

Resúmenes SIIC

UTILIDAD DEL LANSOPRAZOL EN EL DOLOR TORACICO NO CARDIACO

Tucson, Arizona

Los estudios que utilizan lansoprazol son muy sensibles y específicos para diagnosticar la enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada con el dolor torácico de origen extracardíaco.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 19(10):1123-1130, May 2004

Autores:

Fass R, Bautista J, Fullerton H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

The Neuro-Enteric Clinical Research Group, Southern Arizona VA Health Care System; University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, Arizona

Título original:

[The Effect of an Empirical Trial of High-Dose Lansoprazole on Symptom Response of Patients with Non-Cardiac Chest Pain-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial]

Título en castellano:

Efecto de un Estudio Empírico con Dosis Elevadas de Lansoprazol en la Respuesta Sintomática de Pacientes con Dolor Torácico no Cardíaco: Ensayo Cruzado, Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo.

Introducción

El dolor torácico no cardíaco (DTNC) es un trastorno heterogéneo caracterizado por un dolor retroesternal similar al de la angina de pecho en pacientes que carecen de alteraciones cardíacas. Los estudios con base en la población han mostrado que la prevalencia del DTNC en la comunidad oscila entre el 23% y el 33%, y que es la manifestación atípica más frecuente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la cual, a su vez, es la causa esofágica más frecuente del DTNC, afectando al 60% de los pacientes. El mecanismo por el cual la exposición al ácido es percibida por algunos pacientes como pirosis y por otros como dolor torácico es incierto. Entre los mecanismos patogénicos sugeridos se encuentran las alteraciones de la motilidad esofágica, la hipersensibilidad a estímulos intraesofágicos y la alteración del procesamiento cerebral de las señales originadas en el esófago. La presencia de lesiones de la mucosa esofágica o una exposición anormal al ácido en los pacientes con DTNC no necesariamente sugiere causalidad, ya que la ERGE es un trastorno muy frecuente. Sin embargo, los estudios terapéuticos demostraron que aproximadamente el 80% de los pacientes con DTNC, tanto con resultados endoscópicos del tracto superior como determinación del pH de 24 horas anormales, respondieron adecuadamente al tratamiento antirreflujo, lo que sugiere que la ERGE es la causa más probable de dolor torácico en estos pacientes. La prueba del inhibidor de la bomba de protones (IBP) fue introducida recientemente como una herramienta diagnóstica no invasiva para el DTNC. La prueba, que utiliza IBP en altas concentraciones, demostró ser muy sensible y específica para diagnosticar ERGE relacionada con DTNC. De los pacientes con DTNC que realizaron la prueba con omeprazol (40 mg a la mañana y 20 mg a la noche durante 7 días), el 78% con ERGE y DTNC positivo y el 14% con ERGE y DTNC negativo registraron resultados positivos, mostrando una sensibilidad del 78% y una especificidad del 85.7% para dicha prueba. También se comprobó que en los pacientes con ERGE asociada al DTNC existe una correlación significativa entre el grado de exposición ácida en el

esófago distal, demostrado con la determinación de pH, y el grado de mejoría sintomática al completar esta prueba. Esto implica que la tasa de respuesta a la prueba con IBP es directamente proporcional al grado de exposición ácida del esófago distal. El objetivo de este estudio fue determinar el valor clínico de un curso breve de dosis elevadas de omeprazol para detectar pacientes con ERGE asociada con DTNC y utilizar al fármaco tanto como una herramienta diagnóstica como terapéutica.

Material y métodos

Los pacientes que fueron derivados por un cardiólogo luego de una evaluación exhaustiva, y que presentaron al menos tres veces en una semana dolor torácico inexplicable como el síntoma predominante, resultaron incluidos en el estudio. Las alteraciones de l esófago fueron determinadas con una endoscopia, seguida por una determinación de 24 horas del pH esofágico a fin de evaluar la exposición al ácido. Posteriormente los pacientes fueron aleatorizados para recibir lansoprazol 60 mg por la mañana y 30 mg por la noche durante 7 días. Luego de un período de lavado de 1 semana, los pacientes fueron asignados a la otra rama del estudio por otros 7 días. Los pacientes completaron una evaluación diaria que consistió en la valoración de la frecuencia y grado del dolor torácico. La prueba del lansoprazol se consideró diagnóstica si los puntajes de dolor torácico mejoraron por sobre el 50% desde el inicio del ensayo.

Resultados

De los 40 pacientes con DTNC que ingresaron al estudio, 18 (45%) presentaron esofagitis erosiva o pruebas de pH anormales o ambos (ERGE positivos) y 22 (55%) tuvieron ambas pruebas negativas (ERGE negativos). Entre los pacientes ERGE positivos, 14 (78%) presentaron una mejoría sintomática significativa con el lansoprazol comparado con el placebo (22%) ($p < 0.0143$). De los pacientes ERGE negativos, 2 (9.1%) mejoraron mucho con el fármaco y 8 (36.3%) lo hicieron con el placebo ($p = 0.75$). La sensibilidad y especificidad del ensayo con el lansoprazol fueron del 78% y el 80%, respectivamente. Alrededor del día 2, doce (85.7%) de los pacientes con ERGE y DTNC que habían respondido presentaron una resolución de sus síntomas completa o casi completa.

Discusión

En los ensayos clínicos el lansoprazol ha exhibido un rápido comienzo de acción, un control más rápido del pH gástrico y, por lo tanto, un control más veloz de la sintomatología asociada con la ERGE en los pacientes con esofagitis erosiva. La alta sensibilidad y especificidad observadas en este estudio fueron similares a las informadas para el omeprazol utilizado a dosis de 40 mg por la mañana y 20 mg por la noche durante 7 días, sugiriendo que el lansoprazol es tan eficaz como el omeprazol para detectar a los pacientes con ERGE asociada a DTNC. Sin embargo, en este estudio, la prueba con lansoprazol permitió diagnosticar a la mayoría de los que respondieron a la terapia dentro de los dos días. La rapidez de la respuesta sintomática puede ser relevante para aquellos pacientes que presenten síntomas diarios o semanales. Sin embargo, en los pacientes con dolor torácico los síntomas son menos frecuentes (menos de una vez por semana), y esta prueba puede extenderse a 2-4 semanas, según necesidad. Muchos médicos tratan a los pacientes con DTNC con IBP por un período de 6-8 semanas, hecho sustentado en muchos estudios que demostraron una tasa de respuesta significativa con este régimen antirreflujo. Sin embargo, es poco práctico para los pacientes que reciban un tratamiento antsecretorio por 2 meses antes de determinar si el medicamento es beneficioso o no. Aunque el tamaño de la muestra de este estudio se limitó a 40 sujetos, se utilizó un diseño cruzado y se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. La mayoría de los pacientes del estudio fueron varones, lo que puede afectar a la generalización de los resultados. Otras pruebas diagnósticas para la ERGE asociada a DTNC incluyen la determinación ambulatoria del pH esofágico de 24 horas, la endoscopia y estudios de provocación como la prueba de perfusión de ácido. Pero estas pruebas son invasivas y costosas, y resta determinar su sensibilidad. Además, la presencia de exposición anormal al ácido durante la determinación del pH o la esofagitis erosiva diagnosticada endoscópicamente no siempre implican causalidad. Por otra parte los estudios empíricos con IBP son simples, prueban causalidad y brindan un diagnóstico seguro, además de economizar recursos tanto a los pacientes como a los médicos a la hora de establecer el diagnóstico de ERGE asociada al DTNC. En conclusión, comentan los autores, la prueba con lansoprazol es un método adecuado para diagnosticar la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con dolor torácico por causas extracardíacas.

Autoevaluación de Lectura

El lansoprazol es un fármaco antsecretorio que reconoce como mecanismo de acción a:

- A. El antagonismo competitivo de los receptores H_2 .
- B. La neutralización de la secreción ácida gástrica.
- C. La inhibición de la bomba de protones.
- D. El bloqueo selectivo de los receptores muscarínicos.

Respuesta Correcta

● CAMBIOS ESTRUCTURALES Y HEMODINAMICOS EN EL HIGADO GRASO DE ETIOLOGIA NO ALCOHOLICA

Bolonia, Italia

El hígado graso está asociado con deterioro del flujo sanguíneo hepático, que se caracteriza por un aumento de las resistencias intrahepáticas; los cambios vasculares pueden ser cuantificados mediante la ecografía Doppler y revertirse con el tratamiento.

Digestive and Liver Disease 36(6):406-411, Jun 2004

Autores:

Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine, Cardioangiology and Hepatology; Unit of Metabolic Diseases, Policlinico S. Orsola-Malpighi; Bolonia, Italia

Título original:

[Splanic haemodynamics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Effect of a Dietary/Pharmacological Treatment: A Pilot Study]

Título en castellano:

Hemodinamia Esplácnica en el Hígado Graso de Etiología no Alcohólica: Efecto del Tratamiento Dietético/Farmacológico: Estudio Piloto

Introducción

El hígado graso es una patología observada cada vez con mayor frecuencia en la práctica clínica. Si bien la mayoría de los casos pueden ser atribuidos al abuso de alcohol, otros pueden ocurrir en presencia de una amplia variedad de patologías y drogas. Se ha observado en diversos estudios recientes que la primera causa de aumento de las enzimas hepáticas en países occidentales es el hígado graso no alcohólico (HGNA), el cual está frecuentemente asociado con diferentes características del síndrome de resistencia a la insulina –como obesidad central, hipertensión arterial, alteración de la regulación de la glucosa, diabetes tipo 2 y dislipidemia–. El HGNA abarca un espectro variado, que va desde el hígado graso puro a la esteatohepatitis no alcohólica. Si bien es considerada una enfermedad benigna, se ha observado en trabajos recientes que hasta el 50% de los pacientes con HGNA desarrolla fibrosis hepática; el 15%, cirrosis; y el 3%, insuficiencia hepática. El 15% al 50% de los casos presentan fibrosis en el momento del diagnóstico. Los pacientes con hígado graso puro son por lo general asintomáticos; el examen físico no suele proporcionar datos positivos, excepto por la presencia de un hígado agrandado, con elevación leve a moderada de las transaminasas. Se poseen muy pocos datos provenientes de parámetros

ecográficos y Doppler sobre el HGNA. Los autores decidieron estudiar una serie de pacientes consecutivos, que no habían recibido tratamientos previos, para evaluar la importancia clínica de las mediciones ecográficas y por Doppler; su relación con los hallazgos mediante las biopsias hepáticas; y los efectos de una terapéutica dietética y farmacológica de 6 meses de duración.

Pacientes y métodos

Este estudio se efectuó en 20 pacientes consecutivos (14 hombres y 6 mujeres) que tenían entre 27 y 64 años de edad y que cumplían con los siguientes criterios: aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático; que presentaban una buena visualización por Doppler de los vasos espláncnicos; un aumento de por lo menos el doble del valor normal de la enzima ALT, al menos 1 vez durante los últimos 6 meses; ingestión de alcohol menor de 20 g diarios; y ausencia de daño hepático causado por drogas, virus, enfermedades autoinmunitarias o genéticas. En todos los casos se realizó la búsqueda del virus de la hepatitis B y C, Epstein Barr, autoanticuerpos que indicaran hepatitis autoinmunitaria o enfermedad celíaca, deficiencia de α_1 antitripsina, enfermedad por almacenamiento de cobre y saturación de transferrina. En el momento de la inclusión se realizó un examen clínico, pruebas de laboratorio y biopsia hepática. Se calculó la resistencia a la insulina mediante la evaluación del modelo de homeostasia (HOMA-R [*Homeostasis Model Assessment*]), basado en la glucemia e insulina en ayunas, lo que aporta una medición semicuantitativa. Se asumió que un valor de corte mayor o igual de 3 indicaba un estado de insulinoresistencia. Se estadificó en las biopsias hepáticas la cantidad de grasa en 3 grados (1 al 3), según la presencia de células con depósitos grasos. La fibrosis fue clasificada en 4 grados (1 al 4), según estuviera ausente (grado 0), o hubiera fibrosis perisinusoidal/ pericelular (grado 1), fibrosis periportal (grado 2), fibrosis en puentes (grado 3), o cirrosis (grado 4). También se clasificó en grados la necrosis y la inflamación hepática observadas en estas muestras. Todas las ecografías fueron efectuadas por un mismo operador mediante un equipo Doppler de alta calidad. Los parámetros evaluados comprendieron, entre otros, la ecogenicidad del parénquima, la atenuación posterior, los márgenes y el volumen hepáticos, el diámetro de la vena porta, y los índices de pulsatilidad intrahepáticos e intraesplénicos. Todos los pacientes recibieron consejos sobre nutrición y se les pidió que incrementasen su actividad física; en 11 de ellos fueron indicados 1 500 mg de metformina diarios (500 mg 3 veces al día) como parte de un estudio piloto. Transcurridos 6 meses de tratamiento, se realizó una nueva evaluación completa de todos los pacientes. Los datos obtenidos antes y después del tratamiento fueron comparados mediante la prueba *t* de *Student*, y cargados en una computadora personal provista de los programas *StatView* III o *SPSS/PC+* 4.0.

Resultados

El peso corporal varió entre los 65 kg y 115 kg; en 3 pacientes el índice de masa corporal (IMC) fue normal, en 11 se hallaron cifras de sobrepeso, y en 6 de obesidad (IMC > 30 kg/m²). La altura de los participantes varió entre los 156 y 1 82 cm. En 8 casos (el 40%) el valor de HOMA-R fue igual o mayor de 3. En el análisis por biopsia hepática se observó la presencia de hígado graso puro en 4 muestras; en las restantes 16 se halló infiltración grasa y necroinflamación. En lo que se refiere a la evaluación ecográfica, la ecotextura hepática fue ligeramente brillante en 2 pacientes, moderada en 4 y grave en 14. Se observó en general un agrandamiento del volumen del órgano (en promedio: 1 816 ± 653 ml; valor normal: 1 200 a 1 600 ml). El brillo y la atenuación posterior se relacionaron significativamente con el contenido de grasa en las biopsias ($r = 0.741$ y 0.711 , respectivamente; $p < 0.01$) y con el espectro de las venas hepáticas (fásico, plano, plano-fásico) ($r = 0.518$; $p = 0.021$ y $r = 0.629$; $p = 0.005$). Transcurridos los 6 meses del estudio, se observó en los 11 pacientes sometidos a tratamiento un descenso de peso que se correspondió con una caída de 1 punto en el IMC. Además, se observó un descenso estadísticamente significativo para los niveles de la enzima ALT, mientras que los valores de insulinoresistencia (de acuerdo al método HOMA) y de triglicéridos no mejoraron significativamente. En la ecografía, la ecotextura hepática se volvió normal en 2 pacientes, siguió siendo brillante en 9 casos, en tanto que la atenuación posterior se redujo en 3 participantes. En todos los casos el volumen hepático se redujo notoriamente, y la proporción entre los lóbulos hepáticos no se modificó, permaneciendo dentro de valores normales. El calibre de la vena porta no se alteró, pero la velocidad media de la sangre portal y el flujo medio portal aumentaron significativamente, mientras que el índice de congestión disminuyó. El espectro de las venas hepáticas mejoró en el 20% de los participantes.

Discusión

El presente estudio, señalan los investigadores, es el primero en el cual se evalúa de modo

sistemático la morfología esplácnica y los parámetros hemodinámicos a través de la ecografía Doppler en pacientes con hígado graso de etiología no alcohólica demostrada histológicamente, junto con los efectos de un tratamiento farmacológico/dietario de 6 meses. Los datos obtenidos muestran que la ecografía identifica en forma precisa diversas características del HGNA: aumento del tamaño, márgenes regulares, proporciones normales entre los lóbulos, y ecotextura brillante con atenuación posterior variable. En el análisis de esta serie, el brillo ecográfico se relacionó significativamente con el puntaje graso en las biopsias hepáticas, lo que sugiere que es posible una evaluación semicuantitativa del contenido graso del hígado mediante ecografía. La gravedad de la esteatosis fue estimada con precisión en todos los casos (leves, moderados y graves). Los resultados hemodinámicos demostraron que el hígado graso está asociado con deterioro del flujo sanguíneo hepático, con valores reducidos de la velocidad y del flujo de la sangre portal, y con anomalías en las ondas de flujo de las venas hepáticas. Estas últimas se relacionan con esteatosis. Además, el tratamiento indujo cambios hemodinámicos notorios, dado que el incremento en la velocidad de la sangre portal, del flujo en la vena, y la disminución en su índice de congestión son marcadores de mejoría de la perfusión hepática. En este trabajo, el primero de este tipo realizado en seres humanos, se demostró que en los pacientes con HGNA el tratamiento combinado con dieta y metformina mejora la perfusión hepática. La ecografía, junto con el análisis Doppler, concluyen los expertos, es una técnica no invasiva útil para la evaluación del curso natural del HGNA y para la evaluación de los potenciales efectos beneficiosos del tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta con respecto al hígado graso de etiología no alcohólica, su hemodinamia, y el efecto del tratamiento dietético y con fármacos?

- A. Casi el 80% de los pacientes que presentan hígado graso no alcohólico desarrollan cirrosis e insuficiencia hepática.*
- B. Luego del tratamiento con dieta/fármacos se observó un descenso significativo en los valores de insulinoresistencia y de los triglicéridos.*
- C. La mayoría de los pacientes con hígado graso puro presentan síntomas relacionados con la elevación de las enzimas hepáticas.*
- D. Luego de 6 meses de tratamiento se observaron mejorías en los parámetros hemodinámicos, que sugieren mejorías en la perfusión hepática.*

Respuesta Correcta

● LA RANITIDINA DISMINUYE LA SENSIBILIDAD AL ACIDO EN SUJETOS CON PIROSIS FUNCIONAL

Oklahoma City, EE.UU.

La ranitidina disminuye la sensibilidad esofágica frente a la estimulación química mediante su acción sobre los receptores de histamina del esófago.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 20(9):975-982, Nov 2004

Autores:

Rodríguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Oklahoma Foundation for Digestive Research, Oklahoma City, EE.UU.

Título original:

[A Single Dose of Ranitidine 150 mg Modulates Oesophageal Acid Sensitivity in Patients with Functional Heartburn]

Título en castellano:

Una Dosis de 150 mg de Ranitidina Modula la Sensibilidad Acida Esofágica en Pacientes con Pirosis Funcional

Introducción

En un estudio anterior, los autores identificaron una subpoblación de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) hipersensibles al ácido esofágico. En la experiencia, el 43% de los sujetos tratados con antiácidos por tiempo prolongado presentaron un tiempo de contacto con el ácido esofágico normal. De los últimos, 89% refirieron dolor con la prueba de infusión de ácido de Bernstein y 52% presentaron dolor con bajos volúmenes de distensión con balón esofágico. Por lo tanto, a estos individuos se les diagnosticó "pirosis funcional" de acuerdo con los criterios de Roma II. El diagnóstico de pirosis funcional requiere un mínimo de 12 semanas de molestia o dolor quemante retroesternal, con ausencia de reflujo patológico, acalasia o cualquier otro trastorno de la motilidad con una relación fisiopatológica conocida productora del síntoma. Los antagonistas de los receptores de la histamina-2 (ARH) son ampliamente utilizados en el tratamiento de la pirosis. La histamina, liberada durante la desgranulación de los mastocitos, influye en la percepción nociceptiva. Algunos de los ARH son adyuvantes analgésicos que acentúan los efectos analgésicos del paracetamol, la aspirina y la morfina. El ARH ranitidina podría disminuir el umbral doloroso en pacientes con pirosis funcional y otros trastornos gastrointestinales funcionales. Además, el agente podría proporcionar rápido alivio del dolor en los episodios agudos de dolor visceral mediante la modulación de la sensibilidad esofágica previa a la inhibición de la secreción ácida gástrica. Asimismo, una subpoblación de pacientes con ERGE responden mejor a los ARH que a los inhibidores de la bomba de protones. De acuerdo con la hipótesis de los autores, la ranitidina podría aliviar los síntomas mediante la modulación de la sensibilidad esofágica frente a la estimulación química o mecánica en sujetos con pirosis funcional. La presente experiencia fue diseñada para tipificar los parámetros del dolor esofágico (intensidad y umbral del dolor) después de una "dosis única" de 150 mg de ranitidina y luego de alcanzar el "estado de equilibrio" (7 días) en comparación con placebo.

Métodos

La población de estudio incluyó sujetos con posible hipersensibilidad esofágica. La evaluación comprendió la valoración de la motilidad esofágica, la distensión con balón Barostat, la infusión de ácido de Bernstein, el monitoreo del pH de 24 horas y la esofagogastroduodenoscopia (EGD). La manometría esofágica se llevó a cabo con una sonda de Königsberg con 3 sensores con evaluación de la velocidad de contracción, duración y amplitud a los 5, 10 y 15 cm del esfínter esofágico inferior, así como la presión y función del último. Los pacientes recibieron un comprimido de placebo antes de la distensión con balón, que fue inflado gradualmente con 38 ml/s con incrementos de 5 ml. Cada distensión se mantuvo por 60 s, y los pacientes valoraron la intensidad del dolor de acuerdo con una escala visual analógica (EVA) de 100 mm y escalas de Likert durante

los últimos 5 a 10 s de cada volumen de distensión. Después de desinflarlo por completo, el balón fue reinflado a 38 ml/s gradualmente. En cada sujeto se establecieron la distensibilidad y los umbrales sensitivos y dolorosos. Después de un período de reposo que se extendió por 5 a 10 minutos, se llevó a cabo la prueba de Bernstein que consistió en el goteo de HCl en el esófago por un máximo de 10 min, estableciéndose los umbrales de percepción y doloroso, así como la evaluación de la intensidad del dolor en la EVA y escalas de Likert. Los pacientes sensibles a la infusión de ácido continuaron en el proceso de pesquisa, quienes fueron intubados con una sonda para pH. Los sujetos con exposición ácida esofágica normal (pH esofágico menor de 4 durante menos del 6% de las 24 horas) fueron sometidos a EGD. Quienes presentaron resultados negativos en la EGD formaron parte de la muestra. Los pacientes recibieron placebo 2 veces diarias y 150 mg de ranitidina 2 veces al día separados por 14 días de reposo farmacológico. La sensibilidad esofágica fue evaluada el primer y el séptimo día del período de estudio mediante distensión con balón e infusión de ácido esofágico. El éxito terapéutico fue definido por el aumento de los umbrales sensitivo y doloroso ante la infusión de ácido o distensión del balón y por la disminución de la intensidad del dolor después de la administración de ranitidina.

Resultados

La muestra final incluyó 18 sujetos. El umbral doloroso ante la infusión de ácido aumentó notablemente con una dosis de 150 mg de ranitidina y después de 7 días de recibir 150 mg del fármaco 2 veces diarias. Después de una dosis de droga activa (110 a 120 minutos posdosis), el umbral sensitivo aumentó de 1.18 (placebo) a 1.88 min, mientras que el umbral doloroso varió de 5.06 a 6.54 min. Los puntajes de sensibilidad de la EVA no variaron, aunque quienes recibieron ranitidina presentaron puntajes inferiores. Los puntajes de Likert disminuyeron notablemente con la dosis de ranitidina (2.06 vs. 2.67). Después de 7 días de tratamiento con el agente activo, los pacientes experimentaron aumento de los umbrales sensitivo y doloroso y la disminución de los puntajes de dolor en comparación con el placebo. La mayoría de los participantes respondieron favorablemente a la infusión de ácido máxima después de una dosis de ranitidina. El tratamiento con ranitidina en los días 1 y 7 produjo una relación importante entre el puntaje de la EVA y el umbral doloroso frente al ácido. Por otra parte, las variables de distensión con el balón no se vieron afectadas por la dosis de ranitidina en comparación con el placebo. La droga activa no modificó el volumen del balón que produjo sensación (umbral sensitivo) ni el volumen del balón que produjo dolor (umbral doloroso). La ranitidina tampoco alteró la distensión ni la tensión de la pared. Después de 7 días de tratamiento con ranitidina, las variables de la distensión con balón fueron similares a las de los pacientes que recibieron placebo, al igual que los puntajes de la EVA y Likert. Los autores no observaron relación significativa entre el volumen máximo tolerado y el tiempo de infusión ácida tolerado después de una dosis de ranitidina. Sin embargo, a los 7 días, el volumen del balón para inducir dolor se asoció directamente con el umbral doloroso producido por la infusión de ácido. También se observaron correlaciones positivas entre los puntajes de la EVA en los días 1 y 7. Pareciera que el grado de dolor asociado a la distensión con balón se relaciona con el grado de dolor producido por la infusión de ácido, que mejora después de 7 días de tratamiento con ranitidina.

Conclusión

En el paciente con pirosis funcional, la ranitidina no sólo modula el dolor inducido por el ácido después de alcanzar el estado de equilibrio, sino que modifica la percepción del dolor a las 2 horas de la administración de una dosis de 150 mg. La modulación de la sensibilidad esofágica posterior a la dosis única puede deberse al efecto primario sobre los receptores del dolor en el esófago, ya que la curación no se produce tan rápido. El hecho de que la droga no modifique los parámetros sensitivos asociados con la distensión esofágica respalda la existencia de varias vías sensibles en el esófago.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto produce una dosis de 150 mg de ranitidina en sujetos con pirosis funcional?

- A. Eleva el umbral doloroso ante la infusión de ácido.
- B. Aumenta el umbral doloroso ante la distensión esofágica.
- C. Modifica la tensión de la pared ante la distensión esofágica.
- D. Aumenta el umbral sensitivo ante la distensión esofágica.

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, evaluaron 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 microorganismos 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 descender 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, antiendomisio 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 esprue en todos los pacientes con SII. La confirmación de enfermedad celíaca no debe basarse sólo en la presencia de anticuerpos antiendomisio 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 aleatorizada, 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 hispanicas. 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 trasplante. 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