

# Artículos Originales

# Gastroenterología

Nº 19

MK Willian, G D'Haens,  
A Yaras, AV Joshi  
Eden Prairie, EE.UU.

*Pág. 1*

**Tratamiento a corto y a largo plazo  
de la colitis ulcerosa**

M Barichella, C Pacchetti,  
E Cereda y colaboradores  
Milán, Italia

*Pág. 4*

**Uso de probióticos y la fibra prebiótica  
en la constipación**

M Picchio, W Elisei, A Tursi  
Andria, Italia

*Pág. 7*

**Uso de mesalazina para la diverticulosis  
colónica sintomática no complicada**

P Sun, S Zhang  
Nanning, China

*Pág. 10*

**Relación entre la colitis ulcerosa  
y la absorción de la vitamina D**

## Informes destacados

# Tratamiento a corto y a largo plazo de la colitis ulcerosa

## *Short-term and long-term treatment of ulcerative colitis*



Journal of  
Patient-Reported  
Outcomes 2(22):  
1-16, Abr 2018

MK Willian, G D'Haens, A Yaras, AV Joshi  
Eden Prairie, EE.UU.

*Los pacientes con colitis ulcerosa moderada a grave, tratados durante 8 semanas con 4.8 g/día de mesalamina de matriz múltiple, mostraron mejorías en todos los dominios de la calidad de vida relacionada con la salud y los aspectos laborales.*

### Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se caracteriza por inflamación crónica y ulceración del colon y los síntomas más frecuentes de la enfermedad activa son la necesidad frecuente de defecar, sangre en la materia fecal, cólicos o dolor abdominal y fatiga. La presencia, frecuencia y gravedad de los síntomas son predictoras de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). De hecho, la CU activa mostró una relación inversa significativa con la CVRS, mientras que los tratamientos fueron capaces de mejorarla desde las tres semanas y hasta por lo menos 12 meses. La CU también representa una carga laboral, con desempleo, discapacidad laboral, ausentismo y afectación de la productividad.

Los autores se propusieron evaluar la carga de la CU sobre la CVRS y el impacto del tratamiento a corto (agudo) y largo plazo (mantenimiento) de la mesalamina de matriz múltiple en dosis de 4.8 g/día y 2.4 g/día, respectivamente, sobre la CVRS y

los aspectos laborales en pacientes con CU leve a moderada.

### Métodos

Los datos de este análisis *post hoc* provinieron de un ensayo prospectivo, multicéntrico, de tipo abierto que evaluó el tratamiento con mesalamina de matriz múltiple en adultos de 18 años o más con CU activa leve a moderada. Participaron pacientes de 14 países de Norteamérica (Canadá, EE.UU.) Sudamérica (Colombia), Europa (Bélgica, República Checa, Francia, Hungría, Irlanda, Polonia, Rumania, España, Reino Unido), África (Sudáfrica) y Asia (India). El estudio consistió en dos fases: una fase aguda de ocho semanas en la cual los pacientes recibieron 4.8 g/día de mesalamina de matriz múltiple una vez por día y una fase de mantenimiento de 12 meses, durante la cual recibieron el fármaco en dosis de 2.4 g/día una vez por día. La actividad clínica y endoscópica de la CU se evaluó con la versión modificada del *Sutherland's Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UC-DAI). La remisión completa se definió como un

puntaje de 1 o menos en el UC-DAI modificado, mientras que se consideró remisión parcial a un puntaje de 3 o menos en esa escala.

La CVRS se determinó mediante la SF-12v2® *Health Survey* (SF-12v2) y el cuestionario para CVRS, específico de la enfermedad *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (SIBDQ), mientras que la afectación laboral se determinó mediante el *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire, UC-specific version* (WPAI-UC) al inicio, a las 8 semanas y a los 12 meses. La SF-12v2 examina 8 dominios de la CVRS física y mental. El SIBDQ consta de 10 ítems, que evalúan 4 dominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos, función emocional y función social) sobre el impacto de la EII (CU) sobre la CVRS en las 2 semanas previas. El WPAI-UC consta de 6 ítems y evaluó el impacto de la CU sobre la productividad laboral (ausentismo, presentismo, pérdida de la productividad total) y las actividades no relacionadas con el trabajo, como ir de compras o el

cuidado de los niños en los últimos siete días. Los puntajes de la SF-12v2 se compararon con los de la población general estadounidense mediante modelos de análisis de varianza para evaluar la carga de la CU sobre la CVRS. Se utilizaron modelos de efectos mixtos de medidas repetidas para comparar los puntajes informados por los pacientes en las diversas escalas y cuestionarios durante el seguimiento. Las correlaciones permitieron determinar la correspondencia de los cambios en los puntajes informados por los pacientes con los cambios en el UC-DAI.

**Resultados**

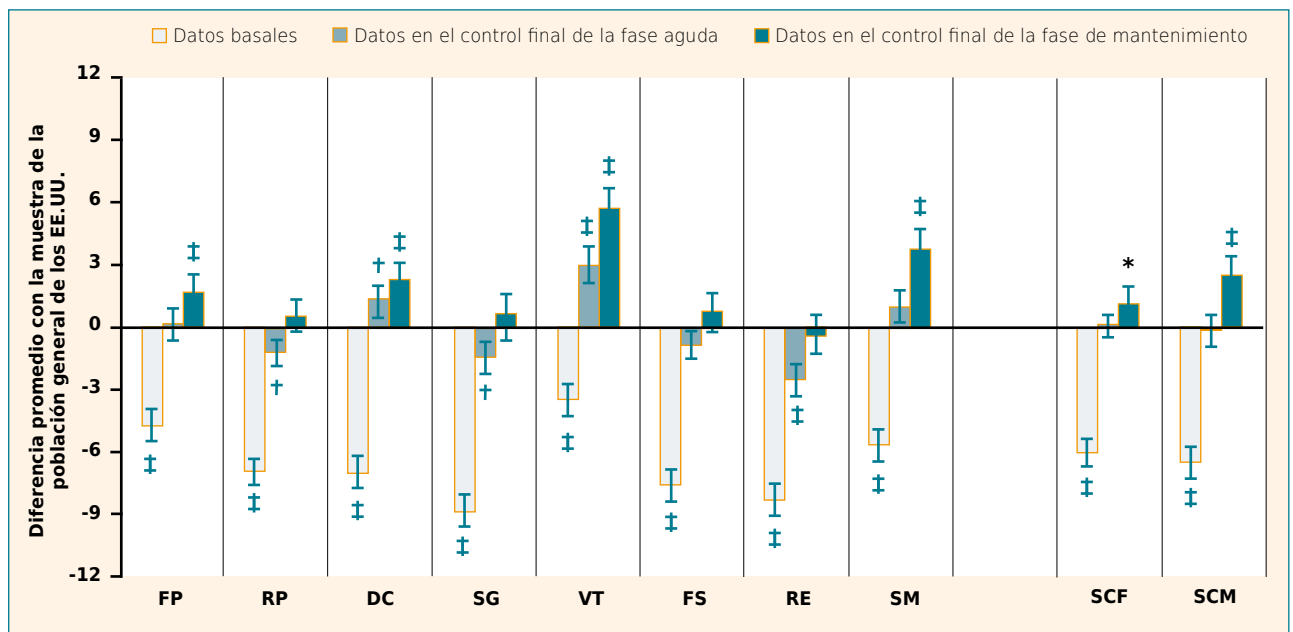
Se incluyeron en el análisis 461 pacientes con CU en remisión clínica y endoscópica parcial o completa. La edad promedio de los participantes fue de 43 años y hubo un ligero predominio de mujeres (57%). Al inicio, los puntajes en la SF-12v2 indicaron la carga significativa de la CU

sobre la CVRS verificada por puntajes significativamente inferiores en todos los dominios en comparación con los puntajes de la población general estadounidense. Las diferencias desaparecieron parcialmente a las 8 semanas, mientras que a las 12 semanas no hubo diferencias estadísticamente significativas con la población general estadounidense (Figura 1). Los puntajes de todas las escalas y cuestionarios mejoraron significativamente con el tratamiento a las 8 y 12 semanas en comparación con los valores iniciales. La disminución en los puntajes del UC-DAI predijo significativamente las mejorías en los puntajes de las diferentes escalas y cuestionarios durante la fase aguda de tratamiento. Las mejorías en la CVRS se asociaron con descensos en la actividad de la enfermedad, a juzgar por las correlaciones negativas significativas pequeñas a moderadas entre todos los dominios de la SF-12v2 y del

SIBDQ y los puntajes en UC-DAI. También, se documentaron correlaciones significativas, pequeñas a moderadas, entre todos los dominios del WPAI-UC y los puntajes del UC-DAI (Tabla 1).

**Discusión y conclusión**

Recuerdan los autores que los estudios previamente publicados indicaron que los pacientes con CU presentaron déficit en los aspectos físicos y mentales de la CVRS, que se relacionaron con la actividad de la enfermedad y que el tratamiento produjo una mejoría sostenida a largo plazo. Los hallazgos de la presente investigación fueron en ese sentido. Los puntajes iniciales en SF-12v2 fueron significativamente inferiores que los de la población general estadounidense en todos los dominios, lo que indicó la carga significativa de la enfermedad. Luego del tratamiento agudo de 8 semanas con mesalamina de matriz múltiple con 4.8 g/día, se observó una mejoría significativa en todos los dominios de la CVRS



**Figura 1.** Diferencias en los puntajes del SF-12v2 entre los pacientes del estudio y controles comparables en edad y sexo de la población general de los Estados Unidos. Las barras de error reflejan los intervalos de confianza del 95% para las diferencias promedio. Diferencias significativas respecto de la muestra de la población general de los Estados Unidos sobre la base de los valores de la p: \*p < 0.005; †p < 0.01; ‡p < 0.001. FP, funcionamiento físico; RP, rol físico; DC, dolor corporal; SG, salud general; VT, vitalidad; FS, funcionamiento social; RE, rol emocional; SM, salud mental; SCF, sumatoria de componente físico; SCM, sumatoria de componente mental.

**Tabla 1.** Coeficientes de correlación de Spearman entre los cambios en los puntajes PRO y los puntajes totales del UC-DAI desde el inicio hasta la semana 8 en la fase aguda.

La semana 8 incluye los controles por interrupción precoz del estudio durante la fase aguda. Todos los coeficientes de correlación son estadísticamente diferentes de 0 ( $p < 0.001$  en todos los casos).

	n	p (IC 95%)
<b>SF-12v2</b>		
Funcionamiento físico	532	-0.32 (-0.39, -0.24)
Rol físico	527	-0.44 (-0.51, -0.37)
Dolor corporal	522	-0.41 (-0.48, -0.34)
Salud general	532	-0.40 (-0.47, -0.33)
Vitalidad	523	-0.35 (-0.42, -0.27)
Funcionamiento social	532	-0.43 (-0.50, -0.36)
Rol emocional	529	-0.40 (-0.47, -0.33)
Salud mental	532	-0.31 (-0.38, -0.23)
SCF	531	-0.43 (-0.50, -0.36)
SCM	531	-0.37 (-0.44, -0.29)
<b>SIBDQ</b>		
Síntomas intestinales	442	-0.52 (-0.58, -0.45)
Síntomas sistémicos	458	-0.33 (-0.41, -0.25)
Función emocional	453	-0.47 (-0.54, -0.39)
Función social	461	-0.52 (-0.58, -0.45)
Puntaje global	430	-0.53 (-0.59, -0.46)
<b>WPAI-UC</b>		
Ausentismo	223	0.31 (0.19, 0.42)
Presentismo	229	0.36 (0.24, 0.47)
Compromiso laboral global	218	0.44 (0.33, 0.54)
Compromiso para las actividades cotidianas	418	0.48 (0.40, 0.55)

IC, intervalo de confianza; SCM, sumatoria de componente mental; SCF, sumatoria de componente físico; PRO, *patient-related outcomes*; SF-12v2, SF-12v2 Health Survey; SIBDQ, Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; UC-DAI: Ulcerative Colitis Disease Activity Index; WPAI-UC, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Ulcerative Colitis.

específica de la enfermedad y general. Estas mejorías se asociaron con descensos en la actividad de la enfermedad. El tratamiento diario durante 12 meses con mesalamina de matriz múltiple en dosis de 2.4 g/día mantuvo dichas mejorías, mientras que al final del período de mantenimiento se eliminó la carga de la CU para todos los aspectos de la CVRS, demostrada por la ausencia de diferencias estadísticamente significativas con los puntajes en la SF-12v2 en la población

general estadounidense. Las investigaciones previas también establecieron a la actividad de la enfermedad como un predictor de los aspectos laborales en los individuos con CU. Este estudio avaló esos datos, ya que demostró correlaciones significativas, de magnitud pequeña a moderada, entre todos los dominios del WPAI-UC y los puntajes del UC-DAI. No obstante, según los autores, no hay datos en la bibliografía acerca de evaluaciones dirigidas a determinar el impacto del tratamiento sobre los aspectos

laborales de los pacientes con CU. Los resultados de la presente investigación demostraron mejorías en múltiples aspectos laborales, como el descenso del ausentismo y la mejoría de la productividad laboral sostenidas durante la fase de mantenimiento de 12 semanas. La limitación principal de este análisis fue su diseño de tipo abierto y la falta de comparación con un grupo placebo. Es necesaria la realización de más investigaciones con un diseño enmascarado, aleatorizado y controlado para corroborar la eficacia de la mesalamina de matriz múltiple en la mejoría de la CVRS y los aspectos laborales de los pacientes con CU, así como su relación con la actividad de la enfermedad.

Otra limitación fue el uso de normas de la población general estadounidense como única muestra de referencia para examinar la carga de la CU sobre la CVRS.

En conclusión, los pacientes con CU moderada a grave tratados durante 8 semanas con 4.8 g/día de mesalamina de matriz múltiple mostraron mejorías en todos los dominios de la CVRS y los aspectos laborales. Estas mejorías se mantuvieron durante los 12 meses de tratamiento a largo plazo con 2.4 g/día del fármaco. Las mejorías en la CVRS y los aspectos laborales se relacionaron con los cambios en la actividad de la enfermedad, de forma inversa.

## Uso de probióticos y la fibra prebiótica en la constipación por enfermedad de Parkinson

### *Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease*



Neurology  
87(12):1274-1280,  
Sep 2016

M Barichella, C Pacchetti, E Cereda y  
colaboradores  
Milán, Italia

*Un estudio realizado en Italia evaluó la eficacia de la administración de una formulación con probióticos y fibra prebiótica para el tratamiento de la constipación en la enfermedad de Parkinson. Los autores concluyeron que esta formulación fue superior al placebo y segura como tratamiento adyuvante en la constipación.*

#### Introducción

En la enfermedad de Parkinson (EP), la constipación es uno de los síntomas más frecuentes, presente en el 80% a 90% de los pacientes.

Existen estudios que relacionan la disbiosis y las alteraciones en la composición bacteriana fecal en estos pacientes. Además, el aumento en la permeabilidad intestinal y la alteración en la integridad de la barrera intestinal y su asociación con la agregación de alfa-sinucleína son algunos de los factores que contribuirían a la desregulación del sistema nervioso a nivel entérico en pacientes con EP. Por este motivo, se considera la constipación como una afección de origen neurogénico. Actualmente, uno de los objetivos terapéuticos es la microbiota intestinal. El presente estudio buscó evaluar los efectos de una formulación con leche fermentada compuesta por varias cepas probióticas y fibra prebiótica para el tratamiento de la constipación asociada con la EP.

#### Métodos

El estudio tuvo un diseño aleatorizado, controlado, de

grupos paralelos, a doble ciego y controlado con placebo, y se llevó a cabo desde junio hasta octubre de 2015.

Luego del tamizaje inicial, los pacientes elegibles para el estudio tuvieron un período de 2 semanas de preinclusión, en el que completaron un registro sobre las deposiciones y los síntomas.

Luego, fueron aleatorizados a un grupo que recibió la formulación con leche fermentada con agentes probióticos y fibra prebiótica, o bien a un grupo con placebo (leche pasteurizada sin fibra

agregada), que debían consumir en el desayuno a lo largo de cuatro semanas (Tabla 1).

Se indicó la reducción de la medicación laxante, de estar recibiendo, al mínimo posible. Además, se les solicitó aumentar la ingesta de líquidos a 1.5 litros diarios y de fibra de 15 g a 20 g diarios.

Los criterios de inclusión fueron que los pacientes cumplieran los criterios de Roma III de constipación funcional y que brindasen consentimiento informado. Estos pacientes debían

**Tabla 1.** Composición de las intervenciones.

	Leche fermentada con fibra probiótica y prebiótica (125 g)	Placebo (leche fermentada y pasteurizada) (125 g)
Energía, Kcal	75	77
Proteínas, g	2,8	3,5
Carbohidratos, g	12,6	13,4
Grasas, g	0,3	1,1
Fibra, g	7,8	0,26
Fructooligosacáridos, g	2,4	-
Calcio, mg	104	131
Fósforo, mg	81	105
Probióticos <sup>a</sup> , UFC	250 X 10 <sup>9</sup>	-

Vida útil de almacenamiento: 37 días (debe ser almacenado entre 0 y 4 °C). <sup>a</sup> Incluyendo las siguientes cepas *Streptococcus salivarius subsp thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus*, y *Bifidobacterium (breve y animalis subsp lactis)*. UFC, unidad formadora de colonias.

informar un promedio de menos de 3 evacuaciones completas (definidas como movimientos intestinales que se asocian con sensación de evacuación completa) por semana, y de 6 o menos evacuaciones por semana. Los criterios de exclusión fueron que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento para la EP avanzada (como neuroestimulador, infusión duodenal de levodopa o administración subcutánea de apomorfina); presentaran deterioro cognitivo (*Mini Mental State Examination* menor de 27 puntos), trastornos inflamatorios intestinales o colónicos o antecedente de cirugía gastrointestinal; uso de anticolinérgicos o de antibióticos hasta 6 semanas antes del inicio del estudio; antecedentes de abuso de laxantes, nutrición artificial en curso y presencia de diarrea acuosa.

Los pacientes fueron evaluados a nivel neurológico y nutricional; se reunieron datos como peso, altura, índice de masa corporal, evaluación dietaria mediante un registro en un diario de 7 días, uso de diuréticos, y dopaminérgicos y clasificación de síntomas motores, entre otros. El objetivo principal del estudio fue evaluar el aumento en el número de evacuaciones completas en las 2 semanas de tratamiento, en comparación con las 2 semanas previas a este.

Los objetivos secundarios fueron: 3 o más evacuaciones completas y aumentar en una o más las evacuaciones completas por semana durante las semanas 3 y 4. Otros de los objetivos fueron la modificación de la frecuencia defecatoria, el cambio en la consistencia de las heces, la reducción de la frecuencia de uso de laxantes, la satisfacción con el tratamiento y la probabilidad de continuar el tratamiento. Además, se registró la

presentación de eventos adversos. Este estudio aportó evidencia clase 1 de que, en pacientes con EP y constipación, la leche fermentada compuesta por probióticos y fibra prebiótica aumenta la frecuencia de evacuaciones completas.

### Resultados

De los 165 pacientes tamizados, 120 fueron aleatorizados a grupos de intervención. De este total, 80 participantes formaron parte del grupo de probióticos y fibra prebiótica, mientras que los 40 restantes fueron parte del grupo placebo.

Durante el período de estudio, 3 pacientes del grupo de tratamiento activo y 2 sujetos del grupo placebo abandonaron en la misma fase.

En general, la adhesión al tratamiento fue alta, del 98.8% en el grupo de tratamiento y del 98.6% en el grupo placebo. A las 4 semanas, el tratamiento con la formulación de leche con probióticos y fibra prebiótica fue eficaz en aumentar el número de evacuaciones completas, mientras que en el caso del placebo, no hubo un cambio significativo. Aun con el ajuste de algunas características, como la gravedad de la enfermedad, el uso de agonistas dopaminérgicos y el cambio de frecuencia de uso de laxantes, entre otras, el efecto se mantuvo significativo.

En cuanto al objetivo secundario, un número mayor de pacientes en el grupo de probióticos y fibra prebiótica, en comparación con el grupo placebo, informó 3 o más evacuaciones completas y un aumento de una o más evacuaciones completas durante las semanas 3 y 4.

Además, el grupo de tratamiento se asoció con un mayor número total de evacuaciones y mayor consistencia de las heces, y

reducción en el uso de laxantes. Estos pacientes informaron mayor satisfacción con el tratamiento y mayor tendencia a continuar con este, en comparación con el grupo control.

### Discusión

El presente estudio demostró que el consumo de una formulación de leche compuesta por múltiples cepas de probióticos y fibra prebiótica mejoró los hábitos evacuatorios en pacientes con constipación relacionada con la EP. Los resultados serían positivos para la administración de este tratamiento como adyuvante. La potencialidad de generalización de los datos del estudio es alta. Sin embargo, los autores opinan que la eficacia de otras formulaciones debe ser también analizada.

Existe información importante acerca de la eficacia de los probióticos para la mejoría de la función evacuatoria en pacientes con síndrome de intestino irritable y constipación funcional.

Por otro lado, el papel de los probióticos todavía debe ser investigado. Es posible que la modificación de la microbiota intestinal pueda resultar una opción terapéutica en los trastornos intestinales funcionales. El presente estudio no ha podido establecer qué componente de la formulación ha tenido mayor influencia.

Los probióticos son importantes sustratos del metabolismo bacteriano intestinal y pueden modular el desarrollo o la actividad de la microbiota. El mecanismo exacto por el que los probióticos producen mejoría en la función evacuatoria no ha sido definido. Es posible que intervengan efectos de aumento en el volumen y el cambio en la consistencia, las interacciones hospedero-bacteria y la reducción

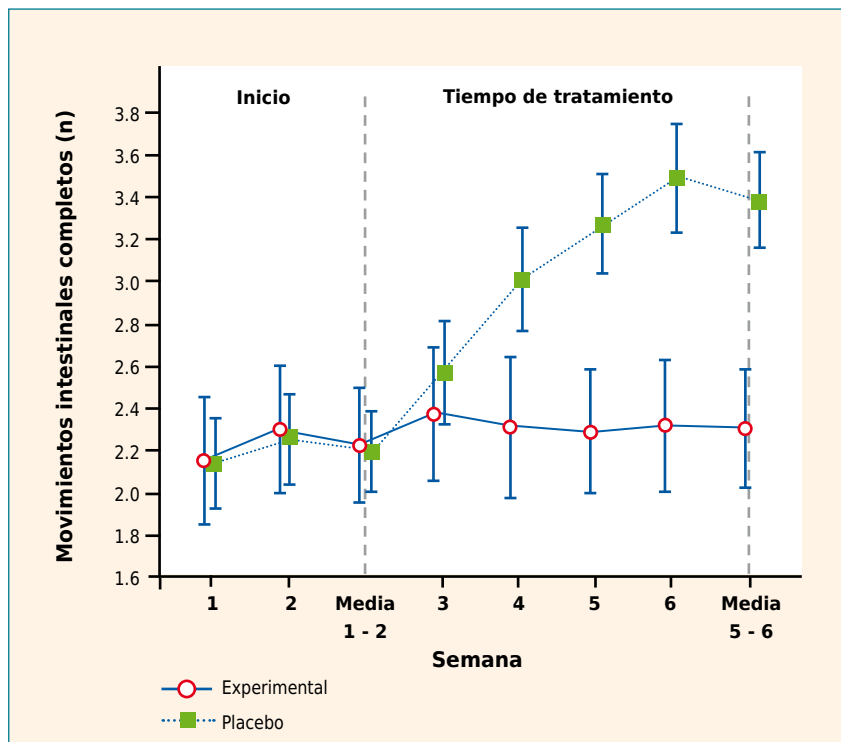


Figura 1. Movimientos intestinales completos durante el estudio.

6

en la estimulación del sistema inmunitario en relación con la inflamación local, entre otros. Los pacientes en el grupo de tratamiento consumieron más fibra, hasta 8 g, que aquellos en el grupo placebo. Según los investigadores, si bien esto podría explicar parcialmente la diferencia de los grupos en cuanto a los movimientos evacuatorios completos, es notorio que los pacientes que recibieron placebo no experimentaron cambios significativos en relación con los hábitos evacuatorios (como los movimientos o la consistencia). Esto podría significar que el aporte de fibra tuvo una influencia

mínima. Es posible que el uso de un grupo comparador con prebióticos pueda haber sido útil. Un estudio detalla que la manipulación de la biota intestinal podría reducir la pérdida de ganglios nerviosos y la disfunción asociada. Según los autores, sería importante evaluar el papel de los probióticos como agentes para la prevención de la constipación en pacientes con EP. Consideran, a partir de esto, que los estudios futuros deberían enfocarse en la evaluación de la microbiota y del microbioma, tanto durante el estudio como luego de discontinuarlo.

La constipación relacionada con la EP puede que no solo se origine a partir de la disfunción de los ganglios mioentéricos, sino que, además, podría intervenir la medicación antiparkinsoniana, como los anticolinérgicos o los agonistas dopaminérgicos. Por este motivo, sería importante evaluar este tratamiento en pacientes con EP *de novo*. Estos pacientes tienen pérdida de la movilidad, lo cual podría contribuir al empeoramiento de su afección, vinculado con la falta de sinergia entre los músculos puborrectales y esfinterianos, entre otros. El estudio presentó algunas limitaciones, entre ellas: se llevó a cabo en un único centro; el tratamiento de la constipación produjo mejora en la calidad de vida, pero no se registró la carga asociada con el síntoma; no se prohibió el uso de laxantes durante el período pretratamiento y durante el tratamiento.

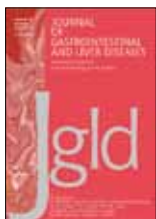
### Conclusión

Según los investigadores, el consumo de la formulación con leche fermentada compuesta por múltiples cepas probióticas y fibra prebiótica fue superior al placebo al mejorar el síntoma de constipación relacionada con la EP. Además, consideran que es una opción segura, de manera que puede proponerse en forma extensiva en pacientes como una alternativa terapéutica eficaz para la constipación. Según los autores, son necesarias más investigaciones para confirmar estos hallazgos.



## ■ Uso de mesalazina para la diverticulosis colónica ■ sintomática no complicada

### *Use of mesalazine for uncomplicated symptomatic colonic diverticulosis*



Journal of  
Gastrointestinal  
and Liver Diseases  
27(3):291-297,  
Sep 2018

M Picchio, W Elisei, A Tursi  
Andria, Italia

*Según la presente revisión sistemática y metanálisis, el empleo de mesalazina en los pacientes con patología diverticular no complicada y sintomática se asoció con el alivio de los síntomas y evitó la aparición de diverticulitis aguda.*

#### Introducción

En el mundo occidental, la alteración anatómica más importante observada durante la realización de una colonoscopia es la diverticulosis del colon, cuya prevalencia se incrementa con la edad. Cerca del 20% a 25% de los pacientes pueden presentar síntomas, lo que da lugar a la enfermedad diverticular, que puede dividirse en sintomática no complicada (EDSNC), enfermedad sintomática recurrente y enfermedad complicada. Las guías actuales recomiendan el tratamiento con espasmolíticos y fibras ante casos de EDSNC, aunque en los trabajos recientes se ha observado que la mesalazina resultó eficaz para aliviar los síntomas, mantener la remisión y evitar la aparición de diverticulitis (DV).

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia de este fármaco respecto del placebo sobre la mejoría sintomática y la aparición de DV en pacientes con EDSNC.

#### Métodos

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que compararon

el empleo de cualquier dosis de mesalazina con placebo, mediante una búsqueda en Medline y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* desde 1996 hasta noviembre de 2017 con palabras como "enfermedad diverticular", "mesalazina", "ensayo clínico", sin restricciones en cuanto al idioma de publicación. Además, se buscaron en los libros de resúmenes de la *British Society of Gastroenterology*, *American Gastroenterological Association*, *American College of Gastroenterology*, *United European Gastroenterology Federation* y *Asian Pacific Digestive Week*, y en los libros de otros congresos internacionales sobre el tema. Dos revisores extrajeron datos sobre el diseño del estudio, definiciones de los criterios principales y secundarios de valoración y frecuencia de estos, y se evaluó la calidad metodológica de los trabajos. El criterio principal de valoración seleccionado para esta revisión fue el porcentaje de pacientes con alivio sintomático y, el secundario, la incidencia de DV

luego del tiempo máximo de seguimiento de los estudios. El análisis estadístico se efectuó con la versión 5.3.5 del programa *Review Manager* y para las variables dicotómicas se calcularon los cocientes de probabilidades (*odds ratio* [OR]) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para todos los resultados evaluados, un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

#### Resultados

De 68 trabajos detectados, cuatro fueron adecuados para esta revisión. Todos tuvieron diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, dos estaban disponibles como trabajos completos y los otros dos, como resúmenes. En los cuatro estudios se incluyeron 379 pacientes, de los cuales 197 fueron tratados con mesalazina y 182 recibieron placebo. Solo los trabajos completos tuvieron elevada calidad según la herramienta de Cochrane. Tres ensayos aportaron información sobre el alivio sintomático, que se observó en el



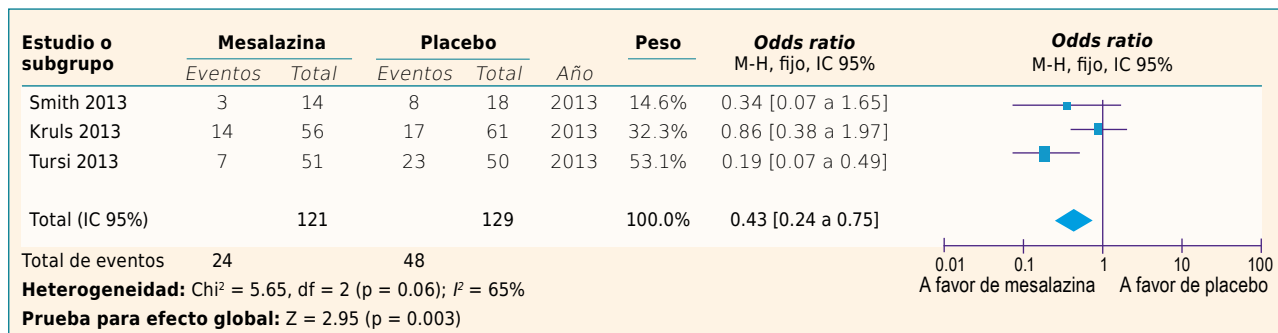


Figura 1. Gráfico de bosque que analiza el efecto de mesalazina sobre la obtención del alivio de los síntomas. IC 95%, intervalo de confianza del 95%; M-H, método de Mantel-Haenszel.

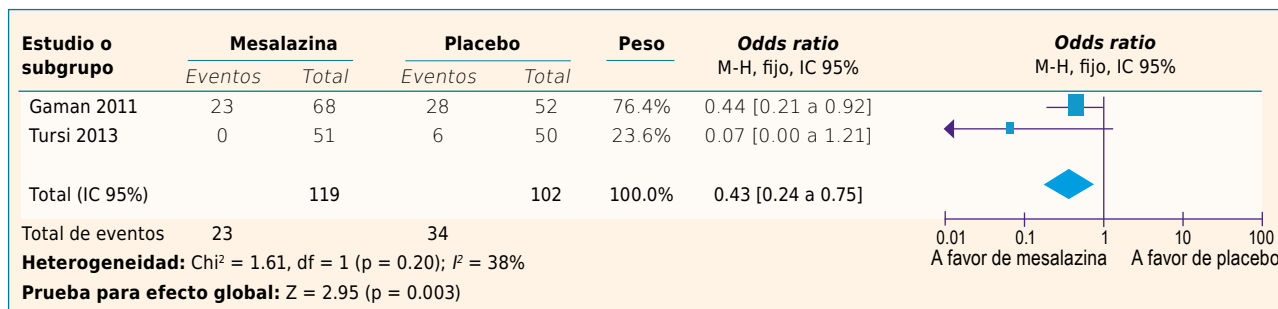


Figura 2. Gráfico de bosque que analiza el efecto de mesalazina para evitar la aparición de diverticulitis aguda. IC 95%, intervalo de confianza del 95%; M-H, método de Mantel-Haenszel.

80% de los pacientes tratados con mesalazina (97 de 121 pacientes) y en 81 de 129 participantes asignados a placebo (62.7%), diferencia que resultó significativa a favor del tratamiento con el fármaco según el análisis estadístico combinado (OR: 0.43; IC 95%: 0.24 a 0.75;  $p = 0.003$ ) (Figura 1).

Durante el seguimiento, se diagnosticó DV aguda en 23 de 119 participantes tratados con mesalazina (19.3%) y en 34 de 102 (33.3%) asignados a placebo. El análisis combinado, también mostró una diferencia significativa con el tratamiento activo (OR: 0.35; IC 95%: 0.17 a 0.70;  $p = 0.003$ ) (Figura 2).

**Discusión y conclusión**

Un 20% a 25% de los pacientes con divertículos colónicos informan síntomas gastrointestinales durante su vida y, entre ellos, la EDSNC es la presentación clínica más frecuente, cuyo

síntoma característico es el dolor en el cuadrante abdominal inferior izquierdo, lo que ayuda a diferenciarlo del síndrome de intestino irritable. El tratamiento estándar para el alivio sintomático y la prevención de la aparición de DV en estos pacientes es aún tema de discusión. Si bien las fibras de la dieta, en especial las insolubles presentes fundamentalmente en frutas y vegetales, disminuyen el riesgo de aparición de divertículos, la información con respecto a la EDSNC y la DV es escasa, ya que en una revisión sistemática previa se concluyó que no hay información de calidad sobre el beneficio de la dieta con alto contenido de fibra para la EDSNC y la prevención de complicaciones como la DV, y que la mayoría de las recomendaciones están basadas en niveles de evidencia de grado 3. Otra opción es la administración del antibiótico no absorbible

rifaximina. Un metanálisis que incluyó cuatro estudios aleatorizados y prospectivos detectó que este agente redujo la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad diverticular, aunque si se tiene en cuenta el único trabajo de buena calidad metodológica, no se detectaron diferencias entre el grupo tratado con rifaximina respecto del placebo en la incidencia de DV. La mesalazina podría representar una herramienta terapéutica interesante, ya que una hipótesis reciente destacó el papel de la inflamación en la patogenia de la enfermedad diverticular. Esta inflamación varía desde el incremento en el infiltrado inflamatorio hasta una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, por lo que esta patología podría considerarse un proceso inflamatorio de tipo crónico. Más aún, en trabajos con

diseño abierto fue superior a la rifaximina en la reducción de los síntomas y de la aparición de DV en la EDSNC.

El propósito de este metanálisis fue evaluar y comparar la eficacia entre la mesalazina y el placebo en el alivio de los síntomas y la prevención de la aparición de DV en pacientes con EDSNC.

Los autores señalan que es una alternativa terapéutica eficaz, ya que en 2 ensayos a doble ciego y controlados con placebo, fue superior para el control de los síntomas y, en uno de ellos, eficaz para la prevención de la DV en comparación con el placebo. Si bien la definición de EDSNC no está estandarizada, en ambos trabajos se empleó una definición similar. En el trabajo de Tursi y col. se obtuvo una tasa de remisión notable con el empleo simultáneo de mesalazina y el probiótico *Lactobacillus casei* subespecie *paracasei*.

Una posible explicación de este hallazgo es que esta combinación actúa mediante la inhibición de la cascada inflamatoria y la restauración del desequilibrio en la flora colónica, al impedir el sobrecrecimiento bacteriano en el colon.

Esta revisión tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, el escaso número de estudios

incluidos, que pudo deberse a que, en la actualidad, la mesalazina es un fármaco genérico, por lo cual el patrocinio de ensayos clínicos con este agente sobre la EDSNC resulta improbable, y que se incluyeron 2 trabajos publicados en forma de resumen. Uno de ellos se realizó en Rumania y determinó que el fármaco fue mejor en comparación con el placebo en cuanto a la reducción en el riesgo de aparición de DV en un período de seguimiento de 40 meses, aunque la calidad del estudio fue deficiente y no se pudo contactar a los autores para obtener mayor información. En el otro estudio, efectuado en el Reino Unido, el fármaco fue significativamente superior al placebo en la reducción de la duración del dolor abdominal y la expresión de diversos genes inflamatorios en la mucosa del sigmoidees como NOD2, PAR2, IL-1B, TNF $\alpha$ , TLR4, TLR9 y MYD88. En segundo lugar, el escaso número de participantes incluidos en los trabajos seleccionados, dato que podría sobreestimar el efecto terapéutico del fármaco, y la falta de evaluación de la prevención de la recurrencia de DV, al no considerarla un criterio de valoración en este trabajo, en el cual solo se evaluó su eficacia. El uso de mesalazina parece ser eficaz para la prevención de

la incidencia de DV primaria en la EDSNC, aunque no así de la recurrencia secundaria, ya que la primera se caracteriza por la inflamación de la mucosa, mientras que en la DV aguda la inflamación es transmural y puede provocar fibrosis. Este hallazgo podría ser el elemento fundamental por el cual la mesalazina es eficaz en la EDSNC, pero no en la DV. En el primer episodio de DV, es probable que el grado de fibrosis sea bajo y que haya un mayor componente inflamatorio. En estos casos, la mesalazina puede controlar la inflamación y, por ende, los síntomas y la recurrencia, a diferencia de los pacientes con 2 episodios o más, en quienes la fibrosis puede limitar la absorción del fármaco. Otro punto importante es la potencial diferencia entre las formulaciones de la mesalazina en cuanto a su flujo del colon proximal al distal.

Los autores consideran que, para superar estas limitaciones, se necesitan estudios adicionales con inclusión de participantes con hallazgos endoscópicos o radiológicos similares. Concluyen que el presente análisis permitió confirmar que la mesalazina es más eficaz que el placebo en el alivio sintomático y la prevención de la incidencia de DV en los pacientes con EDSNC.

# Relación entre la colitis ulcerosa y la absorción de la vitamina D

## Correlations of ulcerative colitis and vitamin D absorption



European Review  
for Medical and  
Pharmacological  
Sciences 22(17):  
5635-5639,  
Sep 2018

P Sun, S Zhang  
Nanning, China

*La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal. Entre sus consecuencias se observa la alteración de la absorción de la vitamina D. Esta vitamina podría constituir un indicador de actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.*

### Introducción y objetivos

Entre las enfermedades inflamatorias intestinales se incluye la colitis ulcerosa. Los pacientes con colitis ulcerosa presentan lesiones colónicas, posiblemente de origen inmunológico. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de hematoquecia, dolor abdominal y aumento de la frecuencia defecatoria. Debido a la falta de datos concluyentes sobre la etiología de la enfermedad, el tratamiento se dirige a la disminución de los síntomas y el malestar, así como al mantenimiento de la remisión clínica. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con un esquema terapéutico aceptado y definitivo.

La proteína C-reactiva es sintetizada en condiciones de estrés y constituye un marcador inespecífico de inflamación. Tiene un papel protector ante noxas externas, así como depurador de residuos generados en forma interna. La vitamina D, modula el metabolismo del calcio y del fósforo, interviene en la regulación del sistema inmunitario

y, de acuerdo con los datos disponibles, estaría implicada en la fisiopatología de diferentes tipos de enfermedad inflamatoria intestinal. En este sentido, se informó la participación de la vitamina D en la aparición de colitis ulcerosa, aunque no se cuenta con información específica al respecto.

En el presente estudio, los autores se propusieron evaluar la asociación entre la vitamina D y la colitis ulcerosa, además de brindar herramientas diagnósticas y terapéuticas adicionales.

### Pacientes y métodos

Participaron 54 mujeres y 78 hombres con colitis ulcerosa, con una edad promedio de  $43.6 \pm 10.77$  años. Todos fueron evaluados con el fin de conocer el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25-OHD<sub>3</sub>), así como el nivel de inflamación, inmunidad y actividad de la enfermedad. La detección de la 25-OHD<sub>3</sub> tuvo lugar mediante electroquimioluminiscencia. La obtención de una concentración menor de 20 ng/ml fue considerada un valor bajo. El nivel de factor

de necrosis tumoral (TNF) alfa fue analizado mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en tanto que la detección de los niveles de proteína C-reactiva, inmunoglobulina G (IgG) y complemento C3 fue llevada a cabo mediante turbidimetría. La actividad de la colitis ulcerosa fue analizada mediante el sistema de puntuación de Mayo. Este sistema incluye ítems correspondientes a los hallazgos endoscópicos, la frecuencia de defecación, la presencia de hematoquecia y la apreciación del médico. El puntaje obtenido permite definir la remisión clínica y la actividad leve, moderada y grave. Dichos cuadros se corresponden con un resultado menor o igual a 2, de 3 a 5, de 6 a 10 y de 11 o 12 puntos, respectivamente.

Los pacientes que obtuvieron un nivel bajo de 25-OHD<sub>3</sub> fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir mesalazina sola o combinada con vitamina D. Los grupos estuvieron integrados por 39 y 38 individuos, respectivamente. La mesalazina fue administrada en cápsulas con

cubierta entérica, por vía oral, cuatro veces por día. Cada toma fue de 1 gramo. La vitamina D se administró por vía oral, dos veces por día, en dosis de 400 UI por comprimido. El análisis estadístico y procesamiento de la información obtenida tuvieron lugar mediante el programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) 19.0. Los datos fueron expresados como valor medio  $\pm$  desviación estándar. La significancia estadística de la comparación entre diferentes datos se definió ante la obtención de un valor  $p < 0.05$ .

### Resultados

La evaluación de los niveles de los factores vinculados con la inflamación indicó valores superiores de proteína C-reactiva y TNF-alfa entre los pacientes con niveles bajos de 25-OHD<sub>3</sub> en comparación con aquellos que obtuvieron niveles de 25-OHD<sub>3</sub> más elevados. Luego, los autores analizaron la correlación entre el nivel de 25-OHD<sub>3</sub> y la actividad inmunológica en los pacientes con colitis ulcerosa. No se observaron diferencias significativas ante la valoración del nivel de IgG y complemento C3 entre los sujetos con niveles bajos o no de 25-OHD<sub>3</sub>. El análisis de la correlación entre el nivel de 25-OHD<sub>3</sub> y la actividad de

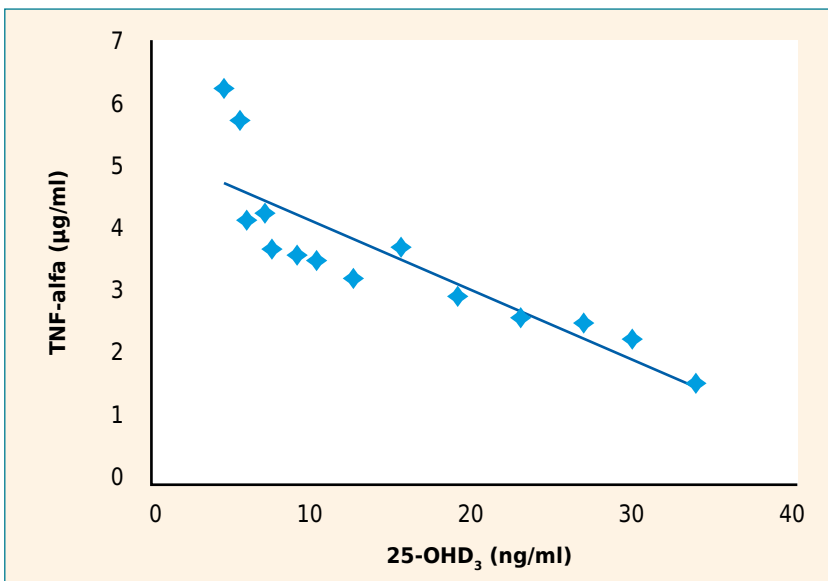


Figura 1. Análisis de correlación entre el nivel de 25-OHD<sub>3</sub> y el nivel del indicador de inflamación TNF-alfa.

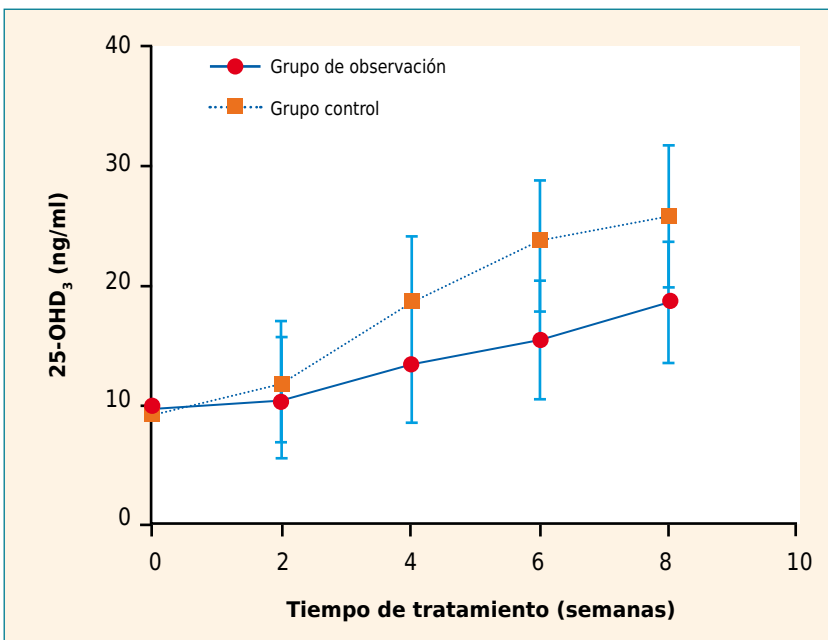


Figura 2. Cambios del nivel de 25-OHD<sub>3</sub> con el transcurrir del tratamiento en los grupos de observación y control.

Tabla 1. Composición de las intervenciones.

Indicador de inflamación	Grupo con nivel bajo de 25-OHD <sub>3</sub> (n = 77)	Grupo sin nivel bajo de 25-OHD <sub>3</sub> (n = 45)
PCR (µg/ml)	10.12 $\pm$ 3.28	3.46 $\pm$ 1.02*
TNF-alfa (µg/ml)	4.15 $\pm$ 1.56	2.12 $\pm$ 0.33**

\*  $p < 0.01$

\*\*  $p < 0.05$

PCR, proteína C-reactiva; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa.

Tabla 2. Correlación entre el nivel de 25-OHD<sub>3</sub> y el nivel de inmunidad en pacientes con colitis ulcerosa.

Factor de inmunidad	Grupo con nivel bajo de 25-OHD <sub>3</sub> (n = 77)	Grupo sin nivel bajo de 25-OHD <sub>3</sub> (n = 45)
IgG (mg/ml)	14.82 $\pm$ 4.32	12.75 $\pm$ 3.79***
Complemento C3 (mg/ml)	1.21 $\pm$ 0.32	1.91 $\pm$ 0.29***

\*\*\*  $p < 0.05$

IgG, inmunoglobulina G.

la enfermedad en los participantes con colitis ulcerosa indicó un aumento de dicho valor en presencia de menor actividad de la enfermedad. Los niveles de 25-OHD<sub>3</sub> difirieron significativamente entre los períodos de remisión o actividad leve, moderada o grave de la enfermedad. A continuación, los autores analizaron la correlación entre el nivel de 25-OHD<sub>3</sub> y los niveles

de los factores inflamatorios. La expresión de proteína C-reactiva y TNF alfa presentó una correlación lineal y negativa con el nivel de 25-OHD<sub>3</sub>. El puntaje correspondiente a la actividad de la enfermedad también se relacionó en forma negativa y lineal con el nivel de 25-OHD<sub>3</sub>. El nivel de 25-OHD<sub>3</sub> aumentó ante la administración de vitamina D, y fue mayor en comparación con lo observado en el grupo control. Además, el tratamiento se asoció con una disminución del nivel de proteína C-reactiva y TNF-alfa y de la actividad de la enfermedad. Dichos niveles fueron inferiores en comparación con lo hallado en el grupo control.

### Discusión

La colitis ulcerosa es una enfermedad que afecta al colon. La vitamina D, al ser un compuesto derivado de esteroides, es absorbido principalmente a nivel intestinal. En consecuencia, la presencia de colitis ulcerosa se asocia con la alteración de la absorción de vitamina D, con la consiguiente deficiencia. La colitis ulcerosa es considerada una enfermedad de origen inmunológico cuya aparición se vincula con mecanismos inflamatorios. Puede indicarse la existencia de una asociación entre la vitamina D y la función

inmunológica relacionada con la aparición de enfermedades como la diabetes, el cáncer y la artritis reumatoidea, entre otras. Además, según lo informado, más de la mitad de los pacientes con colitis ulcerosa presentan déficit de vitamina D. Lo antedicho suscitó la evaluación de la correlación entre el nivel de vitamina D y la inflamación, la función inmunológica y la actividad de la colitis ulcerosa. Asimismo, se analizó la acción terapéutica de la vitamina D al ser combinada con mesalazina en pacientes con colitis ulcerosa.

Los niveles de los factores inflamatorios analizados en el presente estudio fueron más elevados entre los pacientes con colitis ulcerosa que presentaban niveles bajos de 25-OHD<sub>3</sub> en comparación con lo observado entre los sujetos con niveles más altos de la vitamina. Asimismo, se observó una correlación lineal y negativa entre los niveles de proteína C-reactiva y TNF-alfa y el nivel de 25-OHD<sub>3</sub>. Dada la correlación mencionada, la medición del nivel de 25-OHD<sub>3</sub> podría ser utilizada como indicador del nivel de inflamación en personas con colitis ulcerosa. Los niveles de IgG y complemento C3 no difirieron entre los grupos con niveles bajos o no de 25-OHD<sub>3</sub> en presencia de colitis ulcerosa. No

obstante, ambos indicadores se correlacionaron con la función inmunológica.

El aumento de la actividad de la colitis ulcerosa se correlacionó con la disminución del nivel de 25-OHD<sub>3</sub>. Asimismo, la actividad de la enfermedad presentó una correlación lineal y negativa con el nivel de 25-OHD<sub>3</sub>. Puede indicarse que los niveles de 25-OHD<sub>3</sub> se relacionan con la actividad de la colitis ulcerosa y, por lo tanto, podrían emplearse como indicadores clínicos predictivos. El mecanismo implicado en dicha asociación sería el daño de la mucosa intestinal generado por la actividad de la colitis ulcerosa, con la consiguiente reducción de la absorción y del nivel de vitamina D. Los autores sugieren que la vitamina D puede utilizarse para evaluar la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa.

### Conclusión

Existe una correlación lineal entre el nivel de 25-OHD<sub>3</sub> obtenido en pacientes con colitis ulcerosa y el nivel de inflamación y actividad de la enfermedad. La administración de vitamina D se asoció con la reducción del nivel de inflamación y de actividad de la enfermedad, lo cual indica su utilidad potencial en términos diagnósticos y terapéuticos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com