

	Página		Página																																																
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....	3	Novedades seleccionadas																																																	
Informes seleccionados		7 - Incontinencia Fecal, Constipación Crónica y Calidad de Vida <i>Quizeman D, Marine-Barjoan E, Piche T y col.</i> <i>International Journal of Colorectal Disease</i> 1-8, May 2020.....	18																																																
Reseñas seleccionadas		8 - Pruebas con Marcadores de Carbono y Enfermedad Esofagoduodenal <i>Shypulin V, Chernyavskiy V, Mikhnova N y col.</i> <i>Gastroenterology Review</i> 15(2):126-130, Feb 2020	19																																																
1 - Tratamiento Óptimo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico Sintomática Grave <i>Talley N, Zand Irani M</i> <i>Journal of Internal Medicine</i> 1-17, Jul 2020	4	9 - Eficacia del Tratamiento con Rifaximina durante Dos Semanas en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea como Síntoma Predominante <i>Zhuang X, Tian Z, Luo M, Xiong L</i> <i>BMC Gastroenterology</i> 20(1):1-10, Jun 2020	21																																																
2 - Diagnóstico de Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado. Comparación de las Pruebas en Aire Espirado con Lactulosa y Aspirado de Intestino Delgado <i>Cangemi D, Lacy B, Wise J</i> <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 1-9, Jul 2020	6	10 - Disbacteriosis y Trastornos Gastrointestinales Funcionales <i>Saffouri G, Shields-Cutler R, Kashyap P y col.</i> <i>Nature Communications</i> 10(1):1-11, May 2019.....	23																																																
3 - Evaluación de la Asociación entre la Supresión Ácida Gástrica y el Riesgo de Colonización Intestinal con Bacterias Resistentes a Múltiples Drogas – Revisión Sistemática con Metanálisis <i>Willems R, van Dijk K, Ket J, Vandenbroucke-Grauls C</i> <i>JAMA Internal Medicine</i> 180(4):561-571, Feb 2020	8	Más Novedades seleccionadas.....	26-28																																																
4 - Valoración Integral de Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Constipación y de aquellos con Constipación Crónica Idiopática mediante la Utilización de Solicitudes Administrativas Relacionadas Determinísticamente y de Datos Informados por los Pacientes: Plataforma Chronic Constipation and IBS-C Treatment and Outcomes Real-World Research (CONTOR) <i>Taylor D, Abel J, Hunter A y col.</i> <i>Journal of Medical Economics</i> 1-12, Ago 2020	9	Contacto directo.....	29																																																
5 - Metanálisis de Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado en Pacientes con Diferentes Subtipos de Síndrome de Intestino Irritable <i>Ghoshal U, Nehra A, Mathur A, Rai S</i> <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 35(6):922-931, Jun 2020	12	Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30																																																
6 - Avances Recientes en el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable <i>Van den Haute K, Colomier E, Tack J y col.</i> <i>Current Opinion in Psychiatry</i> 33(5):460-466, Sep 2020.....	14																																																		
		Conexiones Temáticas <i>Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:</i>																																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Especialidades</th> <th>Artículos, números</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Administración Hospitalaria</td><td>4</td></tr> <tr><td>Alergia</td><td>6</td></tr> <tr><td>Atención Primaria</td><td>2-4, 6, 7, 9, 11</td></tr> <tr><td>Bioquímica</td><td>2, 3, 5, 6, 9, 10</td></tr> <tr><td>Cirugía</td><td>1, 2</td></tr> <tr><td>Diabetología</td><td>2</td></tr> <tr><td>Diagnóstico por Laboratorio</td><td>2, 3, 5, 6, 8-10</td></tr> <tr><td>Educación Médica</td><td>2, 3, 5-7, 11</td></tr> <tr><td>Epidemiología</td><td>3, 5, 7, 9, 11</td></tr> <tr><td>Farmacología</td><td>1, 3-6, 8-11</td></tr> <tr><td>Genética Humana.....</td><td>6</td></tr> <tr><td>Geriatría.....</td><td>3, 7, 11</td></tr> <tr><td>Infectología</td><td>2, 3, 5, 10</td></tr> <tr><td>Medicina Familiar</td><td>1-7, 9-11</td></tr> <tr><td>Medicina Farmacéutica</td><td>2, 3, 5, 6, 9, 11</td></tr> <tr><td>Medicina Interna.....</td><td>1-7, 9, 11</td></tr> <tr><td>Nefrología y Medio Interno</td><td>3</td></tr> <tr><td>Neurología</td><td>11</td></tr> <tr><td>Nutrición</td><td>6, 10</td></tr> <tr><td>Psicofarmacología.....</td><td>6, 11</td></tr> <tr><td>Psiquiatría Clínica de Adultos.....</td><td>6, 11</td></tr> <tr><td>Psiquiatría Infantojuvenil</td><td>11</td></tr> <tr><td>Salud Mental.....</td><td>6, 11</td></tr> </tbody> </table>	Especialidades	Artículos, números	Administración Hospitalaria	4	Alergia	6	Atención Primaria	2-4, 6, 7, 9, 11	Bioquímica	2, 3, 5, 6, 9, 10	Cirugía	1, 2	Diabetología	2	Diagnóstico por Laboratorio	2, 3, 5, 6, 8-10	Educación Médica	2, 3, 5-7, 11	Epidemiología	3, 5, 7, 9, 11	Farmacología	1, 3-6, 8-11	Genética Humana.....	6	Geriatría.....	3, 7, 11	Infectología	2, 3, 5, 10	Medicina Familiar	1-7, 9-11	Medicina Farmacéutica	2, 3, 5, 6, 9, 11	Medicina Interna.....	1-7, 9, 11	Nefrología y Medio Interno	3	Neurología	11	Nutrición	6, 10	Psicofarmacología.....	6, 11	Psiquiatría Clínica de Adultos.....	6, 11	Psiquiatría Infantojuvenil	11	Salud Mental.....	6, 11	
Especialidades	Artículos, números																																																		
Administración Hospitalaria	4																																																		
Alergia	6																																																		
Atención Primaria	2-4, 6, 7, 9, 11																																																		
Bioquímica	2, 3, 5, 6, 9, 10																																																		
Cirugía	1, 2																																																		
Diabetología	2																																																		
Diagnóstico por Laboratorio	2, 3, 5, 6, 8-10																																																		
Educación Médica	2, 3, 5-7, 11																																																		
Epidemiología	3, 5, 7, 9, 11																																																		
Farmacología	1, 3-6, 8-11																																																		
Genética Humana.....	6																																																		
Geriatría.....	3, 7, 11																																																		
Infectología	2, 3, 5, 10																																																		
Medicina Familiar	1-7, 9-11																																																		
Medicina Farmacéutica	2, 3, 5, 6, 9, 11																																																		
Medicina Interna.....	1-7, 9, 11																																																		
Nefrología y Medio Interno	3																																																		
Neurología	11																																																		
Nutrición	6, 10																																																		
Psicofarmacología.....	6, 11																																																		
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	6, 11																																																		
Psiquiatría Infantojuvenil	11																																																		
Salud Mental.....	6, 11																																																		



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martín†, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Ángel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624
(C1429DXT),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702-1011
www.siic.info

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana
Acta Pediátrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
American Journal of Clinical Gastroenterology
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Critical Care Medicine
American Journal of Gastroenterology
American Journal of Medicine
American Journal of Surgery
American Journal of the Medical Sciences
Annals of Hepatology
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Archives de Pédiatrie
Archives of Internal Medicine
Archivos Argentinos de Pediatría
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Drug Investigation
Clinical Gastroenterology
Clinical Infectious Diseases (CID)
Clinical Nutrition
Clinical Nutrition Supplements
Clinical Therapeutics
Digestive Diseases and Sciences
Digestive and Liver Disease
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)
Drugs
Drugs & Aging
European Journal of Gastroenterology and Hepatology
Factores de Riesgo - SIIC
Food Chemistry
Gaceta Médica de México
Gastroenterologie Clinique et Biologique
Gastroenterology
Gastroenterology Clinics of North America
Gastrointestinal Endoscopy
Gut
HPB
Hepatology
Hospital Medicine
Hospital Practice
Infection and Immunity
International Journal for Vitamin and Nutrition Research
International Journal of Tissue Reactions- Experimental and Clinical Aspects
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)
Jornal de Pediatria
Journal of Clinical Gastroenterology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Diabetes and its Complications
Journal of Gastroenterology
Journal of Gastroenterology and Hepatology
Journal of Hepatology
Journal of Infectious Diseases
Journal of Internal Medicine
Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques
Journal of Lipid Research
Journal of Minimal Access Surgery
Journal of Nutrition
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons
Mayo Clinic Proceedings
Medicine et Hygiène
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
New England Journal of Medicine (NEJM)
Nutrition Research Reviews
Pancreas
Postgraduate Medical Journal
Prensa Médica Argentina
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Radiología
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Romanian Journal of Gastroenterology
Salud(i)Ciencia - SIIC
Scandinavian Journal of Gastroenterology
Scandinavian Journal of Surgery
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
The Lancet

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Tratamiento Óptimo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico Sintomática Grave

Talley N, Zand Irani M

University of Newcastle, Newcastle, Australia

[Optimal Management of Severe Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease]

Journal of Internal Medicine 1-17, Jul 2020

Si bien la pirosis es resultado de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la mayoría de los casos, debe realizarse la evaluación completa del paciente, especialmente de aquel refractario al tratamiento, para descartar otras afecciones productoras de pirosis.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un término que abarca diversos trastornos fisiopatológicos heterogéneos que tienen como característica común inducir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. Los síntomas más típicos de ERGE incluyen la pirosis (un dolor quemante retroesternal que se irradia hacia la garganta) y la regurgitación ácida (percepción que los contenidos gástricos refluyen a la hipofaringe o a la boca). Pueden ocurrir también síntomas atípicos, como *globus* (sensación de “nudo en la garganta”), dolor torácico, disfagia, tos, odinofagia, eructos, repleción y saciedad temprana. Algunos síntomas de la ERGE pueden sugerir dispepsia funcional (DF) o síndrome del intestino irritable.

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la ERGE, las causas subyacentes no han sido aún adecuadamente identificadas y, por lo tanto, los tratamientos disponibles son solo parcialmente efectivos. Los mecanismos subyacentes conocidos incluyen el aumento en las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), que promueve el reflujo ácido y bilioso, la hipersensibilidad esofágica a los contenidos gástricos regurgitados, y las alteraciones anatómicas del esfínter esofágico inferior, incluyendo la hernia hiatal. Se han postulado otras anomalías subyacentes, como la malacomodación gástrica asociada con inflamación duodenal, la alteración de la microflora bacteriana intestinal y la respuesta esofágica anormal mediada por liberación de citoquinas a partir de las células T, que puede conducir a esofagitis.

El objetivo de los autores de esta revisión fue analizar los abordajes diagnósticos actuales y evaluar críticamente los datos disponibles sobre la eficacia de los tratamientos en uso. Para esto realizaron una

búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane Database y Cochrane Database of Systematic Reviews. La búsqueda se limitó a artículos en inglés publicados entre 2010 y 2020. Se revisaron en total 3035 estudios.

Epidemiología, clínica y tratamiento

Los estudios de prevalencia de la ERGE indican que, aunque con una gran variación regional, aproximadamente el 20% de la población presenta pirosis con una frecuencia semanal. La persistencia de este síntoma en el tiempo impacta negativamente sobre la calidad de vida, según han mostrado los estudios poblacionales. En un estudio de casos y controles, la presencia de síntomas de ERGE se asoció con un incremento de ocho veces del riesgo de adenocarcinoma esofágico (*odds ratio* [OR] = 7.7, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 5.3 a 11.4). A pesar de estas asociaciones, no se ha demostrado el impacto negativo de la ERGE sobre la mortalidad.

En el paciente con síntomas sospechosos de ERGE, el consenso para el tratamiento empírico inicial es la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) por un período entre cuatro y ocho semanas. Este abordaje es útil como confirmación empírica del diagnóstico y como tratamiento efectivo de los síntomas. Los IBP inhiben de manera irreversible la ATPasa de H⁺ y K⁺ de la bomba de protones presente en las células parietales gástricas. El comienzo de la acción de los IBP no es inmediato, porque el fármaco debe concentrarse en las células parietales antes de que las bombas sean inhibidas. La ingesta del IBP antes de las comidas optimiza su eficacia. Los IBP no previenen el reflujo al esófago, sino que neutraliza el ácido del líquido gástrico.

En estudios comparativos controlados, los IBP fueron superiores a los antagonistas del receptor de histamina-2 (ARH-2) y a los procinéticos para lograr la remisión de los síntomas de pirosis en pacientes con ERGE sin esofagitis. En la práctica clínica, ante la falta de respuesta a un IBP, se recurre a duplicar su dosis, aunque los estudios no han podido demostrar el beneficio de esta práctica. Investigaciones recientes han demostrado un mayor tiempo de supresión ácida gástrica con la dosis de IBP repartida en dos tomas. Se recurre habitualmente a la doble dosis de IBP y a la administración en dos tomas en el paciente con síntomas refractarios de ERGE (ERGE resistente a los IBP).

Recientemente se ha observado en muchos pacientes una preocupación creciente sobre los potenciales efectos adversos de los IBP en el largo plazo. Los datos en los que se apoyan los informes de toxicidad de los

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

IBP son mayoritariamente estudios de observación. Una investigación controlada y aleatorizada con gran número de pacientes halló un incremento en las infecciones intestinales en los pacientes con IBP, frente a placebo (1.4% frente a 1.0%; OR = 1.33; IC 95%: 1.01 a 1.75, respectivamente), pero no hubo diferencias en la incidencia de neumonía, fracturas, insuficiencia renal crónica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia o enfermedad cardiovascular, lo que sugiere que los riesgos de los IBP en el mediano plazo son pequeños. La recomendación general es utilizar la dosis más baja de IBP que controle los síntomas. En presencia de esofagitis grave se indica la dosis máxima, pero si no hay esofagitis, o hay esofagitis leve, los pacientes pueden interrumpir el tratamiento después de un ciclo terapéutico de entre cuatro y ocho semanas, lo que permite la curación de la esofagitis por reflujo.

Se ha reportado que alrededor del 40% de los pacientes con ERGE no responde a los IBP en una toma diaria, o tienen solo una respuesta parcial. Se define pirosis refractaria como el fracaso para controlar adecuadamente los síntomas después de un período de 12 semanas de ingesta estable de un IBP en dosis doble.

Los enfermos con pirosis refractaria pueden tener esofagitis documentada por endoscopia, o ausencia de esofagitis pero evidencia de sensibilidad patológica al reflujo ácido (hipersensibilidad al reflujo). Muchos pacientes, sin embargo, no muestran ninguno de estos hallazgos, lo que puede reflejar tanto pruebas diagnósticas imperfectas como un origen no esofágico del síntoma (pirosis funcional). Alrededor del 30% de los pacientes con pirosis refractaria tienen hipersensibilidad al reflujo, y otro 30% caen dentro de la definición de pirosis funcional, una denominación que abarca un grupo heterogéneo de enfermedades, desde la DF hasta el síndrome del intestino irritable.

La respuesta a los IBP de la regurgitación por ERGE puede ser diferente de la respuesta de la pirosis. La regurgitación refractaria puede acompañar a la pirosis, o ser independiente de ella, como en el caso de la regurgitación por volumen. Los metanálisis indican que más del 80% de las esofagitis mejoran con los IBP, aunque la respuesta sintomática es menor.

Abordaje de la pirosis refractaria y de la regurgitación refractaria

La primera consideración ante estos pacientes es evaluar la posibilidad de un diagnóstico alternativo. La DF es un síndrome gastroduodenal caracterizado por sensación de repleción posprandial (distensión gaseosa), saciedad precoz (incapacidad de terminar una porción normal de comida) y epigastralgia. La peachimetría esofágica de 24 horas es anormal en el 20% de los pacientes con DF. Un subgrupo de pacientes con DF pueden tener infiltración duodenal con eosinófilos. Los expertos observan que los síntomas de ERGE y de DF se superponen parcialmente y que pueden existir mecanismos fisiopatológicos comunes. Las opciones terapéuticas para la DF incluyen antidepresivos tricíclicos, IBP y procinéticos.

La rumiación o mericismo describe el fenómeno de la regurgitación sin esfuerzo (arcadas) del contenido gástrico hasta la boca. El material regurgitado puede ser ácido o no. Los síntomas de la rumiación se superponen con los de la ERGE y de la DF, y también se ha hallado infiltración eosinofílica y linfocitaria en el duodeno.

Ocasionalmente, la gastroparesia (idiopática o diabética) puede ser confundida con la ERGE. Hasta el 20% de los pacientes con ERGE o con DF pueden tener vaciamiento gástrico enlentecido. Síntomas sospechosos de gastroparesia son los vómitos y la pérdida de peso, inhabituales en la ERGE y en la DF.

Otras enfermedades que pueden simular ERGE incluyen la esofagitis eosinofílica, la esofagitis linfocítica, la esofagitis infecciosa, la úlcera péptica, la acalasia, el esófago de Barrett y la estenosis esofágica. La endoscopia y la biopsia se recomiendan en los pacientes con ERGE refractaria o atípica, y en aquellos con manifestaciones inusuales, como disfagia, adelgazamiento, vómitos, hemorragia gastrointestinal o anemia. Los cambios histopatológicos están bien descritos en la ERGE, pero carecen de precisión (especificidad: 78%; sensibilidad: 30%). La esofagitis grave en la endoscopia (grado C o D en la clasificación LA) se considera evidencia definitiva de ERGE.

Los cambios en el estilo de vida son a menudo recomendados en la ERGE y en la ERGE refractaria, aunque no hay evidencia concluyente de su efectividad. Se recomienda la cesación del uso de tabaco, el tratamiento de la obesidad, la posición semisentada al dormir y no ingerir comidas inmediatamente antes de acostarse.

El pH esofágico puede ser monitorizado con un catéter de pH durante 24 horas o con una cápsula de monitorización por 48 horas. Estos métodos brindan información sobre la exposición del esófago al pH ácido (pH < 4) y sobre la relación del reflujo con los síntomas de pirosis. El índice SAP (*symptom association probability*) es una herramienta útil para evaluar si el reflujo produce pirosis.

La combinación de peachimetría con impedanciometría se considera superior a la peachimetría estándar porque permite la detección de reflujo no ácido. Las nuevas técnicas diagnósticas incluyen la manometría esofágica de alta resolución, el índice peristáltico posreflujo y la sonda de imágenes de la unión gastroesofágica.

Las opciones terapéuticas para la ERGE refractaria son escasas. Algunos expertos aconsejan agregar en estos pacientes un ARH-2 nocturno, un agonista del receptor GABA (baclofeno, arbaclofeno placarbil, lesogaberán), un procinético (domperidona, cisapride, mosapride, tegaserod) o un antidepresivo (desipramina, mirtazapina). Los nuevos fármacos supresores del ácido incluyen los bloqueantes del ácido competitivos del potasio (vonoprazan, tegoprazan) y los alginatos. El reflujo de sales biliares podría ser tratado con secuestrantes de las sales biliares como el IW-3718 (colesevelam).

La cirugía antirreflujo puede considerarse en aquellos pacientes con ERGE sintomática refractaria que no tengan pirosis funcional y que no respondan al tratamiento con IBP en dosis máximas. La técnica actual de elección es la funduplicatura laparoscópica de Nissen.

La respiración diafragmática es un nuevo abordaje propuesto para el tratamiento de la ERGE refractaria. Se trata de una técnica conductual sencilla que ha mostrado efectividad en estudios pequeños no controlados. Se desconoce su mecanismo de acción, pero se cree que está relacionado con el fortalecimiento de los pilares del diafragma. La psicoterapia, la hipnoterapia y la acupuntura han sido reportadas como técnicas efectivas en algunos estudios no controlados.

La neuroestimulación esofágica mediante la colocación laparoscópica de dos electrodos estimuladores en el esófago distal, o de un minielectrodo colocado endoscópicamente está actualmente en evaluación.

Los procedimientos terapéuticos endoscópicos (fortalecimiento esfinteriano magnético, funduplicación transoral, radiofrecuencia antirreflujo) son técnicas novedosas actualmente en evaluación.

Conclusión

Si bien la pirosis es resultado de la ERGE en la mayoría de los casos, debe realizarse la evaluación completa del paciente, especialmente de aquel refractario al tratamiento, para descartar otras enfermedades productoras de pirosis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164362

2 - Diagnóstico de Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado. Comparación de las Pruebas en Aire Espirado con Lactulosa y Aspirado de Intestino Delgado

Cangemi D, Lacy B, Wise J

Mayo Clinic, Jacksonville, EE.UU.

[Diagnosing Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comparison of Lactulose Breath Tests to Small Bowel Aspirates]

Digestive Diseases and Sciences 1-9, Jul 2020

La correlación entre las pruebas en aire espirado con lactulosa y la aspiración duodenal, para el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, es escasa. Las primeras serían las pruebas de elección ya que se asocian con menos costo, son más seguras y se acompañan de menor frecuencia de contaminación.

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO, por su sigla en inglés) se asocia con síntomas gastrointestinales inespecíficos; estudios recientes sugieren vinculaciones entre el SIBO y diversos trastornos digestivos, como síndrome de intestino

irritable, dispepsia y enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Los pacientes con SIBO suelen referir síntomas inespecíficos, entre ellos distensión y dolor abdominal, flatulencias, diarrea, constipación y pérdida de peso. Sin embargo, los puntajes sintomáticos pueden ser similares en pacientes con SIBO y enfermos sin SIBO, y muchos sujetos permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento. Todos estos factores explican la complejidad del abordaje de enfermos con diagnóstico presuntivo de SIBO y la necesidad de disponer de pruebas diagnósticas sensibles y específicas. Hasta la fecha, sin embargo, no se ha establecido cuál es el estudio diagnóstico más apropiado.

Clásicamente, la aspiración y cultivo de material de intestino delgado se consideró el procedimiento estándar para el diagnóstico de SIBO; empero, esta técnica es invasiva, ya que los fluidos duodenales (o de yeyuno) se obtienen por aspiración, en el contexto de endoscopia digestiva superior, un abordaje que todavía no ha sido validado para la práctica clínica. Además, el aspirado de intestino delgado es un estudio costoso y puede contaminarse con bacterias presentes en cavidad oral.

Las pruebas en aire espirado, en cambio, son más seguras, no invasivas, menos costosas y más fáciles de realizar que el aspirado duodenal. Aunque estas pruebas se utilizan cada vez más para el diagnóstico de SIBO, su sensibilidad es muy variable, del 20% al 93%; además, los estudios no han sido estandarizados.

Las pruebas en aire espirado consisten, por lo general, en la determinación de hidrógeno o gas metano, luego de la administración de un carbohidrato, habitualmente glucosa o lactulosa; cada una de ellas se asocia con ventajas y desventajas particulares. Hasta la fecha, solo unos pocos estudios analizaron las correlaciones entre las pruebas en aire espirado y el estudio de aspirado duodenal, en el diagnóstico de SIBO. El objetivo del presente estudio fue comparar el rendimiento diagnóstico del aspirado duodenal (AD), respecto de las pruebas en aire espirado con lactulosa (PAEL); también se determinó la prevalencia de SIBO en relación con cada uno de estos estudios y se identificaron los factores que influyen en los resultados.

Pacientes y métodos

Para el presente estudio retrospectivo se incluyeron adultos de 18 años o más sometidos a AD o PAEL entre 1 de enero de 2010 y 31 de mayo de 2019. Se tuvieron en cuenta las características demográficas basales, como edad, sexo, etnia, e índice de masa corporal (IMC), y los síntomas que motivaron la realización del estudio. También se consideraron la presencia de diabetes, enfermedad renal crónica, y trastornos de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, seudobstrucción intestinal crónica, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad de Sjögren) y el antecedente de cirugía gastrointestinal (apendicectomía, colecistectomía, derivación gástrica en Y de Roux, cirugía de Whipple, resección del intestino

delgado y anastomosis de íleon), la utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y opioides, y el uso de alcohol y tabaco.

La PAEL se realizó en sujetos que no habían recibido antibióticos en las dos semanas previas, ni preparados para la preparación de colon para colonoscopia en la semana anterior a la prueba; los pacientes ingirieron 10 g de lactulosa en 250 ml de agua. Las muestras de aire espirado se obtuvieron cada 15 minutos en la primera hora, y cada 30 minutos, en las siguientes dos horas. El AD se realizó con un protocolo estandarizado; el catéter se colocó en la tercera porción del duodeno y debió aspirarse más de 1 ml para considerar que el procedimiento era adecuado.

Las variables principales de valoración fueron los resultados de la PAEL y AD; el criterio principal de valoración fue el diagnóstico de SIBO. Para la PAEL se consideró un nivel basal de hidrógeno de ≥ 20 ppm o cambio en los niveles máximos ≥ 20 ppm, o un nivel basal o cambio máximo de metano ≥ 10 ppm, en tanto que el AD se consideró positivo en presencia de $> 100\,000$ ufc/ml de bacterias gramnegativas en cultivo; la presencia de $> 100\,000$ ufc/ml de bacterias grampositivas se utilizó para definir contaminación de la muestra, ya que estas bacterias por lo general representan la flora oral o cutánea. La correlación entre ambos procedimientos se determinó con el coeficiente kappa; las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de Wilcoxon o de chi al cuadrado, según el caso.

Resultados

Fueron analizados 106 pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta y AD y a PAEL, con 45 días en promedio entre ambas pruebas (0 a 399 días). En 21 pacientes (20%) se encontraron indicios de contaminación en el AD; las muestras se excluyeron del análisis.

El 76.4% (n = 81) de los participantes era de sexo femenino y la mayoría (86.8%) eran caucásicos; la edad promedio de los enfermos fue de 53.4 años. El 10.4% eran diabéticos y un porcentaje igual presentaba, de manera concomitante, trastornos de la motilidad gastrointestinal, como gastroparesia, enfermedades del tejido conectivo, o trastornos autoinmunitarios.

La mayoría de los enfermos sometidos a AD referían distensión abdominal (46 pacientes; 43.4%), diarrea (30 enfermos; 28.3%) o dolor abdominal (22 casos; 20.8%). En total, 49 enfermos (46.2%) tenían antecedente de cirugía del tracto gastrointestinal (35, 19 y 11 enfermos habían sido sometidos a colecistectomía, apendicectomía o ambas cirugías, respectivamente). Cinco pacientes tenían antecedente de resección del intestino delgado, en dos de ellos con anastomosis de íleon. El 48.1% de los enfermos recibía o había recibido IBP y el 3.8% tenía antecedente de utilización de narcóticos. El 51.9% y 39.6% de los enfermos consumían o habían consumido alcohol y tabaco, respectivamente.

Rendimiento diagnóstico del cultivo de AP

Catorce pacientes (16.5%) tuvieron cultivos positivos; los sujetos con diabetes y los enfermos con antecedente de tratamiento con IBP tuvieron, con mayor frecuencia, resultados positivos en el AD (94.4% respecto de 71.4%; $p = 0.007$; 62% respecto de 28.6%; $p = 0.021$, respectivamente). La edad, el sexo, el IMC, el síntoma predominante que motivó la solicitud del estudio, la presencia de trastornos de la motilidad, el antecedente de cirugía gastrointestinal, el uso de tabaco o alcohol y la utilización de opioides no se asociaron de manera significativa con los resultados positivos en el AD.

Rendimiento diagnóstico de la PAEL

En total, 33 pacientes (31.1%) tuvieron resultados positivos en la PAEL. Los pacientes con antecedente de resección del intestino delgado tuvieron más probabilidades de tener resultados positivos en la PAEL (12.1% respecto de 1.4%; $p = 0.016$). La edad, la raza, el IMC, el síntoma predominante que motivó el estudio, la presencia de trastornos de la motilidad gastrointestinal, el antecedente de diabetes, y el uso de IBP, alcohol, tabaco y opioides no se asociaron significativamente con la presencia de resultados positivos en la PAEL.

Concordancia diagnóstica entre los estudios

Los resultados del AD y la PAEL fueron concordantes en 53 pacientes (62.4%), 49 de ellos con resultados negativos, y 4, positivos (kappa = -0.02), de modo que la concordancia global fue baja. En 31 pacientes (36.5%) se obtuvieron resultados discordantes.

Al considerar el AD como el procedimiento diagnóstico estándar de SIBO, la PAEL se asoció con sensibilidad de 69% y valor predictivo positivo de 83%. La especificidad y el valor predictivo negativo fueron de 29% y 15%, respectivamente. El área bajo la curva ROC fue de 0.62, de modo que la precisión diagnóstica de la PAEL fue baja.

Discusión

Los resultados del presente estudio retrospectivo con 106 enfermos sometidos a AD y PAEL indican poca concordancia entre ambos procedimientos para el diagnóstico de SIBO. Al considerar el AD como el procedimiento diagnóstico estándar, la PAEL se asoció con valores moderados de sensibilidad y valor predictivo positivo, y con especificidad y valor predictivo negativo bajos. Cabe destacar que en uno de cada cinco cultivos de AD se encontraron indicios de contaminación. Entre todos los parámetros demográficos, clínicos, quirúrgicos y terapéuticos analizados, la diabetes y el uso de IBP fueron factores asociados, de manera independiente, con cultivos positivos de AD; en cambio, el antecedente de resección del intestino delgado se asoció positivamente con los resultados positivos en la PAEL.

El SIBO sigue siendo una entidad debatida, esencialmente por las dificultades para establecer el diagnóstico preciso. Los síntomas son inespecíficos, y por lo tanto, no son suficientes para el diagnóstico;

hasta la fecha no existe una prueba con aceptación universal en este sentido. Incluso así, los procedimientos preferidos consisten en la endoscopia y AD para cultivo, y determinación de hidrógeno o metano en aire espirado, luego de la ingesta de glucosa o lactulosa. Cada uno de estos procedimientos se asocia con ventajas y limitaciones. También se destaca que no existen protocolos estandarizados para la obtención de AD, de modo que los resultados del cultivo suelen ser difíciles de interpretar. Las características de los sustratos son diferentes; de hecho, la lactulosa se absorbe poco en intestino delgado, en comparación con la glucosa.

Hasta el presente se dispone de poca información acerca de la correlación entre los dos tipos de pruebas diagnósticas. En el presente estudio, el índice de positividad para el AD fue de 16.5%, al utilizar el criterio de $> 10^5$ ufc/ml de bacterias gramnegativas. Históricamente se ha considerado un umbral de $\geq 10^5$ ufc/ml de bacterias gramnegativas aeróbicas o anaeróbicas en aspirado de yeyuno para definir SIBO. No obstante, este umbral no ha sido correctamente validado y es más fácil obtener pequeños aspirados de la parte distal del duodeno, el segmento al que comúnmente se puede acceder con el dispositivo para la endoscopia digestiva alta estándar. La aplicación del umbral diagnóstico apto para las muestras de yeyuno no sería adecuada, como consecuencia de las diferencias en la exposición al ácido gástrico. Este aspecto también ayudaría a explicar las discordancias entre el AD y la PAEL en particular, ya que la lactulosa, al absorberse poco en intestino delgado podría asociarse, en teoría, con mejor detección de SIBO en intestino delgado distal, en comparación con el AD. En este sentido, podrían existir mejores correlaciones entre el AD y la prueba de aire espirado con glucosa que se absorbe bien en intestino delgado.

La contaminación es otro factor que limita la aplicabilidad del AD; en el presente estudio, el 20% de los pacientes tuvieron indicios de contaminación a juzgar por la presencia de $> 10^5$ ufc/ml de bacterias grampositivas. Aunque se carece de técnicas estandarizadas para reducir la probabilidad de contaminación, algunas consideraciones de asepsia serían particularmente útiles en este sentido.

Es llamativo que la diabetes y el uso de IBP predijeron cultivos positivos de AD, pero no resultados positivos de la PAEL; un metanálisis reciente mostró una asociación positiva entre el uso de IBP y el diagnóstico de SIBO, sobre todo a partir de los estudios en los que se utilizaron AD o pruebas de aire espirado con glucosa. Sin embargo, la información no fue suficiente para determinar los efectos de la dosis, la duración o el tipo de IBP sobre la aparición de SIBO. Si bien los pacientes con antecedente de obstrucción del intestino delgado tuvieron, con mayor frecuencia, PAEL con resultados positivos, posiblemente en relación con la alteración de la anatomía gastrointestinal, en el presente estudio, el antecedente de resección del intestino delgado no se asoció con resultados positivos en el AD.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que existe poca correlación entre los resultados del AD y de la PAEL para el diagnóstico de SIBO, posiblemente en relación con las limitaciones inherentes a cada uno de los procedimientos. Sin embargo, los autores proponen que las PAEL serían los estudios preferidos en estos enfermos por no ser invasivos, y por ser menos costosos. Se requieren más investigaciones para establecer conclusiones definitivas al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/164358

3 - Evaluación de la Asociación entre la Supresión Ácida Gástrica y el Riesgo de Colonización Intestinal con Bacterias Resistentes a Múltiples Drogas – Revisión Sistemática con Metanálisis

Willems R, van Dijk K, Ket J, Vandenbroucke-Grauls C

Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

[Evaluation of the Association between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization with Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis]

JAMA Internal Medicine 180(4):561-571, Feb 2020

La supresión ácida gástrica aumenta el riesgo de colonización intestinal por bacterias resistentes a múltiples antibióticos; en el contexto del aumento creciente de microorganismos resistentes, debe limitarse el uso innecesario de antiácidos.

La prevalencia creciente de bacterias con resistencia a los antibióticos es una amenaza para la salud pública. Los sujetos portadores de microorganismos resistentes a múltiples drogas (MRMD) tienen riesgo aumentado de presentar infecciones difíciles de tratar y contribuyen en la diseminación de estas bacterias. Hasta ahora se han descrito varios factores de riesgo para la aparición de MRMD, entre ellos el uso de antibióticos, diversas enfermedades subyacentes y los viajes internacionales. Recientemente se propuso también que el tratamiento destinado a suprimir la secreción gástrica ácida sería un factor de predisposición para la aparición de MRMD.

Los supresores ácidos inhiben la secreción ácida del estómago y cambian la composición de la microbiota intestinal; el ácido gástrico y la microbiota protegen al tracto gastrointestinal de la colonización por bacterias exógenas; sin embargo, por el momento se desconoce la asociación precisa entre la supresión de la secreción gástrica ácida y la infección por MRMD. Los resultados de los estudios de observación no han sido homogéneos; sólo en algunos trabajos epidemiológicos se refirió una asociación positiva entre la supresión ácida gástrica y la mayor colonización por MRMD.

En las últimas décadas, el uso de supresores de la secreción ácida gástrica aumentó de manera considerable; muchos de estos agentes se venden sin receta. Según resultados del *National Health and*

Nutrition Examination Survey, aproximadamente el 8% de los estadounidenses utilizaba inhibidores de la bomba de protones (IBP) en 2011 y 2012, el doble de la cifra registrada en 1999 y 2000. El uso de IBP es más común en adultos de edad avanzada (alrededor del 17% de los sujetos de 60 a 79 años utiliza estos fármacos), pero se estima que en las dos terceras partes, la indicación de IBP no es apropiada, sobre la base de indicaciones incorrectas o por la no interrupción del tratamiento en el momento oportuno. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue determinar si la supresión ácida gástrica se asocia con la colonización intestinal por MRMD.

Métodos

Para el estudio se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) y *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE). Se incluyeron estudios clínicos y de observación (de cohorte, de casos y controles y transversales) en los cuales se analizó la posible asociación entre el tratamiento con supresores de la secreción ácida gástrica y el riesgo de colonización por MRMD. Las infecciones del tracto urinario (ITU) se consideraron un marcador del estado de portador rectal, ya que la mayoría de las ITU obedecen a especies de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal, de modo que se incluyeron estudios de ITU. Se analizaron investigaciones en las cuales se refirieron los *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se excluyeron aquellos trabajos en los cuales sólo se analizaron poblaciones con infección por *Clostridium difficile*, ya que la supresión ácida gástrica representa un importante factor de riesgo para esta infección. Los artículos publicados hasta 2019 en cualquier idioma se identificaron mediante búsquedas en PubMed, Embase, la *Web of Science Core Collection* y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. El criterio principal de valoración fue la colonización intestinal por MRMD y por MRMD del orden de enterobacterias (E-RMD), productoras de betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas o betalactamasas AmpC (mediadas por plásmidos), enterococo resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o vancomicina y especies de *Pseudomonas* o *Acinetobacter* resistentes a múltiples drogas. La calidad de los trabajos se determinó con la escala modificada de Newcastle-Ottawa. Los OR globales se estimaron con modelos de efectos aleatorios y método de la varianza inversa genérica. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 .

Resultados

Se analizaron 26 estudios de observación con 29 382 pacientes (11 429 [38.9%] expuestos a supresores de la secreción ácida gástrica). El metanálisis primario de 12 trabajos con 22 305 enfermos que aportaron datos para los OR ajustados reveló que la

supresión ácida gástrica aumenta la probabilidad de estado de portador intestinal de E-RMD y de enterococo resistente a vancomicina en alrededor de 75% (OR: 1.74; IC 95%: 1.40 a 2.16; $I^2 = 68\%$).

Los resultados coincidieron con los de un análisis secundario global de 26 estudios (OR: 1.70; IC 95%: 1.44 a 1.99; $I^2 = 54\%$). La heterogeneidad se explicó parcialmente por las variaciones en el ámbito de los estudios y el tipo de fármacos utilizados para la supresión de la secreción ácida gástrica.

Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática indican que la supresión de la secreción ácida se vincula con mayor riesgo de colonización por MRMD. Aunque la asociación es, sin duda, posible, debe analizarse con precaución, ya que los hallazgos de los estudios de observación no necesariamente indican causalidad. Incluso así, este efecto adverso debe sumarse a otros descritos recientemente en relación con este tipo de terapia, por ejemplo mayor riesgo de colitis por *C. difficile*, gastroenteritis bacteriana y enfermedades renales. En este contexto, deben evitarse el uso innecesario de supresores de la secreción ácida gástrica.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163026

4 - Valoración Integral de Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Constipación y de aquellos con Constipación Crónica Idiopática mediante la Utilización de Solicitudes Administrativas Relacionadas Determinísticamente y de Datos Informados por los Pacientes: Plataforma Chronic Constipation and IBS-C Treatment and Outcomes Real-World Research (CONTOR)

Taylor D, Abel J, Hunter A y colaboradores

Ironwood Pharmaceuticals, Boston; Allergan plc, Madison; Optum, Eden Prairie, EE.UU.

[Comprehensive Assessment of Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation Using Deterministically Linked Administrative Claims and Patient-reported Data: the Chronic Constipation and IBS-C Treatment and Outcomes Real-World Research Platform (CONTOR)]

Journal of Medical Economics 1-12, Ago 2020

La plataforma para investigación CONTOR, que combina bases de datos de los sistemas de salud con la autopercepción de los pacientes, puede optimizar los resultados obtenidos por estudios clínicos controlados, al brindar un conocimiento más profundo sobre el grado de afección que provoca la constipación crónica en el mundo real.

Las enfermedades crónicas presentan un complejo entramado entre las experiencias personales y la utilización de los sistemas de salud. El análisis de este entramado puede ayudar a responder preguntas de investigación referidas a utilización de recursos, costos,

tratamientos y resultados, por fuera del contexto altamente controlado del estudio clínico. El análisis integral debe contener no solo los datos generados cuando el paciente interactúa con el sistema de salud, sino también datos de la esfera subjetiva de la persona, como intensidad de los síntomas, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento, impacto de la enfermedad (laboral, familiar, social, en la vida diaria, etcétera), para que el análisis sea así representativo de la experiencia humana de la enfermedad.

Esta complejidad se hace evidente en el síndrome del intestino irritable con constipación (SII-C) y en la constipación crónica idiopática (CCI). Estas enfermedades constituyen los trastornos funcionales gastrointestinales bajos más frecuentes en los Estados Unidos y afectan al 11% (SII-C) y al 14% (CCI) de la población general. El SII-C se caracteriza por dolor abdominal recurrente asociado con constipación, y la CCI por evacuaciones infrecuentes, materia fecal dura o en bolos, tenesmo, sensación de evacuación rectal incompleta, bloqueo anorrectal y necesidad de maniobras manuales para facilitar la defecación. Ambos trastornos afectan la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por su sigla en inglés) y representan grandes costos económicos directos e indirectos. Se estima que los costos médicos directos para todos los subtipos de SII alcanza los 10 000 000 000 de dólares anuales. Existen menos datos para el caso de la CCI, aunque se sabe que los pacientes con este trastorno utilizan mayores recursos médicos y farmacéuticos que los controles sanos.

A pesar de la alta prevalencia del SII-C y de la CCI, el real impacto de estas enfermedades es difícil de evaluar por varias razones: (a) los pacientes tienen con frecuencia síntomas durante mucho tiempo, antes de requerir la consulta médica; (b) muchos de los tratamientos son productos de venta libre o medicamentos caseros (laxantes emolientes, laxantes formadores de masa) y no son registrados en los sistemas de salud; (c) la experiencia con la enfermedad es muy diferente en cada paciente; (d) las principales variables de resultado en los estudios de investigación son los movimientos evacuatorios y el dolor abdominal, datos que normalmente no constan en los registros médicos.

Estas dificultades subrayan la necesidad de estudios de observación integrales y centrados en el paciente. Los autores desarrollaron un abordaje metodológico basado en una herramienta de investigación longitudinal (plataforma *Chronic Constipation and IBS-C Treatment and Outcomes Real-world Research* [CONTOR]), a partir de datos provenientes de solicitudes administrativas y de variables comunicadas por los mismos pacientes. El objetivo del presente estudio es evaluar la validez de los resultados obtenidos con esta herramienta en pacientes con SII-C y CCI.

Pacientes y métodos

CONTOR es una plataforma de investigación observacional longitudinal que utiliza datos de la *Optum Research Database* (ORD), asociados con datos longitudinales y prospectivos brindados por los propios pacientes (PRO, *Patient-Reported Outcomes*). La base ORD es un registro de datos anónimos que contiene información médica estandarizada (consultas, diagnósticos, procedimientos) e información farmacéutica (solicitudes de medicamentos, dosis, presentaciones, etcétera). La base ORD es representativa de la población estadounidense con cobertura de seguro médico. Los datos de la ORD fueron asociados con datos PRO brindados por los pacientes a diferentes encuestas. El estudio fue aprobado por el comité local de revisión de investigaciones. Los datos permanecieron anónimos todo el estudio y se solicitó el consentimiento informado de los pacientes.

La población de estudio estuvo formada por pacientes mayores de 18 años, con cobertura de seguro de salud y con diagnóstico de SII-C o de CCI entre 2012 y 2015. Se incluyeron personas que hubieran solicitado provisión de medicamentos para SII-C o CCI (linaclotida, lubiproston), que informaran síntomas de constipación y que tuvieran diagnóstico de SII-C o de CCI por los criterios Roma III. Fueron excluidos los pacientes que manifestaran diarrea o que utilizaran antidiarreicos y los pacientes con deterioro mental que impidiera el adecuado seguimiento. Para equilibrar la gravedad de los síntomas de constipación en aquellos individuos que utilizaron linaclotida o lubiproston frente a los que no lo hicieron, se equipararon los grupos mediante un puntaje de pensión.

El período total de observación fue de 18 meses. Se enviaron encuestas mensuales. Los pacientes debían devolver al menos 12 encuestas. También completaron un diario semanal al inicio y al final del estudio.

La gravedad de los síntomas fue estimada por el cuestionario *Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PAC-SYM), consistente en preguntas relacionadas con síntomas de constipación en un período de dos semanas, con respuestas graduadas en una escala Likert de cinco puntos. La HRQoL fue evaluada por un cuestionario específico para constipación (PAC-QOL). El impacto del trastorno en el ámbito laboral y en la actividad diaria fue estimado por el cuestionario *Work Productivity and Activity Impairment: Specific Health Problem* (WPAI-SHP). La presencia de enfermedades concurrentes se registró con la escala de comorbilidad de Quan-Charlson.

Los medicamentos utilizados fueron agrupados por categorías: linaclotida, lubiproston, polietilenglicol, laxantes osmóticos, laxantes estimulantes y laxantes aumentadores de volumen. Se registraron los tratamientos no farmacológicos: complementos dietéticos, remedios caseros, acupuntura, ejercicios físicos, pero no fueron analizados en este estudio.

Dado que se trató de una investigación preliminar, generadora de hipótesis, todas las variables fueron

analizadas en forma descriptiva. Se informan números y porcentajes para las variables dicotómicas y policotómicas. Se reportan medias y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Después de analizar los criterios de inclusión y exclusión, y de realizar la equiparación por puntaje de propensión, se consideraron candidatos al estudio 18 590 pacientes. En total, 2052 pacientes (16.8%) respondieron la encuesta inicial. Completaron el registro diario semanal al inicio 1725 sujetos. La tasa de retención del estudio permaneció alta (alrededor del 70%) en el mes 12 de la investigación. Mil cincuenta participantes completaron los registros semanales y todas las encuestas trimestrales.

El 93.8% de los pacientes eran mujeres; la edad promedio fue de 46.7 ± 11.9 años. El 82.6% era de origen caucásico. La comorbilidad se calculó a partir de las solicitudes administrativas. El puntaje de Quan-Charlson fue 0.3. El diagnóstico de SII, de SII-C y de CCI, hecho por el médico prestador se reportó (cada uno) entre el 41% y el 44% de los pacientes.

Con respecto al síntoma que provocaba mayor interferencia con las actividades, los pacientes señalaron la distensión abdominal (23.7%), el meteorismo abdominal (21.4%), y la evacuación intestinal infrecuente (16.9%). La intensidad de los síntomas (en la escala PAC-SYM de 0 a 10) fue informada como 3.9 ± 2.9 para el meteorismo abdominal, 3.6 ± 3.0 para la distensión abdominal, 3.6 ± 2.8 para la molestia abdominal, y 2.9 ± 2.7 para el dolor abdominal. Alrededor del 75% de los pacientes habían sido tratados por sus síntomas abdominales antes de ingresar al estudio.

El puntaje en la escala PAC-QOL (de 0 a 4) fue de 2.0 ± 0.8 , lo que indica que los participantes percibieron el impacto de su enfermedad sobre la calidad de vida en un punto intermedio entre 0 (sin impacto) y 4 (impacto máximo). Las respuestas para el puntaje WPAI-SHP mostraron un impacto sustancial de los síntomas sobre el desempeño laboral.

Los tratamientos más frecuentemente utilizados que indicaron los pacientes fueron el polietilenglicol (78.6%), los probióticos (73.3%), *Psyllium* (69.7%) y el bisacodilo (68.6%). El 65.4% de los pacientes declararon uso de medicamentos de venta libre (43.3% como único tratamiento); el 22.2%, uso conjunto de medicamentos de venta libre y medicamentos recetados, y el 13.9% solo medicamentos prescritos por un profesional. Los enfermos reportaron una tasa baja de suspensión del tratamiento (0.19/mes a 0.34/mes). Más de la mitad de los participantes (55.3%) indicaron insatisfacción con el tratamiento. Esta insatisfacción no fue homogénea para todos los tratamientos (35.0% para el linaclotida y 42.0% para la lubiproston).

El costo promedio de la enfermedad en el período de 18 meses de evolución fue de 950 dólares por paciente/

mes. Los costos de salud permanecieron relativamente estables durante el estudio. La consulta ambulatoria fue la forma de atención médica más utilizada (promedio: una visita al mes).

Discusión

Para los autores del presente estudio, CONTOR es la primera plataforma de investigación de su tipo para el estudio de la constipación, con recolección de información combinada proveniente de registros farmacéuticos y de informes de los pacientes. Esta estrategia puede brindar un conocimiento más completo de las implicancias de la constipación crónica para las personas en el mundo real.

Los investigadores interpretan la tasa de respuesta inicial del 16.8% como reflejo de la dificultad de cumplir los requisitos del estudio por un tiempo tan prolongado. Como contraparte, los pacientes que se incorporaron al protocolo tuvieron altas tasas de permanencia (entre 65% y 71%). La mayoría de los sujetos ingresados en CONTOR describen historias complejas en relación con su enfermedad y con los tratamientos indicados; la mayoría de ellos refieren un período mayor de dos años de síntomas y búsqueda de tratamientos. Los expertos llaman la atención sobre la persistencia a largo plazo de los síntomas en muchos participantes del estudio.

Si bien se encontró una alta proporción de pacientes insatisfechos con su tratamiento, esta tasa fue menor para la linaclotida y la lubiproston. Los autores señalan la subutilización de tratamientos potencialmente beneficiosos, lo que interpretan como una desconexión entre el impacto de los síntomas (según lo percibido por el paciente) y el servicio de salud.

Además, consideran que la plataforma CONTOR fue exitosa en su objetivo de brindar una visión más holística de lo que experimentan los pacientes con SII-C/CCI, aunque algunos aspectos metodológicos podrían ser mejorados en futuros análisis.

Asimismo, reconocen algunas limitaciones de la investigación: los datos obtenidos a partir de encuestas pueden incluir errores de muestreo o sesgos; la presencia de una solicitud de provisión de medicamentos no indica exactamente que el paciente haya recibido la medicación en tiempo y forma; no puede asegurarse la uniformidad de los códigos de diagnósticos utilizados, y que desde el momento de la realización de este estudio se han agregado otros recursos terapéuticos.

Conclusión

La plataforma para investigación CONTOR, que combina bases de datos de los sistemas de salud con la autopercepción de los pacientes, puede optimizar los resultados obtenidos por estudios clínicos controlados, al brindar un conocimiento más profundo sobre el grado de afección que provocan el SII-C y la CCI en el mundo real.

5 - Metanálisis de Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado en Pacientes con Diferentes Subtipos de Síndrome de Intestino Irritable

Ghoshal U, Nehra A, Mathur A, Rai S

Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

[A Meta-analysis on Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Different Subtypes of Irritable Bowel Syndrome]

Journal of Gastroenterology and Hepatology 35(6):922-931, Jun 2020

Los pacientes con síndrome de intestino irritable tienen una prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado entre 1.2 y 8 veces más alta, respecto de los controles, de manera independiente de la prueba diagnóstica utilizada. El trastorno es particularmente frecuente en los pacientes con síndrome de intestino irritable y diarrea como síntoma predominante.

El dolor abdominal recurrente, en asociación con cambios en las características de las deposiciones, la distensión abdominal y las flatulencias son las anormalidades que definen el síndrome de intestino irritable (SII). La prevalencia estimada de SII en el mundo y en la India es del 1.1% al 35.5%, y del 4%, respectivamente; la enfermedad se asocia con deterioro importante de la calidad de vida y con costos sustanciales para los sistemas de salud.

Aunque el SII ha sido clásicamente vinculado con factores psicogénicos, estudios recientes sugieren que diversas anormalidades podrían participar en la fisiopatología de la enfermedad, entre ellas el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO, por su sigla en inglés) y la disbiosis. De hecho, los expertos que actualizan los criterios diagnósticos (Roma IV) han sugerido la eliminación de la palabra "funcional" y la consideración del SII como un trastorno del eje cerebro-intestino.

La disbiosis intestinal, incluido el SIBO, sería uno de los principales factores periféricos involucrados en la fisiopatología del SII. Los principales síntomas de SIBO –dolor y malestar abdominal, distensión abdominal, flatulencias y heces blandas– son similares a los referidos por pacientes con SII. Ahora se sabe que el SIBO puede aparecer incluso en ausencia de anormalidades anatómicas francas y diversos estudios mostraron una prevalencia alta de SIBO en sujetos con SII. Asimismo, numerosos trabajos refirieron mayor cantidad de gas intestinal en los pacientes con SII, en la radiografía de abdomen y la tomografía computarizada; el exceso de gas en la luz intestinal en la pletismografía explicaría la distensión abdominal.

En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con SII producen más cantidad de hidrógeno en ayunas y después de la ingesta de sustratos fermentables. En este contexto, es factible que los pacientes con SIBO reciban el diagnóstico de SII, ya que la exclusión de SIBO por medio de estudios específicos todavía no se incluye en el algoritmo diagnóstico del SII.

La diarrea es una manifestación frecuente de SIBO, de modo que los pacientes con SII, con diarrea

como síntoma predominante (SII-D) tendrían, con mayor frecuencia, SIBO. El tránsito intestinal lento, en pacientes con SII y constipación como síntoma predominante (SII-C), puede asociarse con resultados falsos negativos en las pruebas diagnósticas para SIBO.

El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue determinar la frecuencia de SIBO en pacientes con diferentes subtipos de SII. Se destaca que las interacciones entre SIBO y SII tienen relevancia terapéutica y, de hecho, numerosos estudios aleatorizados y controlados, de buen diseño, mostraron mejoría sustancial y sostenida de los síntomas de SII luego de un curso de antibióticos y probióticos que modifican la microbiota intestinal.

Por el contrario, para otras modalidades de tratamiento, los resultados sólo se observan en el contexto de la terapia. Se ha sugerido que los agentes antibacterianos normalizan las alteraciones fisiopatológicas subyacentes en el SII, con lo cual se fortalece aún más el papel de la disbiosis intestinal, incluido SIBO, en la aparición de SII.

En dos metanálisis previos, la prevalencia de SIBO en sujetos con SII fue de 39% y 54%; sin embargo, en ellos se incluyeron estudios realizados más de una década atrás. En los últimos años se produjeron avances considerables en la utilización diagnóstica de pruebas de hidrógeno en aire espirado (PHAE) luego de la ingesta de glucosa (PHAE-G) o lactulosa (PHAE-L). Asimismo, en los metanálisis previos sólo se consideraron estas pruebas diagnósticas no invasivas, pero no el cultivo de aspirado de yeyuno (CAY), la prueba de referencia para detectar SIBO.

Métodos

Para la revisión sistemática se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA); los artículos publicados entre enero de 2000 y mayo de 2018 se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en PubMed, Scopus y *Google Scholar*. Se consideraron estudios realizados con pacientes de más de 18 años con SII, según los criterios de Roma o de Manning, sometidos a pruebas diagnósticas para SIBO (PHAE-G, PHAE-L y CAY). Se tuvieron en cuenta el ámbito en el que se realizó la investigación (primario, secundario o terciario), la prueba utilizada para el diagnóstico de SIBO, la definición de los resultados positivos, los criterios diagnósticos aplicados para el diagnóstico de SII, los controles y la utilización de antibióticos, agentes que modifican la motilidad intestinal e inhibidores de la bomba de protones. La calidad de los trabajos se determinó con la *Newcastle-Ottawa Scale*. El primer análisis permitió conocer la prevalencia de SIBO en pacientes con SII, respecto de controles sanos, en tanto que el segundo permitió comparar la frecuencia de SIBO en pacientes con diferentes subtipos de SII. Se estimaron los *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); los datos se analizaron con modelos de efectos fijos o aleatorios, según la heterogeneidad entre los estudios, valorada con el

estadístico I^2 ($I^2 < 50\%$ o $I^2 > 50\%$, respectivamente). El sesgo de publicación se determinó con gráficos en embudo y pruebas de Egger.

Resultados

Se identificaron 11 304 artículos, 37 de los cuales, con 5379 pacientes con SII, fueron aptos para la revisión; todas las investigaciones se llevaron a cabo en centros de atención terciaria. El SII se estableció con los criterios de Roma II y de Roma III, con excepción de un trabajo en el cual se aplicaron los criterios de Manning. En la mayoría de los estudios se utilizó una única prueba para el diagnóstico de SIBO; en algunos se aplicaron dos procedimientos diagnósticos.

Prevalencia de SIBO en pacientes con criterios de SII

Treinta y siete estudios con 5204 enfermos fueron aptos para este análisis. Mediante la realización de PHAE-L, PHAE-G o CAY, la prevalencia de SIBO fue del 36.7% (IC 95%: 24.2 a 44.6). La prevalencia más baja fue del 4.3% (IC 95%: 1.8 a 8.7) en un estudio en el cual se utilizó CAY. Por el contrario, la prevalencia más alta, del 83.8% (IC 95%: 75.6 a 90.1) se refirió en el trabajo en el cual se utilizó PHAE-L.

Prevalencia de PHAE-L positiva en pacientes con SII respecto de controles

Se analizaron nueve estudios de casos y controles con 807 enfermos con SII y 297 controles; el diagnóstico de SII se basó en los criterios de Roma I en un estudio; en los Roma II en seis trabajos y en los Roma III en tres investigaciones. Mediante modelos de efectos aleatorios no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de SIBO entre los pacientes con SII y los controles (riesgo relativo [RR]: 1.613; IC 95%: 0.934 a 2.785, $p = 0.086$). Se observó heterogeneidad significativa entre los estudios.

Prevalencia de PHAE-G positiva en pacientes con SII respecto de controles

Nueve trabajos de casos y controles, con 1421 enfermos y 772 controles, fueron aptos para este análisis; se aplicaron los criterios diagnósticos de SII de Roma II en tres estudios, los de Roma III en cinco y los de Manning en una investigación. Mediante modelos de efectos fijos se comprobó frecuencia 4.6 veces más alta de SIBO en los pacientes con SII, respecto de los controles (IC 95%: 3.3 a 6.5; $p < 0.001$). Igualmente, al aplicar modelos de efectos aleatorios, el diagnóstico de SIBO fue 4.2 veces más común en los pacientes con SII (IC 95%: 3.0 a 5.9; $p < 0.001$), respecto de los controles. No se encontró heterogeneidad entre los estudios.

Prevalencia de SIBO en pacientes con SII, según el CAY

Cinco estudios aplicaron esta prueba diagnóstica para SIBO; se utilizaron umbrales de $> 10^3$ o $> 10^5$ ufc/ml para el diagnóstico de SIBO. La prevalencia global de SIBO (ambos umbrales) fue 3.2 veces más alta (IC 95%:

1.4 a 7.3; $p < 0.006$) en pacientes con SII, respecto de los controles.

Prevalencia de SIBO en pacientes con diferentes subtipos de SII

Seis estudios fueron aptos para este análisis. Los pacientes con SII-D tuvieron SIBO con mayor frecuencia que los enfermos con otros subtipos de SII (OR: 1.4; IC 95%: 1.023 a 1.627; $p < 0.001$). No se registraron diferencias significativas en la prevalencia de SIBO entre los otros subtipos de SII.

Discusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis muestran una prevalencia de SIBO, en pacientes con SII, del 4.3% al 83.7%; la variabilidad en los hallazgos refleja, sin duda, la heterogeneidad de los sustratos, de las pruebas y de los criterios diagnósticos aplicados, y pone de manifiesto la necesidad de disponer de pruebas precisas para establecer el diagnóstico de SIBO.

Incluso así, se observó que los pacientes con SII tuvieron una prevalencia de SIBO entre 1.2 y 8 veces más alta, respecto de los controles, de manera independiente de la prueba diagnóstica utilizada. Si bien la asociación no indica necesariamente causalidad, un número cada vez mayor de estudios controlados y no controlados ha demostrado la eficacia del tratamiento antibacteriano en pacientes con SII, un hallazgo que sugiere una relación causal entre SIBO y SII. Cabe destacar que el tratamiento con antibióticos se ha asociado con mejoras sintomáticas importantes y sostenidas durante ocho a doce semanas después de interrumpida su administración; por ahora no se ha demostrado el beneficio de un nuevo curso de antibióticos luego de la recurrencia posterior al tratamiento inicial exitoso. Resultados similares fueron referidos en otras investigaciones con el uso de probióticos, agentes que también modifican la microbiota intestinal.

El CAY es un estudio invasivo y solo permite analizar la parte superior del intestino delgado; además, muchas especies de la microbiota no se cultivan en medios convencionales. Estos factores reducen la sensibilidad del procedimiento para el diagnóstico de SIBO, aunque todavía se lo considera la prueba de referencia en este sentido. Si bien el umbral de positividad sigue siendo tema de debate, el CAY rara vez es positivo en controles, de manera independiente del umbral que se utilice, de modo que el estudio es altamente específico.

Las pruebas de hidrógeno en aire espirado representan métodos indirectos para la detección de SIBO, sobre la base del metabolismo de carbohidratos por bacterias presentes en intestino delgado, en densidad anormalmente elevada. Los pacientes con SII tuvieron casi cuatro veces más riesgo de presentar SIBO, con la PHAE-G, en comparación con los controles. Si bien los resultados para la PHAE-L fueron similares en los modelos de efectos fijos, en los modelos de efectos aleatorios no se observaron diferencias significativas

entre casos y controles. Por lo tanto, la prueba con lactulosa sería inespecífica y podría asociarse con resultados positivos falsos en controles.

Conclusión

Los pacientes con SII tuvieron entre 2.6 y 8.3 veces más riesgo de presentar SIBO en comparación con los controles, al utilizar PHAE-G y CAY, respectivamente. Finalmente, los pacientes con SII-D tuvieron mayor prevalencia de SIBO, sobre la base de la PHAE-G, en comparación con otros subtipos de SII.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164449

6 - Avances Recientes en el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Van den Houte K, Colomier E, Tack J y colaboradores

University of Leuven, Leuven, Bélgica

[Recent Advances in Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome]

Current Opinion in Psychiatry 33(5):460-466, Sep 2020

El síndrome de intestino irritable obedece a factores periféricos, gastrointestinales y centrales (mecanismos de procesamiento de los síntomas e hipersensibilidad visceral). Si bien la depresión y la ansiedad han recibido mucha atención en años previos, en la actualidad las alteraciones de la microbiota y las intervenciones dietarias destinadas a corregirlas motivan la mayor atención.

El dolor abdominal relacionado con el patrón evacuatorio, en ausencia de trastornos orgánicos, define el síndrome de intestino irritable (SII); la distensión abdominal y las flatulencias son otros síntomas comunes en pacientes con SII. Se distinguen subtipos de SII, según predomine la diarrea (SII-D), la constipación (SII-C) o ambos (SII-mixto). En un estudio con 1012 pacientes, el 60% refirió alguna relación entre los síntomas y la ingesta de ciertos alimentos; sin embargo, y aunque los alimentos pueden tener algún papel como desencadenantes de los síntomas, el SII se considera una enfermedad sumamente heterogénea. La hipersensibilidad visceral, los trastornos de la motilidad, el eje cerebro-intestino, ciertas anomalías inmunológicas, la permeabilidad de la mucosa y factores psicosociales tendrían alguna participación en la fisiopatología del SII. En el presente artículo se describen los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento del SII, a partir de trabajos publicados entre enero de 2019 y diciembre de 2020, identificados en PubMed y Embase.

Diagnóstico del SII

Según los criterios de Roma IV, el SII se define en presencia de síntomas característicos, ausencia de síntomas de alarma y, en ocasiones, algunas pruebas diagnósticas adicionales. Se ha prestado mucha

atención a la posible existencia de biomarcadores que ayuden a establecer el diagnóstico.

Los ácidos biliares y el contenido de grasas en heces y los niveles séricos de 7 α -hidroxi-4-colesteno se han correlacionado con el patrón de las heces en pacientes con SII-D y SII-C; los niveles de proteína C-reactiva y resolvin D1 surgieron como factores predictivos del SII-C, respecto de los niveles en voluntarios sanos. Sin embargo, su utilidad debe estudiarse en pacientes con todos los subtipos de SII y también en enfermos con patologías orgánicas.

Las alteraciones periféricas (en el tracto gastrointestinal) y centrales (comorbilidades psicosociales) serían mecanismos fisiopatogénicos en la enfermedad y, de manera individual, se correlacionan con la gravedad de los síntomas del SII. El mayor número de trastornos periféricos y centrales (anormalidades del tránsito, hipersensibilidad visceral, ansiedad, depresión) se asocian con enfermedad más grave y mayores consecuencias. En un estudio con 150 pacientes con SII se comprobaron trastornos psicopatológicos (trastorno de angustia y antecedente de depresión mayor) en más de la mitad de los enfermos; estos sujetos tuvieron síntomas más importantes, en comparación con los pacientes sin psicopatología. En otro trabajo, el tratamiento con paroxetina se asoció con mejoras de los síntomas psiquiátricos y gastrointestinales. En una amplia investigación de Australia, las enfermedades atópicas y autoinmunitarias también se asociaron con el SII y la dispepsia funcional, otro trastorno funcional muy frecuente del sistema digestivo. En un estudio, la alergia a alimentos se confirmó como factor de riesgo de SII; sin embargo, la utilidad de las pruebas clásicas para el diagnóstico de alergia a alimentos en el SII es muy limitada. La endomicroscopia confocal con láser es uno de los procedimientos que podría mejorar el diagnóstico de alergia a alimentos. En un estudio con 155 pacientes se evaluó la reactividad duodenal a la exposición de alérgenos alimentarios y se comprobó aumento de la expresión de claudina-2. Los pacientes con reacción luego de la exposición a alimentos presentaron indicios de desgranulación de los eosinófilos; el hallazgo podría representar un nuevo blanco terapéutico.

Modificaciones en la dieta y el estilo de vida

Se observaron correlaciones temporales importantes entre los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea y flatulencias) y la ingesta de alimentos; es posible que las intervenciones dietéticas individualizadas sean de cierta ayuda terapéutica.

Además de la intolerancia a la lactosa y a la fructosa, recientemente se ha referido mayor prevalencia de ciertas variantes en el gen de sacarasa-isomaltasa en pacientes con SII; en individuos con deficiencia de sacarasa-isomaltasa, la ingesta de sacarosa o almidones podría desencadenar síntomas gastrointestinales. La deficiencia de sacarasa-isomaltasa se estudió en biopsias duodenales de pacientes adolescentes con SII-D o

SII-mixto de Indonesia; la anomalía estuvo presente en el 35% de los enfermos. En un trabajo, la dieta reducida en almidones y sacarosa se asoció con mejoría sintomática y del bienestar psicológico.

Los índices de respuesta a la dieta con cantidad reducida de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* [FODMAP]) fueron significativamente más bajos en pacientes con deficiencia de sacarasa-isomaltasa, en comparación con los sujetos sin la anomalía. La deficiencia de lactasa, en cambio, evaluada en biopsias duodenales no se correlacionó con el dolor abdominal, la diarrea o la distensión abdominal.

En un estudio reciente se comprobó reducción de hidrógeno en aire espirado, luego de la intervención con una dieta baja en FODMAP; sin embargo, la eficacia de esta intervención y la adhesión a largo plazo deben ser investigadas. Los puntajes de depresión, fatiga y ansiedad disminuyeron de manera significativa después de seis meses de intervención dietética.

Cada vez más personas en todo el mundo evitan ingerir alimentos con gluten; en un amplio estudio poblacional del Reino Unido, alrededor de la tercera parte de los sujetos entrevistados refirieron síntomas asociadas con la ingesta de gluten; sin embargo, la prevalencia de enfermedad celíaca fue mucho más baja. Sin duda, la dieta libre de gluten está indicada en los pacientes con enfermedad celíaca. En los enfermos con persistencia de los síntomas después de la introducción de la dieta libre de gluten, la ingesta de probióticos durante seis semanas (combinación de bacterias y bifidobacterias productoras de ácido láctico) podría contribuir a la mejora sintomática.

Ciertas hierbas medicinales generaron gran interés en los últimos tiempos para el tratamiento del SII. En un estudio a doble ciego con 190 pacientes con SII se analizaron los efectos de preparados de aceite de menta de liberación en intestino delgado o ileocolónica; el dolor y el malestar abdominal y la gravedad de los síntomas de SII mejoraron en los pacientes asignados a preparados de aceite de menta de liberación en el intestino delgado; llamativamente, los preparados de liberación ileocolónica no se acompañaron de efectos beneficiosos. Por lo tanto, los preparados que liberan aceite de menta en el intestino delgado podrían ser de utilidad en pacientes con SII.

El crofelemer, un compuesto activo del látex de *Croton lechleri*, se utiliza para el tratamiento de la diarrea, la inflamación y las infecciones; sin embargo, en un estudio controlado con placebo con 240 mujeres con SII-D, el crofelemer no se asoció con ventajas respecto de placebo en el número de días sin dolor o malestar intestinal. Incluso así, en una investigación *post hoc* en la cual se analizó el porcentaje de pacientes que respondieron, en términos del dolor abdominal (según el criterio de valoración indicado por la *Food and Drug Administration*), fue significativamente más alto en el grupo de crofelemer, de modo que este producto podría ser de cierta ayuda en pacientes con SII-D.

Intervenciones farmacológicas

La utilización de probióticos (una mezcla de *Lactobacillus acidophilus*) podría ser eficaz para el alivio de las flatulencias y del puntaje combinado de síntomas.

La rifaximina, un antibiótico de amplio espectro, ha surgido como opción terapéutica para el SII; los efectos se observaron a las dos semanas pero no persistieron a la séptima semana. En un estudio, las pruebas en aire espirado con lactulosa, realizadas antes y después de dos semanas de tratamiento con rifaximina en pacientes con SII-D, predijeron una mayor respuesta al tratamiento. Los resultados, sin embargo, no se confirmaron en otro estudio.

La linaclotida es un agonista de los receptores acoplados a guanilato ciclasa C, útil para el tratamiento de los enfermos con SII-C; el tratamiento con linaclotida durante cuatro semanas se asoció con reducción del dolor abdominal. La plecanatida es otro agente de la misma clase de fármacos, para pacientes con SII-C. Estos agentes se toleran bien; la mayoría de los efectos adversos son leves a moderados y la diarrea es el más frecuente.

La eluxadolina es un agonista de los receptores opioides μ y κ , posiblemente útil para el tratamiento de pacientes con SII-D (100 mg dos veces por día). En un estudio con 346 sujetos con SII-D sin respuesta a loperamida, un porcentaje significativamente más alto de enfermos asignados a eluxadolina presentó mejoría sintomática, respecto de placebo. Se observó que los enfermos que responden al tratamiento con eluxadolina suelen tener más de 65 años. El uso de eluxadolina también podría inducir mejoras en la calidad de vida.

El ondansetrón, un antagonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) 3, se acompaña de reducción de la expresión de 5-HT en biopsias rectales; la disminución más importante se asocia con mejor respuesta al tratamiento, en pacientes con SII-D. En un estudio con 1956 individuos con SII-D, los participantes fueron asignados a tratamiento convencional o a alosetrón, otro antagonista 5-HT3, durante 24 semanas. El alosetrón superó al placebo en la mejora de la totalidad de los síntomas de SII. La minesaprida, un agonista 5-HT4, sería útil en individuos con SII-C (aumento de la frecuencia de las deposiciones, disminución del dolor y del puntaje sintomático total).

La utilidad del trasplante de microbiota fecal todavía se discute; los estudios futuros deberán evaluar no sólo las mejoras sintomáticas sino también en la calidad de vida.

En otro orden, la terapia cognitivo-conductual sería una intervención sería eficaz, dado que los beneficios parecen persistir a largo plazo.

Conclusión

El SII ha pasado de catalogarse esencialmente un trastorno de la interacción entre cerebro e intestino a considerarse una anomalía de la interacción entre la microbiota y los nutrientes. Las intervenciones dietéticas, con la incorporación inicial de la dieta baja

en FODMAP, se expanden rápidamente y es posible que en un futuro cercano estas posibles estrategias terapéuticas puedan indicarse de manera individualizada a partir, por ejemplo, de la identificación de variables genéticas particulares. Uno de los procedimientos más promisorios tiene que ver con el análisis de la activación inmunológica directamente en la luz del intestino, por medio de endomicroscopia confocal, apta para detectar reacciones alérgicas atípicas, posiblemente involucradas en los síntomas del SII.

La ansiedad, la depresión y la somatización generan, en la actualidad, menos atención. Incluso así, es probable que la inflamación de bajo grado, presente en pacientes con SII, se acompañe de concentración baja de ciertas citoquinas en sangre, con efectos sobre el estado de ánimo, el comportamiento y el nivel de energía. Las intervenciones dietéticas, nuevamente, podrían ser particularmente útiles en este escenario.

Los resultados obtenidos con los preparados de aceite de menta sugieren que el intestino delgado, y no tanto el colon, tiene un papel decisivo en la aparición de síntomas de SII. El trasplante de microbiota fecal tal vez represente el abordaje más innovador para corregir alteraciones de la flora intestinal, pero por el momento no se dispone de información concluyente. Sin duda, en años recientes han surgido numerosas líneas de investigación que probablemente permitan identificar terapias dirigidas, con la última finalidad de mejorar la sintomatología y la calidad de vida en pacientes con SII.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164450



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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Gastroenterología



Ingresa a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

7 - Incontinencia Fecal, Constipación Crónica y Calidad de Vida

Quizeman D, Marine-Barjoan E, Piche T y colaboradores

International Journal of Colorectal Disease 1-8, May 2020

La incontinencia fecal (IF) y la constipación crónica (CC) se asocian con compromiso importante de la calidad de vida, pero se desconoce si los factores clínicos de estos dos trastornos sumamente frecuentes en la población general son útiles para anticipar la calidad de vida. En algunos estudios, la frecuencia, la cantidad y la urgencia de la defecación predijeron bien el deterioro de la calidad de vida en pacientes con IF. Asimismo, en pacientes con CC, la utilización de tratamientos rectales, la escasa eficiencia de los tratamientos, una o menos evaluaciones intestinales por semana, ciertos parámetros psicológicos y otros síntomas intestinales se asociaron con la calidad de vida. Sin embargo, en un estudio francés con 157 pacientes con CC o IF, la gravedad de los síntomas no fue útil para conocer la calidad de vida.

El objetivo del presente estudio fue conocer las consecuencias de la IF y la CC sobre la calidad de vida, en una amplia cohorte de pacientes de Francia, y definir si un umbral particular de gravedad sintomática es suficiente para anticipar compromiso importante de la calidad de vida en estos pacientes.

Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes con IF o CC sometidos a manometría anorrectal de alta resolución en la *Funcional GI Exploration Unit* del *University Hospital Center*, de Niza, entre abril de 2014 y abril de 2017. Un total de 545 pacientes reunieron los criterios de valoración para el presente estudio.

Los pacientes con CC debían reunir los criterios de ROMA III, es decir síntomas durante tres meses como mínimo en los últimos seis meses (heces blandas muy infrecuentemente sin el uso de laxantes, en combinación con dificultades para la defecación, heces duras, sensación de evacuación intestinal incompleta, sensación de obstrucción anorrectal y necesidad de aplicar maniobras para facilitar la evacuación intestinal en al menos el 25% de las ocasiones, con deposiciones menos de tres veces por semana). La IF se definió como la eliminación involuntaria de heces sólidas o líquidas de cualquier etiología, asociada con compromiso social significativo (hasta cinco puntos en la escala de Jorge y Wexner).

Los pacientes completaron diversos cuestionarios, entre ellos el de Jorge y Wexner para conocer la gravedad de la IF, el *Knowles-Eccersley-Scott Symptom* (KESS), un sistema de evaluación para la constipación, y el *Gastrointestinal Quality of Life Index* (GIQLI), una escala general de calidad de vida.

La intensidad de la IF se determinó con la escala validada de Jorge y Wexner con los siguientes dominios: emisión involuntaria de gases, heces líquidas, y heces sólidas, utilización de apósitos fecales y alteraciones de la calidad de vida. La IF significativa se estableció en los pacientes con cinco puntos o más, en tanto que la IF grave se definió con nueve puntos o más en esta escala.

La intensidad de la CC se determinó con el puntaje validado de KESS, con 11 dominios: duración de la constipación, utilización de laxantes, frecuencia de los movimientos intestinales, intentos de evacuación intestinal no exitosos, sensación de evaluación incompleta, dolor abdominal, distensión abdominal, necesidad de utilización de edemas o ayuda digital, tiempo para las evacuaciones, dificultad para las evacuaciones y consistencia de las heces; la constipación significativa se estableció en los enfermos con 10 puntos o más en la escala.

La calidad de vida se valoró con el GIQLI, con 36 secciones que se definen con escalas de 0 a 4 puntos y que reflejan todas las dimensiones de la calidad de vida: síntomas, emociones, condición física, integración social y efecto de los tratamientos. Los enfermos refirieron todos los aspectos evaluados en las últimas dos semanas. Se consideró compromiso importante de la calidad de vida en pacientes con menos de 105 puntos en la escala, en tanto que la calidad de vida estuvo gravemente afectada en los enfermos con menos de 71 puntos. Los pacientes fueron interrogados acerca de los efectos de la disfunción intestinal sobre la actividad sexual. Los enfermos realizaron enema rectal, al menos dos horas antes de la manometría. Las comparaciones se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney y de chi al cuadrado; se efectuaron correlaciones de Spearman. Los umbrales se definieron con curvas ROC de eficacia diagnóstica; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El reclutamiento prospectivo tuvo lugar entre 2014 y 2017; 422 pacientes completaron los cuestionarios (índice de respuesta de 77%). La mayoría de los enfermos (81.8%) era de sexo femenino. Se realizó manometría anorrectal en 186 pacientes con IF, y en 186 enfermos con CC; 50 sujetos presentaban ambos trastornos. La edad promedio de los participantes fue de 59 años (17 a 88 años); los pacientes con CC fueron significativamente más jóvenes que los enfermos con IF ($p < 0.001$).

La mediana de la escala de Jorge y Wexner fue de 10 (6 a 12) y de 9 puntos (7 a 13) en pacientes con IF e IF-CC, en ese orden, significativamente más altos que los registrados en pacientes con CC ($p < 0.001$). El 64% de los pacientes con IF, y el 56% de los enfermos con IF-CC tuvieron IF grave (9 puntos o más en la escala de Jorge y Wexner).

La mediana del puntaje de la escala KESS fue de 21 en pacientes con CC (16 a 26), igual a la de los

pacientes con IF-CC, pero significativamente más alta que la de los pacientes con IF únicamente ($p < 0.001$). El 93% y el 94% de los enfermos con CC e IF-CC, respectivamente, tuvieron 10 o más puntos en la escala de KESS, en comparación con sólo el 53% de los pacientes con IF.

La mediana en el GIQLI fue de 90 puntos (71 a 105), francamente más baja que la correspondiente a la población general de Francia. La mediana de los puntajes de la escala en pacientes con IF y CC fue de 94 (71 a 108) y de 91 (74 a 108), respectivamente, más alta que la de sujetos con IF-CC (81; 58 a 97; $p = 0.05$).

El porcentaje de pacientes con compromiso grave de la calidad de vida fue más elevado entre los sujetos con IF-CC: el 35% tuvo puntaje < 71 , en comparación con 24% y 21% entre los enfermos con IF y CC, respectivamente ($p = 0.035$).

Los pacientes con IF y con IF-CC tuvieron compromiso para las relaciones sexuales con mayor frecuencia que los enfermos con CC; la prevalencia fue de 47%, 41% y 14% en el grupo de IF, IF-CC y de CC, en ese orden ($p < 0.001$).

La etiología de los síntomas no se conoció en el 37% de los pacientes con IF, en el 51% de los pacientes con CC, y en el 33% de los casos de IF-CC ($p = 0.067$).

Se encontró una correlación leve, pero significativa, entre los puntajes de la escala de Jorge y Wexner y de la GIQLI en los pacientes con IF. La significación se mantuvo en los hombres y las mujeres ($r^2 = -0.305$; $p = 0.01$ y $r^2 = -0.449$; $p < 0.001$). A pesar de la correlación estadísticamente significativa, no se pudo identificar el umbral de la escala de Jorge y Wexner equivalente a un puntaje < 105 o < 71 en la GIQLI, debido a la amplia dispersión de los datos. El puntaje de IF se correlacionó, de manera significativa, con el compromiso sexual, tanto en hombres como en mujeres.

Se observó una correlación leve, pero significativa, entre los puntajes de la KESS y de la GIQLI en los pacientes con CC; la significación se mantuvo en hombres y en mujeres ($r^2 = -0.535$; $p = 0.002$ y $r^2 = -0.468$; $p < 0.001$, respectivamente). Sin embargo, a pesar de la correlación significativa no se pudo establecer un umbral para la KESS, asociado con puntaje < 105 o < 71 en la GIQLI, como consecuencia de la amplia dispersión de los datos.

Se observó una correlación significativa entre el puntaje en la GIQLI y el compromiso sexual en los dos grupos de enfermos ($r^2 = -0.529$; $p < 0.001$ y $r^2 = -0.317$; $p < 0.001$ para los pacientes con IF y con CC, respectivamente). La significación estadística persistió en las mujeres ($r^2 = -0.519$; $p < 0.001$ y $r^2 = -0.305$; $p < 0.001$, en el mismo orden), como también en los varones con IF ($r^2 = -0.532$; $p = 0.001$), con la misma tendencia en hombres con CC ($r^2 = -0.380$; $p = 0.07$).

Los resultados del presente estudio muestran compromiso semejante de la calidad de vida en pacientes con IF y con CC, pero más pronunciado, aun en los enfermos con IF y CC. La gravedad de los síntomas se correlacionó de manera significativa, pero

débilmente, con los puntajes del cuestionario de calidad de vida; la dispersión de los datos no permitió identificar umbrales en las escalas correspondientes para predecir deterioro importante de la calidad de vida, en pacientes con IF o CC. Por lo tanto, en los enfermos con IF, CC o IF-CC deben aplicarse no sólo las escalas sintomáticas específicas, sino también cuestionarios especiales de calidad de vida. En otras palabras, la valoración sintomática exclusiva no es suficiente para predecir alteraciones de la calidad de vida, en enfermos con IF, CC o IF-CC.

Las características de los individuos evaluados fueron semejantes a las referidas en estudios previos en la población general: el 78.5% de los pacientes con IF era de sexo femenino y más del 50% tenía más de 65 años, en tanto que en la cohorte de CC, el 84.4% fue de sexo femenino, sin diferencias significativas en la edad.

La escala GIQLI de calidad de vida es parcialmente genérica y parcialmente específica para las enfermedades gastrointestinales; el puntaje global de la escala es ideal para comparar diferentes trastornos gastrointestinales.

En coincidencia con lo referido por otros grupos se observó compromiso importante de la calidad de vida en pacientes con IF, CC o ambos trastornos; los puntajes en el GIQLI fueron relativamente bajos, tal vez porque se incluyeron pacientes asistidos en un centro terciario y, por lo tanto, con síntomas más graves. En un estudio reciente, sin embargo, la calidad de vida estuvo más comprometida en pacientes con CC, respecto de enfermos con IF; se destaca que en el presente trabajo, todos los enfermos fueron sometidos a manometría anorrectal, con la finalidad de clasificar la CC, según las guías francesas.

Los resultados son clínicamente muy relevantes en el entorno de la práctica asistencial; de hecho no se pudieron identificar umbrales en las escalas específicas de IC e IF para predecir el deterioro de la calidad de vida, de modo que estas escalas no son suficientes para conocer el compromiso de la calidad de vida, el cual debe ser específicamente indagado. Por último, la función sexual debe ser evaluada en estos enfermos, y sobre todo en los pacientes con IF.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/fresic.php/164363

8 - Pruebas con Marcadores de Carbono y Enfermedad Esofagoduodenal

Shypulin V, Chernyavskiy V, Mikh'n'ova N y colaboradores

Gastroenterology Review 15(2):126-130, Feb 2020

Las pruebas de aliento basadas en el carbono ^{13}C representan herramientas esenciales para el diagnóstico, pronóstico y evaluación de la eficacia del tratamiento en distintas enfermedades en gastroenterología. Así, la prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C (PAU) es considerada, en la actualidad, como el estándar para

el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, por su sensibilidad y especificidad, cercanas al 100%, y por su naturaleza no invasiva. La inclusión de la prueba en los lineamientos de las sociedades internacionales especializadas ha permitido el desarrollo de algoritmos diagnósticos y terapéuticos simplificados para grupos de pacientes con síndrome dispéptico, sin necesidad de requerir, en muchos casos, técnicas diagnósticas adicionales. Otra opción es la prueba de aliento con ácido ^{13}C -octanoico (PAO), utilizada como indicador del estado funcional en la región esofagogastroduodenal, que permite evaluar el vaciamiento gástrico (VG), la actividad peristáltica y la eficacia terapéutica en trastornos de la motilidad digestiva.

El objetivo del estudio fue mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con dispepsia funcional (DF), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y enfermedades gastroduodenales asociadas con infección por *H. pylori*, mediante la exploración de aspectos novedosos del uso de las pruebas de aliento.

Fueron incluidos 591 pacientes de Ucrania, con edad entre 18 y 83 años, sometidos a endoscopia gastrointestinal alta; se registró edad, sexo, duración de los síntomas de dispepsia en los participantes; se evaluó la PAU y la PAO en individuos con dispepsia, ERGE y enfermedades asociadas con infección por *H. pylori*.

Del total de participantes, en 312 individuos se evaluó la eficacia clínica de un nuevo algoritmo diagnóstico y terapéutico, con base en datos de la PAU como método para la detección de *H. pylori*. Se establecieron tres grupos: el primer grupo, con 110 individuos positivos para *H. pylori*, recibió tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), dos veces al día en dosis usual, claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1 g dos veces al día; el segundo grupo estaba integrado por 110 participantes positivos para *H. pylori* tratados con monoterapia basada en IBP, y el tercer grupo había 92 pacientes negativos para *H. pylori*, tratados exclusivamente con IBP.

Por otra parte, se evaluó la motilidad, tiempo de VG y eficacia del tratamiento en 279 pacientes con dispepsia funcional, ERGE y enfermedades asociadas con infección por *H. pylori* (gastritis crónica tipo B, úlcera péptica duodenal), mediante la PAO. Para calcular la gravedad de los síntomas de dispepsia se aplicó un cuestionario a los pacientes, con una escala de 10 puntos.

Los datos fueron representados como promedio y valores relativos, medianas e intervalos de confianza intercuartiles; en cuanto al análisis estadístico, se emplearon los métodos de Wilcoxon para muestras repetidas y de Mann-Whitney para comparación entre grupos distintos. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

El porcentaje de pacientes infectados por *H. pylori* en el grupo con síndrome dispéptico fue $70\% \pm 1.3\%$, con

una diferencia significativa entre hombres y mujeres ($76.3\% \pm 1.4\%$ frente a $64.2\% \pm 1.4\%$; $p = 0.0233$). Los autores propusieron que el mayor porcentaje de hombres infectados, junto a peores hábitos alimenticios, podría conducir a mayor frecuencia de complicaciones. Con el primer esquema terapéutico disminuyeron la frecuencia y la gravedad de todos los síntomas, luego de siete días de tratamiento, respecto de los valores iniciales ($p < 0.001$), efecto que se mantuvo luego de un mes de tratamiento, en ambos sexos; en el grupo con tratamiento de erradicación exitoso, se observó ausencia total de síntomas un mes luego de la conclusión del esquema en $85.1\% \pm 3.4\%$ de los hombres, con menor porcentaje en las mujeres, $55.7\% \pm 5.3\%$ ($p < 0.05$). Con el segundo esquema de tratamiento, disminuyó la frecuencia y gravedad de todos los síntomas, luego de un mes de tratamiento ($p < 0.001$), y luego de dos meses los autores no encontraron diferencias significativas, en comparación con la tasa previa al tratamiento, entre las mujeres. En los hombres se reportó reducción en la frecuencia y gravedad del reflujo gastroesofágico ($p < 0.001$); no se hallaron diferencias en cuanto a frecuencia y gravedad de otros síntomas en los varones. Con el tercer esquema terapéutico, luego de un mes, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de síntomas como llenado posprandial y sensación de distensión; disminuyó la frecuencia de dolor abdominal, sin modificación en su gravedad. Luego de dos meses de tratamiento, no se observaron cambios significativos en las mujeres en cuanto a los síntomas, al comparar con los datos iniciales; en los hombres disminuyó la frecuencia y la gravedad de la sensación de reflujo ($p < 0.001$), sin diferencias significativas en otras manifestaciones; estos datos demostraron la ineficacia del tratamiento empírico exclusivo con IBP. Los investigadores mantuvieron que en $76.8\% \pm 0.5\%$ de los casos de dispepsia de causa desconocida la PAU podría ser suficiente para facilitar la selección de estrategias terapéuticas, potencialmente exitosas en 87% de los hombres y 55% de las mujeres; arguyeron, además, que la indicación de esquemas adicionales de tratamiento dependerá del estado de la infección por *H. pylori*, más que de otros factores. Particular atención debe prestarse al VG.

En cuanto a la PAO, hallazgos previos han apoyado la utilidad de la prueba para evaluar la tasa de VG con base en su sensibilidad ($93.6\% \pm 4.3\%$), especificidad ($92.5\% \pm 3.5\%$) y reproducibilidad ($88.6\% \pm 2.1\%$). A partir de los resultados del cuestionario, la gravedad del llenado posprandial en los individuos con dispepsia funcional fue de siete puntos (IC 95%: 7 a 8 puntos); luego de tratamiento con itopride, 50 mg tres veces al día durante 14 días, la gravedad del llenado posprandial descendió a 1 punto ($p < 0.0001$, frente al puntaje previo al tratamiento), y el promedio de VG de alimentos sólidos fue de 75 minutos. El tratamiento fue eficaz en 81.5% de los participantes, e ineficaz en 18.5% . Se instauró un nuevo esquema de tratamiento con itopride, 100 mg tres veces al día por 14 días,



al grupo que no respondió al tratamiento inicial; al final de este segundo esquema, la intensidad del llenado posprandial se redujo a 0 puntos ($p = 0.04$), y el promedio del VG disminuyó a 76 min ($p = 0.04$). Los autores calcularon el umbral diagnóstico para la indicación de la dosis apropiada de itopride, según el tiempo de VG, y determinaron la dosis de 150 mg/día para VG de 85 a 172 minutos y dosis de 300 mg/día para VG mayor de 172 minutos.

En los pacientes con ERGE se demostró, mediante la PAO, una reducción en la tasa de VG en 44 participantes ($55.0\% \pm 4.1\%$), los cuales fueron divididos en dos grupos, luego de cuatro semanas de tratamiento estándar: el primer grupo recibió itopride, mientras que el segundo grupo funcionó como control, sin tratamiento farmacológico. Se evaluó la frecuencia de reflujo gastroesofágico en ambos grupos, inmediatamente al concluir el tratamiento y cuatro semanas después; un mes después se observó recurrencia del reflujo en $18.1\% \pm 4.2\%$ de los individuos tratados con itopride, mientras que en el grupo control la tasa fue de $72.7\% \pm 7.5\%$ ($p < 0.01$). A juicio de los autores, la indicación de itopride con base en los resultados de la PAO podría prevenir, de modo confiable, la recaída temprana en casos de ERGE.

En los participantes con enfermedades relacionadas con infección por *H. pylori* la tasa de VG estuvo reducida en $39.0\% \pm 4.1\%$ de los casos, acelerada en $17.0\% \pm 3.2\%$ y sin alteración en $44.0\% \pm 4.1\%$; no hubo diferencias significativas entre los grupos. Hallazgos subsecuentes, citados por los autores, han indicado que la reducción en la tasa de VG sirve como factor pronóstico de la reaparición de manifestaciones clínicas de dispepsia, incluso luego de la erradicación exitosa de *H. pylori*. Así, la utilidad clínica de la PAO en el caso de enfermedades relacionadas con la bacteria gástrica es mayor en presencia de síntomas de dispepsia asociadas con motilidad gástrica alterada, particularmente la sensación de llenado posprandial. El empleo la PAO, antes de la instauración del tratamiento, podría contribuir a determinar las indicaciones y la dosis del fármaco procinético correcto, para disminuir la frecuencia en las recaídas.

Los autores concluyeron que la estrategia del *test-and-treat*, con la PAU como método principal de diagnóstico en la población ucraniana, podría aplicarse en 76.5% de los casos de dispepsia de causa no establecida, eficaz principalmente en hombres ($87.6\% \pm 5.5\%$ de los casos), pero mucho menos eficaz en mujeres ($53.6\% \pm 7.4\%$ de los casos). Respecto de la dispepsia funcional, 96% de los pacientes ha mostrado, según datos previos, alteración del tiempo de VG, con reducción del 81.5% en los pacientes con dispepsia funcional, sin importar la variante, y aceleración en 11.1% de los participantes. En los casos de ERGE, prevaleció la reducción en la tasa de VG ($79.7\% \pm 4.4\%$), y la PAU sirvió como elemento confiable para predecir la recaída temprana de los síntomas. En cuanto a las enfermedades asociadas con infección por *H. pylori*, la reducción en la tasa

de VG, según los hallazgos de la PAO, tuvo valor pronóstico de los síntomas de dispepsia, luego del tratamiento de erradicación: en 33.1% de los casos con disminución de la tasa de VG luego de tratamiento de erradicación exitoso, se informó recurrencia de los síntomas dispépticos, porcentaje que se redujo a 9.2% con la administración de procinéticos gástricos ($p = 0.0074$). La eficacia diagnóstica del índice de VG de alimentos sólidos (índice T1/2), según los hallazgos de la PAO, fue del 88.64% (85 a 172 min en el caso de la dosis estándar de procinéticos y más de 172 min en los pacientes con el doble de la dosis). Finalmente, el tratamiento eficaz del VG en casos de dispepsia funcional condujo a remisión clínica en 85.5% de los pacientes; en los casos de ERGE, el número de recaídas tempranas disminuyó de $27.8\% \pm 5.1\%$ a $9.1\% \pm 4.2\%$ ($p = 0.0114$).

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164364

9 - Eficacia del Tratamiento con Rifaximina durante Dos Semanas en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea como Síntoma Predominante

Zhuang X, Tian Z, Luo M, Xiong L

BMC Gastroenterology 20(1):1-10, Jun 2020

El dolor abdominal asociado con las deposiciones y las alteraciones del tránsito del intestino son las principales manifestaciones clínicas del síndrome de intestino irritable (SII), uno de los trastornos gastrointestinales funcionales más comunes. El SII es una enfermedad crónica, con recaídas y remisiones; la prevalencia de SII en el mundo es del 7% al 21%; en China, entre 1% y 16% de los habitantes tienen síntomas compatibles con SII, pero las cifras varían considerablemente según la región y los criterios diagnósticos aplicados. El SII compromete considerablemente la calidad de vida (QoL, por su sigla en inglés) y genera costos importantes para la sociedad y los sistemas de salud.

Según el síntoma predominante, el SII se clasifica en cuatro subtipos: con diarrea (SII-D), con constipación (SII-C), SII mixto y SII no clasificable. La etiología del SII sigue sin conocerse; sin embargo, la hipersensibilidad visceral, la disfunción de la motilidad intestinal, las anomalías de la modulación inmunológica, los trastornos de la microbiota y desequilibrios en el eje cerebro-intestino son algunos de los factores que participarían en la fisiopatología del SII. La aparición de SII luego de episodios de gastroenteritis aguda también avala la etiopatología microbiana.

En pacientes con SII, las alteraciones cualitativas o cuantitativas de la microbiota intestinal son frecuentes. En una revisión sistemática reciente se comprobó cantidad aumentada de las familias Enterobacteriaceae y Lactobacillaceae y del género *Bacteroides* en pacientes con SII, respecto de

controles. En cambio, la cantidad de Clostridiales I, y de los géneros *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* estuvo reducida. En un estudio previo, los autores refirieron alteraciones en la cantidad de bacterias fermentadoras involucradas en la fisiopatogenia del SII-D (como Bacteroidales y Clostridiales).

Aunque se ha sugerido una vinculación entre el SII y el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO, por su sigla en inglés), el papel fisiopatogénico del SIBO en el SII sigue siendo tema de discusión. Incluso así, el SIBO podría explicar, en parte, algunos síntomas del SII, entre ellos la distensión abdominal, el dolor abdominal y los cambios en los hábitos intestinales.

El diagnóstico de SIBO se establece en presencia de cultivo de flora polimicrobiana, con más de 10^5 bacterias por ml de líquido de yeyuno o duodeno; sin embargo, el diagnóstico también suele definirse con pruebas de hidrógeno en aire espirado (PHAE), luego de la ingesta de lactulosa (PHAE-L), ya que este procedimiento es más sencillo que la obtención de muestras intestinales. La posible participación de las alteraciones en la microbiota intestinal, en pacientes con SII, tiene relevancia terapéutica importante, ya que la flora puede manipularse por medio de probióticos, prebióticos, antibióticos, intervenciones dietéticas y trasplante de microbiota fecal.

La rifaximina es un antibiótico gastrointestinal de amplio espectro, con actividad frente a bacterias gramnegativas, grampositivas, anaeróbicas y aeróbicas. El antibiótico se absorbe poco, de modo que no se asocia con interacciones farmacológicas importantes con otras drogas. La rifaximina representaría, entonces, una interesante alternativa terapéutica para pacientes con SII, porque modula la microbiota intestinal y modifica el metabolismo bacteriano, con preservación de la función epitelial y con reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Estudios previos en pacientes con SII sin constipación, con SIBO, sugirieron que la rifaximina sería eficaz para controlar los síntomas del SII y para erradicar el SIBO. Sin embargo, los estudios que analizaron la asociación entre los síntomas gastrointestinales y la QoL, en relación con los resultados de la PHAE-L en pacientes de China son muy escasos.

El principal objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la rifaximina, en términos de la mejora de los síntomas gastrointestinales del SII (malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, urgencia evacuatoria, diarrea y evacuación incompleta) y la QoL en pacientes de la China con SII. Se analizó la hipótesis de que el uso de rifaximina, al normalizar el SIBO, se asociaría con mejoras de los síntomas y de la QoL, en pacientes con SII.

El reclutamiento de los enfermos tuvo lugar entre 2016 y 2018; se incluyeron 78 pacientes de 18 años o más con SII-D, según los criterios de Roma IV y

síntomas de más de seis meses de duración. Los enfermos debían tener mucosa gastrointestinal de apariencia normal. Todos los participantes fueron sometidos a colonoscopia para descartar trastornos intestinales orgánicos.

Los pacientes recibieron 400 mg de rifaximina dos veces por día durante dos semanas; el seguimiento se prolongó durante diez semanas adicionales, luego de interrumpida la terapia. Los investigadores completaron cuestionarios de síntomas gastrointestinales y de QoL específica para el SII (*Medical Outcomes Study* [MOS] del cuestionario de QoL SF-36). Los síntomas se registraron en planillas al inicio del estudio, al final del tratamiento con rifaximina (semana 2) y durante el período de observación (semanas 4, 8 y 12). Se consideraron, en particular, el malestar abdominal, la distensión abdominal, el dolor abdominal, la diarrea, la urgencia para la defecación y la evacuación intestinal incompleta. La gravedad de los síntomas se determinó con escalas de Likert de siete puntos.

El SF-36 es un cuestionario de QoL con 36 secciones agrupadas en ocho dominios relevantes en pacientes con SII: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud global, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental. Los pacientes realizaron PHAE-L al inicio y al final de las dos semanas de tratamiento con rifaximina. Los resultados de la PHAE-L se consideraron positivos en presencia de un valor basal de $H_2 \geq 20$ ppm o aumento > 20 ppm en los niveles basales de H_2 , en el transcurso de los 90 minutos que siguieron a la ingesta de lactulosa.

El criterio principal de valoración fue la mejoría de los síntomas de SII y de la QoL, luego de dos semanas de tratamiento con rifaximina. La respuesta al tratamiento se definió en presencia de mejora de más del 50% en los síntomas gastrointestinales globales, dos semanas después de interrumpido el tratamiento con rifaximina; se identificaron aquellos síntomas más cercanamente asociados con SIBO. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con prueba de la t , de la U de Mann-Whitney o de χ^2 al cuadrado, según el caso. Mediante análisis de correlación de Pearson se determinó la vinculación entre los síntomas gastrointestinales y la presencia de SIBO.

Fueron reclutados 78 pacientes de 33.5 años en promedio (18 a 58) con SII-D; el 66.7% era de sexo masculino. Todos los participantes completaron las 12 semanas de seguimiento. En condiciones basales, los 45 pacientes con SIBO fueron más jóvenes que los enfermos con PHAE-L negativa (32.13 ± 7.48 , respecto de 37.24 ± 9.95 ; $p = 0.016$). No se encontraron diferencias significativas en los síntomas gastrointestinales y los puntajes de QoL entre los enfermos con PHAE-L positiva o negativa. Los síntomas gastrointestinales no se asociaron con la presencia de SIBO.

En el grupo con SIBO antes del tratamiento con rifaximina, 25 enfermos (44.4%) tuvieron PHAE-L negativa dos semanas después de terminada la terapia. Se observaron diferencias significativas en el índice de SIBO, antes y después del tratamiento con rifaximina

(PHAE-L positiva antes del tratamiento, 57.7% [45]; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 46.5% a 68.9%; PHAE-L positiva después del tratamiento, 32.1%; IC 95%: 21.5% a 42.6%; $p < 0.001$). No se registraron diferencias importantes en la edad y el sexo entre los pacientes que tuvieron o no normalización de la PHAE-L dos semanas después de terminado el tratamiento con rifaximina.

El dolor abdominal, el malestar abdominal, la distensión abdominal, la diarrea, la urgencia para la defecación y la evacuación incompleta mejoraron significativamente después del tratamiento con rifaximina; el alivio sintomático persistió diez semanas como mínimo, durante el período de seguimiento ($p < 0.05$ en todos los casos). En 45 pacientes (57.7%) se observó respuesta clínica acompañada de una reducción del puntaje sintomático global de por lo menos 50% (5.36 ± 3.27 , respecto de 13.79 ± 5.21 ; $p < 0.001$). El grupo con respuesta al tratamiento refirió recuperación completa o mejoría más importante de los síntomas, respecto del grupo sin respuesta; las diferencias en la edad y el sexo entre los grupos con respuesta y sin ella no fueron estadísticamente significativas. En pacientes con SII-D con SIBO, los seis puntajes de síntomas individuales y el puntaje global mejoraron sustancialmente después del tratamiento con rifaximina y la erradicación del SIBO. Sin embargo, los pacientes sin erradicación del SIBO presentaron una mejoría similar de cinco de los seis síntomas principales (sin mejoría de las molestias abdominales); este hallazgo sugiere que los efectos favorables de la rifaximina en pacientes con SII-D no obedecen a la erradicación del SIBO.

Por el contrario, los pacientes con PHAE-L negativa al inicio tuvieron mejoras de los seis síntomas gastrointestinales, después del tratamiento. En la valoración de la semana cuatro se registraron puntajes similares de síntomas gastrointestinales, de manera independiente de la erradicación exitosa de SIBO.

Al inicio, los pacientes presentaron compromiso sustancial de la QoL. Los puntajes totales mejoraron (aumentaron) significativamente después de completado el tratamiento. En comparación con el grupo sin respuesta, los pacientes que respondieron tuvieron alteraciones significativas en cinco dominios de QoL, sin diferencias importantes para la vitalidad, el rol emocional y la salud mental. Tampoco se observaron diferencias significativas en ninguno de los ocho dominios o en el puntaje global de QoL entre los pacientes con PHAE-L positiva o PHAE-L negativa.

Entre los pacientes con PHAE-L positiva al inicio, el dolor corporal y la salud global mejoraron de manera significativa, independientemente de la erradicación exitosa o no del SIBO. En cambio, se observó un aumento significativo en los puntajes de siete dominios en los pacientes con PHAE-L negativa al inicio, sin diferencias significativas en el desempeño físico, luego de dos semanas de tratamiento con rifaximina. Los pacientes con SII-D, con SIBO o sin SIBO, tuvieron los mismos puntajes de QoL a las cuatro semanas, de manera independiente de la erradicación del SIBO.

Sólo dos pacientes presentaron náuseas durante el tratamiento con rifaximina, tolerado, en general, muy bien.

Los resultados del presente estudio sugieren que un curso breve de dos semanas de terapia con rifaximina es seguro y eficaz en pacientes con SII-D, diagnosticado sobre la base de los criterios de Roma IV. Los beneficios de la terapia se mantuvieron hasta 12 semanas después de su finalización.

La etiología y las manifestaciones clínicas del SII y SIBO se superponen, y se ha sugerido que el SIBO podría ser un mecanismo involucrado en la fisiopatología del SII. En el presente estudio con pacientes con SII-D, el 57.7% presentó PHAE-L positiva ($n = 45$) y 20 pacientes presentaron normalización de la prueba después de dos semanas de tratamiento con rifaximina.

El tratamiento con rifaximina se asoció con mejoras significativas de los síntomas gastrointestinales y de la calidad de vida, en pacientes de China con SII-D. Sin embargo, los beneficios sintomáticos de la rifaximina no pudieron asociarse con la erradicación de SIBO.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164359

10 - Disbacteriosis y Trastornos Gastrointestinales Funcionales

Saffouri G, Shields-Cutler R, Kashyap P y colaboradores

Nature Communications 10(1):1-11, May 2019

La microflora intestinal humana ha surgido como un factor significativo en la patogénesis de los trastornos gastrointestinales funcionales (TGF), como el síndrome del intestino irritable (SII). La microflora intestinal juega un papel importante en la modulación de procesos fisiológicos como la motilidad gastrointestinal, la secreción intestinal, la integridad de la barrera epitelial y la comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central.

La mayoría de los estudios de investigación sobre la microflora intestinal se ha enfocado en la microbiota presente en la materia fecal y en la mucosa colónica. La microflora del intestino delgado, sin embargo, ha sido menos estudiada, y su papel en los TGF permanece relativamente desconocido. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por su sigla en inglés) ha sido implicado en los síntomas (diarrea, dolor abdominal, distensión) de varios TGF, aunque los mecanismos subyacentes no han sido completamente dilucidados.

La prueba de referencia para el diagnóstico de SIBO es el cultivo de aspirado duodenal con $\geq 10^5$ ufc/ml. La dificultad para el acceso a la microflora del intestino delgado es uno de los problemas de los estudios comparativos. Se han utilizado muestras provenientes de biopsias de intestino delgado (enteroscopia, cápsula de Watson) o de efluentes de

ileostomía, pero estas muestras no necesariamente reflejan la microbiota intestinal normal. Existen, además, diferencias en los distintos segmentos del intestino delgado. El duodeno y el yeyuno presentan normalmente mínima estasis y tienen recuentos bacterianos bajos (excepto en el caso de peristaltismo retrógrado), mientras que el íleon sirve principalmente como reservorio. Otra limitación diagnóstica es la incapacidad para diferenciar los microorganismos patógenos de aquellos inocuos o potencialmente beneficiosos.

Existe en los estudios una amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento antibiótico en los pacientes con SIBO. Los avances recientes en la secuenciación bacteriana han permitido caracterizar mejor los cambios en la microbiota asociados con síntomas específicos. La dieta ejerce también una influencia directa sobre la composición de la microbiota intestinal.

En este estudio, los autores investigaron la caracterización de la microflora intestinal en pacientes con síntomas gastrointestinales y SIBO. Las alteraciones halladas fueron correlacionadas con los mecanismos de procesamiento de carbohidratos y de fibras, y se analizaron los cambios producidos con la introducción de una dieta con diferentes contenidos de fibra y de carbohidratos.

El estudio se llevó a cabo en pacientes con síntomas gastrointestinales, asistidos en una sola institución, a los que se realizó una esofagogastroduodenoscopia (EGD) entre mayo de 2016 y diciembre de 2016. El estudio fue aprobado por el comité local de ética y los participantes firmaron un consentimiento informado.

En ese período se obtuvieron 143 aspirados duodenales de pacientes sintomáticos; 126 individuos se incluyeron en el análisis. Además, se incluyeron aspirados duodenales de 38 voluntarios sanos que participaban de otros estudios de investigación, a manera de controles. Se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes por revisión retrospectiva de las historias clínicas. Los criterios para el diagnóstico de SIBO se basaron en cultivos cuantitativos. El total de bacterias (anaerobias y aerobias) se informó como recuentos menores de 105 ufc/ml o mayores de este valor. El diagnóstico de SIBO se efectuó con el resultado del cultivo de aspirado duodenal (positivo: ≥ 105 ufc/ml a las 48 h). El ADN bacteriano fue extraído de las muestras y sometido a una amplificación con ARNr 16S, para luego ser secuenciado.

Como parte del estudio, se realizó una intervención nutricional piloto prospectiva en voluntarios sanos que consumían una dieta rica en fibra al inicio del seguimiento. Se consideraron candidatos los adultos sanos ≥ 18 años, con ingesta basal de fibra ≥ 11 g/1000 calorías/día, con $< 10\%$ de las calorías diarias provenientes de azúcares adicionados,

con ingestión ≥ 5 porciones de frutas y vegetales por día, y con $\leq 13\%$ de las calorías diarias como grasas saturadas. Se excluyeron los pacientes que no cumplían estos requerimientos nutricionales, los sujetos con diagnóstico de trastornos gastrointestinales crónicos (enfermedad intestinal inflamatoria, colitis microscópica, enfermedad celíaca, otras enfermedades inflamatorias), con síntomas abdominales, con uso de antibióticos orales o de probióticos en las 4 semanas previas, con embarazo o con otra enfermedad que se juzgara incompatible con el estudio. En la visita de seguimiento se realizó una EGD con toma de muestra por aspirado duodenal.

En la intervención nutricional, a los participantes se les indicaba por 7 días una dieta con una distribución calórica típica (carbohidratos: 50%; grasas: 35%; proteínas: 15%), baja en fibras (< 10 g/1000 calorías/día) y alta en azúcares simples ($\geq 50\%$ de carbohidratos diarios).

Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para las comparaciones se utilizó la prueba exacta de Fisher, la prueba de la *t*, la prueba de la *U* de Mann-Whitney y la prueba ANOVA permutacional multivariada (PERMANOVA). Para la correlación se usaron la prueba de Pearson y la correlación de Spearman. Para la predicción de probabilidad se construyó un índice de síntomas (SI) a partir del análisis de curvas ROC. Las asociaciones significativas se analizaron en un modelo de regresión lineal. El grado de disbacteriosis fue determinado con la estadística CLOUD.

Se evaluaron 126 pacientes sintomáticos, a los que se realizó EGD y cultivo de aspirado duodenal. El 21% eran hombres. La edad varió entre 15 y 89 años (mediana: 55 años). Los síntomas principales incluyeron diarrea (45%), dolor abdominal (28%) y meteorismo (13%). Un minoría de pacientes tuvo un diagnóstico concomitante (enfermedad celíaca: $n = 14$; colitis microscópica: $n = 6$; colitis ulcerosa: $n = 5$; insuficiencia pancreática: $n = 5$). Un total de 27 participantes (21.4%) fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica gastrointestinal, que incluyó derivación gástrica en Y de Roux ($n = 4$), resección de válvula ilio-colónica ($n = 5$), resección intestinal ($n = 11$), pancreatocetomía ($n = 3$) y gastrectomía parcial o total ($n = 2$).

El 52% de los pacientes ($n = 66$) fueron considerados positivos para SIBO, mientras que 60 individuos (48%) fueron negativos. Entre los pacientes positivos, 49 tenían sobrecrecimiento de bacterias anaerobias y 17, de flora mixta anaerobia y aerobia. Todos los individuos asintomáticos fueron negativos para SIBO.

Se observó una correlación positiva entre SIBO y exposición reciente a antibióticos (OR = 4.2, IC 95%: 1.05 a 24.3; $p = 0.028$). No se encontraron correlaciones significativas con la indicación de EGD, la edad, la cirugía gastrointestinal o el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Se observaron alteraciones de la microflora intestinal en los pacientes sintomáticos. La diferencia en

cuanto a las especies bacterianas fue muy grande. Se encontraron disminuciones significativas de *Porphyromona*, *Prevotella* y *Fusobacterium*. La heterogeneidad de composición de la microbiota duodenal se observó tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos. La edad avanzada, el uso de antibióticos, la cirugía gastrointestinal y el uso de IBP se asociaron significativamente con el SI, mientras que el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de SIBO no lo hicieron. El diagnóstico de SIBO no se correlacionó con la disbacteriosis del intestino delgado.

Las pruebas funcionales realizadas en la microbiota indicaron diferencias atribuibles a la dieta. Las vías metabólicas asociadas con estrés oxidativo (vía del ascorbato, vía del aldarato, sideróforos) y con el metabolismo de carbohidratos simples estaban sobreactivas en la microflora de los pacientes sintomáticos, mientras que las vías metabólicas de carbohidratos complejos eran prevalentes en los individuos sanos.

Entre los sujetos sanos con consumo basal de dietas con alto contenido de fibra, el 50% (8/16) fue positivo para SIBO, a pesar de no presentar síntomas. El estudio de la microflora mostró que la microbiota duodenal podía discriminar entre individuos asintomáticos y sintomáticos, pero no distinguía entre individuos positivos para SIBO y aquellos negativos, lo que sugiere que los sujetos sanos pueden tener SIBO asociado con una dieta alta en fibras, pero sin síntomas ni alteraciones en la composición microbiana del duodeno.

En la prueba piloto dietaria, el cambio de dieta en 16 individuos sanos con dietas basales ricas en fibras produjo la aparición de síntomas gastrointestinales en el 80%; 3 sujetos con SIBO basal pasaron a ser negativos después de la prueba, 5 continuaron siendo positivos, y 2 individuos negativos se positizaron. El cambio de situación con respecto al SIBO no se correlacionó con la presencia de síntomas. Los cambios observados en el metabolismo bacteriano se correlacionaron con la variación del proceso energético por el diferente sustrato aportado.

Los autores indican que la presencia de SIBO, diagnosticado por cultivo cuantitativo de aspirado duodenal, refleja habitualmente un sobrecrecimiento de anaerobios, no se correlaciona con los síntomas del paciente y puede estar asociado con el tipo de dieta. Por otro lado, la composición de la microbiota bacteriana del intestino delgado difiere significativamente entre los pacientes sintomáticos y los controles sanos, aunque no cumplan los criterios de SIBO. El estudio funcional del metabolismo bacteriano en la microflora intestinal sugiere diferencias potenciales en la ingesta de carbohidratos entre los pacientes sintomáticos y los individuos asintomáticos. En el estudio piloto que forma parte de esta investigación, los autores encontraron que el cambio de una dieta con alto contenido de fibra y con predominio de carbohidratos complejos a una dieta con bajo contenido de fibra y con predominio de azúcares simples, provocaba la aparición de síntomas gastrointestinales del tipo observado en los TGF. En

el estudio se observó una correlación inversa entre la diversidad microbiana del intestino delgado y la permeabilidad de su pared. La intervención dietaria disminuyó la diversidad microbiana.

Los autores manifiestan que los resultados del estudio son coincidentes con informes previos que señalaron que la presencia de SIBO no se correlacionaba con la presencia de síntomas (diarrea, distensión abdominal), con dolor de origen colónico ni con aumento del peristaltismo colónico. No existen datos suficientes para apoyar el concepto de aumento de prevalencia de SIBO en los TGF como el SII. Por otro lado, el SIBO parece relacionarse con influencias ambientales, como el tipo de dieta. Esto puede ser importante para muchos pacientes que reciben ciclos reiterados de antibióticos de amplio espectro basados en el diagnóstico de SIBO. Esta práctica puede ser nociva por la alteración de la microbiota intestinal y por la generación de tasas crecientes de resistencia bacteriana.

El estudio halló que la composición microbiana del intestino delgado se encontraba significativamente alterada en pacientes con síntomas gastrointestinales, principalmente por la disminución de las especies del género *Prevotella* y por el aumento del metabolismo del ascorbato y del aldarato. El ácido ascórbico actúa como un antioxidante; en situaciones de estrés oxidativo agudo, disminuyen las concentraciones de ácido ascórbico total en sangre, a la vez que aumenta su forma oxidada (ácido deshidroascórbico). El estrés oxidativo prolongado se asocia con aumento del catabolismo del ácido ascórbico.

En el estudio, los factores del huésped vinculados con mayor variación en las microbiotas bacterianas (edad avanzada, uso de IBP, antibióticos, cirugía gastrointestinal previa) explicaron solo el 12% de las variaciones, lo que sugiere la influencia de otros factores intrínsecos o extrínsecos. La dieta es uno de estos factores, como lo indica el resultado del estudio piloto. El aumento de azúcares simples y la disminución de fibra en la dieta modifican la microbiota intestinal y precipitan la aparición de síntomas gastrointestinales.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: los datos clínicos se obtuvieron en forma retrospectiva; no se registró sistemáticamente el tipo de dieta basal; los aspirados duodenales se obtuvieron por un catéter de aspiración, que aumenta los riesgos de contaminación con bacterias orofaríngeas; el tamaño muestral fue pequeño; el cuestionario de síntomas no había sido previamente validado; la duración de la intervención fue corta.

En conclusión, la presencia de SIBO, diagnosticado por cultivo cuantitativo de aspirado duodenal, refleja habitualmente un sobrecrecimiento de anaerobios, no se correlaciona con los síntomas de TGF y puede estar asociado con el tipo de dieta del paciente. La dieta influye sobre la microbiota del intestino delgado y se relaciona con la aparición de síntomas gastrointestinales.

11 - Depresión y Factores Estructurales en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable

Lu J, Shi L, Fang X y colaboradores

Journal of Neurogastroenterology and Motility 1-36, Jul 2020

El dolor o malestar abdominal y las alteraciones en los hábitos intestinales son las manifestaciones clínicas características del síndrome de intestino irritable (SII), uno de los trastornos gastrointestinales funcionales más frecuentes. La prevalencia global estimada del SII es del 8.8%, mientras que en la China, el SII tiene una frecuencia aproximada del 6.5%. El subtipo 2 o SII con diarrea como síntoma predominante (SII-D) es la forma más común de la enfermedad en ese país.

Las anomalías de la motilidad, la hipersensibilidad visceral y las alteraciones de la microbiota intestinal y del eje cerebro-intestino son los factores más importantes involucrados en la fisiopatología del SII. Sin embargo, los factores psicológicos también tienen participación en el síndrome; es frecuente que los pacientes con SII sufran depresión (con una frecuencia de hasta 50%) y, a la inversa, es común que los pacientes con trastornos mentales tengan SII.

La psicoterapia y los fármacos antidepresivos (neuromoduladores) alivian los síntomas intestinales y el estado de salud mental en pacientes con SII, incluidos los enfermos con síntomas refractarios a los tratamientos tradicionales. En los estudios con pacientes con SII, la presencia de depresión, por lo general, se determina con la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD). Se ha sugerido que ciertos factores estructurales de la HAMD reflejan las características de la depresión, se correlacionan con la gravedad del trastorno y predicen la respuesta al tratamiento con neuromoduladores. Sin embargo, la información en este sentido es escasa.

El presente estudio aporta evidencia clínica para el tratamiento del SII-D mediante la evaluación del estado depresivo y a partir de las correlaciones que existen entre las características de la depresión, según los factores estructurales, los síntomas digestivos y extradigestivos y la eficacia de los neuromoduladores.

Se evaluaron pacientes de 18 a 70 años que reunían los criterios de Roma III para SII-D, reclutados entre julio de 2009 y mayo de 2017. Se excluyeron, entre otros, los pacientes con enfermedades gastrointestinales orgánicas.

Se utilizó el *IBS Symptom Questionnaire*, que permite conocer las características demográficas, los síntomas intestinales principales, los síntomas relacionados con la evacuación intestinal, los síntomas del tracto gastrointestinal superior, los

síntomas extradigestivos, el estado psicológico y las características del sueño.

Los principales síntomas intestinales (frecuencia e intensidad de dolor y malestar abdominal antes de la evacuación, movimientos intestinales, características de las heces y magnitud del alivio del dolor y del malestar abdominal luego de la evacuación intestinal) se valoraron con escalas de 4 puntos (0 a 3; puntuación máxima de 15). Los movimientos intestinales y las características de las heces entre los episodios se determinaron con la escala de Bristol. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se diagnosticó con los criterios de Montreal, en tanto que la dispepsia funcional se identificó con los criterios de Roma III. Los síntomas depresivos se identificaron por medio de la HAMD-17, administrada por tres profesionales entrenados.

Los estados depresivos se clasificaron según la puntuación de la HAMD: estado normal (puntaje total ≤ 7), depresión posible (8 a 16 puntos), depresión leve (17 a 23 puntos) y depresión moderada a grave (≥ 24 puntos). Las 17 secciones de la HAMD se agrupan en cinco factores estructurales: "ansiedad y somatización" (ansiedad psíquica, ansiedad somática, síntomas gastrointestinales, síntomas somáticos generales, hipocondría y percepción [*insight*]), "trastornos mentales" (culpa, ideación suicida y agitación), "síntomas de retardo" (humor deprimido, trabajo e interés, retardo y síntomas genitales), "trastornos del sueño" (insomnio inicial, insomnio medio e insomnio tardío), y "pérdida de peso".

Algunos enfermos con SII-D fueron tratados con neuromoduladores, en función de los siguientes criterios: depresión o ansiedad comórbidas o SII refractario a los tratamientos tradicionales (antiespasmódicos, loperamida, probióticos y medicinas tradicionales chinas).

La mejoría se determinó con escalas visuales analógicas para cuatro síntomas, después de un mes o más de tratamiento con neuromoduladores: emoción, calidad del sueño, intensidad de síntomas abdominales (dolor y malestar) antes de la evacuación intestinal, y diarrea. La respuesta se clasificó en cuatro categorías: ausencia de mejoría, mejoría leve (disminución de 1 a 3 puntos en la escala visual analógica), mejoría moderada (disminución de 4 a 7 puntos) y mejoría significativa (síntomas leves o recuperación completa, con disminución de 8 a 10 puntos).

Las variables continuas se compararon con pruebas de la *t* de student y análisis de correlación, mientras que las variables categóricas se analizaron con pruebas de chi al cuadrado y pruebas no paramétricas. Las correlaciones se determinaron con coeficientes de Spearman; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Se incluyeron 410 pacientes (250 hombres) de 41.9 ± 11.3 años en promedio (18 a 68 años). La enfermedad llevaba una evolución promedio de 4.5 años (2 a 10 años).

Los pacientes con SII-D tuvieron un puntaje promedio en la HAMD de 13.2 ± 5.9 puntos, sin diferencias significativas en las valoraciones realizadas por los tres profesionales ($p > 0.05$). Globalmente, el 28.8% (118 de 410) de los pacientes presentaba depresión comórbida (puntaje total en la HAMD ≥ 17 puntos; el 25.1% [103 de 410] tenía depresión leve y el 3.7% [15 de 410] tenía depresión moderada a grave). En todos los grupos de pacientes y para los factores estructurales de la HAMD, los puntajes para la ansiedad y la somatización fueron los más altos; el 71.7% ($n = 294$) refirió ensimismamiento (*self-absorption*) y el 20.9% ($n = 86$) presentaba delirio hipocondríaco (36 de estos enfermos no tenían depresión).

Para los factores de los trastornos mentales, el 34.4% ($n = 141$ de 410) sentía culpa, sin depresión en 85 casos, y el 1.2% ($n = 5$) de los enfermos tenía pensamientos negativos (ideación suicida); todos presentaban depresión.

En comparación con los pacientes sin depresión, se comprobó que los puntajes de la HAMD y de los cinco factores estructurales fueron significativamente más altos en pacientes con depresión.

El puntaje de los principales síntomas intestinales fue de 9.5 ± 1.5 ; no se registraron diferencias significativas en los puntajes de los síntomas intestinales principales, la frecuencia y la magnitud de dolor y el malestar abdominal antes de la defecación, los movimientos intestinales y las características de las heces durante el inicio del episodio entre los sujetos con depresión y los enfermos sin depresión; sin embargo, los primeros presentaron un puntaje más alto para el grado de mejoría después de las deposiciones ($t = 2.136$; $p = 0.033$); este hallazgo indica menor mejoría en la intensidad del dolor y la molestia abdominal después de la deposición.

El puntaje de la HAMD se correlacionó, de manera positiva, con la puntuación de los principales síntomas intestinales, los puntajes de dolor y molestia abdominal antes de la deposición, y el grado de mejoría de los síntomas abdominales, luego de ésta ($p < 0.05$ en todos los casos).

El puntaje de trastornos mentales se correlacionó, de manera positiva, con el de los principales síntomas intestinales, el puntaje de dolor y malestar abdominal antes de la evacuación intestinal, y la magnitud de la mejoría de estos síntomas luego de las deposiciones ($p < 0.05$ en todos los casos). Los puntajes de ansiedad/somatización y de trastornos del sueño también se asociaron, de manera positiva, con el grado de mejoría del dolor y el malestar abdominal, luego de las deposiciones ($p < 0.05$ en todos los casos). No se encontraron correlaciones significativas entre los factores estructurales, los movimientos intestinales y la forma de las heces durante el inicio de los síntomas o el período entre los episodios.

La prevalencia de distensión abdominal, urgencia, esfuerzo para la evacuación, defecación incompleta y dolor anorrectal no difirió, de manera significativa,

entre los pacientes con depresión o los enfermos sin depresión; sin embargo, los sujetos con depresión refirieron, con mayor frecuencia, eliminación de mucosidad (73.7%, respecto de 60.3%; χ^2 al cuadrado = 6.62; $p = 0.010$). Los puntajes de la HAMD, de ansiedad/somatización y de síntomas de retardo fueron más altos en los pacientes sin eliminación fecal de moco ($p < 0.05$).

La prevalencia de ERGE no difirió significativamente entre los pacientes con depresión o sin depresión, pero los sujetos con depresión tuvieron, con mayor frecuencia, dispepsia funcional (46.6%, respecto de 32.2%; χ^2 al cuadrado = 7.55; $p = 0.006$). Los puntajes de la HAMD, de ansiedad/somatización, de síntomas de retardo, de síntomas mentales y de trastornos del sueño fueron más altos en los pacientes con dispepsia funcional, respecto de los enfermos sin dispepsia funcional ($p < 0.05$ en todos los casos).

Los pacientes con SII-D presentaron múltiples síntomas extradigestivos, por ejemplo cefaleas, dolor en otras partes del cuerpo (músculos y articulaciones) y disfunción sexual, cuya prevalencia fue más alta en los sujetos con depresión (χ^2 al cuadrado = 9.02; $p = 0.003$; χ^2 al cuadrado = 17.06; $p < 0.001$; χ^2 al cuadrado = 8.01; $p = 0.005$, respectivamente). Los puntajes de la HAMD, de ansiedad/somatización, y de síntomas de retardo fueron más altos en los pacientes con cefaleas, con dolor en otras partes del cuerpo y con disfunción sexual, respecto de los enfermos sin estas manifestaciones extradisgestivas ($p < 0.05$ en todos los casos).

En general, 116 pacientes (28.3%) con SII-D recibieron neuromoduladores durante un mes o más; el 16.4% ($n = 19$) abandonó el tratamiento durante el seguimiento. El puntaje promedio de la HAMD en los enfermos tratados con neuromoduladores fue de 15.2 ± 5.9 . El 41.4% (48 de 116) presentaba depresión comórbida (34.5%, depresión leve, y 6.9%, depresión moderada a grave). El 70.7% tenía ansiedad comórbida (82 de 116) y el 18% (21 de 116) no tenía depresión ni ansiedad.

Entre los 97 participantes con datos para todo el seguimiento, los neuromoduladores más utilizados fueron la paroxetina ($n = 52$; 20 a 40 mg por día), la mirtazapina ($n = 50$; 15 a 45 mg por día), la flupentixol/melitracen ($n = 17$; 10 a 20 mg por día), en el 88.7% de los casos. La sertralina, el escitalopram, la venlafaxina y la fluoxetina fueron otros neuromoduladores utilizados con menor frecuencia. La duración promedio del tratamiento fue de cinco meses (2 a 12.4); el 98.8% (85 de 86) refirió diferentes niveles de mejoría en la emoción, la calidad del sueño, los síntomas previos a la defecación, y la diarrea luego de un mes o más de tratamiento con neuromoduladores, mientras que el 15.1% (13 de 86) refirió mejoría significativa o alivio completo de los síntomas. El grado de mejoría emocional se correlacionó, de manera positiva, con la mejoría en la calidad del sueño y con la disminución del dolor y el malestar abdominal y de la diarrea ($r = 0.656$;

$p < 0.001$; $r = 0.540$; $p < 0.001$; $r = 0.459$; $p < 0.001$). El puntaje basal de trastornos mentales se asoció de manera inversa con la mejoría emocional ($r = -0.324$; $p = 0.039$); los puntajes de ansiedad/somatización y de síntomas de retardo se correlacionaron positivamente con la mejoría de la diarrea, luego del tratamiento con paroxetina ($r = 0.326$; $p = 0.031$; $r = 0.372$; $p = 0.013$, respectivamente). Los trastornos basales del sueño se correlacionaron, de manera positiva, con las mejoras del dolor y el malestar intestinal y la diarrea luego del tratamiento con mirtazapina ($r = 0.352$; $p = 0.026$; $r = 0.356$; $p = 0.024$). Ningún factor estructural se correlacionó, de manera significativa, con los síntomas mencionados luego del tratamiento con flupentixol/melitracen.

Si bien los pacientes con SII a menudo presentan depresión comórbida, las características de la depresión y la relación entre los síntomas intestinales y la eficacia de los neuromoduladores, en el SII, han sido poco estudiadas. El presente estudio indica que los pacientes con SII-D y depresión no suelen presentar mejoras en el dolor y el malestar abdominal luego de la evacuación intestinal y que, con mayor frecuencia, eliminan moco y presentan dispepsia funcional y síntomas extradigestivos. La consideración especial de los factores estructurales en la HAMD permitiría identificar las características psicológicas de estos enfermos y comprender las asociaciones entre los síntomas gastrointestinales y extradigestivos en pacientes con SII-D. Además, los factores de ansiedad/somatización y los síntomas de retardo o los trastornos del sueño se correlacionaron bien con la respuesta al tratamiento con paroxetina o mirtazapina. Estos factores ayudarían a optimizar la terapia con neuromoduladores y la eficacia global de las alternativas terapéuticas.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164360

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 16 (2020) 29

con expertos

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

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

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

.....

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

.....
 Firma Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
1	Tratamiento Óptimo de la Enfermedad por Reflujo...	• Dr. N. J. Talley. Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle, Newcastle, Australia
2	Diagnóstico de Sobrecrecimiento Bacteriano...	• Dr. D. J. Cangemi. Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, EE.UU.
3	Evaluación de la Asociación entre la Supresión...	• Dr. R. P. J. Willems. Amsterdam Infection and Immunity Institute, Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos
4	Valoración Integral de Pacientes con Síndrome...	• Dra. C. Martin. Optum, Eden Prairie, Minnesota, EE.UU.
5	Metanálisis de Sobrecrecimiento Bacteriano...	• Dr. U. C. Ghoshal. Department of Gastroenterology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, Uttar Pradesh, India
6	Avances Recientes en el Diagnóstico y Tratamiento...	• Dra. K. Van den Houde. Translational Research Centre for Gastrointestinal Disorders, University of Leuven, Leuven, Bélgica
7	Incontinencia Fecal, Constipación Crónica y Calidad...	• Dr. D. J. Ouizeman. Digestive Center, University Hospital of Nice, Niza, Francia
8	Pruebas con Marcadores de Carbono y Enfermedad...	• Dr. V. Shypulin. Department of Internal Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kiev, Ucrania
9	Eficacia del Tratamiento con Rifaximina...	• Dr. L. Xiong. Department of Gastroenterology and Hepatology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China
10	Disbacteriosis y Trastornos Gastrointestinales...	• Dr. P. C. Kashyap. Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minesota, EE.UU.
11	Depresión y Factores Estructurales en Pacientes...	• Dr. X. Fang. Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 16 (2020) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes no es una característica de la dispepsia funcional?	A) Síndrome de vaciamiento gástrico rápido. B) Repleción posprandial. C) Distensión gaseosa. D) Saciedad precoz. E) Epigastralgia.
2	¿Cuáles son las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO)?	A) Aspirado duodenal. B) Pruebas en aire espirado con lactulosa. C) Prueba de la ureasa. D) Estudio histológico de yeyuno. E) A y B son correctas.
3	¿Cuál es la asociación entre el uso de supresores de la secreción ácida gástrica y la colonización intestinal por bacterias con resistencia a múltiples drogas?	A) El tratamiento aumenta el riesgo de colonización intestinal por enterobacterias resistentes a múltiples drogas. B) El tratamiento aumenta el riesgo de colonización por enterococo resistente a vancomicina. C) A y B son correctas. D) El tratamiento disminuye el riesgo de colonización por enterococo resistente a vancomicina. E) El tratamiento disminuye el riesgo de colonización por <i>Pseudomonas</i> resistente a vancomicina.
4	Según el informe de los pacientes con constipación crónica, ¿cuál es el síntoma que provoca mayor interferencia con las actividades cotidianas?	A) Dolor abdominal. B) Distensión abdominal. C) Regurgitación ácida. D) Meteorismo abdominal. E) Evacuación intestinal infrecuente.
5	¿Cuáles son los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) con mayor probabilidad de presentar sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO)?	A) Los pacientes con SII y diarrea como síntoma predominante. B) Los pacientes con SII y constipación como síntoma predominante. C) Los pacientes con SII mixto. D) Todas las opciones son correctas. E) El SIBO es extremadamente infrecuente en estos pacientes.
6	¿Cuáles son los aspectos que merecen más atención en la actualidad, en términos del diagnóstico y el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII)?	A) Los factores psicológicos (depresión y ansiedad). B) Las deficiencias enzimáticas específicas. C) Las alteraciones de la microbiota. D) Las intervenciones dietarias individualizadas. E) B, C y D son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Síndrome de vaciamiento gástrico rápido.	La dispepsia funcional es un síndrome gastroduodenal caracterizado por sensación de repleción posprandial (distensión gaseosa), saciedad precoz (incapacidad de terminar una porción normal de comida) y epigastralgia.	A
2	A y B son correctas.	Aunque existe poca correlación entre los resultados de ambas pruebas para el diagnóstico de SIBO, posiblemente por las limitaciones inherentes a cada uno de los procedimientos, estos estudios son los que más se utilizan en la práctica. Las pruebas con lactulosa serían las preferidas por no ser invasivas, y por ser menos costosas.	E
3	Ambas.	En una revisión reciente de 12 estudios, el tratamiento aumentó en alrededor de 75% el riesgo de colonización por estas bacterias.	C
4	Distensión abdominal.	Con respecto al síntoma que provoca mayor interferencia con las actividades, los pacientes informan la distensión abdominal (23,7%), el meteorismo abdominal (21,4%) y la evacuación intestinal infrecuente (16,9%).	B
5	Los pacientes con SII y diarrea como síntoma predominante.	Los pacientes con SII y diarrea como síntoma predominante tienen mayor prevalencia de SIBO, sobre la base de la prueba con glucosa, en comparación con otros subtipos de SII.	A
6	B, C y D son correctas.	Si bien la depresión y la ansiedad han recibido mucha atención en el pasado, en la actualidad, las deficiencias enzimáticas, las alteraciones de la microbiota y las intervenciones dietéticas destinadas a corregirlas motivan la mayor atención.	E