



Volumen 11, Número 2, Enero 2005

Resúmenes SIIC

ESTRATEGIAS DISPONIBLES PARA LA PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO

Boston, EE.UU.

Si bien durante los últimos años se han producido considerables avances en la prevención del tromboembolismo, todavía son necesarios esquemas más seguros y eficaces de terapia por vía oral que no requieran controles continuos de coagulación.

Drugs 64(Supl. 1):1-5, 2004

Autores:

Ansell J y Bergqvist D

Institución/es participante/s en la investigación:

Boston University Medical Center, Boston, EE.UU.

Título original:

[Current Options in the Prevention of Thromboembolic Disease]

Título en castellano:

Posibilidades Actuales para la Prevención de la Enfermedad Tromboembólica

Introducción

El tromboembolismo (TE) es una causa primaria de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Sólo en los EE.UU. más de 2 millones de personas mueren cada año como consecuencia de TE arterial o venoso. Tromboembolismo venoso (TEV) es una denominación genérica que incluye dos patologías, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La primera, habitualmente asintomática, suele preceder a la segunda, que puede ser fatal. El objetivo de la profilaxis del TE es evitar la TVP y, por lo tanto, sus complicaciones, entre ellas el TEP y el síndrome posflebítico, un trastorno que reduce sustancialmente la calidad de vida, que es costoso y que puede asociarse con la aparición de úlceras venosas. En esta revisión, los autores comentan las opciones terapéuticas disponibles para evitar la aparición de TEV.

Epidemiología del TEV

La TVP puede ser consecuencia de daño endotelial vascular, estasis venosa, hipercoagulabilidad o de combinaciones de estos factores que, en presencia simultánea, constituyen la tríada de Virchow. Hay múltiples factores de riesgo de TEV, algunos de los cuales deben motivar *per se* la consideración de iniciar profilaxis antitrombótica; entre ellos se encuentran la cirugía general u ortopédica, el traumatismo mayor, la fractura de pelvis, cadera o piernas, y la lesión de columna vertebral. Otros factores de riesgo son el antecedente de TEV, la presencia de neoplasias, edad avanzada, obesidad e inmovilidad prolongada y diversas condiciones trombofílicas adquiridas o congénitas –como mutaciones en el factor V Leiden o en el gen de la protrombina, deficiencias en las proteínas C o S y síndrome antifosfolipídico, entre otras–. La cirugía ortopédica mayor de extremidades inferiores implica un riesgo particularmente elevado de TEV. Si bien la mayoría de los casos son asintomáticos, la venografía de contraste revela que, en ausencia de trombopprofilaxis, la prevalencia de TVP, 7 a 14 días después del reemplazo de cadera o rodilla, es de aproximadamente

el 50%. En pacientes sometidos a cirugía, el riesgo se relaciona con factores propios del huésped, con el procedimiento y la inmovilización posquirúrgica. Los sujetos con antecedentes de TEV presentan alto riesgo de recidiva, especialmente cuando hay otras variables de riesgo. Se calcula que alrededor del 10% al 15% de los pacientes con TEV idiopático y con persistencia de los factores de riesgo tendrá recidiva en el transcurso del año que sigue a la interrupción del tratamiento anticoagulante. En cambio, el riesgo en pacientes con factores transitorios es inferior al 4%. Por este motivo, se recomienda que los pacientes con TEV luego de un suceso reversible reciban anticoagulación durante 3 a 6 meses, mientras que aquellos con un primer evento idiopático deberían continuar recibiendo anticoagulación durante al menos 6 meses y posiblemente por más tiempo. Los pacientes con TEV recurrente o que presentan factores de riesgo persistentes deben ser tratados durante por lo menos 1 año y probablemente de por vida.

Opciones para la profilaxis

El TEV a menudo es asintomático; por lo tanto, la primera manifestación puede ser el embolismo pulmonar fatal. Por este motivo, en todos los pacientes de alto riesgo debe iniciarse la trombopprofilaxis rutinaria, cuya duración e intensidad dependerán del perfil de riesgo del paciente.

Estrategias de anticoagulación La trombina ejerce un papel muy importante en la hemostasia y trombosis; por ello, las opciones anticoagulantes están esencialmente dirigidas a inhibir la formación o acción de la trombina. La heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular (LMWHs [*low-molecular-weight heparins*]) y los derivados cumarínicos evitan la formación de trombina; son las drogas más utilizadas en la prevención del TEV. **Derivados cumarínicos** Interfieren en la conversión cíclica de la vitamina K, un cofactor para la γ -glutamil-carboxilación de proteínas K dependientes; entre ellas, los factores de coagulación II, VII, IX y X. La modificación de estos factores por la vitamina K les permite unirse a las superficies de fosfolípidos cargados negativamente, un proceso dependiente del calcio. Al bloquear este paso, los derivados cumarínicos se asocian con la formación de factores de coagulación con poca o ninguna actividad biológica. La warfarina, el antagonista de la vitamina K más utilizado, es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal; pero su efecto anticoagulante sólo aparece 3 a 4 días después del inicio del tratamiento, dado que se necesita tiempo para que los factores normales de la coagulación sean reemplazados por los biológicamente inactivos. Por lo tanto, cuando es necesaria la anticoagulación rápida, la warfarina debe ser suplementada con anticoagulantes parenterales. Asimismo, la respuesta de este agente es impredecible, dado que muchas otras drogas afectan su absorción y metabolismo. La ingesta de vitamina K en la dieta y los polimorfismos genéticos en el sistema citocromo P450 también influyen en el metabolismo de la vitamina. Estos aspectos son particularmente problemáticos debido a que la warfarina tiene un índice terapéutico estrecho: la anticoagulación inadecuada provoca protección incompleta contra la trombosis y, si es excesiva, se asocia con riesgo de sangrado. Por este motivo, es fundamental el monitoreo continuo de la anticoagulación; para ello, se emplea el tiempo de protrombina; el índice internacional normalizado (RIN [*international normalised ratio*]) se calcula para atenuar la variabilidad en los resultados como consecuencia de la diferente sensibilidad de las tromboplastinas. El RIN debe mantenerse entre 2 y 3 durante todo el tratamiento. **Drogas basadas en heparina** La heparina no fraccionada fue la primera droga parenteral eficaz para el tratamiento del TEV. Se la administra por vía intravenosa o subcutánea y ejerce su acción al activar la antitrombina que luego inhibe a la trombina y al factor Xa. La respuesta anticoagulante a la heparina no fraccionada es variable, dado que la droga se une a varias proteínas del plasma, cuyas concentraciones son distintas de un paciente a otro. La anticoagulación suele ser evaluada mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada. Las heparinas no fraccionadas también se asocian con riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, un evento mediado por IgG. Las LMWH fueron creadas con el objeto de superar los problemas inherentes a las heparinas no fraccionadas. Se acompañan de una respuesta más predecible, dado que se unen menos a proteínas del plasma; por lo tanto, habitualmente no es necesaria la observación continua de la anticoagulación. Dado que su vida media es más larga, pueden administrarse 1 vez por día por vía subcutánea, aunque esto complica el tratamiento de pacientes ambulatorios. **Inhibidores selectivos del factor Xa** El fondaparinux, un análogo sintético de la secuencia pentasacárida de las heparinas no fraccionadas o de las LMWH que interviene en la interacción con antitrombina, tiene una vida media de aproximadamente 17 horas luego de la administración por vía subcutánea. Del mismo modo que las LMWH, este agente tiene una relación dosis-respuesta predecible, por lo que no es necesario el control de la anticoagulación. No se une al factor 4 de plaquetas y no induce la formación de anticuerpos. El fondaparinux ha sido evaluado en pacientes sometidos a reemplazo

total de cadera o rodilla, asociándose con una reducción del 50% en la incidencia de TEV en comparación con enoxaparina. *Inhibidores directos de la trombina* Si bien la trombina unida a la fibrina está relativamente protegida de la inactivación por heparinas y por los inhibidores selectivos del factor Xa que actúan mediante la unión y activación de antitrombina, en teoría los inhibidores directos de trombina tienen la ventaja de inhibir la trombina libre y la unida al coágulo. Se disponen de 4 agentes: lepirudina, desirudina, bivalirudina y argatroban, para uso en pacientes especiales; por ejemplo, pacientes con trombocitopenia inducida por heparina que requieren tratamiento con anticoagulantes y, como alternativa a la heparina, pacientes que serán sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. Todos se administran por vía intravenosa y, de la misma manera que las heparinas no fraccionadas, la anticoagulación debe ser evaluada con el tiempo parcial de tromboplastina activada o, en el caso de bivalirudina, con el tiempo activado de coagulación. El ximelagatran se convierte a su forma activa, melagatran; su uso por vía oral lo constituye como una opción muy promisoriosa para pacientes que necesitan profilaxis antitrombótica prolongada.

Necesidades aún no cubiertas con los agentes actualmente disponibles

Si bien las LMWH pueden ser empleadas en pacientes ambulatorios, su aplicación por vía subcutánea complica el tratamiento; además, estos agentes son costosos. Si bien la warfarina se administra por vía oral y es económica, requiere controles continuos de coagulación; estos factores contribuyen a que sea menos utilizada, especialmente en sujetos que presentan fibrilación auricular. La profilaxis antitrombótica es fundamental para evitar el TE pulmonar fatal. No obstante, las indicaciones no se cumplen correctamente en todos los ámbitos, incluidos los casos de riesgo más elevado. Es probable que este fenómeno obedezca a la creencia de que los riesgos de sangrado exceden los beneficios de la profilaxis antitrombótica. La prevención está indicada fundamentalmente en sujetos sometidos a cirugía ortopédica, pero existen diferencias geográficas considerables en el tipo y esquema de profilaxis según la intervención. Por ejemplo, en Europa es común el uso de LMWH desde 12 horas antes de la operación, mientras que, por lo general, en los EE.UU. la terapia se inicia entre las 12 y 24 horas después de la cirugía para minimizar los riesgos de hemorragia. Una revisión reciente señala que el tiempo óptimo de inicio de la prevención antitrombótica se encuentra entre 2 horas antes y 8 a 10 horas después de la intervención; pero este punto aún es tema de debate.

Conclusiones

Aunque la prevención del TEV ha avanzado en los últimos años, todavía son necesarios esquemas más seguros y eficaces de terapia oral que no requieran controles continuos de coagulación.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las principales ventajas de la warfarina en el contexto de la tromboprofilaxis?

- A. Puede administrarse por vía oral y es una droga económica.**
- B. No presenta interacciones farmacológicas.**
- C. No requiere controles continuos de coagulación.**
- D. Tiene un espectro terapéutico amplio.**

[Respuesta Correcta](#)

AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR DROGAS EN LOS ANCIANOS

Estrasburgo, Francia

En los pacientes ancianos la agranulocitosis inducida por drogas es un cuadro potencialmente letal, especialmente en aquellos que cursan sepsis grave y son medicados con antibacterianos, antiagregantes plaquetarios, antiepilépticos y antiinflamatorios no esteroides.

Drugs and Aging 21(7): 427-435, 2004

Autores:

Andrès E, Noel E, Kurtz JE

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine, Hôpitaux Universitaires of Strasbourg, Estrasburgo, Francia

Título original:

[Life-Threatening Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis in Elderly Patients]

Título en castellano:

Agranulocitosis Idiosincrásica Potencialmente Mortal Inducida por Drogas en Ancianos

Introducción

La agranulocitosis idiosincrásica inducida por drogas es un cuadro que históricamente se caracterizó por presentar un recuento de neutrófilos de menos de $0.5 \times 10^9/l$, daño físico y mucositis grave. Es un trastorno raro, con una frecuencia de 3 a 12 casos por millón y relativamente frecuente en los ancianos, los cuales reciben en promedio un gran número de fármacos en comparación con las poblaciones más jóvenes. Todas las drogas son potencialmente causales, especialmente la fenilbutazona y el cloranfenicol. Las manifestaciones clínicas de este trastorno incluyen fiebre, escalofríos, faringitis y diversas infecciones concurrentes como neumonía, septicemia y *shock séptico*. La tasa de mortalidad de este cuadro es del 5% al 20%.

Drogas involucradas Con la mayoría de las drogas el riesgo es bajo, aunque no tanto para fármacos como clozapina, sulfasalazina, antitiroideos, ticlopidina, sales de oro, penicilamina y fenilbutazona. En la opinión de los autores, los estudios de casos y controles son la mejor manera de cuantificar el riesgo individual observado en una droga, pero hasta el momento se han llevado a cabo pocos estudios de este tipo. En una cohorte estudiada previamente por los autores, las drogas más involucradas fueron los antibacterianos, especialmente los betalactámicos y el cotrimoxazol (> 20%), antiagregantes plaquetarios como la ticlopidina (> 20%), drogas antitiroideas (> 10%), antipsicóticos y antiepilépticos (> 10%), y antiinflamatorios no esteroides (AINE) (10%). En dicha cohorte, dos tercios de los participantes recibieron más de dos drogas, con una media de 3 fármacos, lo que hace dificultoso el análisis para la asociación entre agranulocitosis y agente causal. Sin embargo, para establecer que la asociación es causal se han consensuado criterios como la identificación de antígenos de histocompatibilidad (antígeno leucocitario humano [HLA]), especialmente el HLA B27 para el levamisol y el HLA B38 para la clozapina. Otros factores de riesgo incluyen las enfermedades autoinmunes, la insuficiencia renal y el tratamiento concomitante con probenecid.

Fisiopatología

Se sugirió que la agranulocitosis idiosincrásica inducida por drogas es mediada por mecanismos inmunoalérgicos y tóxicos. En el primer caso, especialmente para los antitiroideos y betalactámicos, se observó la presencia de anticuerpos antineutrófilos utilizando la técnica de ELISA en todos los pacientes estudiados. Estos anticuerpos se unen a la célula blanco y generalmente requieren la presencia de la droga causal y este complemento es casi siempre destruido. La imposibilidad de reproducir experimentalmente este mecanismo puede deberse tanto

a la especificidad de un metabolito intermediario de la droga o de un bajo título de anticuerpos. En algunos casos, la unión del anticuerpo a una célula progenitora mieloide se infirió a partir de la inhibición de las colonias derivadas de las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM). Las drogas también pueden dañar los precursores mieloides de manera directa. Las complejas vías metabólicas que destoxifican las drogas y los productos químicos del organismo están genéticamente reguladas, y el polimorfismo genético es el mecanismo probable para los diferentes niveles de expresión de los genes que codifican enzimas que generan o destruyen los compuestos tóxicos intermediarios. Otros mecanismos posibles incluyen las células T citotóxicas, los haptenos, la autoinmunidad y procesos oxidativos.

Manifestaciones clínicas

Los primeros informes de casos de este trastorno describieron edema, necrosis y obstrucción de la faringe, seguidos en pocos días por postración, coma y muerte. Sin embargo, los pacientes suelen presentarse con fiebre elevada, faringitis, estomatitis, diarrea y una sensación general de malestar que incluye cefalea, escalofríos, mialgias y artralgias. Muchos pacientes desarrollan septicemia, mientras que otros presentan signos de neumonía grave o de infecciones anorrectales, orofaríngeas o dérmicas, además de *shock* séptico. Como ya se mencionó, los ancianos presentan un cuadro clínico más grave, con septicemia o *shock* séptico en al menos dos tercios de los pacientes. Por otra parte, menos del 2% de los pacientes pueden tener un inicio transitoriamente asintomático, por lo que aquellos sujetos que estén recibiendo medicamentos de alto riesgo como antitiroideos y ticlopidina deben ser vigilados estrechamente. En caso de neutropenia febril se deben realizar estudios infectológicos. En la cohorte estudiada por los autores, en el 30% de los pacientes se identificaron como factores patógenos bacilos gramnegativos y cocos grampositivos como *Staphylococcus* spp.

Datos de laboratorio

Además del recuento granulocitario bajo, los valores de hemoglobina y de plaquetas son normales. Pero en los ancianos se observa con frecuencia anemia en al menos 20% a 30% de los pacientes y trombocitopenia en el 10%. Por lo tanto, a estos pacientes se les deben practicar estudios rutinarios de médula ósea para excluir una patología subyacente. Este estudio permite, además, predecir la duración de la neutropenia. En este tejido se observa típicamente una celularidad total normal o levemente reducida que contrasta con la ausencia de precursores celulares mieloides. En algunos casos, se observa la falta de cualquier célula mieloide madura, mientras que las formas inmaduras de la etapa mielocitaria permanecen conservadas. Este aspecto se describe como "bloqueo mieloide", y puede ser consecuencia de efectos tanto de la droga como de los anticuerpos, especialmente sobre las células maduras, y puede representar una etapa inicial de recuperación, la que puede presentarse de 2 a 7 días. Por el contrario, a través de análisis univariados y multivariados, en la cohorte examinada por los autores ("hipocelularidad" vs. "bloqueo mieloide") no se observó asociación con un tiempo más reducido hasta la recuperación de los neutrófilos.

Diagnóstico diferencial

En la población anciana existen muchas condiciones que pueden inducir neutropenia absoluta, entre las más relevantes se destacan las deficiencias nutricionales (vitamina B₁₂ y ácido fólico); síndromes mielodisplásicos que se presentan con neutropenia; neutropenia secundaria a sepsis grave, especialmente de causa viral, y neutropenia asociada con hiperesplenismo. Otras patologías menos frecuentes son la neutropenia secundaria a la destrucción periférica de células polimorfonucleares, tales como el síndrome de Felty (en el que se observa destrucción periférica de polimorfonucleares) o el lupus eritematoso sistémico (el cual a menudo también es inducido por drogas).

Pronóstico y tasa de mortalidad

Hasta 1990 la tasa de mortalidad para la agranulocitosis idiosincrásica inducida por drogas era de 10% a 16%, según lo observado en estudios europeos, tasa que disminuyó a menos del 10% en la actualidad (< 5% en la cohorte del estudio), probablemente por el manejo y el tratamiento más adecuados. La mortalidad más alta es la que se observa en los ancianos, con insuficiencia renal, bacteriemia o *shock* al momento del diagnóstico. Un análisis multivariado mostró que el recuento de neutrófilos por debajo de $0.1 \times 10^9/l$ al momento del diagnóstico, la septicemia y el *shock* séptico son variables asociadas significativamente con una prolongación temporal hasta la

recuperación de dichas células. Por otra parte, la utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos se asocia con menor tiempo hasta la recuperación. Los autores remarcan que, en este estudio, la edad no fue factor pronóstico, más allá de la gravedad de la agranulocitosis en los ancianos.

Manejo

En los ancianos, grupo que frecuentemente se encuentra polimedicado o automedicado, los antecedentes cronológicos de los fármacos administrados deben ser rigurosamente registrados, a fin de obtener datos de los posibles agentes causales. En opinión de los autores, para aquellas drogas con una asociación establecida pero rara con la agranulocitosis, la naturaleza poco frecuente de la asociación y la falta de predictibilidad de la reacción, hacen que el control rutinario estricto no sea necesario. Sin embargo, para drogas de alto riesgo como la clozapina o la ticlopidina este control es necesario. Se deben adoptar medidas destinadas a controlar la sepsis y las infecciones secundarias. Se debe prestar especial atención a áreas de alto riesgo infeccioso como la boca, la piel y el perineo. Se ha propuesto el aislamiento del paciente y la profilaxis antibiótica empírica (descontaminación digestiva), pero su utilidad, que se encuentra limitada por el riesgo de infecciones, está lejos de ser validada. La aparición de la sepsis dentro de la agranulocitosis requiere medidas inmediatas como la utilización de antibióticos de amplio espectro administrados por vía IV posterior a la extracción de muestras sanguíneas, urinarias y de otros tejidos para ser cultivadas. Los autores recomiendan el uso de cefalosporinas como cefotaxima o ceftriaxona, combinadas con aminoglucósidos. Como alternativa a las cefalosporinas utilizan piperacilina, tazobactam e imipenem en ciertas situaciones. Las transfusiones de concentraciones de granulocitos deben emplearse en circunstancias excepcionales y sólo para el control de infecciones potencialmente letales como la gangrena periférica. En este contexto se informó la utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos, entre los cuales se puede emplear el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), con una adecuada respuesta terapéutica.

Conclusiones

La incidencia anual de agranulocitosis idiosincrásica inducida por drogas permanece estable (3 a 12 casos por millón de habitantes), a pesar de la introducción de nuevas drogas que pueden promover dicho síndrome. Los pacientes ancianos son potencialmente sensibles a esta condición debido a la frecuencia con que presentan sepsis grave (infecciones profundas, septicemia, *shock* séptico), aunque el adecuado manejo de la patología con antibióticos de amplio espectro y los factores de crecimiento hematopoyéticos mejoran sensiblemente el pronóstico de estos pacientes. Debido al incremento de la expectativa de vida con la consiguiente exposición a fármacos, así como al desarrollo de nuevos agentes, los médicos deben estar atentos a estas complicaciones y a su manejo terapéutico.

Autoevaluación de Lectura

La agranulocitosis idiosincrásica inducida por drogas clásicamente se define por un recuento de neutrófilos inferior a:

- A. $0.1 \times 10^6/l.$
- B. $0.1 \times 10^7/l.$
- C. $0.1 \times 10^8/l.$
- D. $0.1 \times 10^9/l.$

[Respuesta Correcta](#)

COMENTAN LOS RESULTADOS MAS IMPORTANTES DE ONCE TRABAJOS RECIENTES EN GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

Massachusetts, EE.UU.

En este trabajo, los autores comentan los hallazgos más trascendentes de once artículos recientes de gastroenterología y hepatología, inherentes a aspectos preventivos, diagnósticos y terapéuticos de situaciones relativamente comunes en la práctica diaria.

Annals of Internal Medicine 141(5): 374-380, Sep 2004

Autores:

Greenberger NJ y Sharma P

Institución/es participante/s en la investigación:

Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.

Título original:

[Update in Gastroenterology and Hepatology]

Título en castellano:

Puesta al Día en Gastroenterología y Hepatología

Esófago, estómago e intestino delgado

La rentabilidad en rastreo y vigilancia de esófago de Barrett se limita a pacientes con displasia Si bien en sujetos con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se recomienda el estudio endoscópico para rastrear la existencia de esófago de Barrett, se conoce poco la relación costo-eficacia de dicho procedimiento. Se estima que hasta un 10% de la población tiene ERGE y, por lo tanto, la cantidad de personas que deberían ser sometidas a endoscopia es muy numerosa. Aunque una vez que se diagnostica esófago de Barrett el riesgo de cáncer es sólo de un 0.5% por año, las recomendaciones actuales establecen vigilancia endoscópica periódica para detectar cáncer y displasia tempranos. El estudio realizado por Inadomi y colaboradores tuvo por finalidad determinar la relación costo-eficacia del rastreo en hombres blancos de 50 años con ERGE, el subgrupo con el mayor riesgo de presentar adenocarcinoma de esófago y de beneficiarse con la vigilancia una vez que se diagnostica esófago de Barrett. Los expertos crearon un modelo de decisión analítica para evaluar tres políticas operativas: falta de rastreo o vigilancia; rastreo y vigilancia sólo para pacientes con esófago de Barrett y displasia o vigilancia extendida a pacientes con esófago de Barrett sin displasia. El estudio demostró que el rastreo para esófago de Barrett seguido de vigilancia limitada a enfermos con esófago de Barrett y displasia es la estrategia que se asocia con la mejor relación de rentabilidad. Concluyeron por lo tanto que el estudio de enfermos de 50 años con síntomas de ERGE para detectar esófago de Barrett y displasia o adenocarcinoma es probablemente útil sólo si la vigilancia futura se limita a enfermos con la patología de esófago en la endoscopia de rastreo. La investigación futura deberá identificar las características que permitan distinguir los enfermos con mayor posibilidad de presentar cáncer de manera tal de dirigir especialmente la atención a dicho grupo de pacientes. *El uso previo de macrólidos se asocia con resistencia de Helicobacter pylori* El grupo del doctor McMahon analizó retrospectivamente las historias de 125 pacientes con la finalidad de identificar las prescripciones de antibióticos realizadas en los 10 años previos al diagnóstico de infección por *H. pylori*. Asimismo, evaluar on la susceptibilidad antimicrobiana de cepas del microorganismo aisladas de biopsias gástricas tomadas por endoscopia. Los autores encontraron que la resistencia a los antibióticos que habitualmente se emplean en el tratamiento de erradicación del germen era un hecho frecuente: el 30% de los enfermos tenían *H. pylori* resistente a claritromicina y 66% portaban micr oorganismos resistentes a metronidazol. La presencia de resistencia se asoció con el uso de los fármacos en los 10 años anteriores y con menor posibilidad de erradicación exitosa. *El celecoxib es tan eficaz como el diclofenac más omeprazol para reducir la incidencia de sangrado por úlceras* Las recomendaciones

vigentes establecen que los pacientes con riesgo de patología ulcerosa que requieren tratamiento por artritis deben recibir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o un antiinflamatorio no esteroide (AINE) más un inhibidor de la bomba de protones. Sin embargo, se desconoce si estas estrategias son eficaces en pacientes con riesgo elevado de sufrir complicaciones ulcerosas. En el estudio aleatorizado y controlado realizado por el doctor Chan y col. se incluyeron pacientes que utilizaban AINE por su artritis y que presentaban sangrado por enfermedad ulcerosa. Una vez que la patología cicatrizó, los enfermos fueron asignados a 200 mg de celecoxib dos veces por día o a 75 mg de diclofenac dos veces por día más 20 mg diarios de omeprazol (diclofenac/omeprazol) durante 6 meses. La incidencia de recurrencia de sangrado fue del 4.9% en el primer grupo y del 6.4% en el segundo. Hubo hipertensión en 14% y 19% de los pacientes asignados a celecoxib y diclofenac/omeprazol, respectivamente; edema en 5% y 6%, en el mismo orden, y elevación de los niveles de creatinina en el 6% de los sujetos de los dos grupos. En conclusión, en pacientes con antecedente de sangrado por enfermedad ulcerosa gastroduodenal, el celecoxib es tan eficaz como el diclofenac más omeprazol en prevenir la recidiva de la hemorragia. Los efectos adversos son, sin embargo, comunes con cualquier esquema de terapia. Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el riesgo de sangrado pero obviamente no eliminan la posibilidad de nueva hemorragia en pacientes con riesgo elevado. *El síndrome de intestino irritable se asocia significativamente con enfermedad celíaca* El síndrome de intestino irritable (SII) es una patología frecuente que afecta entre el 5% y 15% de la población; sin embargo se desconoce la prevalencia de enfermedad celíaca en sujetos con SII, objetivo del estudio de Sanders y col. Mediante criterios Roma II para el diagnóstico de SII, los especialistas evaluaron la asociación entre dicha patología y la enfermedad celíaca, diagnosticada en presencia de anticuerpos IgA antigliadina, IgG antigliadina, antiendomiso y biopsia de duodeno. Sesenta y seis de los 300 enfermos consecutivos con SII evaluados presentaron resultados serológicos positivos; 43 de ellos tuvieron estudio histológico normal mientras que 4.7% tuvieron confirmación anatomopatológica de enfermedad celíaca. La investigación mostró que, en comparación con controles, el SII se asocia con riesgo significativamente más alto de enfermedad celíaca (*odds ratio* de 7). Por este motivo, los profesionales deberían considerar el diagnóstico de espere en todos los pacientes con SII. La confirmación de enfermedad celíaca no debe basarse sólo en la presencia de anticuerpos antiendomiso ya que existe una minoría de enfermos (3 en este trabajo) con resultados negativos y biopsia positiva. La endoscopia alta es muy importante en esta situación, especialmente cuando existe sospecha clínica elevada.

Enfermedad inflamatoria del intestino

Revisión destinada a superar errores frecuentes en el abordaje de pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino (EII) La revisión enumera 10 situaciones en las cuales habitualmente se cometen errores en el contexto del manejo del enfermo con EII. 1) En pacientes con síntomas de irritabilidad intestinal (gases, distensión) no debe incrementarse automáticamente la dosis de drogas antiinflamatorias. 2) Debe utilizarse la dosis adecuada de ácido aminosalicílico. 3) En general, los pacientes con EII no deben recibir esteroides durante más de 3 a 6 meses. 4) La droga de mantenimiento de primera línea para enfermos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn es la 6-mercaptopurina, cuya dosis debe ser la adecuada y cuyos niveles en sangre deben ser monitoreados, por ejemplo con la prueba de la 6-tioguanina. 5) Se deben seleccionar correctamente los individuos pasibles de beneficiarse con infliximab. 6) La ciclosporina debe indicarse adecuadamente. Cuando los enfermos no responden en 4 a 7 días debe considerarse la posibilidad de colectomía. La ciclosporina se recomienda en enfermos muy graves como paso a 6-mercaptopurina más que como tratamiento de mantenimiento. 7) Diagnosticar correctamente obstrucción intestinal en enfermedad de Crohn para proceder a la intervención. La administración de esteroides o infliximab sólo puede demorar lo inevitable. 8) Debe apreciarse la urgencia de la colitis tóxica. 9) Debe interpretarse correctamente el riesgo de cáncer: en pacientes con colitis ulcerosa de más de 10 años de evolución, el riesgo de cáncer es del 0.5% al año; por ende, el riesgo acumulado es del 5% a los 10 años y del 10% a los 20 años. Ante la evidencia de displasia, el enfermo debe ser sometido a colectomía aun cuando esté asintomático. De hecho, a pesar de que la colitis esté inactiva, el paciente con displasia tiene riesgo considerablemente más alto de cáncer. La estrategia habitual de vigilancia en enfermos con colitis ulcerosa es practicar endoscopia 7 años después del diagnóstico y realizar biopsias de colon aun cuando el aspecto de la mucosa sea normal. En sujetos con colitis limitada al colon descendente, el abordaje es similar, con la diferencia de que la vigilancia debe comenzar 10 años después del diagnóstico. 10) Considerar la cirugía como último recurso no es una buena estrategia. Las recomendaciones actuales, en

términos de terapia farmacológica, incluyen el uso de ácido 5-aminosalicílico, un fármaco eficaz a corto plazo y como tratamiento de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa. En sujetos con enfermedad de Crohn el ácido 5-acetilsalicílico es la droga más útil en aquellos con patología de reciente comienzo limitada al colon y que no recibieron tratamiento anteriormente. Los esteroides están indicados en las exacerbaciones agudas y la dosis debe disminuirse lo antes posible. Las drogas de mantenimiento preferidas en enfermedad de Crohn son la 6-mercaptopurina y la azatioprina. El metotrexato es una alternativa en sujetos que no toleran la primera de ellas. La ciclosporina es una estrategia de rescate para enfermos con colitis ulcerosa o colitis grave refractaria a otras formas de terapia. El infliximab es particularmente útil como terapia de mantenimiento en sujetos con enfermedad de Crohn, fundamentalmente de tipo fistuloso y cuando las demás formas de tratamiento fracasan. En algunos estudios pequeños, los probióticos han sido eficaces como alternativa adyuvante. La seguridad de la 6-mercaptopurina en mujeres embarazadas se desconoce. *Dosis altas de ciclosporina no se asocian con beneficio clínico adicional en comparación con dosis bajas en pacientes con colitis ulcerosa grave* Se sabe que la ciclosporina es muy eficaz en enfermos con colitis ulcerosa grave; induce remisión en el 50% de estos casos. Sin embargo, la remisión sostenida al año sólo se observa en la tercera parte de los enfermos; por su parte, la ciclosporina se acompaña de efectos adversos de consideración. En un estudio, Van Assche y col. compararon los efectos del tratamiento con 2 y 4 mg/kg de ciclosporina por vía intravenosa en 73 pacientes con colitis ulcerosa grave, luego de la exclusión de individuos con niveles de creatinina por encima de los 152.5 µmol/l y de colesterol inferior a los 3.9 mmol/l (porque estos enfermos tienen más riesgo de presentar efectos adversos en el sistema nervioso central). Al octavo día de tratamiento, el índice de respuesta fue de 84.2% y 85.7% en el grupo asignado a dosis altas y bajas, respectivamente. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 4 días en ambos grupos, mientras que el índice de colectomía a corto plazo (14 días o menos) fue de 13.1% en el grupo asignado a 4 mg/kg y de 8.6% en pacientes tratados con 2 mg/kg. En igual orden, el cambio promedio en el índice de actividad clínica fue -7 y -6; se constató hipertensión en 23.7% y 8.6% de los enfermos tratados con dosis altas y bajas de ciclosporina, respectivamente. Por lo tanto, concluyeron los autores, el estudio confirma que el uso de dosis mayores de ciclosporina no se asocia con beneficio clínico adicional en sujetos con colitis ulcerosa grave. *Los agentes no esteroides probablemente contribuyen con la aparición de lesiones ulcerativas en la ileítis ulcerada* Se sabe que los AINE ejercen efectos nocivos en la parte terminal del intestino delgado y del colon. Lengeling y col. realizaron una investigación con el propósito de evaluar los efectos del tratamiento prolongado con AINE en pacientes con ileítis ulcerosa. En íleon terminal, señalan los autores, se localizan muchas infecciones y procesos inflamatorios, entre ellos infección por citomegalovirus, infección por *Yersinia*, tuberculosis, actinomicosis, infección por *Salmonella* y enfermedad de Crohn. Más aun, la lesión asociada con AINE suele observarse alrededor de la válvula ileocecal. Los autores identificaron 40 enfermos con ileítis ulcerativa a partir de 1 900 estudios endoscópicos consecutivos; 33 de los 40 pacientes recibían AINE con o terapia prolongada. La ileítis contribuyó con pérdida de sangre en 14 casos. La endoscopia reveló, entre otras, ulceraciones cubiertas con fibrina; lesiones eritematosas, algunas cicatrices mucosas y ampollas. Los hallazgos histológicos incluyeron infiltrado focal superficial a predominio neutrofilico, edema, hemorragia de la mucosa y dilatación linfática pero no se observaron granulomas ni lesiones fistulosas, características de la enfermedad de Crohn, después de 3.2 años de seguimiento en promedio. Luego de la interrupción del tratamiento con AINE, las lesiones desaparecieron y en algunos pacientes que reiniciaron la terapia, aparecieron nuevamente. En resumen, las lesiones ulcerosas no son infrecuentes en el estudio endoscópico de intestino delgado terminal y es posible que contribuyan con la pérdida de sangre y con otras manifestaciones clínicas. Entre otras causas debe considerarse el tratamiento con AINE, incluso en dosis bajas y con inhibidores selectivos de la COX-2. Muchos de los hallazgos que se encuentran en estos enfermos se superponen con los de pacientes con enfermedad de Crohn clásica y por lo tanto se confirma que no todas las lesiones ulcerosas del íleon necesariamente obedecen a esta última entidad. *Los probióticos contribuyen con la prevención de la diarrea asociada con el uso de antibióticos* Los factores de riesgo para la aparición de diarrea asociada con el uso de antibióticos –por crecimiento excesivo de *Clostridium difficile*– incluyen la edad por encima de los 65 años, la inmunosupresión, la internación prolongada y la hospitalización en salas de cuidados intensivos. Se estima que alrededor del 20% de las personas con *C. difficile* tendrá al menos una recidiva y el 5% presentará varias recurrencias. En esta investigación, D'Souza y col. intentaron evaluar el efecto de los probióticos, entre ellos *Lactobacillus acidophilus*; *L. casei*; *L. bulgaricus* y *Bifidobacterium* en la prevención y tratamiento de la diarrea asociada con el uso de antibióticos. Los investigadores identificaron 9

trabajos aleatorizados a doble ciego y controlados, dos de ellos realizados en niños. En los 9 estudios, en el grupo activo, los probióticos se utilizaron en combinación con antibióticos mientras que en el grupo placebo sólo se usaron antibióticos. Los trabajos abarcaron un total de 1 214 enfermos; el *odds ratio* global mostró que la terapia con probióticos es más eficaz que el placebo en prevenir la diarrea asociada con antibióticos, 0.37 : 90% de los enfermos del grupo activo *versus* 78% de los del grupo placebo no presentaron la complicación, con un número necesario a tratar de 9 para observar beneficio. En conclusión, el metaanálisis demuestra que los probióticos son útiles en la prevención de la diarrea que surge en el contexto del tratamiento con antibióticos. Sin embargo, los trabajos fueron heterogéneos. *El uso diario de aspirina se asocia con reducción de la incidencia de adenomas colorrectales* El uso de aspirina para prevenir cáncer colorrectal es controvertido. Varios estudios de observación mostraron que el tratamiento regular con aspirina se acompaña de menor incidencia de cáncer colorrectal en hombres y mujeres. En esta investigación a leatorizada, a doble ciego y controlada, Sandler y col. determinaron la eficacia de la aspirina en la incidencia de adenomas colorrectales en pacientes con diagnóstico previo de cáncer colorrectal. Asignaron 317 enfermos a terapia con 325 mg diarios de aspirina y 318 sujetos a placebo. Un total de 517 participantes fueron sometidos a por lo menos una colonoscopia 12.8 meses después de la aleatorización, en promedio. El estudio debió ser interrumpido prematuramente ya que se comprobó una ventaja estadísticamente significativa de la aspirina en la incidencia de adenomas colorrectales en pacientes con cáncer previo. El tiempo que transcurrió hasta la detección del primer adenoma fue sustancialmente más largo en el grupo tratado con aspirina (*hazard ratio* para la detección de un nuevo pólipo, 0.64). Otros investigadores realizaron un estudio semejante para ver el efecto de la aspirina en sujetos con adenomas colorrectales anteriores pero sin cáncer. En más de 1 000 pacientes, el tratamiento durante 3 años con aspirina en dosis de 81 mg y 325 mg diarios se asoció con un riesgo relativo de adenoma de 0.81 y de 0.96, respectivamente. No se comprende aún por qué la dosis más alta no se asoció con el efecto moderado observado con la dosis inferior y con los resultados de estudios anteriores que mostraron que cuanto más frecuente el uso y cuanto más alta la dosis, mayor la protección contra la aparición de adenomas colorrectales. Un editorial hizo hincapié, sin embargo, en que el tratamiento con aspirina no elimina la necesidad de vigilancia endoscópica en pacientes con estas características ya que están expuestos a mayor riesgo de recidiva. Si bien la droga parece descender el riesgo de cáncer colorrectal no puede aplicarse con esta indicación y no reemplaza el rastreo y la vigilancia. En cambio, los pacientes en quienes se han extirpado pólipos con hallazgos avanzados deberían recibir dosis profilácticas de aspirina. *El hígado graso no alcohólico se asocia con síndrome metabólico* En los Estados Unidos, la prevalencia y las causas de elevación de los niveles de aminotransferasa se desconocen. En este estudio, Clark y col. estudiaron retrospectivamente los datos de 15 676 individuos de 17 años o más, participantes del *Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Catalogaron la elevación de las transaminasas como explicable (cuando pudo ser atribuible a infección por virus de hepatitis B o C, sobrecarga de hierro o antecedente de consumo de alcohol), mientras que en ausencia de estos factores se consideró elevación de causa desconocida. El 8% de la cohorte evaluada presentó la alteración bioquímica que fue más común en varones, en mexicano-americanos y en personas negras no hispánicas. En el 31% de los casos el trastorno se atribuyó a algunos de los trastornos mencionados mientras que en el 69% restante no hubo causa aparente de hipertransaminasemia. En este grupo, la alteración se asoció con adiposidad y con otras manifestaciones del síndrome metabólico (índice de masa corporal superior a los 29.5 kg/m²), mayor circunferencia de cintura y cadera, elevación del nivel de insulina en ayunas, hipertrigliceridemia, diabetes tipo 2 e hipertensión. Los hallazgos sugieren que el hígado graso no alcohólico está claramente asociado con el síndrome metabólico, trastorno presente en las dos terceras partes de los enfermos con elevación de las transaminasas. La patología representa en la actualidad la enfermedad más común en los Estados Unidos y será más frecuente todavía si se tiene en cuenta que el 65% de la población tiene un índice de masa corporal que supera los 25 kg/m² en promedio. Se estima que el 10% al 17% de los pacientes con elevación inexplicada de las aminotransferasas tiene cirrosis y un porcentaje más alto aun tiene fibrosis hepática clínicamente significativa. La incidencia de fibrosis y cirrosis también se relaciona directamente con el grado de obesidad. *La sobredosis de acetaminofeno es la causa más común de insuficiencia hepática aguda* El trabajo de Ostapowicz pone de manifiesto una desviación en la causa y el pronóstico de las personas con insuficiencia hepática aguda (IHA), una entidad infrecuente. El estudio prospectivo abarcó 308 pacientes consecutivos internados en el transcurso de 41 meses en 17 centros de asistencia terciaria. El 73% de los enfermos eran mujeres, la edad promedio fue 38 años. La supervivencia global a las 3 semanas fue del 67%. El 29% fue sometido a trasplante hepático ortotópico; el 43% sobrevivió sin

tras plante. El hallazgo más importante del estudio fue que la sobredosis de acetaminofeno y las reacciones idiosincráticas a drogas reemplazaron a la hepatitis viral como causa de IHA. La dosis promedio de acetaminofeno fue de 13 g, desde una dosis diaria de 2.6 g (en el espectro terapéutico) a 75 g. Más del 80% de los enfermos con sobredosis ingirieron más de 4 g por día, que representa el límite superior de la dosis diaria recomendada. El caso típico fue el del enfermo con síndrome gripal que no se había alimentado correctamente durante algunos días, fenómeno que probablemente ocasiona depleción de las reservas de glutatión y que predispone a daño hepático asociado con acetaminofeno. Luego de alrededor de 3 días en estas condiciones, el paciente se torna muy susceptible a presentar IHA; por este motivo los profesionales deben alertar a los enfermos que van a utilizar acetaminofeno a alimentarse adecuadamente. El tratamiento rápido con L-cisteína revierte por completo la patología.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la causa más común de insuficiencia hepática aguda (IHA) en la actualidad?

A. Hepatitis viral.

B. Alcoholismo.

C. Síndrome metabólico.

D. Sobredosis de acetaminofeno.

[Respuesta Correcta](#)

RELACION ENTRE SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE Y PROLIFERACION BACTERIANA

Los Angeles, EE.UU.

Los efectos gastrointestinales e inmunes de la proliferación bacteriana en el intestino delgado explican muchos de los signos y síntomas del síndrome de intestino irritable.

JAMA 292(7): 852-858, Ago 2004

Autores:

Lin HC

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, EE.UU.

Título original:

[Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Framework for Understanding Irritable Bowel Syndrome]

Título en castellano:

Proliferación Bacteriana en el Intestino Delgado: Marco para la Comprensión del Síndrome de Intestino Irritable

El síndrome de intestino irritable SII es un trastorno común que afecta del 11% al 14% de la población. En la actualidad su diagnóstico se realiza sobre la base de cumplimentar ciertos criterios clínicos. El enfoque sintomatológico se ha utilizado debido a que no existen marcadores biológicos

de la enfermedad o criterios uniformes para explicar los diferentes signos y síntomas del SII. Otro aspecto es que tampoco existe uniformidad de criterios para incluir los síntomas que no sean gastrointestinales, como la fatiga o las mialgias. Es más, muchas veces éstos son vistos como parte de otros diagnósticos como el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia. Esta separación puede ser un artefacto de las especializaciones médicas.

Resumen de la evidencia

La distensión posprandial es un síntoma unificador de SII Sin importar cuán frecuentemente el paciente con SII está afectado por constipación, diarrea o dolor, el 92% sufre de distensión y dolor y el 89% presenta un puntaje de distensión de 5 o más (hasta 10). Aunque muchos pacientes describen el empeoramiento de sus síntomas luego de la ingesta, la mayoría no logra identificar cuáles alimentos los desencadenan. La hinchazón (síntoma) se asocia con la distensión abdominal (signo), hecho corroborado por la evidencia física directa del aumento del gas intestinal a través de radiografías, tomografías computarizadas y pletismografías, que muestran aumento del perímetro abdominal al final del día y disminución a lo largo de la noche luego del ayuno. La posibilidad de una interpretación unificada del SII se basa en hallazgos radiográficos en los que el aumento del gas intestinal se observa no obstante el patrón de motilidad intestinal. Es interesante destacar que el aumento del gas se localiza más en el intestino delgado que en el grueso. *La eliminación del gas intestinal es mayor en el SII* Aunque algunos estudios del volumen del gas intestinal informaron la falta de diferencias entre los sujetos con SII y los controles sanos, la mayor parte de las mediciones fueron realizadas en ayunas. Por el contrario, otro estudio mostró que, tras la ingestión de lactulosa, los pacientes con SII presentaron mayores tasas de producción de hidrógeno (medianas de 332 vs. 162 ml) y de eliminación gaseosa máxima (2.4 vs. 0.6 ml/min) que los controles sanos. Debido a que los gases excretados fueron hidrógeno y metano, la respuesta anormal a la lactulosa en los pacientes con SII no se puede explicar por intolerancia a las disacaridasas. *Producción normal de gas intestinal* Desde 1971 se sabe que el sitio de producción del hidrógeno obtenido por fermentación intestinal se limita al intestino distal. El duodeno y el yeyuno son estériles y el íleon proximal a veces lo es. La eliminación del hidrógeno producido por fermentación depende significativamente de aquellas bacterias que convierten hidrógeno en metano y en sulfuro de hidrógeno. Estos microorganismos son muy competitivos y las heces contienen altas concentraciones de solamente uno de los dos tipos existentes de estas bacterias. *Prevalencia de la proliferación bacteriana en el intestino delgado y tratamiento antibiótico del SII* En un estudio de 202 pacientes con criterios Roma I para el SII, una prueba del aliento alterada sugirió la existencia de proliferación bacteriana en el intestino delgado (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) en el 78% de los pacientes. En este estudio no controlado, cuando se realizó una segunda prueba de aliento luego del tratamiento antibiótico, aquélla resultó normal, hecho congruente con la erradicación exitosa de la proliferación bacteriana, y los síntomas se redujeron de manera tal, que tan sólo la mitad de los pacientes presentaron criterios para SII. Otros estudios mostraron resultados similares. *El tipo de gas puede contribuir al SII* En dos estudios se comprobó que la excreción de metano solo se asoció con el tipo de SII en el que predominaba la constipación. El metano, al ser un gas, entorpece el tránsito intestinal y disminuye los niveles posprandiales de serotonina, el mediador del reflejo peristáltico. La excreción de metano se informó en 65% de niños con encopresis comparados con controles. El papel de las bacterias como uno de los factores que controlan la constipación se basa en la observación de 8 pacientes con constipación crónica idiopática que mejoraron la frecuencia y consistencia de sus deposiciones luego de un curso de 14 días de antibióticos. *La motilidad anormal del intestino delgado puede explicar la SIBO* Entre comidas, la motilidad interdigestiva del tracto gastrointestinal superior se caracteriza por una pauta de actividad cíclica conocida como complejo motor migratorio (CMM). El CMM incluye un período de fuertes contracciones que se propagan desde el estómago o el duodeno en forma distal hasta el íleon terminal (ondas de fase III). Cuando se los compara con los sujetos sanos, la frecuencia de estas ondas se reduce significativamente en los pacientes con SII, lo que puede explicar la retención anormal de gas que se observa en ellos. *Importancia de la prevención de la SIBO* El desplazamiento bacteriano, una complicación conocida de la SIBO, es el movimiento de las bacterias intestinales desde el lumen hasta la barrera mucosa. En ratas, la SIBO inducida provocó la aparición de bacterias intestinales en los nódulos linfáticos mesentéricos y en los órganos viscerales, una consecuencia importante de este fenómeno es la activación del sistema inmune. En un informe sobre 11 pacientes se observó un aumento de los linfocitos intraepiteliales que confirma la respuesta inmune al desplazamiento bacteriano. Este evento adverso podría explicar por qué el intestino normal tiene mecanismos de defensa que mantienen la flora

bacteriana alejada del intestino delgado, especialmente el sector proximal al íleon. *La activación inmune también está presente en el SII* Entre 25% y 30% de los pacientes con SII tienen antecedentes de gastroenteritis aguda. Según estos informes, los pacientes con SII posterior al episodio infeccioso tienen aumentado el número de linfocitos intraepiteliales, tal como los pacientes con desplazamiento bacteriano documentado. Estas y otras observaciones han provisto las bases para la plausibilidad biológica del papel de la inflamación en el SII. Además, existe evidencia de la predisposición genética en ciertos pacientes con SII para producir más o menos productos proinflamatorios, aunque el factor que desencadena la respuesta inmune aún no ha sido identificado. *La respuesta inmune contra las bacterias explica la motilidad anormal y la hipersensibilidad visceral* El lipopolisacárido, una endotoxina de las bacterias gramnegativas, acelera el tránsito intestinal. Esto quizá se deba a la desgranulación mastocitaria, la activación inmune, la producción de citoquinas y la activación de respuestas preprogramadas del sistema nervioso entérico, incluidas la hipersecreción y el incremento de la peristalsis, lo que provoca diarrea y cólicos. La respuesta inmune a estos productos bacterianos puede explicar estos hallazgos. *La fibromialgia también puede ser explicada por la SIBO* Se sabe que existe un alto grado de superposición entre el SII, la fibromialgia, la cistitis intersticial y el síndrome por fatiga crónica. En un estudio realizado sobre pacientes con criterios ARA para fibromialgia, se observaron pruebas de aliento de lactulosa anormales, que sugirieron la presencia de SIBO en 42 pacientes.

Controversias

Enfoque diagnóstico de la SIBO Desde que los cultivos directos son considerados como la pauta de referencia en el diagnóstico de las enfermedades bacterianas, la utilización de una técnica indirecta como la prueba de aliento con lactulosa, es un tema sujeto a debate. Pero el problema con las técnicas directas es de acceso. La proliferación bacteriana sólo puede producirse en las porciones más distales de los 300 a 500 cm de longitud del intestino delgado y la aspiración directa y el cultivo están limitados por la instrumentación. *Interpretación de un aumento prematuro del hidrógeno en el aliento* Un aumento prematuro de este elemento se debe fundamentalmente tanto a la proliferación bacteriana como al tránsito excesivamente rápido. Pero dos observaciones apuntan al tránsito rápido como la principal explicación: las pruebas de aliento se normalizan tras la erradicación de la SIBO con antibióticos y el perfil normal de gases en el SII con predominio de la constipación se superpone con las formas con predominio de diarrea (por tránsito rápido). *Papel de la intolerancia al azúcar en el SII* En muchos pacientes, la asociación entre la intolerancia a los azúcares y el SII se puede relacionar con la proliferación bacteriana más que a la intolerancia. Un estudio mostró alta tasa de desaparición de la malabsorción de lactosa, fructosa y sorbitol una vez erradicada la SIBO. *La activación inmune puede explicar la interacción alterada entre cerebro e intestino y la disfunción autonómica en el SII* Las alteraciones del sistema nervioso autónomo, como los trastornos del sueño, fueron descritas en los pacientes con SII. Si se utiliza la SIBO como marco para comprender el SII, los cambios neurológicos pueden ser estudiados sobre la base de dos mecanismos de interacción entre el sistema inmune y el sistema nervioso autónomo. Un ejemplo de esta interacción es la respuesta de defensa simpática al estrés, que involucra la activación inmune de las neuronas noradrenérgicas. La respuesta inmune a antígenos bacterianos es responsable de muchos de los signos y síntomas tales como los síntomas similares a los de la gripe, ansiedad, depresión y trastornos cognitivos. De esta manera, teniendo en cuenta las comorbilidades psicológicas y psiquiátricas tan comunes en el SII, se pueden entender las respuestas de ciertos síntomas a las terapias cognitivo-conductistas y a los antidepresivos.

Conclusiones

Con el fin de proveer un marco consensuado para el entendimiento del SII, la SIBO aparece como un objetivo adecuado sobre cuyas bases se pueden implementar mejores diagnósticos y tratamientos. Sin embargo, como la utilización de antibióticos por tiempo indeterminado es una opción poco atractiva, se deben realizar investigaciones que ayuden a entender y controlar las interacciones entre el huésped y las bacterias intestinales.

Autoevaluación de Lectura

Entre los muchos factores de confusión que hacen difícil el diagnóstico del SII se encuentra la superposición con cuadros tales como:

- A. *Síndrome por fatiga crónica.*
- B. *Fibromialgia.*
- C. *Cistitis intersticial.*
- D. *Todas son correctas.*

[Respuesta Correcta](#)

VALOR PRONOSTICO DE LA LIPOPROTEINA (a) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA

Erzurum, Turquía

La actividad de la enfermedad, la eritrosedimentación y la concentración de la proteína C-reactiva se correlacionan positivamente con el nivel de lipoproteína (a) en pacientes con artritis reumatoidea. Estos enfermos presentan, indudablemente, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y arteriosclerosis.

Pain Clinic 16(1):53-58, 2004

Autores:

Taysi S, Bakan E, Kuskay S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Biochemistry, Medical School, Atatürk University, Erzurum, Turquía

Título original:

[Correlation between Levels of Lipoprotein (a) and Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis]

Título en castellano:

Correlación entre los Niveles de Lipoproteína (a) y el Puntaje de Actividad de la Enfermedad en Pacientes con Artritis Reumatoidea

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmunitaria crónica progresiva caracterizada por sinovitis erosiva y simétrica y, en ocasiones, compromiso sistémico. Se estima que afecta aproximadamente al 1% de la población de todo el mundo; puede ser causa de destrucción articular, deformaciones, incapacidad y muerte prematura. Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, fenómeno que sugiere que existen factores comunes que pueden promover la aparición de ambas entidades. Entre los elementos etiológicos se consideraron el papel de las lipoproteínas y el descenso del sistema fibrinolítico. Los autores recuerdan que las lipoproteínas difieren en su tamaño, composición y propiedades aterogénicas. Una de las que se asocia con mayor acción adversa desde el punto de vista arteriosclerótico es la lipoproteína (a) [Lp(a)], integrada por una partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL) y una glucoproteína muy polimórfica denominada apo(a) unida covalentemente a la apo B-100 de la LDL. La apo(a) es una proteína que consiste en múltiples secuencias repetidas, todas muy parecidas al plasminógeno. Por este motivo, la Lp(a) es un factor trombogénico. Cuando el nivel de Lp(a) en plasma es superior a los 30 mg/dl, el riesgo relativo de infarto de miocardio casi se duplica. En AR, los mecanismos articulares que podrían estar modulados por la Lp(a) incluyen, entre otros, el equilibrio entre la coagulación y fibrinólisis extravascular, la degradación de la matriz ósea y cartilaginosa mediada por plasmina y la angiogénesis. Sin embargo, y a pesar de

que existen numerosos trabajos que indican una concentración elevada de Lp(a) en pacientes con AR y otras enfermedades reumáticas, se sabe poco acerca de la biología de este factor en dichas patologías. En este trabajo, los autores analizan la correlación entre dicho parámetro y otras fracciones de lípidos y apolipoproteínas con una escala de actividad en AR (DAS).

Pacientes y métodos

Se incluyeron 24 enfermos, 6 hombres y 18 mujeres de 48 años en promedio con AR de 2 a 9 años de duración y 22 controles sanos de 43 años aproximadamente. Todos los pacientes cumplían criterios de AR de la *American Rheumatism Association* y recibían tratamiento con drogas antiinflamatorias no esteroides (AINE). Ninguno de los participantes ingería alcohol, tenía defectos de absorción intestinal o signos de patología hepática, diabetes, enfermedad tiroidea, enfermedades infecciosas o patología coronaria. Se valoró la velocidad de sedimentación globular, el nivel de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol asociado con lipoproteínas de baja y alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente) y proteína C-reactiva (PCR). El DAS se calculó en función del índice articular de Ritchie, el número de articulaciones edematizadas y la eritrosedimentación.

Resultados

El nivel sérico de Lp(a) en pacientes con AR estuvo significativamente elevado respecto del de controles ($p < 0.01$), mientras que la concentración de HDLc y de apo A-I fue sustancialmente más baja en enfermos ($p < 0.01$). El nivel de TG y apo B, aunque más alto en sujetos con AR, no alcanzó significado estadístico. La eritrosedimentación y la PCR fueron mayores en enfermos. En pacientes con AR, el puntaje de la DAS se correlacionó positivamente con el nivel sérico de la Lp(a) ($r = 0.5$, $p < 0.012$); con la eritrosedimentación ($r = 0.58$, $p < 0.01$) y con la PCR ($r = 0.49$, $p < 0.014$).

Discusión

Las patologías articulares inflamatorias se caracterizan por cambios inflamatorios del tejido conectivo de diferentes órganos. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y en algunos parámetros de laboratorio así como en la presencia de anticuerpos específicos, cambios en el nivel de inmunoglobulinas y reactantes de fase aguda en plasma. Una observación común en algunas patologías autoinmunitarias –como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea juvenil– es la regulación anormal de las respuestas inmunológicas con inflamación y daño tisular crónico. En este estudio se observa que la concentración de Lp(a) está significativamente elevada en sujetos con AR; más aun, existe una correlación positiva entre este hallazgo y la actividad de la patología así como entre la DAS y la PCR y entre la DAS y la eritrosedimentación. Es posible, por lo tanto, que los niveles altos de Lp(a) contribuyan con la mayor incidencia de enfermedades vasculares en sujetos con AR, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Con qué parámetros se correlacionó el nivel de lipoproteína (a) en pacientes con artritis reumatoidea?

- A. Con la actividad de la enfermedad.**
- B. Con la eritrosedimentación.**
- C. Con la concentración de la proteína C-reactiva.**
- D. Con todos ellos.**

Respuesta Correcta