos de registro y de los métodos diagnósticos utilizados. Reconocen que es probable alguna inexactitud de los datos analizados, especialmente en los estudios más antiguos. Los métodos diagnósticos actuales incluyen la citometría de flujo, la inmunohistoquímica y el análisis molecular. Los resultados de los tratamientos informados en esta revisión, por otra parte, se basan principalmente en datos provenientes de estudios retrospectivos no controlados. No existen estudios clínicos aleatorizados. Las diferentes alternativas terapéuticas pueden clasificarse en 4 grupos: corticoides, inmunosupresores, quimioterapia y trasplante de médula ósea. Los corticoides han sido usados desde hace mucho tiempo para el tratamiento de los síntomas en la ECR-I y en la ECR-II. Causan efectos colaterales y corticodependencia, dado que el paciente no puede abandonar el tratamiento sin sufrir recaídas de la enfermedad. La azatioprina, en combinación con la prednisolona, produjo la mayor tasa de respuestas, cercana al 100%. La quimioterapia con cladribina se asocia con una tasa de respuesta del 81%; ante la falta de efecto clínico de estos fármacos, se utiliza el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Se sostiene que el trasplante induce la recomposición del sistema inmunitario, con regeneración de la población de linfocitos T.

No existe en la actualidad un tratamiento con eficacia comprobada para los pacientes con ECR. Los futuros estudios deberían encararse como ensayos multicéntricos controlados y aleatorizados. Hay actualmente en marcha algunos estudios no controlados con el uso de nuevos fármacos (el anticuerpo humanizado IL-15, el inhibidor JAK-3, entre otros).

En conclusión, la ECR es una enfermedad rara que se presenta en un subgrupo de pacientes con EC y que debe sospecharse ante la falta de respuesta a una DLG estricta en pacientes con buen cumplimiento de la dieta. Hay escasez de estudios controlados que analicen la efectividad de los tratamientos propuestos para la ECR.

4 - Guanilato Ciclasa-C/cGMP: Una Nueva Vía Reguladora del Dolor Visceral

Hannig G, Tchernychev B, Silos-Santiago I y colaboradores

Ironwood Pharmaceuticals, Cambridge, EE.UU.

[*Guanylate Cyclase-C/cGMP: An Emerging Pathway in the Regulation of Visceral Pain*]

Frontiers in Molecular Neuroscience, Abr 2014

La vía de la guanilato ciclasa-C/cGMP ha surgido como un nuevo mecanismo de regulación del dolor visceral. La linaclotida, un agonista selectivo de la guanilato ciclasa-C, ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento del dolor abdominal del síndrome de intestino irritable.

La guanilato ciclasa-C (GC-C) es un receptor transmembrana de tipo I, con actividad enzimática intrínseca, que pertenece a una familia de enzimas que responden a diversas señales, y actúan como catalizadores de la conversión del trifosfato de guanosina en monofosfato-3',5'cíclico de guanosina (cGMP). La GC-C se expresa principalmente en las células epiteliales intestinales y desempeña un papel importante en la homeostasis intestinal de los líquidos y de los electrolitos. Las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina son ligandos análogos a la GC-C, que se expresan también en las células enteroendocrinas, desde donde son secretadas hacia la luz intestinal. La guanilina y la uroguanilina activan la GC-C, lo que produce acumulación de cGMP en las células epiteliales intestinales. El cGMP es un segundo mensajero que regula varias vías generales de transmisión de señales intracelulares. El conocimiento de los procesos celulares activados por la vía de la GC-C/cGMP ha avanzado sustancialmente en las últimas dos décadas y ha conducido al desarrollo de nuevas formas terapéuticas que han sido llevadas con éxito al terreno clínico.

La linaclotida es un agonista selectivo de la GC-C que presenta potentes efectos analgésicos en distintas enfermedades, caracterizadas por dolor abdominal visceral. El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una revisión de las investigaciones clínicas realizadas con la linaclotida.

Aspectos farmacológicos de la linaclotida

La linaclotida es un péptido sintético compuesto por 14 aminoácidos naturales. Es un agonista potente y selectivo de la GC-C. Luego de la administración oral, su absorción es mínima (< 0.1%) y ejerce su acción en la luz intestinal. La molécula de linaclotida está estabilizada por tres uniones intramoleculares de disulfuro, en una conformación estructural similar a la de la guanilina y a la de la uroguanilina. La linaclotida tiene una gran afinidad por la GC-C y estimula, con mayor potencia que la guanilina/uroguanilina, la producción de cGMP intracelular. En modelos con animales, la administración de linaclotida estimula la secreción de líquidos hacia la luz intestinal y acelera el tránsito intestinal. Los animales genéticamente modificados para carecer de GC-C no presentan efectos con la administración de linaclotida.

Los potentes efectos farmacológicos de la linaclotida en modelos experimentales proporcionaron los fundamentos para el desarrollo del péptido como tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales asociados con constipación, como la constipación crónica idiopática y el síndrome de intestino irritable (SII) con constipación. Recientemente ha sido reconocido el papel de la activación de la vía intestinal de la GC-C y de la linaclotida sobre la regulación del dolor abdominal.

Efectos analgésicos de la linaclotida en el dolor visceral

El dolor abdominal, asociado con alteraciones del tránsito intestinal, es uno de los criterios diagnósticos del SII; se ha adelantado la hipótesis de que el dolor se origina en la hipersensibilidad del colon a los estímulos mecánicos. Los pacientes con SII tienen umbrales dolorosos más bajos, percepción visceral aumentada e hiperreactividad a los estímulos viscerales (hiperalgesia visceral).

El efecto antinociceptivo de la linaclotida oral fue demostrado inicialmente en modelos con animales de hipersensibilidad visceral. Los efectos analgésicos de la linaclotida están ligados con la activación de la GC-C intestinal, ya que la linaclotida reproduce, con mayor potencia, el efecto de los ligandos endógenos guanilina y uroguanilina.

Las características distintivas del SII incluyen la alodinia (respuesta persistente a estímulos normalmente no dolorosos), la hiperalgesia (percepción exagerada y reactividad exagerada a los estímulos mecánicos intestinales) y la sensibilización (cambios crónicos en las vías dolorosas aferentes). En un modelo murino de hipersensibilidad visceral crónica posinflamatoria, la linaclotida y la uroguanilina revirtieron la hipersensibilidad mecánica en los nociceptores. La inhibición producida por la linaclotida fue superior a la producida por la uroguanilina.

La inhibición de los nociceptores producida por la linaclotida se correlacionó con una menor activación de las neuronas del asta dorsal de la médula toracolumbar, especialmente en la lámina superficial del asta dorsal, una zona reconocida como la zona de mayor densidad de aferencias nociceptivas. Los datos disponibles indican que los efectos analgésicos de la linaclotida son mediados enteramente por la expresión periférica de GC-C en las superficies apicales de las células epiteliales intestinales. Estudios ulteriores investigaron el papel del cGMP, el principal efector anterógrado de la linaclotida y de la uroguanilina. El papel de la vía GC-C/cGMP en la regulación de la homeostasis de los líquidos y de los electrolitos intestinales ha sido bien establecido; sin embargo, los efectos del cGMP extracelular luego de la activación local de la GC-C no han podido ser totalmente dilucidados. Cuando el cGMP fue administrado oralmente a ratas, en un modelo con animales de hipersensibilidad colónica, se encontró que el cGMP producía efectos analgésicos significativos, en una manera dependiente de la dosis, lo que reproducía los efectos de la linaclotida y de la uroguanilina en

estos modelos. Al igual que con la linaclotida y con la uroguanilina, los efectos antinociceptivos del cGMP extracelular no se asociaron con alteraciones de la contractilidad del músculo liso.

Linaclotida en el SII con constipación

Dos estudios clínicos centrales con linaclotida, en fase III, en pacientes adultos con SII y constipación, han validado la estrategia de dirigir el enfoque terapéutico farmacológico a la vía GC-C/cGMP para el tratamiento del dolor abdominal en esta enfermedad. Estos estudios evaluaron la eficacia y la seguridad de la linaclotida. Uno de los estudios fue un ensayo clínico de 26 semanas, aleatorizado, de grupos paralelos, con doble enmascaramiento y controlado con un placebo; el segundo estudio fue un ensayo clínico de 12 semanas, aleatorizado, de grupos paralelos, con doble enmascaramiento y controlado por un placebo, con un período de retirada aleatorizado de cuatro semanas. En ambos estudios se consideraron los mismos criterios primarios de valoración (mejoría \geq 30% a partir del inicio, peor puntaje diario de dolor, aumento \geq 1 deposición espontánea en al menos el 50% de las semanas evaluadas).

En el estudio de Chey y col., 804 pacientes con SII y constipación fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para recibir linaclotida oral (290 μ g/día); se consideró que el 33.7% de los pacientes en el grupo linaclotida fue respondedor (criterio de valoración combinado), frente al 13.9% en el grupo con placebo ($p < 0.0001$). El criterio de valoración referido al dolor fue alcanzado por el 48.9% de los pacientes en el grupo de linaclotida, en comparación con el 34.5% en el grupo con placebo ($p < 0.0001$); el 49.1% de los pacientes con linaclotida cumplieron el criterio de disminución del dolor por al menos 13/26 semanas. La mejoría del dolor fue significativamente superior con linaclotida respecto del placebo, durante las 26 semanas del estudio.

En el estudio de Rao y col., 800 pacientes fueron asignados en forma aleatoria (relación 1:1) para recibir 290 μ g diarios de linaclotida o placebo durante 12 semanas. Los pacientes que completaban este período eran candidatos para la segunda fase de cuatro semanas del protocolo: los pacientes que habían recibido linaclotida eran asignados aleatoriamente para recibir linaclotida o placebo, y aquellos que habían recibido un placebo pasaban a recibir linaclotida, 290 μ g/día. El criterio combinado de valoración fue alcanzado por el 33.6% de los pacientes con linaclotida, frente al 21% de los sujetos con placebo ($p < 0.0001$); un porcentaje significativamente mayor de pacientes con linaclotida informó reducción \geq 30% del dolor abdominal, en comparación con el grupo placebo (50.1% frente a 37.5%, respectivamente; $p = 0.0003$). La mejoría del dolor se mantuvo durante todo el período de estudio. Durante la segunda fase de cuatro semanas, los pacientes con linaclotida continuaron con mejoría del dolor abdominal, mientras que los sujetos que pasaron a tomar un placebo presentaron empeoramiento progresivo de

los síntomas dolorosos abdominales. Los resultados de varios análisis *post hoc* de los datos combinados de los dos estudios confirmaron la eficacia del tratamiento con linaclotida sobre los síntomas de dolor abdominal. Sobre la base de estos resultados, a partir de 2012 la linaclotida recibió la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense y de otras agencias europeas y americanas, como el primer fármaco en su clase para el tratamiento de pacientes adultos con SII y constipación idiopática crónica.

Conclusiones

Los autores de esta revisión aportan los datos surgidos de las investigaciones sobre una nueva perspectiva y una nueva comprensión de los mecanismos endógenos involucrados en la regulación del dolor visceral. La vía de la GC-C/cGMP intestinal ha surgido como un nuevo mecanismo de regulación de la analgesia periférica, por medio de la inhibición de los aferentes colónicos primarios, que produce disminución del dolor visceral. La eficacia terapéutica de la linaclotida sobre el dolor abdominal del SII traslada estos hallazgos de investigación al terreno clínico y ofrece un amplio potencial de utilidad para el tratamiento del dolor visceral.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147033

5 - Pancreatitis Crónica

Stram M, Liu S, Singhi A

University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, EE.UU.

[Chronic Pancreatitis]

Surgical Pathology Clinics 9(4):643-659, Dic 2016

La pancreatitis crónica es una enfermedad fibroinflamatoria progresiva caracterizada por el daño irreversible del páncreas. Su origen es multifactorial y se asocia con la interacción entre factores ambientales y genéticos.

De acuerdo con lo estimado en Estados Unidos, la incidencia anual de pancreatitis crónica (PC) oscila entre 4.4 y 11.9 casos por cada 100 000 habitantes, en tanto que la prevalencia anual de la enfermedad podría ser de 36.9 a 41.8 casos por cada 100 000 habitantes. Esta enfermedad fibroinflamatoria es progresiva y se caracteriza por el daño irreversible del páncreas. El cuadro clínico se asocia con dolor abdominal grave y disfunción exocrina y endocrina del páncreas. La causa de la PC es multifactorial e implica la interacción de factores ambientales, genéticos y otros factores de riesgo. La fisiopatología de la enfermedad también es compleja y depende en gran medida de la causa subyacente. En general, el tratamiento de los pacientes con PC es de soporte y genera un gasto significativo de recursos. Dicho gasto se debe en parte al aumento del riesgo de adenocarcinoma ductal.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características clínicas y patológicas de

los subtipos principales de PC. Dado que la PC puede semejar un cuadro de carcinoma ductal pancreático, los autores evaluaron las características diferenciales entre ambas enfermedades.

Tipos de PC

Existen diferentes subtipos de PC. No obstante, el proceso de la enfermedad es heterogéneo y la etiología generalmente no se conoce con precisión. Por este motivo, aún se investigan el origen y la fisiopatología de la PC. A continuación, se describirán los subtipos de PC definidos hasta el momento.

PC alcohólica

El consumo elevado y prolongado de alcohol es una causa principal de PC que generalmente se observa en individuos de 30 a 50 años, de sexo masculino, con antecedentes de pancreatitis aguda a repetición. No obstante, la PC se observa en menos del 5% de los individuos alcohólicos, lo cual indica la participación de otros factores etiológicos como el tabaquismo, el consumo de grasas, la obesidad, los factores genéticos y las infecciones. El cuadro clínico inicial se caracteriza por episodios frecuentes de dolor abdominal epigástrico que, con el correr del tiempo, disminuyen en frecuencia y aumentan en intensidad a medida que se destruye la glándula y aparece insuficiencia exocrina y endocrina. El riesgo de carcinoma ductal es elevado en estos pacientes. La PC alcohólica se caracteriza desde el inicio por una fibrosis irregular perilobular e interlobular que imparte un aspecto indurado a la glándula, la cual presenta acentuación de los lóbulos pancreáticos individuales y variación de tamaño. Los ductos pancreáticos afectados se dilatan o deforman. También pueden observarse pseudoquistes periféricos en el cuerpo y la cola del páncreas. Los últimos estadios de la PC alcohólica se asocian con opacidad, estrechamiento y disminución del tamaño del páncreas debido a la atrofia y fibrosis continua del parénquima. Además, se observa una pérdida de la arquitectura normal del páncreas, cambios ductales prominentes, cálculos y pseudoquistes. A nivel microscópico, en los estadios iniciales de la PC se observa fibrosis perilobular e interlobular y linfocitos T, células plasmáticas y macrófagos generalmente asociados con las regiones de fibrosis y distribuidos en parches. También existe dilatación y deformación de los ductos pancreáticos con contenido proteináceo intraluminal e hiperplasia o metaplasia escamosa del epitelio ductal y focos de necrosis adiposa. El avance de la enfermedad se asocia con una pérdida extensa de las células parenquimatosas, reemplazo fibroso perilobular e intralobular, dilatación y deformación ductal con agregados celulares, atrofia y aplanamiento epitelial, pseudoquistes con contenido de tejido fibroso, macrófagos, células sanguíneas y fibrina y reemplazo del tejido fibroadiposo por tejido fibrótico.

PC obstructiva

La PC obstructiva aparece como consecuencia de la obstrucción del ducto pancreático principal debido a

la presencia de tumores, cicatrices, estrechamientos, cálculos y anomalías congénitas, entre otras causas. La afectación de la glándula es distal al sitio de obstrucción y se distribuye en forma irregular. La epidemiología varía según la etiología, al igual que el tratamiento. En general, la porción glandular afectada se encuentra disminuida de tamaño y con contornos irregulares debido a la atrofia del parénquima. La arquitectura del páncreas se pierde y es reemplazada por fibrosis perilobular e interlobular. En los casos de larga data se observa fibrosis parenquimatosas difusa, quistes y, con menor frecuencia, pseudoquistes de tamaño menos en comparación con lo observado en pacientes con PC alcohólica.

A nivel microscópico, la histología de la PC obstructiva muestra reemplazo de las células parenquimatosas por tejido fibroso perilobular e interlobular, hiperplasia y metaplasia escamosa del epitelio ductal y tapones proteináceos intraluminales. En los casos avanzados puede hallarse una pérdida extensa del parénquima pancreático, fibrosis prominente, quistes de retención y pseudoquistes pequeños.

Pancreatitis paraduodenal o "del surco"

La PC paraduodenal o del surco es infrecuente y afecta a la porción comprendida entre la cabeza del páncreas, el duodeno y la vía biliar común, es decir, el área del surco. En general, los pacientes con este cuadro tienen entre 40 y 50 años y poseen antecedentes de alcoholismo y tabaquismo. El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal alto, vómitos postprandiales y disminución ponderal debido a la estenosis duodenal. Se cree que el cuadro se origina en la obstrucción de la papila menor. Las imágenes permiten observar el estrechamiento del duodeno y la formación de quistes, aunque hay casos en los cuales no se observan cambios quísticos. El tratamiento de elección ante la ausencia de mejoría sintomática o de claridad diagnóstica es la pancreaticoduodenectomía.

El examen del páncreas muestra adelgazamiento y fibrosis de la pared duodenal y del parénquima pancreático subyacente entre las papilas mayor y menor. La mucosa duodenal puede tener un aspecto nodular, en tanto que la papila menor puede estar ausente u obstruida. El origen de la afectación tiene lugar en el espacio comprendido entre el duodeno y el páncreas, que puede tener contenido sólido o gelatinoso o aspecto quístico. Los quistes son de tamaño variable y contenido variable. La fibrosis generalmente se encuentra en la región del surco, pero puede extenderse al tejido pancreático adyacente y provocar estenosis adicional. A nivel microscópico se observa fibrosis de la pared duodenal cercana a la papila menor que se extiende hacia el parénquima pancreático adyacente. En las áreas de fibrosis también pueden hallarse células mieloides. Otro hallazgo a destacar es la hiperplasia de las glándulas de Brunner, los quistes múltiples, la inflamación aguda y crónica del epitelio ductal y la atrofia, necrosis y fibrosis del parénquima pancreático.

Páncreas divisum

El páncreas se desarrolla embriológicamente a partir del endodermo a nivel de la unión del intestino medio y el intestino anterior. El endodermo dorsal da origen a la cola y el cuerpo del páncreas, en tanto que el endodermo ventral da origen a la cabeza del páncreas. El crecimiento y la rotación duodenales resultan en la unión de la porción dorsal y ventral. Durante dicha unión se forman los conductos de Wirsung y Santorini a nivel ventral y dorsal, respectivamente. En el 5% al 10% de la población dichos conductos no se fusionan en forma adecuada, lo cual da origen al páncreas *divisum*. En la mayoría de los casos, esta anomalía congénita es asintomática, pero en una pequeña proporción puede generar PC. El diagnóstico de estos pacientes puede efectuarse mediante el examen macroscópico. Existen 3 tipos de páncreas *divisum*: el tipo 1 es el más frecuente y se caracteriza por la ausencia completa de comunicación entre los conductos de Wirsung y Santorini; el tipo 2 se caracteriza por la ausencia del conducto de Wirsung, en tanto que el tipo 3 se asocia con una conexión inadecuada entre los conductos ventral y dorsal. La evaluación macroscópica muestra áreas de estenosis u obstrucción con atrofia y fibrosis parenquimatosa distal, dilatación ductal distal y quistes de retención. Al microscopio se observan características coincidentes con la PC obstructiva.

Pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune es infrecuente y se caracteriza por ictericia obstructiva, infiltrado inflamatorio significativo y respuesta al tratamiento con corticoides. El cuadro incluye los subtipos 1 y 2. El primero, también denominado pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, es una enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G 4 (IgG4) y afecta otros órganos. Generalmente se observa en hombres mayores de 60 años y se asocia con recaídas frecuentes. El tipo 2 afecta a hombres y mujeres de 40 a 50 años. En general, el compromiso es solamente pancreático, aunque en el 15% de los casos se observa una enfermedad inflamatoria intestinal coexistente. La mayoría de los individuos son IgG4 seronegativos. La respuesta a los corticoides es adecuada y las recaídas son infrecuentes.

La afectación pancreática puede tener un aspecto pseudotumoral, con nódulos o agrandamiento difuso, decoloración blanco amarillenta y apariencia indurada. Dichos cambios generalmente comprometen el sistema ductal biliar y pancreático con la consiguiente obstrucción. Las características histológicas incluyen un infiltrado denso linfoplasmocitario, fibrosis periductal y venulitis. El infiltrado genera un estrechamiento de la luz ductal, atrofia y fibrosis parenquimatosas. También puede observarse flebitis e inflamación perineural. Los hallazgos observados en pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 son más pronunciados, en comparación con lo hallado en sujetos con cuadros de tipo 2.

PC de origen genético

Los factores genéticos influyen sobre la predisposición para padecer PC y pueden agruparse en 3 categorías: autosómica dominante, autosómica recesiva y

mutaciones que confieren diferentes niveles de riesgo. Del 2% al 3% de los pacientes con PC presentan una forma hereditaria causada por mutaciones del gen que codifica para el tripsinógeno catiónico (*PRSS1*). Estos pacientes presentan cuadros de inicio temprano asociados con un aumento del riesgo de adenocarcinoma ductal pancreático. En los niños, la mayoría de los casos de PC se asocian con fibrosis quística, enfermedad autosómica recesiva provocada por las mutaciones del gen *CFTR*. Dicha mutación también se observa en pacientes con PC idiopática que no presentan manifestaciones adicionales de fibrosis quística. Las mutaciones del gen *SPINK1* también se vincularon con la presencia de PC hereditaria e idiopática. Dicho gen codifica para un inhibidor de proteasas que inactiva la tripsina intrapancreática y la mutación aumenta el riesgo de PC.

La PC relacionada con el gen *PRSS1* se caracteriza por atrofia lipomatosa. Aunque este tipo de lesión es frecuente en pacientes obesos y ancianos, en dichos casos no es generalizada como en la forma hereditaria. Además, pueden observarse dilatación ductal y cálculos intraductales. En caso de fibrosis quística se observan tapones mucosos y obstrucción y dilatación ductal secundarias, así como atrofia lipomatosa. Finalmente, los pacientes con PC asociadas con mutaciones del gen *SPINK1* presentarían características similares a las observadas en presencia de PC alcohólica.

Diagnóstico diferencial de la PC

El diagnóstico de los pacientes con PC no resulta sencillo, especialmente si existen cambios que sugieren la presencia de una lesión de tipo tumoral. El diagnóstico diferencial más importante ante la sospecha de PC es el adenocarcinoma ductal. Los pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático generalmente son mayores, no tienen antecedentes de pancreatitis y presentan ictericia sin dolor, de duración breve. El examen microscópico del adenocarcinoma revela la presencia de glándulas neoplásicas con un patrón de crecimiento desorganizado, embebidas en un estroma celular fibrótico que pueden invadir zonas vasculares y perineurales. Debido a que la biopsia con aguja puede ser inadecuada para efectuar un diagnóstico diferencial correcto, se recomienda la inmunomarcación para detectar la expresión anormal del gen *p53*, método asociado con un 48% de sensibilidad y un 97% de especificidad. No obstante, su combinación con la evaluación citológica y el análisis de marcadores moleculares adicionales estaría relacionada con una sensibilidad y una especificidad del 86% y 94%, respectivamente.

Conclusión

La PC es una enfermedad fibroinflamatoria progresiva caracterizada por el daño irreversible del páncreas. Su origen es multifactorial y se asocia con la interacción entre factores ambientales y genéticos. La fisiopatología de la PC depende de la causa subyacente y es muy heterogénea.

6 - Enfermedad Relacionada con la IgG4: Avances en el Diagnóstico y Tratamiento

Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone J

Hospital CIMA Sanitas; Sjögren Syndrome Research Group (AGAUR), España; Harvard Medical School and Department of Medicine, EE.UU.

[IgG4-Related Disease: Advances in the Diagnosis and Treatment]

Best Practice & Research Clinical Rheumatology 30(2):261-278, Abr 2016

En esta reseña se evaluaron los avances en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4) es una enfermedad sistémica, crónica, mediada por el sistema inmunitario. En 2001, en Japón, se describieron por primera vez niveles séricos aumentados de IgG4 en pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 (PAI) y 2 años después se propuso el término de "enfermedad autoinmune relacionada con la IgG4" cuando se descubrió que, además de la afectación pancreática, estaban comprometidos otros órganos. El hallazgo anatomopatológico clave de la enfermedad es la infiltración por células plasmáticas que portan IgG4. La epidemiología no se ha caracterizado completamente debido a la prevalencia e incidencia relativamente bajas, así como al subdiagnóstico. Si bien aproximadamente el 75% de los casos corresponde a pacientes japoneses, se han descrito en todos los grupos raciales en países como China, EE.UU., España e Italia. En una reseña reciente, se informaron 3500 casos, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 61 años, con predominio del sexo masculino (73%). Se comunicaron algunos casos pediátricos, aunque el paciente más joven identificado tenía 14 años al momento de la presentación. En esta reseña se evaluaron los avances en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con enfermedad relacionada con la IgG4.

Enfoque diagnóstico

El signo más importante para la presunción clínica de la enfermedad relacionada con la IgG4 es la presencia de aumento de tamaño de uno o más órganos; en el 40%, el compromiso orgánico es único. Los órganos aumentados de tamaño pueden ser visibles en el examen físico (tumefacción de las glándulas salivales o lagrimales, linfadenopatía y aumento de tamaño de la glándula tiroidea) o constituir un hallazgo en los métodos por imágenes (aumento de tamaño del páncreas, hígado, bazo o riñones). En algunos casos hay síntomas relacionados con el compromiso orgánico tales como dolor abdominal, síndrome de Sjögren, síntomas respiratorios, prurito y diarrea. El 25% de los pacientes con presentaciones sistémicas tiene linfadenopatía, mientras que en el 20% de los casos con antecedentes de alergia/atopia hay manifestaciones de asma. En solamente el 1% de los pacientes se encontró compromiso cutáneo relacionado con IgG4 específico, aunque el eczema como comorbilidad es frecuente.

El páncreas es el órgano más frecuentemente comprometido (41% de los casos sistémicos) y la PAI tipo 1 es la manifestación pancreática de la enfermedad relacionada con la IgG4 y sus síntomas principales son ictericia, prurito, dolor abdominal, esteatorrea y diabetes mellitus. En pacientes con PAI concomitante es frecuente el compromiso del árbol biliar, así como en el 20% de los casos sistémicos. La afectación de las glándulas exocrinas es también habitual y las glándulas salivales principales son las segundas comprometidas en frecuencia (40% de los casos sistémicos). El compromiso oftálmico se centra en las glándulas lagrimales y es principalmente bilateral. Además de estos, la enfermedad relacionada con la IgG4 afecta a un gran número de órganos y sistemas.

Los estudios por imágenes transversales, como tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear, cumplen un papel importante en el diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG4, que demuestran imágenes de agrandamiento de los órganos o seudotumores en la primera y baja intensidad de señal ponderada en T2 en la segunda. La tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) permite detectar la extensión de la enfermedad en casi el 70% de los casos, en comparación con la tomografía computarizada. No obstante, la PET es menos sensible para detectar lesiones de pequeño tamaño y para el compromiso cerebral y lesiones difusas del pulmón, si bien es más sensible en la detección del compromiso de las glándulas salivales principales, los ganglios linfáticos y los vasos sanguíneos.

Las pruebas de laboratorio de rutina como el hemograma completo y el perfil bioquímico brindan indicios de potencial compromiso orgánico. En un tercio de los pacientes se encuentra eosinofilia periférica leve a moderada y en un cuarto, niveles incrementados de proteína C-reactiva.

Con respecto a los estudios inmunológicos, la hipergammaglobulinemia se presenta en aproximadamente el 60% de los pacientes con un nivel sérico promedio de IgG de casi 2600 mg/dl. Las concentraciones séricas de IgE también están aumentadas en el 60% de los casos. Menos del 30% de los pacientes tiene anticuerpos antinucleares y factor reumatoide positivos, pero con títulos bajos a moderados en la mayoría de los casos, lo que indica que no es un hallazgo específico. La identificación de autoanticuerpos más específicos es inusual y sugiere una enfermedad autoinmune sistémica concomitante. La hipocomplementemia es frecuente y alcanza hasta el 40% de los casos con IgG4, especialmente en los pacientes con compromiso renal. El pilar diagnóstico es el estudio histopatológico. Los 4 hallazgos morfológicos clave de la enfermedad relacionada con la IgG4 son los infiltrados linfoplasmácitos densos (casi 100% de los casos); fibrosis con un patrón estoriforme (74%); flebitis obliterante (40%) e infiltración eosinofílica (40%). Los estudios histopatológicos no son patognomónicos y pueden mostrar variaciones significativas según el órgano del que se hubiera efectuado la biopsia, el momento de evolución de la enfermedad (estadios iniciales o avanzados) o los tratamientos administrados.

Con respecto a las pruebas específicas para la IgG4, los niveles séricos de IgG4 aumentados se encontraron en el 84% de aproximadamente 2000 pacientes evaluados en una reseña sistemática publicada en 2015, con un promedio sérico de 770 mg/dl. En 40 estudios, más de la mitad de los enfermos tuvieron valores promedio 4 a 6 veces más altos que el límite superior de lo normal y en algunos de ellos, la relación IgG4/IgG fue de aproximadamente el 40% (normal < 5%). La actividad de la enfermedad puede correlacionarse con las concentraciones séricas de IgG4 y con el número de órganos involucrados. En investigaciones recientes se informaron limitaciones significativas de las concentraciones séricas de IgG4 en la evaluación de los pacientes con posible enfermedad relacionada con la IgG4.

La infiltración tisular por células plasmáticas IgG4 positivas es una de las características principales de la enfermedad relacionada con la IgG4 y la tinción inmunohistoquímica para IgG4 e IgG es un aspecto clave en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad. La inmunotinción semicuantitativa de IgG4 mide el número total de células positivas para IgG4 en campos de gran aumento, con diferentes valores de corte que oscilan entre más de 10 y más de 50 células plasmáticas positivas para IgG4. Sin embargo, la demostración de infiltración por células IgG4 positivas no es esencial para el diagnóstico, ya que hay otras enfermedades con infiltración con células plasmáticas IgG4 positivas. En un estudio reciente se señaló al recuento de plasmablastos, identificados por citometría de flujo en sangre periférica, como un biomarcador útil para la actividad de la enfermedad relacionada con la IgG4, independientemente de las concentraciones séricas de IgG4.

Debido a que el enfoque diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG4 es heterogéneo, la primera serie de criterios propuestos se centró en la afectación de los órganos específicos más que en la consideración de la enfermedad vinculada con la IgG4 como alteración multiorgánica sistémica. En 2012, Umehara y colaboradores propusieron una serie de criterios para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG4 sistémica, independientemente del compromiso orgánico predominante, pero exclusivamente centrados en las pruebas diagnósticas vinculadas con la IgG4 (niveles séricos aumentados, estudios inmunohistoquímicos). Todavía resta determinar la sensibilidad y especificidad de estos criterios. Es necesario contar con nuevos criterios mediante la colaboración multidisciplinaria internacional. El principal diagnóstico diferencial con la enfermedad relacionada con la IgG4 son las neoplasias, seguidas de las alteraciones autoinmunes sistémicas. Para el diagnóstico de enfermedad relacionada con la IgG4 es esencial la correlación entre la clínica y los hallazgos anatomopatológicos.

Pronóstico

Hay pocos datos con respecto a los desenlaces clínicos y el pronóstico de los pacientes con enfermedad relacionada

con la IgG4. Es incierta la relación entre esta afección y las neoplasias. Es esencial el diagnóstico precoz para evitar el daño orgánico grave, el cáncer y la muerte.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad relacionada con la IgG4 se basa, con frecuencia, en la experiencia clínica y en la opinión de expertos, ya que el número de estudios diseñados para evaluar específicamente la respuesta terapéutica es escaso y las pruebas disponibles dependen principalmente de los ensayos no controlados, aunque hay gran heterogeneidad entre ellos. El enfoque terapéutico se ve influido por los factores geográficos, epidemiológicos y clínicos, especialmente con respecto al compromiso orgánico predominante.

La principal estrategia terapéutica sigue siendo los corticoides, aunque no se cuenta con estudios controlados que hayan evaluado específicamente su uso en series no seleccionadas de enfermedad relacionada con la IgG4. La utilización de corticoides como tratamiento principal se basa en la extrapolación de estudios de observación en la PAI, en la cual la monoterapia con estos agentes constituye la terapia de primera línea, con una concordancia entre los expertos del 94% para el uso de prednisolona a 0.6 mg/kg/día durante 4 semanas como inducción. Luego de las 4 semanas de terapia de inducción, los corticoides se disminuyen gradualmente durante 3 a 6 meses, con una dosis de mantenimiento de 2.5 a 5 mg/día por hasta 3 años.

El nivel de evidencia para el uso de inmunosupresores en la enfermedad relacionada con la IgG4 procede del mismo tipo de estudios (no controlados). La utilidad de los inmunosupresores como primera opción es poco clara y en un consenso reciente se documentaron diferencias geográficas en la práctica clínica. Al respecto, los médicos japoneses consideran como opción de primera línea a los corticoides, en comparación con expertos de otros países. Sin embargo, hay consenso sobre el uso de inmunosupresores como agentes ahorradores de corticoides en los casos de enfermedad complicada o refractaria, en combinación con corticoides. El agente inmunosupresor más utilizado (90% de los casos publicados) es la azatioprina.

Las terapias biológicas pueden ser una opción en los casos graves o refractarios de la enfermedad relacionada con la IgG4, pero su uso es limitado por la falta de aprobación. Los nuevos enfoques terapéuticos en evaluación se basan en los agentes dirigidos al linaje de células B.

Cirugía

La cirugía se ha reportado como tratamiento en pacientes que presentan agrandamiento de alguno de los órganos frecuentemente afectados y ante la sospecha de enfermedad tumoral. En estos casos el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4 es confirmada por los hallazgos histopatológicos. Otras indicaciones quirúrgicas son indicadas en casos de procesos obstructivos por compromiso de la enfermedad con estructuras tubulares como estenosis biliar, uretral, etcétera.

Conclusión. Aspectos prácticos

La presentación predominante de la enfermedad relacionada con la IgG4 es el aumento de tamaño de uno o múltiples órganos, que puede hacer presumir el diagnóstico de cáncer. Hay 4 alteraciones de laboratorio claves: la eosinofilia, la hipergammaglobulinemia, los niveles séricos aumentados de IgE y la hipocomplementemia.

Los estudios histopatológicos son los instrumentos diagnósticos más confiables y, si bien para el diagnóstico son importantes los niveles séricos de IgG4, no deben sobredimensionarse.

La inmunotinción tisular de IgG4 no es patognomónica, pero avala el diagnóstico de enfermedad relacionada con la IgG4. La citometría de flujo identificó a los plasmablastos circulantes IgG4 positivos, aun en los pacientes con niveles séricos normales de IgG4.

El diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG4 se basa en un cuadro clínico compatible, una histopatología compatible y pruebas diagnósticas específicas para la IgG4 anormales. La terapia de primera línea la constituyen los corticoides.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/154156

7 - La Linaclotida en el Tratamiento de la Constipación Crónica y el Síndrome de Intestino Irritable

Corsetti M, Tack J

University of Leuven, Leuven, Bélgica

[A New Drug for the Treatment of Chronic Constipation and Irritable Bowel Syndrome with Constipation]

United European Gastroenterology 1(1):7-20, 2013

La linaclotida es un fármaco eficaz para el tratamiento de la constipación crónica y el síndrome de intestino irritable, especialmente cuando presenta síntomas de constipación. Su farmacocinética conveniente y su perfil adecuado de efectos adversos convierten a este agente en una alternativa eficaz para el tratamiento polisintomático de estas afecciones prevalentes.

La constipación crónica (CC) es una afección muy frecuente, con cifras de prevalencia de hasta el 14% en la población general. El sexo femenino, la edad avanzada y el nivel socioeconómico bajo son factores que se asocian con un aumento de su frecuencia. La CC se caracteriza por deposiciones infrecuentes y dolorosas, de consistencia dura, en combinación con malestar abdominal, hinchazón, calambres y dolor. Pese a que el tratamiento inicial suele incluir laxantes de venta libre, un gran número de pacientes no controla su dolencia en forma satisfactoria con esta medida.

En muchos individuos, la CC se superpone con el síndrome de intestino irritable (SII-C), que presenta una prevalencia del 15% en los países occidentales.

Esta afección se caracteriza por dolor abdominal, malestar e hinchazón asociados con hábitos intestinales alterados, y su tratamiento suele ser dirigido a uno de los síntomas.

Recientemente, varios fármacos han demostrado ser más eficaces que el placebo en el tratamiento de la CC. Entre ellos, la linaclotida, un péptido de administración oral, ha sido eficaz en pacientes con CC y con SII-C. Este agente ha sido aprobado para estas aplicaciones en Europa y Estados Unidos.

La presente revisión comenta la farmacología, la eficacia y el perfil de seguridad de la linaclotida.

Farmacología básica

La guanilato ciclasa (GC) es una enzima que se expresa en la superficie luminal de las células epiteliales intestinales; su activación regula la secreción de ácido clorhídrico. La guanilina y la uroguanilina son ligandos endógenos de esta proteína. La linaclotida es un análogo trunco de la enterotoxina termoestable de cepas patógenas de *Escherichia coli* que presenta un efecto agonista de la GC, con mayor potencia que sus ligandos fisiológicos y una alta resistencia a la degradación proteolítica. La activación de la GC aumenta la producción de GMPc, que a su vez activa varias proteínas quinasas dependientes de GMPc (PKG). Algunas de éstas regulan la actividad de canales iónicos transmembranosos, fenómeno que influye en la homeostasis de los líquidos intestinales.

Farmacocinética

En estudios en animales, se ha establecido que la absorción intestinal de la linaclotida es baja, con una biodisponibilidad oral resultante del 0.1%. Además, menos del 1% de la dosis administrada en forma oral se recupera de las heces luego de 24 horas. Esto se debe a que el fármaco sufre digestión proteolítica en el tracto gastrointestinal, con un primer paso a nivel duodenal por parte de la carboxipeptidasa A, y una segunda instancia de reducción de enlaces disulfuro. Este proceso resulta en metabolitos vulnerables a la proteólisis, que los transforma en aminoácidos absorbibles a nivel de la mucosa intestinal.

La exposición sistémica a la linaclotida es mínima, con concentraciones plasmáticas pico de 2.97 ng/ml para el fármaco y 2.28 ng/ml para su principal metabolito a los 5 minutos de la administración; a los 40 minutos se alcanzan valores indetectables.

Farmacodinamia

Estudios preclínicos

En estudios preclínicos, la inyección de linaclotida aumentó el volumen de secreción luminal en varios segmentos de intestinos de rata, junto con un aumento en la producción de GMPc, que alcanzó proporciones significativas en el duodeno y el yeyuno, pero no en el íleon. Ensayos en ratones deficientes del gen de la GC demostraron que este efecto se debe a la acción de la linaclotida sobre esta enzima.

El fármaco, además, aumentó la velocidad de tránsito intestinal en ratas. Otro experimento que comparó ratones normales con especímenes deficientes de GC demostró que esta acción sólo ocurre en presencia de la enzima. Por otro lado, varios modelos de roedores sirvieron para documentar el efecto de la activación de la GC en la hiperalgesia intestinal: por este mecanismo, la linaclotida disminuye la sensibilidad a la distensión visceral. Sin embargo, los hallazgos acerca del mecanismo de acción de la GC a este nivel son poco claros.

Estudios en seres humanos

En un ensayo en fase I aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, la linaclotida disminuyó la consistencia de las heces y aumentó la facilidad de su pasaje, su frecuencia y su peso total. En este trabajo, el fármaco fue bien tolerado, sin efectos adversos graves en ninguna de las dosis utilizadas.

Estudios clínicos

CC idiopática

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego que contó con 42 participantes, la linaclotida produjo un aumento dependiente de la dosis de las deposiciones espontáneas semanales y una disminución de la consistencia de las heces, en comparación con el placebo. Los mejores resultados se obtuvieron con dosis de 1000 µg. El fármaco también fue superior al placebo en la mejoría del malestar abdominal. El evento adverso más frecuente fue la diarrea, que sólo llevó a un paciente a la interrupción del tratamiento con linaclotida.

Otro trabajo similar, que incluyó a 310 pacientes con CC, la linaclotida aumentó la cantidad de deposiciones espontáneas, mejoró la consistencia fecal, disminuyó los calambres, la distensión y el malestar abdominales y mejoró la calidad de vida de los participantes. La diarrea también fue el efecto adverso más frecuente; 6 individuos suspendieron el uso del fármaco debido a este fenómeno. La eficacia de la linaclotida también aumentó con la dosis, excepto en los aspectos del malestar abdominal y la distensión. Con dosis de 150 µg, la eficacia comenzó a ser estadísticamente significativa, y la administración de 600 µg se asoció con un aumento en la incidencia de diarrea. Se seleccionó a las dosis de 150 y 300 µg/día para mayor desarrollo; estas cifras luego fueron corregidas a 145 y 290 µg.

Las nuevas dosis fueron evaluadas en 2 ensayos a doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos y de grupos paralelos. En total, se incluyeron 1276 pacientes con CC, la mayoría de sexo femenino. El criterio principal de valoración (más de 3 deposiciones espontáneas semanales y un aumento de más de una deposición espontánea semanal desde el inicio del ensayo) fue alcanzado por el 16% al 21% de los pacientes tratados con linaclotida, cifra que dependió de la dosis y del estudio, frente al 3% al 6% de los que recibieron placebo. Todos los criterios secundarios de valoración, como la consistencia de las heces,

el malestar abdominal y la distensión, entre otros, mostraron mejorías significativas con la linaclotida en comparación con el placebo. El evento adverso más frecuente fue nuevamente la diarrea. El efecto del fármaco pudo apreciarse desde las primeras 24 horas y se sostuvo durante todo el protocolo.

SII

Varios estudios en fase II evaluaron el efecto de la linaclotida sobre pacientes con SII. En uno de ellos, que además incluyó individuos con SII y constipación, todas las dosis de linaclotida (75, 150, 300 y 600 µg) mejoraron la cantidad de deposiciones semanales, los calambres, el dolor abdominal, la distensión y el malestar, con efectos máximos en dosis de 300 µg. Este fenómeno fue especialmente significativo en los pacientes con sintomatología más notoria.

Por otro lado, 2 ensayos en fase III fueron la base de la aprobación de la linaclotida por parte de la *US Food and Drug Administration* (FDA). En uno de ellos, el 33.6% de los participantes en tratamiento con el fármaco alcanzó la definición de respuesta según los últimos protocolos de SII, frente al 21% del grupo placebo. La mejoría comenzó en la primera semana de tratamiento y se sostuvo durante todo el protocolo. El evento adverso más frecuente fue la diarrea, que comenzó generalmente en las 2 primeras semanas. En el otro trabajo, el 33.7% de los sujetos que recibieron linaclotida alcanzó la respuesta, frente al 13.9% con placebo, con un número necesario a tratar de 5.

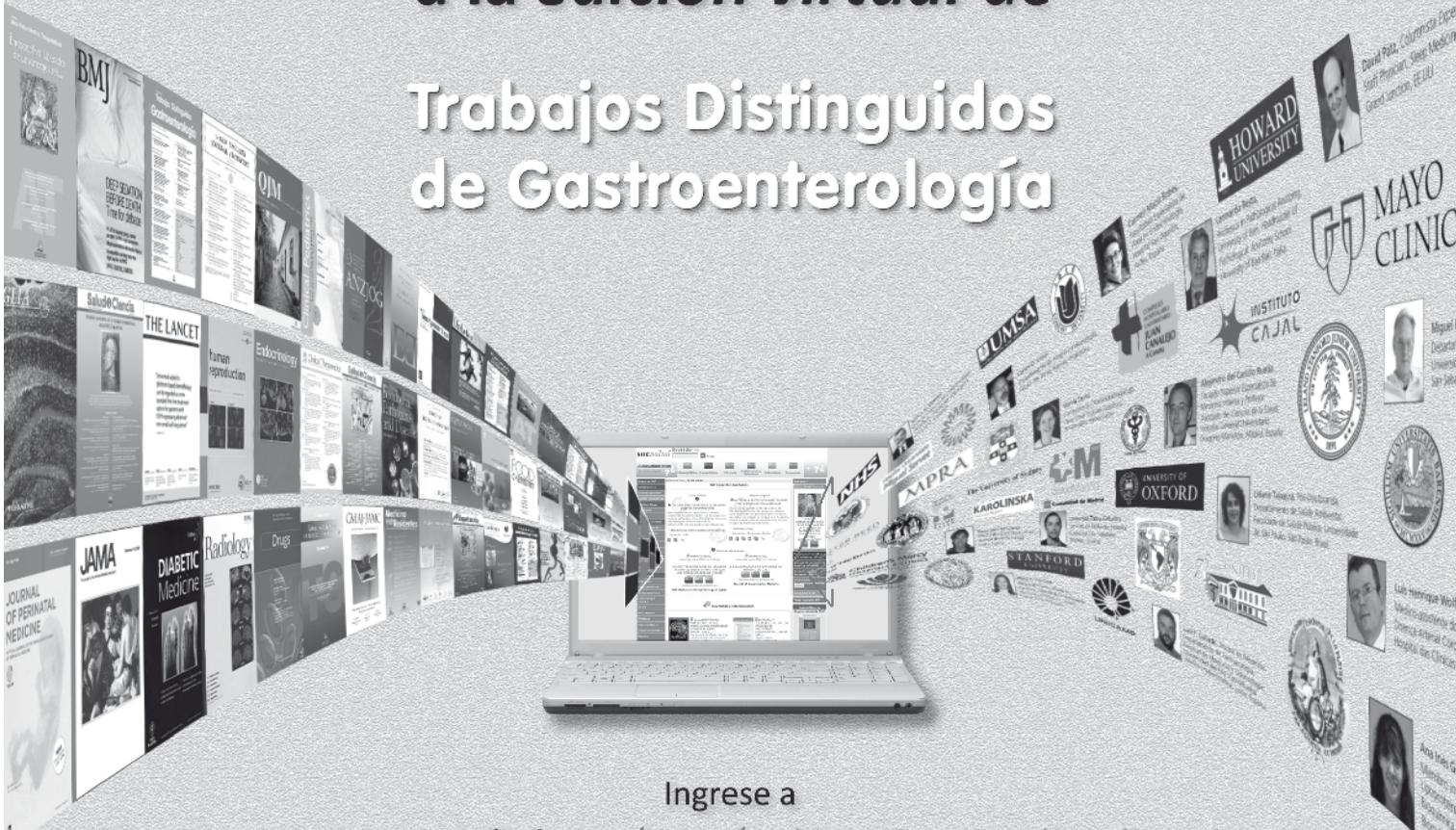
Perspectivas clínicas y conclusiones

La CC y el SII con constipación son afecciones de altísima prevalencia, cuyo tratamiento clásicamente se enfocó en los síntomas predominantes en forma individual. La linaclotida es el resultado de un desarrollo distinto, centrado en el alivio de múltiples dominios sintomáticos. Su perfil de efectos adversos es favorable; la reacción adversa más frecuente es la diarrea, que suele ser leve y transitoria. Otros fármacos esperan su aprobación para el tratamiento de la CC, por lo que el lugar que ocupará la linaclotida es una incógnita. Además, la magnitud de la mejoría de los síntomas de SII-C con el uso de linaclotida parece ser mayor que la verificada en ensayos con pacientes que sólo presentaban SII. El perfil de seguridad del fármaco y su farmacocinética son otros puntos positivos a favor de su utilización clínica; la práctica deberá incluir el uso de estrategias para minimizar la interrupción del tratamiento por diarrea.

La linaclotida es un fármaco eficaz para el tratamiento de la CC y el SII, especialmente cuando presenta síntomas de constipación. Su farmacocinética conveniente y su perfil adecuado de efectos adversos convierten a este agente en una alternativa eficaz para el tratamiento polisintomático de estas afecciones prevalentes.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

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



Ingresa 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

8 - Importancia del Rastreo del Cáncer Colorrectal en la Población General

Kubisch C, Crispin A, Kolligs F y colaboradores

Clinical Gastroenterology and Hepatology 14(11):1612-1618, Nov 2016

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas con cáncer en los países occidentales, motivo por el cual diversas normativas nacionales e internacionales recomiendan el rastreo de CCR en los individuos asintomáticos. En los sujetos asintomáticos, la pesquisa del CCR puede realizarse mediante la prueba de sangre oculta en materia fecal (SOMF), sigmoidoscopia o colonoscopia.

En el *Minnesota Colon Cancer Study*, con 46 551 participantes, la prueba de SOMF anual o dos veces por año se asoció con reducción de la mortalidad en 32% y 22%, respectivamente, en comparación con el grupo control, no estudiado. En otro ensayo realizado en Dinamarca, el rastreo de CCR mediante la prueba de SOMF se asoció con la detección de CCR en estadios más bajos e índices más altos de supervivencia. En dos estudios en enfermos sometidos a sigmoidoscopia de rastreo se observaron los mismos beneficios. De hecho, en un análisis de 744 386 enfermos, 338 467 fueron asignados a prueba de SOMF dos veces por año o a sigmoidoscopia flexible en una única oportunidad; en la comparación indirecta de ambos abordajes, ninguno de ellos fue superior al otro. El riesgo relativo de fallecer por CCR fue de 0.85 en los pacientes sometidos a rastreo endoscópico, en comparación con los enfermos que realizaron prueba de SOMF.

Diversos estudios de cohorte revelaron una reducción de la incidencia y la mortalidad por CCR luego de la colonoscopia con polipectomía; se diagnostican CCR en alrededor del 1.1% de los rastreos, 3.6% de las colonoscopias realizadas por la presencia de SOMF y 1.05% de las colonoscopias diagnósticas realizadas en pacientes con síntomas.

El estadio del CCR se basa en la invasión tumoral, la diseminación a los ganglios linfáticos locales y las metástasis a distancia (sistema TNM). Los pacientes con tumores en estadio I (T1, T2) y II (T3 y T4) de la clasificación *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) son los que presentan el pronóstico más favorable, ya que sólo el 25% al 30% de los enfermos con estas lesiones tienen recurrencia de la enfermedad después del tratamiento curativo. La presencia de compromiso linfático regional (estadio UICC III) predice una probabilidad de recidiva a los 5 años del 50% al 60%. En los enfermos con metástasis a distancia, las

posibilidades de curación son bajas y los índices de supervivencia a los 5 años son sólo algo superiores al 10%, en comparación con el 90% en los enfermos con CCR en estadio UICC I. Todos estos hallazgos confirman que el diagnóstico precoz mejora el pronóstico de los pacientes con CCR. El objetivo del presente estudio, en una amplia cohorte ambulatoria de Alemania, fue determinar el estadio de los CCR que se detectan en el contexto de las colonoscopias de rastreo, en el abordaje de pacientes con pruebas positivas de SOMF, y en los procedimientos efectuados en enfermos sintomáticos. Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas de CCR, clasificados con el sistema de estratificación UICC y TNM, en el contexto de cada uno de estos tres abordajes.

En la región de Baviera, Alemania, el 83% de la población dispone de seguro médico público, el *Compulsory Health Insurance* (CHI). A partir de los 55 años, los miembros de ese plan tienen la posibilidad de ser sometidos a dos colonoscopias de rastreo cada 10 años; además, a los sujetos que no aceptan realizar colonoscopia se les ofrece la oportunidad de realizar anualmente la prueba de guayacol para la detección de SOMF, entre los 50 y 54 años, y dos veces por año, a partir de los 55 años.

En 2006, la *Bavarian Association of CHI* introdujo una base central de datos, de modo que todas las colonoscopias que se realizan en el ámbito externo, en los pacientes del CHI, quedan documentadas, de manera electrónica, en ese registro. La edad, el sexo, los antecedentes familiares, la indicación de la colonoscopia, los síntomas, la utilización de sedación, las complicaciones, el recuento de pólipos, la localización de las lesiones y la morfología, el tamaño y las observaciones histopatológicas de la lesión de mayor tamaño son los datos que se incorporan en el registro. En el programa del CHI sólo pueden realizar colonoscopias los profesionales que efectuaron 200 procedimientos o más, y 50 o más polipectomías en los últimos dos años. Para el presente estudio se consideraron los datos de todas las colonoscopias realizadas entre 2006 y 2009; los hallazgos de la endoscopia se categorizaron sobre la base de la lesión más avanzada. En todos los enfermos con diagnóstico presuntivo de CCR se tomaron muestras para estudio histopatológico. Se excluyeron las colonoscopias realizadas en pacientes de menos de 50 años, en enfermos con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal crónica y en sujetos sometidos a programa de vigilancia, posterior a la extirpación de adenomas o lesiones malignas.

En los análisis de regresión logística se tuvieron en cuenta diversas variables, como la indicación para la colonoscopia, la edad, el sexo, los antecedentes familiares de CCR y la localización de los tumores (colon



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

o recto). Los *odds ratios* (OR) inferiores a 1 indicaron asociaciones con CCR en estadios UICC más bajos.

En Alemania, los pacientes de más de 55 años tienen la oportunidad de realizar colonoscopia de rastreo; por lo tanto, se identificaron todos los casos de CCR en individuos de 55 años o más. Se incluyeron 524 954 colonoscopias, realizadas entre 2006 y 2009, en el contexto del rastreo primario, por pruebas positivas de SOMF o con finalidad diagnóstica. Se realizaron 243 271 colonoscopias diagnósticas (46.3%) en pacientes sintomáticos, 30 907 estudios (5.9%) en enfermos con pruebas positivas de SOMF y 250 776 colonoscopias (47.8%) en el contexto del rastreo primario. En el 94.4% de los casos se pudieron efectuar colonoscopias completas; los estudios fueron incompletos como consecuencia de la presencia residual de materia fecal, estenosis, dolor, complicaciones u otros motivos.

Se encontraron CCR en 6065 pacientes (1.2%): 1750 en el grupo de rastreo, 1075 en los pacientes con pruebas positivas de SOMF y 3240 en los sujetos sintomáticos. El 37% de los enfermos con CCR tuvo tumores rectales, en tanto que en el 62.4% de los pacientes se encontró CCR en el colon. Para 38 sujetos no se dispuso de información acerca de la localización del tumor.

En los pacientes de 55 a 64 años, 65 a 74 años y 75 años o más se registraron 1837 (30.3%), 3087 (50.9%) y 1141 (18.8%) CCR, respectivamente. Para 3639 enfermos se dispuso de información suficiente sobre el estadio. Al analizar los datos del estadio TNM, los carcinomas T1/T2 fueron más frecuentes en las colonoscopias de rastreo ($n = 416$; 46.74%) y en los sujetos sometidos a endoscopia por presentar resultados positivos en la prueba de SOMF ($n = 256$; 44.21%). Los carcinomas en estadio T3/T4 fueron más comunes en las colonoscopias diagnósticas en los enfermos sintomáticos ($n = 1121$; 68.94%), en comparación con los estudios de rastreo ($n = 474$; 53.26%) y en el contexto de la vigilancia por pruebas positivas de SOMF ($n = 323$; 55.79%).

Los CCR sin metástasis ganglionares fueron más frecuentes en las colonoscopias de rastreo y en aquellas realizadas en sujetos con pruebas positivas de SOMF ($n = 588$, 68.77%; y $n = 391$, 68.72%, respectivamente), en tanto que los carcinomas N1/N2 ($n = 641$, 38.9%) y los tumores M1 ($n = 235$, 14.26%) se detectaron, con mayor frecuencia, en el grupo de pacientes sintomáticos, respecto de los grupos de rastreo y de seguimiento por resultados positivos en la prueba de SOMF.

Entre los 2418 enfermos con tumores clasificados según el sistema UICC, 775 pacientes (32.05%) tuvieron CCR en estadio I, 702 pacientes (29.03%) presentaron CCR en estadio II, 582 sujetos (24.07%) tuvieron CCR en estadio UICC III y en 359 individuos (14.85%) se detectaron CCR en estadio UICC IV. Los carcinomas en estadio UICC I/II fueron más frecuentes en el grupo de rastreo ($n = 476$; 53.06%), mientras que los tumores en estadio UICC III/IV fueron más comunes en el grupo de diagnóstico ($n = 556$; 44.09%, respecto

de 33.14% en el grupo de rastreo y 33.48% en el grupo de sujetos con hallazgos positivos en la prueba de SOMF).

La edad y el sexo no se asociaron con el riesgo de diagnóstico de cáncer en estadios avanzados; en cambio, las colonoscopias de rastreo y los estudios de seguimiento en pacientes con prueba de SOMF positiva se asociaron con una reducción importante del riesgo de detección de CCR en estadios avanzados. En comparación con la colonoscopia diagnóstica, la colonoscopia de rastreo se asoció con un OR de 0.533 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.451 a 0.631, $p < 0.0001$, en tanto que la colonoscopia realizada en pacientes con prueba positiva de SOMF tuvo un OR de 0.570 (IC 95%: 0.469 a 0.694; $p < 0.0001$).

El CCR es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad asociadas con cáncer en todo el mundo. La mayoría de los casos esporádicos y hereditarios de CCR surgen a partir de lesiones adenomatosas premalignas; el período de latencia hasta la aparición de CCR invasivo se estima en 10 a 15 años. El rastreo mediante sigmoidoscopia y prueba de SOMF reduce la incidencia y la mortalidad del CCR, ya que permite la detección de lesiones en estadio menos avanzado.

De hecho, el estadio tumoral al momento del diagnóstico representa el factor de mayor importancia pronóstica, en términos de la supervivencia. Se estima que más del 95% de los enfermos con CCR se benefician con la cirugía curativa, cuando las lesiones se diagnostican en el estadio de adenomas premalignos. La probabilidad de detección de CCR en el transcurso de la vida en la población promedio es alta, del 5% al 6%, motivo por el cual en numerosos países se introdujeron programas de vigilancia para la detección de lesiones premalignas y de CCR asintomáticos. En Alemania, este programa de vigilancia está vigente desde 2002.

En el presente estudio, los índices de detección de adenomas fueron del 25.99% en las colonoscopias de rastreo, 21.17% en las colonoscopias diagnósticas y 31.24% en las colonoscopias realizadas en los pacientes con pruebas positivas de SOMF. Como era de esperar, las colonoscopias efectuadas en los pacientes sintomáticos se asociaron con los índices más altos de detección de CCR en estadios avanzados. El diagnóstico de lesiones con estas características se reduce tanto con la colonoscopia de rastreo, como con la prueba de SOMF; sin embargo, al considerar el número necesario de pacientes que debe ser sometido a la pesquisa con la finalidad de detectar cualquier tipo de cáncer o cánceres en estadios precoces, el abordaje que consiste en la realización de prueba de SOMF y, luego, colonoscopia en los enfermos con resultados positivos sería más eficiente que la colonoscopia primaria de rastreo. Sin embargo, dos puntos merecen mención especial. En primer lugar, la prueba de SOMF se asocia con un índice elevado de resultados falsos negativos (es decir que no es útil para la detección de CCR en un porcentaje considerable de pacientes con cáncer); en segundo

lugar, sólo la colonoscopia permite la detección de pólipos y su remoción.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que los CCR que se detectan durante las colonoscopias de rastreo y aquellas que se efectúan en los pacientes con resultados positivos en la prueba de SOMF tienen estadios UICC y TNM más bajos, en comparación con las lesiones que se encuentran en los enfermos que son sometidos a colonoscopia por presentar síntomas sugestivos. Por lo tanto, la colonoscopia de rastreo permite detectar adenomas premalignos y CCR en estadios menos avanzados. En conclusión, la colonoscopia de rastreo es un abordaje razonable para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el CCR.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/154375

9 - Pancreatitis Autoinmune

Karimi S, Bharill P

Case Reports in Gastroenterology 10(3):10-13, Oct 2016

En 1961 se describió el primer caso de pancreatitis crónica idiopática con hipergammaglobulinemia y en 1995 se propuso la consideración de pancreatitis autoinmune (PA), a raíz de un enfermo de Japón, tratado exitosamente con corticoides. En la actualidad, la PA se considera una entidad particular, en el contexto de la enfermedad sistémica asociada con la inmunoglobulina (Ig) G₄ (ES-IgG₄). El diagnóstico de la PA es complejo; se dispone de diversos criterios, por ejemplo, los del *International Consensus Diagnostic Criteria* (ICDC), propuestos en 2011. En función de las características demográficas e histológicas y el compromiso de otros órganos, la PA se clasifica en tipos 1 y 2.

La PA de tipo 1 es la forma más común y representa alrededor del 80% de todos los casos que ocurren en los Estados Unidos. El estudio histopatológico revela infiltrados de células linfoplasmocitoides y células plasmáticas IgG₄ positivas. Por lo general, los enfermos son de edad avanzada y de sexo masculino. La PA de tipo 1 se considera la manifestación pancreática de la ES-IgG₄; el tracto biliar es el tejido extrapancreático comprometido con mayor frecuencia en esta forma de PA. La PA de tipo 2 se caracteriza por la infiltración neutrofílica de los conductos pancreáticos, con destrucción u obstrucción; en esta forma de PA no se comprometen otros órganos y en la histología casi no se observan células IgG₄ positivas. La PA de tipo 2 afecta por igual a hombres y mujeres. La presencia de autoanticuerpos, infiltración linfoplasmocitoide e hipergammaglobulinemia sugiere que en la etiopatogenia de la PA participan procesos de autoinmunidad.

Los pacientes con PA tienen manifestaciones clínicas inespecíficas; la ictericia obstructiva es el trastorno más

común. Tanto los ICDC como los criterios de la *Mayo HISORT* se basan en hallazgos radiológicos específicos: los cuatro patrones más comunes en la tomografía computarizada (TC) consisten en el agrandamiento difuso del parénquima pancreático (40% a 60% de los casos), el agrandamiento focalizado, el patrón mixto y, muy rara vez, la ausencia de anormalidades. Las alteraciones más frecuentes en la ecografía endoscópica (EE) son el agrandamiento difuso y la hipoecogenicidad difusa o focal; la EE permite obtener muestras para el estudio histopatológico, mediante aspiración con aguja fina.

Los corticoides representan la opción terapéutica de primera línea, habitualmente asociados con buena respuesta; los inmunomoduladores y los agentes biológicos se indican para evitar las recaídas y en los enfermos con intolerancia a los corticoides. Un objetivo diagnóstico crucial en estos pacientes es descartar cáncer de páncreas, ya que en el pasado muchos enfermos con PA fueron sometidos innecesariamente a cirugía. En el presente artículo se presenta el caso de una enferma con PA de tipo 1 con hallazgos normales en los estudios por imágenes, pero con manifestaciones clínicas características de la enfermedad.

La mujer afroamericana de 65 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes tipo 2 y síndrome de Sjögren, consultó por dolor abdominal en la región epigástrica con extensión subesternal, asociado con ictericia, orina oscura y materia fecal clara de una semana de evolución.

Al momento de la consulta, la paciente estaba afebril, pero taquicárdica; se constató abdomen blando y no distendido, pero doloroso a la palpación en la región epigástrica. Los ruidos intestinales eran normales y no se encontró hepatomegalia ni esplenomegalia.

En el primer estudio de laboratorio se constataron niveles de bilirrubina total de 3.4 mg/dl, alanina aminotransferasa (ALT) de 227 U/l, aspartato aminotransferasa (AST) de 207 U/l, fosfatasa alcalina (FA) de 203 U/l y lipasa de 1148 U/l. En el análisis de orina se encontró bilirrubina; los estudios serológicos permitieron descartar hepatitis por virus B y C.

La TC de abdomen y pelvis con contraste mostró vesícula biliar distendida, probables cálculos y dilatación leve del conducto biliar común, sin indicios de masa o inflamación peripancreática. La resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen reveló vesícula biliar levemente distendida, engrosamiento de la pared vesicular y pequeños cálculos, hallazgos que motivaron el diagnóstico inicial de pancreatitis litiasica; se indicó el tratamiento correspondiente.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) mostró agrandamiento de la papila mayor y estrechez biliar distal; se realizó esfinterotomía, se colocó un *stent* y se efectuó una biopsia. El estudio histopatológico mostró epitelio ductal benigno con inflamación. Posteriormente, la enferma fue sometida sin complicaciones a colecistectomía; no se encontraron cálculos.

Dos meses después, en el contexto de una nueva CPRE para la remoción del *stent*, se observó oclusión parcial de éste en el tracto biliar. Una nueva biopsia mostró tejido glandular hiperplásico benigno, con ulceración superficial aguda e inflamación aguda y crónica, sin indicios de malignidad. El estudio de laboratorio mostró niveles de bilirrubina total de 1.6 mg/dl, ALT de 165 U/l, AST de 253 U/l y FA de 461 U/l. No se encontraron anticuerpos antinucleares ni contra el músculo liso. La eritrosedimentación era de 56 mm/h; se encontraron niveles elevados de IgG₄ (761 mg/dl, para valores normales de 7 a 89 mg/dl) y de gammaglobulina (2.19 g/dl, para valores normales de 0.70 a 1.6 g/dl).

La EE y la CPRE mostraron estrechez del conducto pancreático y una masa ovalada en el páncreas. La masa tenía bordes mal definidos y reducción de la ecogenicidad, hallazgos que motivaron el diagnóstico presuntivo de adenocarcinoma; sin embargo, el estudio histopatológico descartó enfermedad maligna, pero mostró 120 células IgG₄ positivas por campo de gran aumento. Los niveles séricos de IgG eran de 3610 mg/dl (valores normales de 700 a 1600 mg/dl).

Se indicó tratamiento con dosis elevadas de prednisona, con mejoría clínica significativa. La estrechez en la CPRE también se redujo de modo que fue posible retirar el *stent*. Además, se comprobó normalización de las pruebas funcionales hepáticas y descenso de la concentración de IgG₄ a 174 mg/dl.

Alrededor de un mes después, el tratamiento con corticoides debió interrumpirse por hiperglucemia persistente y apariencia cushingoide. Pocos días después, la paciente consultó nuevamente por fiebre, escalofríos y dolor en cuadrante superior derecho. La enferma estaba febril y taquicárdica y con niveles de AST de 667 U/l, ALT de 221 U/l y FA de 281 U/l. Una nueva CPRE reveló estrechez biliar segmentaria moderada. Se realizó una nueva esfinterotomía y se colocó un *stent*.

Se indicó tratamiento con rituximab; ocho meses después la enferma estaba asintomática; las pruebas funcionales hepáticas fueron normales y los niveles de IgG₄ de 158.4 mg/dl.

Se dispone de diversos criterios diagnósticos para la PA, por ejemplo, los propuestos por la *Japanese Pancreas Society* (JPS), los HISORT y los ICDC. Estos últimos, sin embargo, son útiles para diferenciar la PA de tipo 1 y 2 y establecen pautas para el diagnóstico de la enfermedad en aquellos pacientes que no presentan los hallazgos típicos en los estudios por imágenes.

En el presente estudio se describió una enferma con antecedentes de diabetes tipo 2 y síndrome de Sjögren que consultó por síntomas sugestivos de pancreatitis litiasica aguda, en ausencia de hallazgos focales o difusos del páncreas, típicos de la PA. Sin embargo, la paciente presentó indicios serológicos e histopatológicos de ES-IgG₄. Luego de descartar el diagnóstico de cáncer de páncreas en el estudio histopatológico, la enferma fue tratada con prednisona, con mejoría sintomática, radiológica y serológica. Sin embargo, las recaídas luego de la interrupción del tratamiento son frecuentes. En un estudio internacional reciente, los índices de

recaída fueron del 31% y 9% en los enfermos con PA de tipo 1 y 2, respectivamente.

La recaída de la enfermedad es común en los pacientes con PA de tipo 1; los índices más altos de recaídas se observan en los enfermos con compromiso proximal del conducto biliar o agrandamiento difuso del páncreas. Las opciones terapéuticas incluyen corticoides e inmunomoduladores, como azatioprina, 6-mercaptopurina, micofenolato mofetil y rituximab. El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra CD20, utilizado con éxito en los pacientes con ES-IgG₄ que no responden a otras formas de tratamiento. La paciente descrita en esta ocasión no toleró el descenso de la dosis de corticoides y presentó una recaída de la enfermedad. El tratamiento con rituximab se asoció con excelente respuesta y permitió interrumpir la terapia con prednisona.

En el presente artículo se describe un caso raro de ES-IgG₄ del tracto biliar y pancreatitis esclerosante autoinmune, con hallazgos normales en los estudios por imágenes. Ciertas características comunes pueden motivar el diagnóstico incorrecto de cáncer de páncreas y la cirugía innecesaria.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/154158

10 - Ventajas del Dexlansoprazol para el Tratamiento de la Esofagitis Erosiva y la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Mermelstein J, Mermelstein A, Chait M

Clinical and Experimental Gastroenterology 13(9):163-172, Jul 2016

La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en los países occidentales es del 10% al 20%; se estima que el 20% de estos pacientes presenta síntomas en forma semanal y que un 7% tiene síntomas diarios. La incidencia de ERGE y sus complicaciones, como la esofagitis erosiva (EE), las estrecheces esofágicas, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago, ha aumentado en las últimas dos décadas. Además, la ERGE es una causa frecuente de dolor precordial no cardíaco, ronquera crónica y síntomas asmáticos. Aproximadamente el 30% de los enfermos con ERGE tienen EE, en tanto que el resto presenta enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).

La ERGE compromete sustancialmente la calidad de vida, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, y se asocia con costos importantes para los sistemas de salud. Los objetivos del tratamiento de la ERGE consisten en aliviar los síntomas, evitar las complicaciones, mantener la remisión y mejorar la

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

calidad de vida; los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se consideran los fármacos de primera línea para el tratamiento de la ERGE.

Los IBP bloquean, de manera irreversible, la bomba de protones H⁺/K⁺ATPasa en las células parietales y, en consecuencia, suprimen la secreción ácida. Los IBP modificaron considerablemente el tratamiento de la inflamación esofágica y de los síntomas relacionados con la ERGE, ya que inhiben de manera fuerte y sostenida la secreción ácida diurna y nocturna. Diversos estudios revelaron que los IBP son más eficaces y se asocian con alivio sintomático más importante y más rápido en comparación con los antagonistas de los receptores H₂ de histamina. Asimismo, los IBP son superiores en eficacia, respecto de otros fármacos, para el alivio de los síntomas esofágicos y extraesofágicos, de las manifestaciones clínicas asociadas con el reflujo y de la pirosis nocturna. Los IBP son particularmente útiles en los pacientes de edad avanzada, quienes suelen tener ERGE más grave. Sin embargo, los IBP son más eficaces para el alivio de la EE que de la ERNE, ya que esta última entidad representa un trastorno heterogéneo, con exposición esofágica variable al contenido ácido.

En la actualidad se dispone de 6 IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol y dexlansoprazol) con diferencias en los costos, la biodisponibilidad y la farmacocinética. Sin embargo, en términos clínicos, su eficacia es semejante. Los IBP sólo inhiben las bombas activas, de modo que la mayoría de estos agentes debe administrarse entre 30 y 60 minutos antes de la ingesta de alimentos, el principal estímulo para la activación.

Un porcentaje considerable de enfermos, especialmente aquellos con ERNE, tienen síntomas refractarios cuando los IBP se administran una vez por día. Asimismo, se estima que entre el 10% y el 15% de los adultos con EE no alcanzan la remisión completa de los síntomas, luego de 8 semanas de tratamiento, y hasta el 40% de los sujetos con ERNE persiste sintomático con la terapia estándar. En un estudio se observaron índices de recidiva, en el transcurso de los 6 meses de iniciado el tratamiento, en el 15% al 23% de los adultos con ERGE grados A y B de la clasificación de Los Ángeles (LA) y en el 24% al 41% de los pacientes con ERGE grados C y D. Los IBP son menos eficaces para las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, faríngeas, laríngeas y pulmonares. En la mayoría de los casos, los IBP administrados una vez por día, son menos eficaces para el control de los síntomas nocturnos de la ERGE. El 20% de los enfermos con esófago de Barrett tiene pirosis refractaria a los IBP, incluso cuando se duplica la dosis. La falta de adhesión al tratamiento prolongado, por diversos motivos, es una de las principales causas del fracaso terapéutico. La administración de estos fármacos una vez por día se asocia con la inhibición de sólo el 70% de las bombas

de protones activas, cuyo índice de regeneración por día es del 25%, pero con variabilidad considerable en el índice de recambio. La vida media corta de los IBP (1 a 2 horas) evita el control de la secreción ácida gástrica durante las 24 horas; el aumento de la dosis sólo se asocia con beneficios marginales en este sentido, en tanto que la administración de dos dosis por día complica la adhesión al tratamiento.

El dolor abdominal, las náuseas, las cefaleas, la faringitis y la diarrea son los efectos adversos más frecuentes, asociados con el uso de IBP; el uso prolongado puede reducir la absorción de magnesio, hierro, vitamina B₁₂ y calcio. Diversos estudios mostraron riesgo aumentado de fracturas en los enfermos tratados con IBP por períodos prolongados. El sobrecrecimiento de bacterias intestinales patógenas, como *Clostridium difficile*, y el riesgo aumentado de neumonía extrahospitalaria son otras complicaciones posibles.

Los IBP podrían aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y, en los pacientes con antecedentes de IAM, los IBP podrían interferir con la eficacia del clopidogrel; sin embargo, por el momento, los resultados sobre la evolución cardiovascular no han sido concluyentes. Algunos estudios sugirieron una relación entre el uso de IBP y el riesgo de demencia, por mecanismos que todavía no se conocen; asimismo, los IBP representan un factor de riesgo de enfermedad renal aguda y crónica e hipomagnesemia. El uso prolongado de IBP induce la liberación de gastrina, mediante la estimulación e hiperplasia de las células similares a las enterocromafines, sobre todos en los pacientes con infección por *H. pylori*. Por el momento, las consecuencias clínicas de la hipergastrinemia prolongada no se conocen. Sin embargo, la hipergastrinemia podría participar en la hipersecreción ácida de rebote, luego de la interrupción del tratamiento con IBP.

El dexlansoprazol, el IBP más nuevo, es el enantiómero R (más del 80% de la forma presente en la circulación) de la mezcla racémica, lansoprazol. El nuevo preparado de D-LM se creó con la finalidad de eliminar o reducir las limitaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de los IBP (síntomas por rebote y necesidad de ser administrados antes de las comidas). En comparación con los IBP convencionales, el D-LM tiene mejor biodisponibilidad y metabolismo e inhibe más eficazmente la bomba de protones en la mucosa gástrica. El D-LM está indicado para el tratamiento de la ERGE sintomática no erosiva, la cicatrización de la EE y como tratamiento de mantenimiento de la EE.

El D-LM aplica un nuevo sistema de liberación dual retardada, de modo que la droga se libera en dos fases; en consecuencia, se inhiben las nuevas bombas de protones que se regeneran y activan luego de la inactivación inicial. Los comprimidos de D-LM tienen dos tipos distintos de gránulos con cubierta entérica: la cuarta parte se libera a pH 5.5 en el duodeno proximal 1 a 2 horas después de la ingesta, en tanto que el resto se libera a pH de 6.8 en el intestino delgado distal, 4 a 5 horas después de la ingesta. Este patrón de liberación



genera dos picos de concentración máxima del fármaco en sangre y, en consecuencia, prolonga la supresión ácida. El D-LM es el IBP con efectos inhibitorios más fuertes. Este nuevo sistema de liberación también aumenta el tiempo promedio de permanencia de la sustancia en sangre. Debido a que el D-LM se libera durante períodos más prolongados, respecto de los IBP convencionales, se asocia con valores más altos de área bajo la curva (ABC), sin aumentos de la concentración plasmática máxima. En un estudio cruzado se comparó la supresión ácida asociada con la administración de D-LM en dosis de 60 mg y esomeprazol, en dosis de 40 mg. El pH intragástrico de 24 horas fue superior en el primer grupo, sobre todo en la segunda parte del día.

Los IBP tradicionales deben ingerirse entre 30 y 60 minutos antes del desayuno; en cambio, el dexlansoprazol, por su efecto prolongado, tiene un esquema de dosificación mucho más flexible. En un estudio se confirmó que los alimentos y el momento de la toma de la medicación no afectan la supresión ácida gástrica.

En virtud de la duración prolongada de la supresión ácida, una única dosis diaria de D-LM puede reemplazar el tratamiento con dos dosis diarias de otros IBP. En un estudio se evaluó el efecto del cambio de la terapia con IBP dos veces por día por D-LM; en el 88% de los enfermos, el control de la pirosis y los síntomas y la mejoría de la calidad de vida se mantuvieron. Sin embargo, el tratamiento con D-LM se asocia con menor costo y, en teoría, podría mejorar el cumplimiento de la terapia y reducir el riesgo potencial de efectos adversos, asociado con la ingesta prolongada de dosis elevadas de IBP. Este efecto sería particularmente beneficioso en términos de las fracturas óseas, el sobrecrecimiento bacteriano y las infecciones.

Se dispone de un preparado de D-LM que se disuelve en la lengua y se traga sin agua. Este producto podría ser particularmente útil en los pacientes que tienen dificultades para la deglución del comprimido. El preparado tiene los dos mismos tipos de gránulos y, por lo tanto, un patrón equivalente de absorción, biodisponibilidad y supresión ácida.

La eficacia del D-LM en la cicatrización de la EE quedó demostrada en dos estudios a doble ciego, controlados con placebo, en 4092 enfermos con EE asignados a tratamiento con lansoprazol (30 mg), D-LM (60 mg) y D-LM (90 mg). Se comprobó cicatrización completa de la mucosa al segundo mes de tratamiento en el 92% al 93% de los sujetos que recibieron D-LM (60 mg), en el 93% al 95% en el grupo de D-LM (90 mg) y del 86% al 92% en el grupo de lansoprazol. Si bien las diferencias no fueron significativas sugieren que el D-LM no es inferior al lansoprazol. Sin embargo, en un análisis por subgrupos se comprobó la superioridad del D-LM (90 mg), respecto del lansoprazol, en los enfermos con EE grave (grados C y D de la clasificación LA), con un índice de cicatrización 7% a 8% más rápido. En otro estudio, el D-LM (60 mg) fue más eficaz para la cicatrización de la EE, respecto del lansoprazol, en los pacientes con índice de masa corporal > 30 kg/m². El

D-LM también es eficaz para el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa esofágica; en los pacientes con EE grados C y D de la clasificación LA, el D-LM en dosis de 60 mg fue superior al esquema de 30 mg diarios.

El D-LM es eficaz en los sujetos con ERNE; en un estudio no se observaron diferencias significativas en ningún criterio de valoración entre los enfermos tratados con D-LM en dosis de 30 o 60 mg por día; ambas dosis fueron superiores al placebo.

El D-LM es más eficaz que el placebo para el tratamiento de la ERGE nocturna. En un trabajo con 305 pacientes con pirosis nocturna moderada a muy grave y trastornos del sueño, respecto del placebo, el tratamiento con D-LM en dosis de 30 mg aumentó significativamente el porcentaje de noches sin síntomas de ERGE del 35.7% al 73.1%; también mejoró las anomalías del sueño y las manifestaciones clínicas nocturnas.

En un trabajo, el D-LM en dosis de 30 mg por día se asoció con mejor control de la ERGE, en comparación con el tratamiento con esomeprazol, en dosis de 20 a 40 mg. No obstante, no se observaron diferencias importantes entre los grupos en la cicatrización o el mantenimiento de ésta, en los pacientes con EE. En los pacientes con ERNE, el D-LM mejora la calidad de vida relacionada con la salud, la calidad del sueño, la productividad laboral y el rendimiento para las actividades regulares. En este contexto, el D-LM es superior al placebo y a otros IBP.

Todos los IBP, incluso el D-LM, son metabolizados por las isoformas CYP2C19 y CYP3A4 del sistema enzimático hepático citocromo P450. En el único estudio realizado *in vivo*, el D-LM no afectó los parámetros farmacocinéticos de la warfarina, el diazepam, la fenitoína o la teofilina. Por lo tanto, es improbable que el D-LM modifique el perfil farmacocinético de las drogas que son metabolizadas por la CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A.

La CYP2C19 participa en el metabolismo de los IBP y el clopidogrel, de modo que la administración simultánea de ambos fármacos podría reducir la actividad del antiagregante plaquetario. Las consecuencias clínicas de este fenómeno, sin embargo, todavía no se conocen con precisión. En un estudio, el D-LM no afectó el ABC del clopidogrel y su metabolito activo; la administración simultánea de ambos fármacos no modificó las mediciones de activación plaquetaria.

Al igual que otros IBP, el D-LM disminuye el entorno ácido gástrico y puede interferir con la absorción de ciertos fármacos, cuya biodisponibilidad depende del pH. Por ejemplo, el atazanavir y el nelfinavir no deberían administrarse en simultáneo con el D-LM, porque la exposición sistémica de los antirretrovirales se reduce considerablemente. Asimismo, debe evitarse el uso conjunto de D-LM y ketoconazol, itraconazol, ampicilina y erlotinib, cuya absorción depende de valores bajos de pH. Los niveles séricos de la digoxina y el tacrolimus pueden aumentar en los pacientes que utilizan D-LM; por lo tanto, la concentración plasmática de esos fármacos debe ser estrictamente monitorizada. El riesgo

de niveles aumentados de tacrolimus es particularmente importante en los sujetos con fenotipo de metabolismo lento o moderado de la CYP2C19.

El D-LM se asocia con hipergastrinemia; el aumento de los niveles séricos de gastrina no depende de la dosis y la concentración se normaliza luego de interrumpido el tratamiento.

El D-LM se asocia con un índice bajo de efectos adversos; los más comunes son las infecciones del tracto respiratorio superior. Estas manifestaciones son más frecuentes en los pacientes que utilizan dosis altas de D-LM y en los enfermos con alergias estacionales. El dolor abdominal, la diarrea, las cefaleas, la distensión abdominal, las flatulencias y la constipación son otros posibles efectos adversos asociados con el D-LM. Sin embargo, en un estudio, esos efectos sólo motivaron la interrupción de la terapia en el 0.7% de los casos. En un análisis global de 6 estudios en fase III, con 4270 pacientes, la incidencia global de efectos adversos vinculados con el D-LM fue más baja, respecto del lansoprazol o placebo. Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos graves fue levemente más alta en los enfermos tratados con D-LM. En dosis de hasta 300 mg, el D-LM no afecta el intervalo QT o el QT corregido.

La ERGE es la enfermedad del tracto digestivo superior más frecuente en los Estados Unidos. Aunque los IBP representan la terapia de primera línea, un porcentaje considerable de pacientes, especialmente aquellos con ERNE, tienen síntomas refractarios en el contexto del tratamiento con IBP una vez por día. El nuevo preparado de D-LM se asocia con excelente eficacia y con un perfil muy favorable de efectos adversos. Actualmente, el D-LM está aprobado para la cicatrización y como terapia de mantenimiento de la EE y para el alivio de los síntomas de la ERNE.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154160



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

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2017) 29

con expertos

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

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Resección laparoscópica en pacientes...	• Dr. Kwang-Kuk Park. Kosin University College of Medicine, Department of Surgery, 602 703, Busan, Corea del Sur
B	Disminución de la mortalidad asociada con...	• Dr. Manuel Zorzi. Veneto Tumour Registry, Veneto, Padua, Italia
1	Revisión de la Eficacia Clínica de la Linaclotida...	• Dr. J. M. Johnston. Ironwood Pharmaceuticals Inc, MA 02142, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.
2	Eficacia y Seguridad de los Inhibidores...	• Dr. B. Li. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing, China
3	Revisión Sistemática de los Aspectos...	• Dra. S. A. Rowinski. Abdominal Centre K, Gastromedical Section, Bispebjerg Hospital, Dinamarca
4	Guanilato Ciclasa-C/cGMP: Una Nueva Vía...	• Dr. G. Hannig. Ironwood Pharmaceuticals Department of Discovery Pharmacology, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.
5	Pancreatitis Crónica	• Dr. A. D. Singhi. Department of Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.
6	Enfermedad Relacionada con la IgG4: Avances...	• Dr. M. Ramos-Casals. Servei de Malalties Autoimmunes Sistèmiques, Hospital Clínic, C/Willarroel, 170, 08036, Barcelona, España
7	La Linaclotida en el Tratamiento...	• Dr. J. Tack. TARGID, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Bélgica
8	Importancia del Rastreo del Cáncer Colorrectal...	• Dr. F. T. Kolligs. Department of Internal Medicine II, University of Munich, Munich, Berlín, Alemania
9	Pancreatitis Autoinmune	• Dr. S. Karimi. Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center – Mercy Hospital, 1400 Locust St., Pittsburgh, Filadelfia, EE.UU.
10	Ventajas del Dexlansoprazol para el Tratamiento...	• Dr. M. Chait. Columbia Doctors Medical Group, 180 East Hartsdale Avenue, Hartsdale, Nueva York, 10530, EE.UU.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2017) 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	¿Qué tipo de fármaco es la linaclotida?	A) Un agonista de la guanilato ciclasa. B) Un anticolinérgico. C) Un agonista de receptores opioides mu. D) Un laxante osmótico.
2	¿Cómo se clasifica habitualmente la enfermedad por reflujo gastroesofágico?	A) En formas erosivas y no erosivas. B) En formas benignas y malignas. C) En formas agudas y crónicas. D) En formas viscerales y centrales.
3	¿Cuál de las siguientes no constituye un criterio diagnóstico de enfermedad celíaca refractaria?	A) Síntomas malabsortivos persistentes. B) Síntomas malabsortivos recurrentes. C) Dieta libre de gluten estricta. D) Signos de hiperplasia epitelial vellositaria.
4	¿Cuál de las siguientes características es distintiva del síndrome de intestino irritable?	A) Alodinia. B) Hiperalgia visceral. C) Sensibilización aferente. D) Todas son correctas.
5	¿Cuál es el diagnóstico diferencial principal ante la sospecha de pancreatitis crónica?	A) Pancreatitis aguda. B) Adenocarcinoma ductal pancreático. C) Úlcera gastroduodenal. D) Adenocarcinoma duodenal.
6	¿Cuál es el pilar diagnóstico de la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig) G4?	A) Las pruebas específicas para la IgG4. B) El estudio histopatológico. C) La tinción inmunohistoquímica para IgG4 e IgG. D) El recuento de plasmablastos, identificados por citometría de flujo en sangre periférica.
7	¿Cuál de las siguientes bases nitrogenadas forma parte del sustrato de la guanilato ciclasa?	A) Guanina. B) Citosina. C) Adenosina. D) Timina.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Un agonista de la guanilato ciclasa.	La linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa tipo C que estimula la producción intracelular de guanosin monofosfato cíclico, lo que se asoció con mayor secreción de líquidos y tránsito gastrointestinal acelerado.	A
2	En formas erosivas y no erosivas.	Este trastorno se clasifica en esofagitis erosiva y enfermedad por reflujo no erosiva, según los signos endoscópicos presentes; el segundo es la forma predominante de este cuadro, presente en hasta el 70% de los casos.	A
3	Signos de hiperplasia epitelial vellositaria.	La enfermedad celíaca refractaria se define como la presencia por más de 12 meses de síntomas malabsortivos recurrentes o persistentes y por signos de atrofia vellositaria a pesar de una dieta libre de gluten estricta.	D
4	Todas son correctas.	Las características distintivas del síndrome de intestino irritable incluyen la alodinia (respuesta persistente a estímulos normalmente no dolorosos), la hiperalgia visceral (percepción exagerada y reactividad exagerada a los estímulos mecánicos intestinales) y la sensibilización (cambios crónicos en las vías dolorosas aferentes).	D
5	Adenocarcinoma ductal pancreático.	El diagnóstico diferencial más importante ante la sospecha de pancreatitis crónica es el adenocarcinoma ductal de páncreas.	B
6	El estudio histopatológico.	El pilar diagnóstico es el estudio histopatológico.	B
7	Guanina.	La guanina forma parte del GTP, que se convierte en GMPc por la acción de la guanilato ciclasa.	A