

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....	3

### Artículos distinguidos

<b>A - Radiografía por contraste de bario combinada con enteroscopia de doble balón para fines diagnósticos</b> <i>Oscar Manuel Villa Jiménez, SIIC</i> .....	4
--	---

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

<b>1 - Revisión Sistemática: Talidomida y Análogos de la Talidomida para el Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal</b> <i>Yang C, Singh P, El-Matary W y col.</i> <i>Alimentary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 41(11):1079-1093, Jun 2015.....	10
<b>2 - Seguridad a Largo Plazo de la Terapia con Inhibidores de la Bomba de Protones, Valorada en Trabajos Clínicos Controlados y Aleatorizados: Datos de los Estudios SOPRAN y LOTUS</b> <i>Attwood S, Ell C, Lundell L y col.</i> <i>Alimentary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 41(11):1162-1174, Jun 2015 .....	12
<b>3 - Eosinofilia Esofágica con Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones y Esofagitis Eosinofílica: Más Similitudes que Diferencias</b> <i>Eluri S, Dellon E</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 31(4):309-315, Jul 2015 .....	15
<b>4 - Comparación del Biomarcador Eotaxina-3 en Pacientes con Esofagitis Eosinofílica, Eosinofilia Esofágica con Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico</b> <i>Moawad F, Wells J, Baker T y col.</i> <i>Alimentary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 42(2):231-238, 2015 .....	17
<b>5 - Perfiles de las Interacciones Farmacológicas de los Inhibidores de la Bomba de Protones: Puesta al Día</b> <i>Wedemeyer R, Blume H</i> <i>Drug Safety</i> 37(2):1-12, Feb 2014.....	21

### Novedades seleccionadas

<b>6 - Propiedades Farmacocinéticas y Seguridad del Dexlansoprazol de Liberación Modificada en los Niños</b> <i>Kukulka M, Nudurupati S, Perez M</i> <i>Clinical and Experimental Gastroenterology</i> 7:461-471, 2014 .....	24
<b>7 - Influencia de la Deficiencia de Vitamina D en la Cirrosis Biliar Primaria</b> <i>Guo G, Shi Y, Fan D y col.</i> <i>Alimentary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 42(2):221-230, 2015 .....	26
Contacto directo.....	29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Alergia .....	3, 4
Anatomía Patológica .....	A, 1, 3, 4, 7
Atención Primaria .....	2-6
Bioquímica .....	1-7
Cardiología .....	2, 5
Cirugía .....	A
Dermatología.....	5
Diabetología .....	5
Diagnóstico por Imágenes.....	A
Diagnóstico por Laboratorio .....	2-4, 6, 7
Endocrinología y Metabolismo .....	2, 6, 7
Epidemiología.....	1-5, 7
Farmacología.....	1-7
Genética Humana.....	3, 5
Geriatría.....	A, 2, 5, 7
Hematología .....	2
Infectología .....	2, 5
Inmunología.....	1, 3, 7
Medicina Familiar .....	2-5
Medicina Farmacéutica .....	1-7
Medicina Interna .....	A, 1-7
Neumonología .....	2
Neurología .....	5
Nutrición .....	2, 3
Oncología .....	2
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	2
Pediatría .....	1, 3, 6
Salud Mental.....	5
Salud Pública.....	2
Trasplantes.....	7





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)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco +, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

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

  
Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://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, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Beatriz Ríos, Graciela Salis, Hugo Tanno, Rubén Terg, Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

### Fuentes científicas

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Radiografía por contraste de bario combinada con enteroscopia de doble balón para fines diagnósticos

### *Barium contrast radiography combined with double-balloon enteroscopy for diagnostic purposes*

Oscar Manuel Villa Jiménez,

Doctor en Medicina, Especialista en Gastroenterología, Responsable de la Sección de Intestino Delgado y Enfermedades Malabsortivas, Instituto de Gastroenterología de Cuba, La Habana, Cuba

Héctor Rubén Hernández Garcés, Médico, Instituto de Gastroenterología de Cuba, La Habana, Cuba

Sacha Lazo del Vallín, Médica, Instituto de Gastroenterología de Cuba, La Habana, Cuba

Licet González Fabián, Médica, Instituto de Gastroenterología de Cuba, La Habana, Cuba

Olga Marina Hano García, Médica, Instituto de Gastroenterología de Cuba, La Habana, Cuba

Caridad Ruenes Domech, Médica, Instituto de Gastroenterología de Cuba, La Habana, Cuba

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/136871

Recepción: 21/5/2014 - Aprobación: 22/5/2014  
Primera edición, www.siicsalud.com: 26/6/2014

Enviar correspondencia a: Oscar Manuel  
Villa Jiménez, Instituto de Gastroenterología de  
Cuba, La Habana, Cuba  
villa@infomed.sld.cu



Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

### Abstract

**Introduction:** Capsule endoscopy, computerized tomography enteroclysis, follow-through study and double-balloon enteroscopy are actually the most used studies for the complete exploration of the small intestine. **Aim:** To describe the use of follow-through test and double-balloon enteroscopy combined as diagnostic methods in small intestine affections. **Material and methods:** A descriptive retrospective study was carried out with 83 small bowel follow-through tests and 97 double-balloon enteroscopies in 83 clinical registries of patients during a period of 42 months, an age range of 19-82 years (mean  $45.9 \pm 17.1$ ), and a slight female predominance. **Results:** Anemia and chronic diarrhea were the main indications for both studies. The main pathologic radiological signs were: alteration of the mucosal pattern, bowel rigidity, accelerated transit and flocculation-segmentation of the barium column. Lymphoid hyperplasia and nonspecific jejunitis were the most frequent of the enteroscopic pathological results. Histology showed a diagnostic coincidence of 82.6% between the pathologies suspected by radiological signs and endoscopic results. **Conclusions:** The follow-through test and double-balloon enteroscopy are useful combined for the management of intestinal affections.

**Key words:** small bowel, follow-through, enteroscopy, inflammatory bowel disease

### Resumen

**Introducción:** La cápsula endoscópica, la enteroclis por tomografía computarizada, la radiografía con contraste de bario y la enteroscopia de doble balón constituyen actualmente los estudios más empleados para la exploración completa del intestino delgado. **Objetivo:** Describir la utilización de la radiografía con contraste de bario y la enteroscopia de doble balón en conjunto como métodos de diagnóstico en las afecciones del intestino delgado. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con 83 radiografías con contraste de bario y 97 enteroscopias de doble balón en 83 registros clínicos de pacientes durante un período de 42 meses, con un rango de edad entre 19 y 82 años (media  $45.9 \pm 17.1$ ), y discreto predominio del sexo femenino. **Resultados:** La anemia y la diarrea crónica fueron las principales indicaciones para ambos estudios. Los principales signos radiológicos patológicos fueron: alteración del patrón mucoso, rigidez de asas, tránsito acelerado y floculación-fragmentación de la columna de bario. La hiperplasia linfoide y la yeyunitis inespecífica resultaron más frecuentes entre los resultados enteroscópicos patológicos. La histología demostró una coincidencia diagnóstica del 82.6% entre las enfermedades sospechadas por los signos radiológicos y los resultados endoscópicos, la celiaquía, las neoplasias y los pólipos del intestino delgado. **Conclusiones:** La radiografía con contraste de bario y la enteroscopia de doble balón resultan útiles en conjunto para el tratamiento de las afecciones intestinales.

**Palabras clave:** intestino delgado, radiografía con contraste de bario, enteroscopia, tumor de intestino delgado

### Introducción

Para el diagnóstico de la gran mayoría de las enfermedades del intestino delgado existen pruebas diagnósticas funcionales, radiológicas y endoscópicas, que según la enfermedad o sospecha clínica que se presente, se emplean solas o combinadas, como por ejemplo las pruebas funcionales y la radiografía con contraste de bario (RxCBa), para el estudio del síndrome de malabsorción; RxCBa y

enteroscopia por pulsión, para el estudio de trastornos del duodeno y primeras porciones yeyunales, y RxCBa más ileocolonoscopy para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal distal, especialmente la enfermedad de Crohn de localización ileal.<sup>1,2</sup>

Hasta la fecha, los estudios empleados para la exploración del intestino delgado han sido: endoscopia digestiva superior, ileocolonoscopy, enteroscopia de pulsión,

enteroscopia intraoperatoria, RxCBa, escaneo abdominal, enteroclisís por tomografía computarizada (enteroTC) o por resonancia magnética (enteroRM), angiografía selectiva, cápsula endoscópica (CE) y la enteroscopia de doble balón (EDB).<sup>1-9</sup>

Actualmente no todos los centros pueden disponer de los métodos más modernos, principalmente de la CE y la enteroRM, las cuales superan a la RxCBa y a la enteroTC en que no exponen al paciente a radiaciones.

Sin embargo, es poco probable que a un sujeto se le indique en más de una ocasión uno de estos estudios para definir un diagnóstico o conducta posterior, como por ejemplo la decisión de la vía de acceso por enteroscopia. Es por ello que en estos centros la más empleada en la práctica clínica durante muchos años ha seguido siendo la RxCBa, el cual se realiza de dos formas:<sup>2,3</sup> la estándar, de 2 a 4 horas de duración, con una papilla baritada más fluida, que aporta información morfológica y funcional, y la de doble contraste, en la que el bario es más espeso y se introduce a través de una sonda nasoduodenal seguido de insuflación de aire, que aporta información morfológica más precisa, pero no funcional.

Ros y colaboradores,<sup>10</sup> en un trabajo sobre el estudio radiológico del intestino delgado, consideraron como criterios de normalidad los siguientes: columna de bario continua; asas contiguas, sin separación entre ellas; asas móviles y deformables con la compresión; diámetro de la luz no superior a 3 cm; pliegues lisos que cruzan la luz con intervalos cortos y regulares, que son más espaciados y planos en el íleon, y peristaltismo variable.

No obstante, durante mucho tiempo, en el estudio del intestino delgado quedó una porción a la cual solía llamársele zona inalcanzable a los medios de diagnóstico precisos, comprendida entre las porciones distales del yeyuno y casi todo el íleon, excepto su segmento terminal. Empleando la RxCBa, la enteroTC, la enteroRM o la CE se pueden mostrar alteraciones de esta zona inalcanzable, pero están limitadas al diagnóstico radiológico y endoscópico, sin que se pueda obtener un diagnóstico histológico. En el resto del intestino al que se puede acceder, ya sea por enteroscopia por pulsión (superior) o ileocolonoscopia (inferior), sí se pueden realizar biopsias y acciones terapéuticas, pero tampoco sus resultados positivos o negativos excluyen otras alteraciones del segmento no explorado.<sup>2,4,11-14</sup>

Como paradigma de la frustrante situación de no poder acceder a todo el intestino delgado se destaca la hemorragia digestiva de origen desconocido. Hasta un 5% de los pacientes con hemorragia digestiva eran, y en muchos casos aún son, explorados, ingresados e intervenidos reiteradamente sin resultados y afrontando la morbilidad inherente no sólo a su enfermedad sino también a estas exploraciones infructuosas.<sup>12,15-18</sup>

La única opción disponible antes de 1998 para estudiar el intestino delgado en todas sus porciones consistía en la enteroscopia transoperatoria, lo que imposibilitaba su aplicación en la clínica diaria. Es precisamente en ese año en que Yamamoto, en Japón, diseña y pone en práctica el primer enteroscopia de doble balón. Con este nuevo perfeccionamiento de la tecnología endoscópica se abre un gran camino al estudio íntegro del intestino delgado, al que ahora puede accederse en toda su extensión, y la aplicación de todos los procedimientos conocidos en cualquier estudio endoscópico.<sup>11</sup>

Las principales indicaciones de la EDB para el estudio del intestino delgado son:<sup>13,14,18-21</sup> sangrado digestivo de origen desconocido; estudio evolutivo o sospecha clínica de enfermedad inflamatoria intestinal, angiodisplasias, an-

giomas, etcétera; enfermedad diarreica crónica, con síntomas o sin ellos, y signos de malabsorción intestinal; síntomas y signos de pseudoobstrucción intestinal; estudio en pacientes con antecedentes de enfermedades familiares (p. ej.: poliposis intestinales); dolor abdominal recurrente de posible etiología intestinal; estenosis u obstrucción del intestino delgado; cuerpos extraños en el intestino delgado; invaginación intestinal.

En el Instituto de Gastroenterología de Cuba se dispone principalmente de la RxCBa y la EDB para el estudio de las enfermedades del intestino delgado. Primeramente se indican los estudios radiológicos y en función de la sospecha clínica y radiológica, se decide la vía, anterógrada o retrógrada, para la realización de la enteroscopia. Por ello, se propuso realizar un análisis del comportamiento de ambos procedimientos en conjunto para el diagnóstico de estas afecciones.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en el que se emplearon los registros clínicos de pacientes que fueron secuencialmente estudiados en el Instituto de Gastroenterología de Cuba mediante una RxCBa y una EDB por sospecha de afección del intestino delgado, en el período comprendido entre julio de 2007 y diciembre de 2010.

Para los estudios de RxCBa fue utilizado un fluoroscopio Toshiba Mobile C-ARM SXT-1000A. Para la realización de la EDB anterógrada la preparación de los pacientes consistió sólo en un ayuno de no menos de 12 horas. Para la retrógrada se realizó la limpieza del colon con una solución compuesta por polietilenglicol y electrolitos el día anterior al procedimiento.

Se obtuvo una base de datos en formato Microsoft Excel 2010 exportada desde el Sistema ProGastro,<sup>22</sup> a la cual se le agregaron los informes radiológicos de cada uno de los pacientes. Se procesó toda la información obtenida y se analizaron las variables; los resultados de las variables cuantitativas fueron expresadas como la media y su desviación estándar y los de las cualitativas como número y porcentaje. Los resultados se presentaron en tablas.

Todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado, en el momento de la realización del primer procedimiento, en el cual aceptaban la publicación de los resultados.

## Resultados

Fueron analizados todos los registros clínicos de pacientes con EDB realizadas en el Instituto de Gastroenterología de Cuba en el período que abarca desde julio de 2007 hasta diciembre de 2010. De las 106 EDB registradas, fueron excluidas nueve, por no presentar los pacientes estudio previo de RxCBa, de manera tal que quedaron 97, correspondientes a 83 pacientes (femeninos: n = 42; 50.6%), 10 de ellos con más de una EDB (12.0%). Cinco pacientes tenían 19 años y la paciente de mayor edad tenía 82 años, lo que hace una media de  $45.9 \pm 17.1$  años. La RxCBa estándar fue empleada en 80 pacientes (96.4%) y la de doble contraste baritado en tres (3.6%). Durante una EDB fue empleado adicionalmente el doble contraste con solución yodada hidrosoluble por la cual se pudo demostrar una fístula interasa. En el 100% de las RxCBa se logró evaluar todo el intestino delgado.

Las principales indicaciones para ambos estudios fueron la diarrea crónica (n = 32; 33.3%), la anemia crónica (n = 30; 31.0%) y la hemorragia digestiva oculta (n = 29; 30.0%) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Indicaciones para la realización de EDB según la vía de acceso.

Indicaciones	Anterógrada		Retrógrada		Total	
	#	%	#	%	#	%
Diarrea crónica	15	18.1%	17	20.5%	32	38.6%
Anemia crónica	15	18.1%	14	16.9%	29	35.0%
Hemorragia digestiva oculta	6	7.2%	23	27.7%	29	35.0%
Síndrome de malabsorción	26	31.3%	0	0.0%	26	31.3%
Dolor abdominal	8	9.6%	12	14.5%	20	24.1%
Pérdida de peso progresiva	14	16.9%	3	3.6%	17	20.5%
Síndrome emético refractario	5	6.0%	0	0.0%	5	6.0%
Engrosamiento de asas por US	2	2.4%	3	3.6%	5	6.0%
Localización de tumor primario	3	3.6%	2	2.4%	5	6.0%
Poliposis Intestinal	3	3.6%	0	0.0%	3	3.6%
Desnutrición	2	2.4%	0	0.0%	2	2.4%
Dispepsia	1	1.2%	0	0.0%	1	1.2%
Seguimiento de tumor de ID	0	0.0%	1	1.2%	1	1.2%

n = 83; US, ultrasonido; ID, intestino delgado.

De las RxCBa realizadas (n = 83), en 30 (36.1%) no se informaron alteraciones y se registraron como normales. Los signos radiológicos sugerentes de afecciones intestinales más llamativos fueron: alteración del patrón mucoso (n = 39; 47.0%), rigidez de asas (n = 14; 16.9%) tránsito acelerado y floculación-fragmentación de la columna de bario (ambos: n = 13; 15.7%).

Fueron realizadas 97 EDB, de ellas 57 (58.8%) fueron anterógradas, y 40 (41.2%), retrógradas. La vía de acceso inicial fue determinada por los síntomas clínicos y estudios previos realizados, principalmente por los hallazgos en la RxCBa, por lo que en algunos pacientes se decidió emplear ambas vías. Por lo tanto, las vías anterógrada y retrógrada fueron utilizadas, en orden respectivo, de la siguiente forma: para el estudio de la diarrea crónica, 15 (18.1%) y 17 (20.5%); para evaluar la anemia crónica, 15 (18.1%) y 14 (16.9%), y para investigar la hemorragia digestiva oculta, 6 (7.2%) y 23 (27.7%). Cinco enteroscopias fueron totales (5.2%), una de ellas por vía anterógrada con exploración hasta el ángulo esplénico; otra, en un paciente masculino iniciada por vía anterógrada y luego completada por vía retrógrada en el mismo día, y las tres restantes, en diferentes momentos, predominando la vía anterógrada como la inicial (Tabla 1).

De las EDB concluidas como normales (n = 29; 29.9%), 16 pertenecieron a pacientes con RxCBa normales, de los cuales 15 presentaron además histología normal, para una coincidencia del 93.8%. En los casos con EDB normal en los que sólo fue informada alteración de la velocidad del tránsito, la coincidencia fue del 100% demostrada por una histología con alteraciones mínimas inespecíficas no relacionadas con los datos clínicos. En los casos con informes endoscópicos patológicos, el más frecuente fue la hiperplasia linfoide del ileon terminal (n = 24; 24.7%), coincidiendo radiológica e histológicamente en el 100%, con signos de alteración del patrón mucoso (n = 20) y la sospecha de pseudopólipos (n = 4). En segundo lugar se comunicó la yeyunitis inespecífica (n = 19; 19.6%). Las otras afecciones confirmadas por histología positiva con 100% de coincidencia entre los signos radiológicos y el resultado de la EDB fueron: enfermedad de Crohn (n = 8), neoplasias del intestino delgado (n = 7), celiaquía (n = 4) y pólipos del intestino delgado (n = 3). El único caso informado endoscópicamente como una pareasia del intestino delgado presentó una histología normal y posteriormente fue demostrada la etiología metabólica, lo cual justifica los signos radiológicamente observados, descritos en los trastornos funcionales (Tabla 2).

**Tabla 2.** Signos radiológicos informados según los resultados de la EDB.

Diagnóstico por EDB	Signos radiológicos informados según resultado de la EDB	Coincidencia histológica relacionada		
		#	%	
EDB normal (n = 29)	Sin alteraciones radiológicas (n = 16)	15	93.8%	
	Tránsito acelerado (n = 7)	7	100.0%	
	Tránsito retardado (n = 2)	2	100.0%	
	Engrosamiento de asas (n = 2)	0	0.0%	
	Fragmentación y floculación (n = 3)	1	33.3%	
	Hiperplasia Linf IT (n = 27)	20	100.0%	
	Alteración del patrón mucoso (n = 20)	20	100.0%	
	Seudopólipos (n = 4)	4	100.0%	
	Rigidez (n = 3)	2	66.7%	
	Yeyunitis inespecífica (n = 19)	0	0.0%	
	Sin alteraciones radiológicas (n = 7)	0	0.0%	
	Engrosamiento de asas (n = 3)	3	100.0%	
	Alteración del patrón mucoso (n = 9)	8	88.9%	
	Tránsito acelerado (n = 3)	3	100.0%	
	Fragmentación y floculación (n = 5)	3	60.0%	
	Enfermedad de Crohn (n = 8)	8	100.0%	
	Estenosis de asas (n = 8)	8	100.0%	
	Dilatación de asas (n = 8)	8	100.0%	
	Rigidez (n = 7)	7	100.0%	
	Seudopólipos (n = 1)	1	100.0%	
	Fístula interasa (n = 1)	1	100.0%	
	Separación de asas (n = 6)	6	100.0%	
Lesión elevada de ID (n = 8)	Sin alteraciones radiológicas (n = 8)	0	0.0%	
Neoplasia ID (n = 7)	Estenosis y dilatación de asas (n = 2)	2	100.0%	
	Imagen defecto de llenado (n = 5)	5	100.0%	
	Rigidez (n = 1)	1	100.0%	
	Separación de asas (n = 1)	1	100.0%	
	Imagen suspendida (n = 3)	3	100.0%	
	Ileitis (n = 5)	Rigidez (n = 3)	1	33.3%
	Alteración del patrón mucoso (n = 4)	2	50.0%	
	Celiaquía (n = 4)	Alteración del patrón mucoso (n = 4)	4	100.0%
	Tránsito acelerado (n = 3)	3	100.0%	
	Fragmentación y floculación (n = 4)	4	100.0%	
	Pólipos del ID (n = 3)	Imagen defecto de llenado (n = 3)	3	100.0%
	Pareasia del ID (n = 1)	Tránsito retardado (n = 1)	1	100.0%
	Fragmentación y floculación (n = 1)	1	100.0%	

Nota: Se excluyen los casos con ectasias vasculares (n = 4), compresión extrínseca (n = 3), divertículos del ID (n = 3) y el tabique congénito duodenal (n = 1) puesto que son diagnósticos evidentes que no requieren histología.

## Discusión

Con el advenimiento de los medios de diagnóstico imagenológicos, el intestino delgado es precisamente una de las estructuras del cuerpo humano que más se ha estudiado. No obstante, esta porción del tracto digestivo seguía siendo el segmento más difícil de evaluar, debido a su longitud y a sus innumerables pliegues.<sup>10</sup>

La introducción de la EDB por Yamamoto y colaboradores<sup>23</sup> ha producido un cambio radical en el abordaje diagnóstico y terapéutico de las enfermedades del intestino delgado a cualquier edad. Su desarrollo en conjunto con otros métodos de diagnóstico ha permitido incluso su rápida incorporación a nivel mundial en los principales protocolos de actuación para la evaluación de los trastornos digestivos.<sup>13,21,24</sup>

Existen desde entonces innumerables estudios publicados sobre su utilización; sin embargo, pocos protocolizan en conjunto la RxCBa con la EDB, debido a la existencia de métodos más modernos, no disponibles en todos los servicios médicos, como por ejemplo la CE (primera indicación en los protocolos actuales para el estudio ima-

genológico del intestino delgado), la enteroTC y la enteroRM.<sup>7,18,21,25</sup>

La explotación de la utilidad de ambos procedimientos ha sido empleada desde 2007 en el Instituto de Gastroenterología de Cuba en pacientes de diferentes edades, de manera similar a la experiencia internacional. Así, en un estudio realizado por Landaeta y colaboradores,<sup>26</sup> la edad promedio fue de 53.1 años, con un intervalo de 23 a 83 años. En el estudio inicial presentado por Yamamoto y colaboradores,<sup>23</sup> la edad media fue de 60 años, con un intervalo de 8 a 88 años. Utilizando diferentes técnicas de radiografía intestinal junto con la EDB, Toms y colaboradores<sup>27</sup> investigaron 244 pacientes con edades entre 15 y 80 años (media de 48.3). Sus resultados demostraron la utilidad de estos estudios para la evaluación de las patologías más frecuentes del intestino delgado que se presentan en las diferentes edades.<sup>7,24,25,28-30</sup>

Los trastornos que cursan con diarrea y anemia crónicas, así como la hemorragia digestiva de origen desconocido han sido sospechadas en el intestino delgado y diagnosticadas por técnicas radiológicas, empleado fundamentalmente la RxCBa para el estudio en estos casos.<sup>21,31</sup> En la muestra analizada, las indicaciones más citadas coinciden con un estudio de La Seta y colaboradores,<sup>32</sup> en el que se asumieron como indicaciones de RxCBa la diarrea y la anemia crónicas, pérdida de peso, síndrome de malabsorción y dolor abdominal. Sin embargo, He y colaboradores<sup>21</sup> comunicaron el empleo de bario en sólo 10 pacientes durante nueve años de experiencia en el diagnóstico de tumores mesenquimales del intestino delgado a través de EDB, lo que demuestra la incorporación de nuevas tecnologías no siempre disponibles.

A pesar de estas indicaciones, los resultados de los RxCBa siguen siendo comunicados frecuentemente como normales en series de casos publicados, en coincidencia con el estudio actual, por lo que la gran mayoría de los resultados positivos corresponden con las alteraciones funcionales y orgánicas evidentes, como el síndrome de malabsorción, los tumores del intestino delgado (Figura 1) y la enfermedad de Crohn.<sup>2-4,13,25</sup> En esta última entidad se reconoce en varios estudios que las técnicas simples baritadas siguen teniendo una alta sensibilidad (85% a 95%) y especificidad (89% a 94%).<sup>2,10,33-36</sup> Toms y colaboradores<sup>27</sup> comunicaron en su informe comparativo entre la enteroclisia y la RxCBa convencional un mayor número de resultados anormales en este último grupo, los cuales fueron posteriormente confirmados.

Los signos radiológicos sugerentes de patologías intestinales más citados en la literatura consultada corresponden con los resultados descritos, principalmente los patrones típicos de la enfermedad de Crohn.<sup>2,33,37-39</sup> Solem y colaboradores,<sup>35</sup> quienes estudiaron 38 pacientes por RxCBa, encontraron que la sensibilidad de diferentes técnicas modernas, como la CE y la enteroclisia por TAC, no son significativamente superiores a la RxCBa en el diagnóstico de actividad en la enfermedad de Crohn. Por ello, hasta hace unos años, la mayoría de los estudios comparativos existentes en la literatura revisada incluyeron siempre la RxCBa como estudio inicial de las enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>37,40</sup> Varios autores reconocieron en su momento que los estudios endoscópicos deben ser complementarios y no alternativos de los baritados, principalmente en la enfermedad de Crohn.<sup>2,27,37,40</sup>

El empleo de técnicas contrastadas como método auxiliar durante las EDB resulta un recurso muy práctico e interesante, puesto que aumenta la sensibilidad del estu-

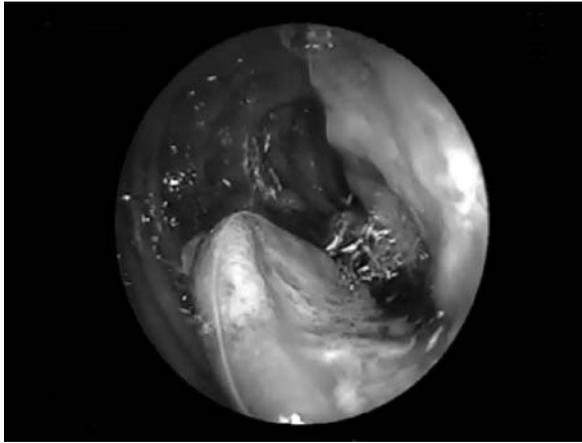


**Figura 1.** Imagen de linfoma intestinal en ileon proximal, donde se observa separación, rigidez y dilatación de proximal de asa. Fuente: Instituto de Gastroenterología de Cuba.

dio y aporta nuevos datos específicos, como la extensión de la estenosis, localización, trayecto y extensión de fistulas cercanas al área explorada endoscópicamente, como fue demostrado en un caso. Algo similar emplearon Yamamoto y colaboradores<sup>23</sup> para evaluar lesiones tumorales durante la EDB.

La decisión de la vía a emplear durante la EDB desempeña un papel primordial, puesto que una exploración no total normal no descarta afección del intestino delgado. De ahí que la decisión de la vía anterógrada, retrógrada o ambas para la realización de EDB fue determinada por las principales indicaciones citadas en el estudio, las cuales fueron analizadas en función de las localizaciones más frecuentes de las probables afecciones responsables en cada caso. Choi y colaboradores<sup>25</sup> citaron como principales indicaciones la hemorragia digestiva y el dolor abdominal, e informaron hallazgos anormales en estudios radiológicos o por CE, pero no explican la decisión de una vía u otra. En Brasil, Safatle-Ribeiro y colaboradores<sup>41</sup> comunicaron principalmente la hemorragia digestiva oculta seguida en menor número de la diarrea crónica y los síndromes poliposos. Ellos emplearon la RxCBa en cinco pacientes, lo cual constituyó indicación posterior para la EDB por engrosamiento de los pliegues yeyunales en tres de ellos.

La decisión de utilizar ambas vías en un paciente depende del objetivo y el alcance de la primera vía a ser empleada. Por ello, en los casos iniciados por vía anterógrada se avanzó lo más posible hasta intentar lograr una EDB total, lo que eliminaría la necesidad del abordaje anal. Landaeta y su grupo<sup>26</sup> lograron alcanzar el ciego por vía anterógrada en cuatro pacientes, de los cuales dos presentaban resección intestinal, además del 100% de EDB totales al emplear ambas vías. Zhong y colegas,<sup>28</sup> en un estudio con 378 pacientes, informaron la realización de ambos



**Figura 2.** Histiocitoma fibroso pleomórfico maligno de yeyuno. Fuente: Instituto de Gastroenterología de Cuba.

procedimientos en el 24.6% de los pacientes, y de ellos el 55.9% fueron totales. Yamamoto y colaboradores<sup>23</sup> informaron un 86% de EDB totales empleando ambas vías. La literatura plantea la posibilidad de examinar la totalidad del intestino delgado en un paciente entre un 45% y un 84%, requiriendo ambas vías, puesto que raramente se logra sólo por la anterógrada.<sup>23,28,42,43</sup>

El total de EDB informadas como normales no difiere de otros estudios publicados con varios porcentajes: Zhi y col.,<sup>30</sup> 18.7%; Gross y col.,<sup>29</sup> 20%; Choi y col.,<sup>25</sup> 24.9%; Ang y col.,<sup>24</sup> 26.7%, Blancas y col.,<sup>44</sup> 35.3% y Landaeta y col.,<sup>26</sup> 43.4%, por sólo citar algunos de diferentes servicios del mundo.

La hiperplasia linfoide, comunicada en segundo lugar, tiene patrones radiológicos y endoscópicos muy sugestivos, aunque fácilmente confundible con otras entidades, principalmente la enfermedad de Crohn de poca actividad y el linfoma intestinal.<sup>30,45</sup>

Las yeyunitis y la ileítis inespecíficas informadas correspondieron a procesos crónicos del tracto digestivo. Zhi y col.<sup>30</sup> señalan en un 15.1% de los estudios igualmente procesos inflamatorios crónicos inespecíficos, mientras

que Blancas y col.<sup>44</sup> refieren resultados poco alentadores, por lo inespecífico de los resultados histológicos, en los pacientes con diarrea crónica. En el estudio de Safatle-Ribeiro y col.,<sup>41</sup> la RxCBa realizada en cinco pacientes con alteraciones yeyunales, resultó histológicamente en yeyunitis inespecíficas en cuatro de ellos; en el quinto paciente se diagnosticó tuberculosis yeyunal. En un estudio realizado por Fry y col.,<sup>46</sup> sobre 12 pacientes con malabsorción intestinal, el diagnóstico definitivo por EDB y biopsia no fue específico en el 42%.

La importancia del estudio radiológico intestinal, ya sea por RxCBa, enteroTC o enteroRM, todos seguidos por la EDB, está bien establecida ante la sospecha de tumores del intestino delgado. De los casos informados con tumores de intestino delgado (n = 7), se destaca un paciente masculino que acudió por sangrado digestivo, con una RxCBa que mostró la presencia de dos tumores en el yeyuno proximal. La EDB demostró que eran cuatro los tumores, correspondientes a histiocitomas fibrosos pleomórficos malignos (Figura 2).<sup>47</sup> De igual forma, Kobayashi y colaboradores<sup>48</sup> comunicaron el diagnóstico de un histiocitoma a nivel de íleon por RxCBa.<sup>27</sup>

Concluir un estudio enteroscópico como normal resulta complicado y muy delicado, puesto que pueden existir áreas en el tracto digestivo con lesiones no visibles durante el procedimiento, cuyo ejemplo más fehaciente son las fases no sangrantes de las angiomas, causa muy frecuente. Ahí radica la insistencia de la necesidad de lograr el mayor número de EDB totales posibles, puesto que un gran trayecto intestinal puede ser ignorado a la hora de concluir un estudio.<sup>18,23,28,29,42,49</sup>

Resulta interesante el hecho de que del total de biopsias tomadas en el intestino delgado, en la gran mayoría se demostró por patología la coincidencia entre las sospechas radiológicas y endoscópicas. Ante esta evidencia siempre debe considerarse la toma de biopsia para un diagnóstico certero.<sup>50</sup> Desafortunadamente, por los adelantos tecnológicos, no se recogen en la literatura internacional informes en los que se demuestre la coincidencia entre la RxCBa, la EDB y la histología en un mismo estudio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siicsalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Lista de abreviaturas y siglas

RxCBa, radiografía con contraste de bario; enteroTC, enteroclis por tomografía computarizada; enteroRM, enteroclis por resonancia magnética; CE, cápsula endoscópica; EDB, enteroscopia de doble balón.

#### Cómo citar este artículo

Villa Jiménez OM, Hernández Garcés HR, Lazo del Vallín S, González Fabián L, Hano García OM, Ruenes Domenech C. Radiografía por contraste de bario combinada con enteroscopia de doble balón para fines diagnósticos. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(1):4-9, Sep 2015.

#### How to cite this article

Villa Jiménez OM, Hernández Garcés HR, Lazo del Vallín S, González Fabián L, Hano García OM, Ruenes Domenech C. Barium contrast radiography combined with double balloon enteroscopy for diagnostic purposes. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(1):4-9, Sep 2015.

#### Autoevaluación del artículo

El estudio por imágenes del intestino delgado incluye tecnologías modernas que pueden ser complementarias durante otros procedimientos.

**Mencione cuál procedimiento puede ser utilizado adicionalmente durante la realización de la enteroscopia de doble balón.**

A, La enteroclis por tomografía computarizada; B, La instilación de solución yodada hidrosoluble y aire (doble contraste); C, La cápsula endoscópica; D, La angiografía selectiva; E, El escaneo abdominal.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136871](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136871)

**Bibliografía**

- Vazquez-Iglesias JL. Capsule endoscopy: a great advance in the history of endoscopy. *Revista de Gastroenterología de México* 69(Suppl 3):70-2, 2004.
- Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 13(24):3279-87, 2007.
- O'Brien SA. Enteroclis por tomografía computada. *Revista Chilena de Radiología* 12:70-5, 2006.
- Bruining DH, Loftus EV. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports* 8(6):478-85, 2006.
- Maataoui A, Vogl TJ, Jacobi V, Khan MF. Enteroclysis: Current clinical value. *World Journal of Radiology* 5(7):253-8, 2013.
- Tarcoveanu E, Georgescu S, Vasilescu A, Danila N, Lupascu C, Dimofte G, et al. Small bowel tumours from barium meal to capsule endoscopy and from open to laparoscopic approach. *Chirurgia (Bucur)* 106(4):451-64, 2011.
- Paski SC, Semrad CE. Small bowel tumors. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 19(3):461-79, 2009.
- Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool, compared to barium follow-through and enteroCT in patients with suspected Crohn's disease. *Gastroenterology* 122:1650, 2002.
- Mendoza JL, González-Lama Y, Taxonera C, Suárez-Ferrer C, Matute F, Vera MI, et al. Uso de la enterografía por resonancia magnética en el manejo de la enfermedad de Crohn de intestino delgado: primer año de experiencia. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 104(11):578-83, 2012.
- Ros Mendoza LH, Abril E, Galbe R. Estudio radiológico del intestino delgado. *Radiología* 48(1):1-7, 2006.
- Pérez-Cuadrado E, Mas P, Hallal H, Shanabo J, Munoz E, Ortega I, et al. Double-balloon enteroscopy: a descriptive study of 50 explorations. *Revista española de Enfermedades Digestivas: órgano oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* 98(2):73-81, 2006.
- Li XB, Ge ZZ, Dai J, Gao YJ, Liu WZ, Hu YB, et al. The role of capsule endoscopy combined with double-balloon enteroscopy in diagnosis of small bowel diseases. *Chinese Medical Journal* 120(1):30-5, 2007.
- Chen WG, Shan GD, Zhang H, Li L, Yue M, Xiang Z, et al. Double-balloon enteroscopy in small bowel tumors: a Chinese single-center study. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 19(23):3665-71, 2013.
- Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, Gouveia H, Leitao MC. Double-balloon enteroscopy and small bowel tumors: a South-European single-center experience. *Digestive Diseases and Sciences* 54(7):1520-4, 2009.
- Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 118(1):201-21, 2000.
- Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 341(1):38-46, 1999.
- Lahoti S, Fukami N. The small bowel as a source of gastrointestinal blood loss. *Current Gastroenterology Reports* 1(5):424-30, 1999.
- Zhou N, Chen WX, Chen SH, Xu CF, Li YM. Inflammatory bowel disease unclassified. *Journal of Zhejiang University Science B* 12(4):280-6, 2011.
- Attar A, Maissiat E, Sebbagh V, Cellier C, Wind P, Benamouzig R. First case of paralytic intestinal ileus after double balloon enteroscopy. *Gut* 54(12):1823-4, 2005.
- Chan AO, Lai KC. A patient with long-standing iron-deficient anemia. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 3(2):112-6; quiz 7, 2006.
- He Q, Bai Y, Zhi FC, Gong W, Gu HX, Xu ZM, et al. Double-balloon enteroscopy for mesenchymal tumors of small bowel: nine years' experience. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 19(11):1820-6, 2013.
- Villa O. Sistema automatizado para registro y procesamiento de la información en gastroenterología. *El Hospital* 65(5):24-7, 2009.
- Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, et al. Clinical outcomes of double-balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2(11):1010-6, 2004.
- Ang D, Luman W, Ooi CJ. Early experience with double balloon enteroscopy: a leap forward for the gastroenterologist. *Singapore Medical Journal* 48(1):50-60, 2007.
- Choi H, Choi KY, Eun CS, Jang HJ, Park DI, Chang DK, et al. Korean experience with double balloon enteroscopy: Korean Association for the Study of Intestinal Diseases multi-center study. *Gastrointestinal Endoscopy* 66(3 Suppl):S22-5, 2007.
- Landaeta J, Rodríguez M, Rojas B, Hernández M, Fuentes Y, Rivas P. Enteroscopia de doble balón: Experiencia inicial en Venezuela. *Gen* 60(2):121-3, 2006.
- Toms AP, Barltrop A, Freeman AH. A prospective randomised study comparing enteroclysis with small bowel follow-through examinations in 244 patients. *European Radiology* 11(7):1155-60, 2001.
- Zhong J, Ma T, Zhang C, Sun B, Chen S, Cao Y, et al. A retrospective study of the application on double-balloon enteroscopy in 378 patients with suspected small-bowel diseases. *Endoscopy* 39(3):208-15, 2007.
- Gross SA, Stark ME. Initial experience with double-balloon enteroscopy at a U.S. center. *Gastrointestinal Endoscopy* 67(6):890-7, 2008.
- Zhi FC, Yue H, Jiang B, Xu ZM, Bai Y, Xiao B, et al. Diagnostic value of double balloon enteroscopy for small-intestinal disease: experience from China. *Gastrointestinal Endoscopy* 66(3 Suppl):S19-21, 2007.
- Buchman AL, Miller FH, Wallin A, Chowdhry AA, Ahn C. Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. *The American Journal of Gastroenterology*. 99(11):2171-7, 2004.
- La Seta F, Buccellato A, Albanese M, Barbiera F, Cottone M, Oliva L, et al. Radiology and adult celiac disease. Current indications of small bowel barium examinations. *La Radiologia Médica* 108(5-6):515-21, 2004.
- Bernstein CN, Greenberg H, Boulton I, Chubey S, Leblanc C, Ryner L. A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology* 100(11):2493-502, 2005.
- Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De Petris G, et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 238(1):128-34, 2006.
- Solem CA, Loftus EV, Jr., Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 68(2):255-66, 2008.
- Bessette JR, Maglinte DD, Kelvin FM, Chernish SM. Primary malignant tumors in the small bowel: a comparison of the small-bowel enema and conventional follow-through examination. *AJR American Journal of Roentgenology* 153(4):741-4, 1989.
- Clark VL. Diagnostic imaging in the diagnosis of small bowel Crohn's Disease. A literature review. *Radiography* 14(4):356-61, 2008.
- Eliakim R, Suissa A, Yassin K, Katz D, Fischer D. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease - final report. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 36(8):519-22, 2004.
- Lee SK, Kim BK, Kim TI, Kim WH. Differential diagnosis of intestinal Behcet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy* 41(1):9-16, 2009.
- Bremner A, Pridgeon J, Fairhurst J, Beattie R. Ultrasound scanning may reduce the need for barium radiology in the assessment of small bowel Crohn's disease. *Acta Paediatrica* 93(4):479-81, 2004.
- Safatle-Ribeiro AV, Kuga R, Ishida R, Furuya C, Ribeiro U, Jr., Cecconello I, et al. Is double-balloon enteroscopy an accurate method to diagnose small-bowel disorders? *Surgical Endoscopy* 21(12):2231-6, 2007.
- May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 62(1):62-70, 2005.
- Ross WA. Small-bowel imaging: multiple paths to the last frontier. *Gastrointestinal Endoscopy* 68(6):1117-21, 2008.
- Blancas Valencia JM, Paz Flores VM, Yokota AM, Huerta Fosado BR, Meneses LF, Piccini Larco JR, et al. Double-balloon enteroscopy: experience in the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Mexico City. *Revista de Gastroenterología de México* 70(2):129-37, 2005.
- Gay G, Delvaux M. Double balloon enteroscopy in Crohn's disease and related disorders: our experience. *Gastrointestinal Endoscopy* 66(3 Suppl):S82-90, 2007.
- Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Monkemüller K. Utility of double-balloon enteroscopy for the evaluation of malabsorption. *Dig Dis* 26(2):134-9, 2008.
- Villa Jimenez OM, Hernandez Garces HR, Ruenes Domech C, Hano Garcia OM, Quintero Cayola S, Guerra Mesa JL, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the small bowel with colon metastasis. *Endoscopy* 43(Suppl 2 UCTN):E206-7, 2011.
- Kobayashi K, Narita H, Morimoto K, Hato M, Ito A, Sugiyama K. Primary malignant fibrous histiocytoma of the ileum: report of a case. *Surgery Today* 31(8):727-31, 2001.
- Chen X, Ran ZH, Tong JL. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 13(32):4372-8, 2007.
- Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 6(1):47-56, 2009.

**Curriculum Vitae abreviado del autor**

**Oscar Manuel Villa Jiménez.** Doctor en Medicina, 2000. Especialista en Gastroenterología, 2009. Secretario, Consejo Científico y Comité de Ética de la Investigación, Instituto de Gastroenterología de Cuba, 2010. Responsable de la sección de Intestino Delgado y Enfermedades Malabsorptivas, Instituto de Gastroenterología de Cuba, 2009. Entrenamiento por Beca AIGE, Trade Center La Plata, Argentina, 2010. Dedicado al estudio de la fisiopatología del intestino delgado, en especial a las vellosidades intestinales.

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

## 1 - Revisión Sistemática: Talidomida y Análogos de la Talidomida para el Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Yang C, Singh P, El-Matary W y colaboradores

University of Manitoba, Winnipeg, Canadá

[Systematic Review: Thalidomide and Thalidomide Analogues for Treatment of Inflammatory Bowel Disease]

**Alimentary Pharmacology & Therapeutics** 41(11):1079-1093, Jun 2015

*La talidomida es útil para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn en los niños. Para el resto de las situaciones (remisión de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn en adultos y mantenimiento de la remisión), los resultados en conjunto no avalan la eficacia de la talidomida ni de la lenalidomida.*

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las dos principales enfermedades inflamatorias del intestino (EII), ambas caracterizadas por períodos de remisión y de recaída. Si bien la etiología de estos trastornos no se conoce, se considera que diversos desencadenantes ambientales y microbianos ejercen un papel fisiopatogénico importante en sujetos genéticamente predispuestos. La prevalencia de EII está en aumento en niños y adultos.

No se dispone de ninguna terapia curativa para las EII; los corticosteroides son útiles para inducir la remisión, pero no para mantenerla. El índice de remisión, en los pacientes tratados con corticosteroides, alcanza un 80%. Otros fármacos de uso frecuente son la azatioprina, la mercaptopurina, el metotrexato y los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), como el adalimumab y el infliximab, pero no siempre logran la remisión de la enfermedad. Diversas citoquinas cumplen un papel importante en la fisiopatogenia de estos trastornos; la utilidad del infliximab avala la participación del TNF-alfa. En un estudio se observó una producción elevada de TNF-alfa por los macrófagos, las células adiposas, los fibroblastos y los linfocitos T en pacientes con EII. Los estudios experimentales y en pacientes con EC sugirieron una mayor expresión de TNF-alfa en la mucosa intestinal y, por ende, una respuesta excesiva de los linfocitos T *helper* (Th1), muerte de las células epiteliales intestinales, resistencia de las células T a la apoptosis y mayor angiogénesis. El aumento de la síntesis de interleuquina (IL) 12 e interferón gamma (IFN-gamma) avala la participación de los linfocitos Th1; el TNF-alfa y el IFN-gamma contribuyen a los trastornos de la función de barrera de la mucosa intestinal.

La talidomida se utilizó originalmente como un antiemético durante el embarazo. Sin embargo, sus graves efectos teratogénicos motivaron su retiro del mercado. Más recientemente se introdujo de nuevo para el tratamiento de diversas enfermedades, como el eritema nodular en la lepra, el lupus eritematoso discoide, la estomatitis aftosa, el síndrome de Behçet, la enfermedad de injerto contra huésped y la EII. No obstante, el fármaco suele producir efectos adversos, algunos de ellos de consideración.

La talidomida ejerce múltiples propiedades inmunomoduladoras; por ejemplo, inhibe la liberación de TNF-alfa, IFN-gamma e IL-12; estimula la síntesis de IL-4 e IL-5, con lo cual se induce la diferenciación de linfocitos Th1 a Th2; interfiere en la expresión de integrinas e inhibe la angiogénesis. También suprime la activación del NF-κB, uno de los mecanismos más importantes por su posible utilidad en las EII. Se observó que suprime, además, la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales microvasculares en el intestino humano, la población celular endotelial más relevante en la EII. Por último, inhibe la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, uno de los principales factores involucrados en la fisiopatogenia de las EII.

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia y la seguridad de la talidomida y de sus análogos en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EII.

### Métodos

Los artículos se identificaron mediante una búsqueda en *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Cohrane IBD/FBD Specialised Trial Register*, Medline, PubMed, EMBASE, SCOPUS y *Web of Knowledge*. Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados (ECA), y las series de casos con 5 pacientes o más que evaluaron la eficacia de la talidomida y sus análogos en la inducción o el mantenimiento de la remisión de la EC luminal, la EC perianal, la colitis ulcerosa y la EII. Se incluyeron trabajos publicados en inglés en pacientes con EII de todas las edades.

El criterio principal de valoración fue la remisión o la respuesta de acuerdo con cualquier índice de actividad: *CD Activity Index* (CDAI), *Pediatric CD Activity Index* (PCDAI), *Modified Clinical Activity Index* (MCAI), *Perianal Disease Activity Index* (PDAI) y *Physician Global Assessment* (PGA), como también en función de los hallazgos endoscópicos y de la resonancia magnética.

## Resultados

Doce trabajos reunieron los criterios para la presente revisión (2 ECA y 10 series de casos), con 248 pacientes en total (92 niños); 192 enfermos fueron tratados con talidomida, en tanto que 56 recibieron lenalidomida. De los pacientes tratados con talidomida, 10 tenían diagnóstico de CU y 182, de EC (luminal, perianal o inespecífica). Los 56 adultos tratados con lenalidomida tenían EC.

La calidad de las 10 series de casos estuvo entre 2/8 y 7/8 en la escala del *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Uno de los ECA tuvo riesgo bajo de sesgo y en el otro, el riesgo de sesgo no fue preciso, según el *Cochrane Risk of Bias*.

### **ECA: inducción de la remisión con talidomida en la EC no especificada**

En el estudio de Lazzarini y col. se evaluó la eficacia de la talidomida en la inducción de la remisión en niños con EC, pero no se diferenció entre la EC luminal y la perianal. La remisión se definió en presencia de menos de 10 puntos en la PCDAI. Se comprobaron diferencias significativas en los índices de remisión en los pacientes asignados a talidomida y a placebo (46% y 12%, respectivamente;  $p = 0.01$ ). En la fase abierta de extensión, 21 pacientes sin respuesta en el grupo que recibió placebo pasaron a ser tratados con talidomida: en 11 de ellos (52% y 12%, respectivamente;  $p = 0.01$ ) se logró la remisión.

### **ECA: inducción de la remisión en la EC con lenalidomida**

En el estudio de Mansfield y col. se evaluó la eficacia de la lenalidomida en la inducción de la remisión de la EC en adultos; la remisión y la respuesta se definieron con el CDAI. Un total de 23 enfermos recibió 25 mg diarios, 33 pacientes fueron tratados con 5 mg/día y 28 fueron asignados a placebo. El índice de remisión fue del 9% ( $p = 0.15$ ), 30% ( $p = 1$ ) y 25% en los 3 grupos, respectivamente. Los resultados demuestran que la lenalidomida no es eficaz para la inducción de la remisión de la EC en adultos, respecto del placebo. El 48% de los pacientes del grupo de tratamiento activo y el 46% de los del grupo asignado a placebo abandonaron el protocolo por efectos adversos.

### **Series de casos**

**Inducción de la remisión en la EC luminal.** Seis trabajos reunieron los criterios de inclusión. En 2 de ellos sólo se aplicó el CDAI como criterio principal de valoración y en los otros se usaron diferentes escalas de medición. Un total de 56 enfermos con EC luminal fue asignado a talidomida para inducir la remisión, la cual se logró en el 48.2% de los casos; el 21.4% presentó respuesta parcial y el 16.1% no respondió. El 14.3% de los enfermos interrumpió el tratamiento por efectos adversos.

**Inducción de la remisión en la EC perianal.** En 4 trabajos se analizó la eficacia de la talidomida en la EC perianal; la remisión se definió como el cierre total de

las fístulas en 3 estudios y mediante la presencia de un puntaje de más de 2 en todos los parámetros clínicos del *Goal Interval Score* (GIS).

En estos estudios, 40 pacientes con EC perianal recibieron talidomida, 10 (25%) presentaron remisión, 11 (27.5%) tuvieron una respuesta parcial y 5 (12.5%) no respondieron al tratamiento. Catorce pacientes (35%) interrumpieron la terapia por efectos adversos.

#### *Inducción de la remisión en la EC no especificada.*

Tres estudios evaluaron la eficacia de la talidomida en pacientes con EC no especificada. En uno de ellos la remisión se definió en presencia de un PCDAI inferior a 7.5 puntos; en otro trabajo se aplicó el CDAI y en el último se utilizaron ambas escalas según la edad de los enfermos.

Treinta y cuatro pacientes recibieron talidomida, en el 82.3% se logró la remisión y en el 5.9% la respuesta fue parcial. El 11.8% de los pacientes abandonó el protocolo de manera prematura.

**Inducción de la remisión en la CU.** Dos ensayos evaluaron la eficacia de la talidomida en la inducción de la remisión en pacientes con CU; la remisión se definió en presencia de menos de 5 puntos en el *Colitis Activity Index* (CAI) o por la desaparición de todos los síntomas, en combinación con 0 o 1 punto en la proctosigmoidoscopia. Diez enfermos recibieron talidomida: en el 50% de ellos se logró la remisión, uno presentó una respuesta parcial y otro no respondió al tratamiento. Tres enfermos abandonaron el protocolo por efectos adversos.

**Mantenimiento de la remisión en la EI.** Este objetivo se analizó en un único estudio en pacientes con EC o CU. La remisión y la recaída se definieron con PCDAI y CDAI, según la edad. En 21 enfermos (17 con EC y 4 con CU) se logró la remisión en el contexto del tratamiento con talidomida y continuaron la terapia. Los 21 pacientes permanecían en remisión a los 6 meses de seguimiento. Veinte enfermos continuaron en remisión a los 12 meses y 15, a los 24 meses.

**Seguridad de la talidomida y la lenalidomida.** El análisis de seguridad se realizó en 192 pacientes tratados con talidomida y en 56 que recibieron lenalidomida. Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia fueron la sedación (32.3%), la neuropatía periférica (19.8%) y la dermatitis (12%). La neuropatía periférica fue el efecto adverso que motivó, con mayor frecuencia, la interrupción del tratamiento (14.6% de los casos). En total, el 29% de los enfermos tratados con talidomida interrumpió la terapia en algún momento por efectos adversos. En la mayoría de los trabajos, la neuropatía revirtió luego del cese del tratamiento; sin embargo, en el estudio de Lazzarini y col., sólo la mitad de los enfermos se recuperaron.

Los efectos adversos asociados con la lenalidomida incluyeron leucopenia, exantema, agravamiento de la

El y dolor abdominal; estos 2 últimos fueron los que más a menudo motivaron la interrupción del tratamiento. En total, el 32% de los pacientes tratados con este fármaco abandonó la terapia por efectos adversos.

## Discusión

Según los resultados de la presente revisión, la talidomida sería eficaz sólo para inducir la remisión en la EC en los niños. Además, el fármaco se asocia comúnmente con efectos adversos; la neuropatía es uno de los más importantes. De hecho, aunque se considera que la neuropatía inducida por la talidomida es reversible, en algunos enfermos el trastorno no revirtió a pesar del cese del tratamiento. El daño capilar, la anoxemia secundaria en las fibras nerviosas y la aceleración de la muerte neuronal como consecuencia de la menor síntesis de TNF-alfa serían algunos de los mecanismos posiblemente involucrados en la neuropatía.

La escasa calidad de los trabajos y el tamaño reducido de las muestras complican la interpretación de los datos encontrados. El estudio de Lazzarini y col. demostró que la talidomida es superior al placebo en la inducción de la remisión de la EC en los niños (46% y 12%, respectivamente;  $p = 0.01$ ). La mayoría de los pacientes evaluados en ese estudio tenían EC luminal y sólo algunos, EC perianal.

La falta de diferenciación entre los subtipos de EC (luminal y perianal) fue una de las principales limitaciones de los estudios analizados y motivó que estos enfermos se consideraron con EC no especificada. Se registraron diferencias importantes en las escalas utilizadas para determinar la remisión; un grupo aplicó el puntaje en la CDAI, otro grupo consideró los hallazgos endoscópicos y, en otro estudio, se usó un puntaje por debajo de 5 en el *Harvey-Bradshaw Index*. Los esquemas de tratamiento difirieron considerablemente en la duración y la dosis (en un estudio se utilizó talidomida en dosis de 1.5 a 2 mg/kg/día durante 19 a 24 meses, en tanto que en otro grupo se indicó un esquema de 0.7 a 3 mg/kg/día durante uno a 96 meses). En algunos ensayos no se consignó la duración de la terapia.

## Conclusiones

A pesar de la información limitada, los hallazgos de la presente revisión sugieren que la talidomida sería eficaz para inducir la remisión en la EC en la población pediátrica. Sin embargo, se requieren más investigaciones para establecer conclusiones firmes al respecto. La seguridad de la talidomida merece especial consideración. En opinión de los expertos, la realización de más estudios con lenalidomida en enfermos con EC no parece estar justificada.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147459](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147459)

## 2 - Seguridad a Largo Plazo de la Terapia con Inhibidores de la Bomba de Protones, Valorada en Trabajos Clínicos Controlados y Aleatorizados: Datos de los Estudios SOPRAN y LOTUS

Attwood S, Ell C, Lundell L y colaboradores

North Tyneside General Hospital, Rake Lane, Reino Unido

[Long-Term Safety of Proton Pump Inhibitor Therapy Assessed Under Controlled, Randomised Clinical Trial Conditions: Data from the SOPRAN and LOTUS Studies]

*Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41(11):1162-1174, Jun 2015

*Los resultados de dos estudios a largo plazo (SOPRAN y LOTUS) sugieren que el tratamiento con omeprazol o esomeprazol durante 5 a 12 años es seguro.*

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) representan la opción terapéutica de primera línea contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), un trastorno muy prevalente en los países desarrollados. Los IBP alivian los síntomas y mejoran la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad.

La seguridad del omeprazol y del esomeprazol se ha confirmado en numerosos trabajos realizados en los últimos 25 y 13 años, respectivamente. Se estima que la exposición mundial al esomeprazol supera hoy los 90 millones de pacientes/año. Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia son las cefaleas, el dolor abdominal, la diarrea, las flatulencias, las náuseas, los vómitos y el estreñimiento. Estos efectos suelen ser leves y reversibles, ya que ambos fármacos se toleran muy bien. Sin embargo, debido a que deben utilizarse por períodos prolongados, la seguridad a largo plazo merece una atención especial.

Según diversos estudios, la utilización sostenida de IBP podría aumentar el riesgo de neumonía y de infecciones intestinales, por ejemplo, infección por *Clostridium difficile*, y también de deficiencias de aquellos nutrientes que se absorben a pH bajo (hierro y vitamina B<sub>12</sub>). Asimismo, el riesgo de fracturas por osteoporosis y de ciertos tumores podría ser más alto en los enfermos que reciben IBP por períodos prolongados. Más recientemente surgió preocupación por la posible interacción entre los IBP y el clopidogrel.

El incremento de los niveles séricos de gastrina, en asociación con la supresión gástrica ácida prolongada, podría motivar la proliferación de las células gástricas similares a las enterocromafines y gastritis atrófica, pero los estudios con evaluación histopatológica no avalaron estas asociaciones.

El *Safety of Omeprazol in Peptic Reflux Esophagitis: A Nordic Open Study (SOPRAN)* y el *Long-Term Usage of Esomeprazol vs. Surgery for Treatment of Chronic GERD (LOTUS)* evaluaron la seguridad a largo plazo del tratamiento con IBP, en comparación con la de la cirugía antirreflujo (CAR), entre sus criterios secundarios de valoración. El objetivo del presente trabajo fue analizar la seguridad y la tolerabilidad del

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

uso de IBP, respecto de la CAR, mediante el análisis conjunto de los datos de los 2 estudios mencionados.

### Pacientes y métodos

Las 2 investigaciones, de diseño multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, compararon la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento con IBP, respecto de la CAR, en pacientes con ERGE crónica. Se incluyeron sólo los pacientes con respuesta a la terapia inicial con IBP y se excluyeron los enfermos con otros trastornos significativos. En el SOPRAN la CAR se realizó a cielo abierto (CAR-CA), en tanto que en el LOTUS, el procedimiento se efectuó por vía laparoscópica (CAR-L).

El estudio SOPRAN se llevó a cabo entre 1991 y 2005 en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia. Los enfermos con ERGE crónica y esofagitis por reflujo fueron asignados al azar a CAR-CA o a terapia de mantenimiento con omeprazol (20 o 40 mg diarios); el seguimiento se prolongó durante 14 años. Durante los primeros 5 años se recogió información sobre todos los efectos adversos; luego, sólo se tuvieron en cuenta los más graves.

El estudio LOTUS se realizó entre 2001 y 2009 en 11 países de Europa. Los enfermos con ERGE crónica (con esofagitis por reflujo o estudio anormal de pH) recibieron tratamiento de mantenimiento con 20 mg diarios de esomeprazol, con duplicación de la dosis según la necesidad, o fueron sometidos a CAR-L. Los efectos adversos graves y las variables bioquímicas se determinaron al año, y a los 3 y 5 años. El seguimiento se extendió durante 7 años.

En los controles bioquímicos se analizaron las variables de rutina y los niveles de calcio (con corrección según la albúmina), ferritina, folato, gastrina, hemoglobina y vitamina B<sub>12</sub>; en el LOTUS también se determinaron los niveles de cromogranina A, homocisteína, vitamina D, hierro y zinc, y la capacidad total de unión al hierro.

Todos los efectos adversos graves se clasificaron según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Los períodos de evaluación de los efectos adversos graves fueron de 12 años en el SOPRAN y de 5 años en el LOTUS; los efectos adversos bioquímicos se analizaron a los 5 años en ambas investigaciones.

### Resultados

Para el análisis de seguridad, la mediana del tiempo de exposición en el SOPRAN fue de 10 años en el grupo de CAR-CA y de 12 años en el grupo asignado al tratamiento con omeprazol. El tiempo total de exposición fue de 1324 años en el grupo de CAR y de 1518 años en el grupo de omeprazol.

La mediana del tiempo de exposición en el LOTUS fue de 5 años en los grupos de CAR-L y de terapia con esomeprazol. El tiempo total de exposición fue de 1046 y 1067 años, respectivamente.

### Datos generales de seguridad

No se registraron valores inesperados en las variables bioquímicas entre los grupos de CAR e IBP. Los efectos

adversos registrados en los primeros 5 años del SOPRAN fueron los esperados para el omeprazol.

Se comprobó una incidencia similar de efectos adversos graves en los pacientes asignados a CAR y a terapia con IBP en el estudio SOPRAN (a los 5 años: 50% y 42%, respectivamente; a los 12 años: 63% y 54%) y en el estudio LOTUS (a los 5 años: 29% y 24%).

En el SOPRAN, 17 (11%) y 8 (6%) enfermos sufrieron efectos adversos graves que ocasionaron el deceso, en el grupo de omeprazol y de CAR-CA, respectivamente, en los 12 años de seguimiento. En el LOTUS, 3 enfermos murieron en el transcurso de los 5 años, todos de grupo asignado al esomeprazol. Se describieron otros 2 efectos adversos graves que motivaron la muerte (uno en cada grupo de terapia) luego de la finalización del estudio; ninguno se consideró vinculado con el tratamiento.

### Efectos adversos particulares

#### Infecciones

La incidencia de infecciones, como efectos adversos graves, fue numéricamente mayor en el grupo de CAR-CA, en comparación con el de omeprazol en el SOPRAN (14% y 10%, respectivamente), pero más común en el contexto del tratamiento con esomeprazol, respecto de CAR-L en el LOTUS (4% y 2%, en ese orden).

En relación con las infecciones entéricas, en el SOPRAN se registraron 2 casos de diarrea, uno en cada grupo de tratamiento. También se refirieron 2 casos de gastroenteritis y uno de infección por *Salmonella* en el grupo de CAR-CA, y un enfermo con gastroenteritis y uno con infección por *Salmonella* en el grupo de omeprazol. En el LOTUS se registraron 3 casos de gastroenteritis en el grupo de esomeprazol y uno en el grupo de CAR-L. Al considerar la totalidad de efectos adversos (no sólo los graves), no se observaron diferencias en la frecuencia de diarrea entre la terapia con IBP y la CAR en ninguno de los trabajos después de 10 años de seguimiento en el SOPRAN y de 5 años en el LOTUS.

No se registraron diferencias importantes entre los grupos en la incidencia de neumonía extrahospitalaria.

#### Fracturas óseas y marcadores de recambio óseo

Se refirió una fractura de fémur en cada grupo de ambos estudios (4 eventos en total) y otras 4 fracturas en otras localizaciones anatómicas, sin diferencias entre los grupos. Los niveles séricos de calcio iónico se mantuvieron estables durante 5 años en las 2 investigaciones. La concentración de fosfatasa alcalina, vitamina D y creatinina se mantuvo esencialmente sin cambios en todos los grupos de tratamiento.

#### Marcadores hematológicos y nutricionales

Las variables hematológicas no se modificaron, de manera importante, en ningún grupo. Los niveles de hemoglobina, ferritina, vitamina B<sub>12</sub>, hierro y homocisteína se mantuvieron estables. Si bien en los 2 grupos del LOTUS se registraron disminuciones

de la concentración de zinc, los niveles tendieron a normalizarse hacia el quinto año. La capacidad de fijación de hierro no se redujo; no se registró ningún indicio de malabsorción o anemia.

### **Tumores benignos y malignos**

El número total de tumores en el SOPRAN fue similar en los 2 grupos de tratamiento. No se refirió ningún caso de cáncer gástrico; sólo un enfermo del grupo de CAR-CA con esófago de Barrett presentó un cáncer de esófago durante el estudio. A excepción de 2 casos de cáncer de recto en el grupo tratado con omeprazol, no considerados vinculados a la terapia, la distribución de los tumores por órganos fue similar en ambos grupos.

En el LOTUS se registraron 11 tumores en el grupo de esomeprazol y 5 en el grupo de CAR-L; a excepción de 4 pacientes con cáncer de páncreas en el grupo de esomeprazol, la distribución de los tumores según los órganos fue similar en los 2 grupos de tratamiento. En el estudio SOPRAN se registró un caso de cáncer de páncreas en el grupo de CAR-CA.

### **Gastrina y cromogranina**

En el primer año que siguió al inicio de la terapia con IBP se produjo un incremento de los niveles de gastrina en los 2 estudios; posteriormente, la concentración se mantuvo estable. Los niveles de cromogranina A siguieron el mismo patrón. No se refirió ningún caso de carcinoides o adenocarcinoma gástrico.

### **Eventos cardiovasculares**

En el estudio SOPRAN, 8 pacientes tratados con omeprazol y 2 del grupo de CAR-CA presentaron eventos cardiovasculares mortales. Cinco de los 8 enfermos en el primer grupo tenían antecedentes cardiovasculares.

La frecuencia de infarto agudo de miocardio fue más alta en los enfermos del estudio SOPRAN tratados con omeprazol respecto de los pacientes sometidos a CAR-CA; en el LOTUS se registraron 5 casos de infarto agudo de miocardio en cada grupo.

Seis y 17 pacientes de los estudios SOPRAN y LOTUS, respectivamente, estuvieron expuestos a IBP y clopidogrel. Sólo un enfermo con antecedentes coronarios del estudio LOTUS presentó angina de pecho.

### **Discusión**

Los 2 estudios evaluados en esta ocasión aportan la mayor información en términos de la seguridad del tratamiento prolongado con omeprazol y esomeprazol en pacientes con ERGE sintomática crónica. Las diferencias en ciertos efectos adversos graves en los pacientes tratados con IBP, en comparación con los sometidos a CAR, serían esencialmente atribuibles a las variaciones naturales en la incidencia, no relacionadas con el tratamiento. Diversos factores de confusión y las diferencias en las características basales de los pacientes y en los tiempos de exposición pudieron haber contribuido, en parte, a los resultados observados. Los hallazgos en conjunto no sugieren ningún aspecto

en particular que merezca atención especial en el contexto del tratamiento con esomeprazol u omeprazol durante 5 a 12 años. La mayor frecuencia, en general, de efectos adversos graves en el SOPRAN, respecto del LOTUS, podría obedecer al mayor tiempo de exposición y a la mayor edad de los participantes en el primer caso (mediana de 51 a 55 años, en comparación con 45 años). Globalmente, el número de efectos adversos graves fue bajo en ambos estudios. Las muertes, atribuibles a trastornos cardíacos, neumonía, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón, no se consideraron vinculadas con la terapia con IBP.

La incidencia de infarto de miocardio fue más alta en los pacientes tratados con omeprazol que en los sometidos a CAR-CA en el SOPRAN. Los datos fueron evaluados por la vc (FDA) de los Estados Unidos; se concluyó que las diferencias casi con seguridad obedecieron a las discrepancias en la edad de los enfermos en cada grupo, al antecedente más común de infarto agudo de miocardio y, posiblemente, a otros factores de confusión. En 2007, la FDA emitió el comunicado final, en el que no se advierte un mayor riesgo de eventos cardíacos en relación con el tratamiento con IBP.

Ha surgido preocupación por la posible interacción entre el tratamiento con IBP y el clopidogrel; si bien los datos del presente estudio no avalan esta teoría, los autores señalan que el número de pacientes expuestos a los 2 tipos de fármacos fue limitado. Cabe destacar que, de acuerdo con los trabajos más recientes, las posibles interacciones serían clínicamente irrelevantes.

Según los resultados de estudios con animales, el incremento de los niveles de gastrina podría aumentar el riesgo de tumores carcinoides. Sin embargo, los trabajos en seres humanos, realizados en el transcurso de 20 años, no avalan dicha asociación. No se registró ningún indicio de malabsorción; los cambios en los marcadores de recambio óseo no fueron relevantes.

El ácido gástrico constituye una barrera contra las infecciones del tracto respiratorio superior; en este contexto, se ha sugerido que la supresión prolongada de la secreción ácida podría incrementar el riesgo de las infecciones entéricas y de las respiratorias asociadas con los episodios de microaspiración. Aunque los resultados en conjunto del LOTUS y del SOPRAN no avalan esas vinculaciones, se requieren estudios prolongados de vigilancia para establecer conclusiones definitivas. Hasta ahora, los resultados de los estudios epidemiológicos han sido discordantes. Un trabajo con información proporcionada por una base de datos de Holanda sugirió un aumento del 80% al 90% en la incidencia de neumonía extrahospitalaria en los enfermos tratados con IBP; asimismo en una investigación de Dinamarca se refirió un aumento del 50%. Por el contrario, 2 estudios con datos de la *UK General Practice Database* y de la *US Group Health Database* no avalaron tales vinculaciones. El número de casos de neumonía fue similar en los 2 estudios evaluados en esta ocasión; en un trabajo reciente con 9877 pacientes tratados con esomeprazol y 2982 sujetos que recibieron omeprazol, no se constató

un aumento del riesgo de neumonía respecto de los individuos asignados al placebo. En el LOTUS, el número de enfermos con neoplasias benignas, malignas o no especificadas fue más alto en el grupo de IBP que en el grupo de CAR. Sin embargo, del análisis metódico de todos ellos no sugirió ninguna vinculación.

### Conclusión

El tratamiento con omeprazol o con esomeprazol durante 5 a 12 años no se asocia con ningún efecto adverso grave que merezca una atención especial.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/147462](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/147462)

### 3 - Eosinofilia Esofágica con Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones y Esofagitis Eosinofílica: Más Similitudes que Diferencias

Eluri S, Dellon E

University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[Proton Pump Inhibitor-Responsive Oesophageal Eosinophilia and Eosinophilic Oesophagitis: More Similarities than Differences]

**Current Opinion in Gastroenterology** 31(4):309-315, Jul 2015

*La eosinofilia esofágica con respuesta a los inhibidores de la bomba de protones y la esofagitis eosinofílica comparten características clínicas, endoscópicas, histopatológicas y genéticas. Sin embargo, es posible que, en un futuro cercano, la expresión de ciertos genes ayude a distinguir entre ambas entidades.*

La disfunción del esófago y la eosinofilia esofágica (recuento de al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento) son las principales características de la esofagitis eosinofílica (EoE), un trastorno mediado por mecanismos inmunitarios. La infiltración eosinofílica no es exclusiva de la EoE, ya que también se observa en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y en la eosinofilia esofágica con respuesta favorable al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) EER-IBP. Estas 2 últimas entidades constituyen los principales diagnósticos diferenciales de la EE.

Los hallazgos clínicos e histológicos de la EER-IBP son similares a los de la EoE; sin embargo, estos mejoran en gran medida luego del tratamiento con IBP. Actualmente se considera que la EER-IBP es una entidad particular; según las recomendaciones de 2011 y 2013 para la EoE, la EER-IBP debe excluirse en todos los enfermos con eosinofilia esofágica mediante la administración, durante 8 semanas, de IBP, seguida de un nuevo estudio endoscópico para confirmar la respuesta histopatológica.

Sin embargo, la ERGE también se asocia con eosinofilia esofágica que puede mejorar luego del tratamiento con IBP; en estos enfermos, la inflamación obedecería a la liberación de citoquinas particulares, algunas de las cuales también participarían en la fisiopatología de la EoE. En este estudio se analizaron

los hallazgos clínicos, endoscópicos, histológicos y etiopatogénicos de la EER-IBP, haciendo hincapié en las similitudes y las diferencias con la EoE.

### Características de la EoE y de la EER-IBP

#### Manifestaciones clínicas

Los niños con EoE presentan manifestaciones gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos, intolerancia a los alimentos y trastornos del crecimiento. En los adultos, los síntomas típicos consisten en disfagia para los sólidos, impactación del bolo alimenticio, pirosis y dolor precordial no cardíaco. La EoE se asocia fuertemente con las enfermedades atópicas, por ejemplo, asma y alergias. Al igual que la EoE, la EER-IBP ocurre con mayor frecuencia en los hombres de etnia blanca. Un metanálisis de 10 trabajos confirmó que ambas entidades son clínicamente indistinguibles.

#### Hallazgos endoscópicos

Los anillos esofágicos, los pliegues lineales, las placas blancas y los exudados son hallazgos típicos de la EoE; en estos enfermos también pueden observarse estrecheces esofágicas como consecuencia de la fibrosis de larga data. En un estudio, los enfermos con EER-IBP tuvieron, con menor frecuencia, anillos, estrechamiento y pliegues, en comparación con los pacientes con EoE. Sin embargo, ninguna de las diferencias fue significativa ni permitió diferenciar, con precisión, la EoE de la EER-IBP.

#### Hallazgos histológicos

La EoE se caracteriza por el infiltrado de eosinófilos (15 células por campo de gran aumento como mínimo); otros hallazgos característicos son la desgranulación de los eosinófilos, los microabscesos eosinofílicos, la hiperplasia de la capa basal, la dilatación de los espacios intracelulares (espongiosis) y la fibrosis de la lámina propia. Ninguna de estas alteraciones permite establecer el diagnóstico diferencial entre la EoE y la EER-IBP.

En resumen, los estudios prospectivos y retrospectivos no identificaron ninguna variable clínica, endoscópica o histológica que permita distinguir la EoE de la EER-IBP. En este contexto, se analizó la utilidad de los procedimientos diagnósticos alternativos.

### Papel de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y utilidad de la monitorización del pH como herramienta diagnóstica en la EER-IBP

Hace más de tres décadas, se estableció que la presencia de eosinófilos intraepiteliales en muestras de esófago era un criterio diagnóstico de la esofagitis por reflujo. Desde entonces, se confirmó que la ERGE puede asociarse con eosinofilia esofágica importante; parece existir una compleja interacción entre el reflujo, la EoE y la eosinofilia esofágica. Las primeras recomendaciones sugirieron la utilidad de la respuesta al tratamiento con IBP como un marcador de la ERGE.

Algunos pacientes con EER-IBP tienen hallazgos sugestivos de ERGE; sin embargo, el fenotipo clínico

se parece más al de los pacientes con EoE. Diversos trabajos demostraron que la presencia o la ausencia de exposición esofágica anormal al ácido, en el estudio del pH de 24 horas, no predice de manera confiable la respuesta al tratamiento con IBP. En un estudio previo realizado en 51 pacientes con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento, los enfermos con resultados anormales en el estudio del pH fueron asignados al tratamiento con dosis altas de IBP, en tanto que los pacientes con pH normal recibieron corticosteroides tópicos. Alrededor de las dos terceras partes de los enfermos tuvieron pH normal, de modo que el reflujo ácido fue una causa improbable de la eosinofilia esofágica. Un 40% de los sujetos con resultados anormales en el estudio del pH no respondieron a la terapia con IBP, desde el punto de vista histológico. En otro trabajo, el 59% de los enfermos que presentaron exposición anormal al pH no respondieron al tratamiento con IBP en la histopatología. Los hallazgos en conjunto indican que la exposición anormal al ácido no es el factor responsable en una gran mayoría de los pacientes con EER-IBP y que la prueba positiva de pH no predice, de manera precisa, los cambios en la eosinofilia esofágica en respuesta al tratamiento con IBP.

Los resultados normales en la prueba de pH predicen mal la respuesta a los IBP en los sujetos con eosinofilia esofágica. En diversos estudios, entre el 18% y el 45% de los enfermos con al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento en las biopsias y sin indicios de reflujo ácido en el estudio del pH respondieron al tratamiento con IBP. Por lo tanto, la información en conjunto no sugiere que la prueba del pH sea un factor predictivo útil de la respuesta a los IBP en los enfermos con eosinofilia esofágica.

### Etiopatogenia de la EER-IBP

La EER-IBP no se distingue clínicamente de la EoE y la exposición de la mucosa esofágica al contenido ácido del estómago no explica la respuesta a los IBP; en este contexto, cabe preguntarse si la etiopatogenia de la EER-IBP es similar a la de la EoE.

Los autores recuerdan que en la EoE participan mecanismos inmunitarios. En los sujetos genéticamente predispuestos, diversos antígenos alimentarios y ambientales desencadenan respuestas mediadas por linfocitos Th2, los cuales liberan interleuquina (IL) 4, IL-5 e IL-13 asociadas con la mayor síntesis esofágica de eotaxina 3, un factor quimiotáctico para los eosinófilos que motiva el reclutamiento y la activación de estas células. El factor transformante de crecimiento beta 1, el factor de crecimiento de los fibroblastos y la linfopoyetina del estroma del timo son otros factores posiblemente involucrados en la fisiopatogenia de la EoE. Los eosinófilos estimulados por la eotaxina 3 liberan el contenido de los gránulos intracelulares,

esencialmente proteína básica mayor (MBP, por su sigla en inglés) y otros mediadores proinflamatorios. En estudios previos se comprobó que la expresión de MBP y eotaxina 3 está considerablemente aumentada en el epitelio esofágico de los enfermos con EoE en comparación con los sujetos con ERGE; además, estos marcadores podrían ser útiles para identificar la EoE.

Sin embargo, otros trabajos también demostraron mayor expresión de esos marcadores en los pacientes con EER-IBP; más aún, la expresión sería similar a la que ocurre en la EoE, pero no en la ERGE. En una investigación en 23 pacientes con EER-IBP, 50 enfermos con EoE y 123 controles, la expresión esofágica de MBP, eotaxina 3 y triptasa de las células cebadas (un marcador que permitiría distinguir entre la EoE y la ERGE) estuvo aumentada en los enfermos con EoE y con EER-IBP. Luego de la terapia con IBP, los hallazgos histopatológicos se normalizaron en los sujetos con EER-IBP, pero persistieron elevados en los enfermos con EoE. En un trabajo no se encontraron diferencias significativas entre la EoE y la EER-IBP en la expresión genética de la eotaxina 3 y la IL-13 en la totalidad del esófago y de la IL-5 en el esófago distal. La expresión de las citoquinas se redujo en los enfermos con EER-IBP luego de la terapia con estos fármacos. Los datos en conjunto sugieren que en la fisiopatogenia de ambos trastornos estarían involucrados los mismos factores inflamatorios.

### Expresión genética en la EE-IBP

El panel diagnóstico de la EoE (EDP, por su sigla en inglés) es una prueba para la identificación de 94 genes, cuya expresión es característica de la EoE. En un trabajo en pacientes con EER-IBP, el patrón genético, antes del tratamiento con IBP, fue similar al de la EoE, en función de ciertos genes que inducen la quimiotaxis de los eosinófilos (*CCL26*), genes de células cebadas (*CPA3* y *TPSAB2*) y genes de marcadores inflamatorios Th2, de células de la barrera epitelial y de marcadores de la fibrosis tisular. El patrón genético revirtió luego del tratamiento con IBP, como ocurre en los pacientes con EoE después de las modificaciones alimenticias o del tratamiento con corticosteroides. En cambio, los IBP no modificaron el perfil genético en los pacientes con EoE.

A pesar de las similitudes en la expresión de diversos marcadores genéticos, se han referido diferencias basales, antes de la terapia con IBP, en un grupo de 10 genes entre los pacientes con EoE y con EER-IBP. Por ejemplo, se constató una expresión aumentada del gen *KCNJ2* en los enfermos con EoE, pero reducida en los controles sanos y en los enfermos con EER-IBP; el marcador permitió diferenciar ambas entidades con una sensibilidad y una especificidad del 72%. Dicho gen codifica el canal de potasio Kir2.1, fuertemente expresado en la mucosa gastrointestinal y asociado con la expresión del gen de la bomba de protones H1-K1 ATPasa. El papel del Kir2.1 en la secreción ácida podría explicar la respuesta a los IBP; los estudios actualmente en marcha ayudarán a establecer conclusiones precisas relacionadas con la expresión de este marcador.



## Papel de los IBP en la EER-IBP

La ERGE se asocia con eosinofilia; el daño de la mucosa vinculado con la exposición ácida podría motivar alteraciones epiteliales que permiten la penetración de antígenos que desencadenan la respuesta eosinofílica en la mucosa esofágica. En un trabajo previo, la integridad de la barrera epitelial (valorada mediante la dilatación de los espacios intracelulares, impedancia eléctrica tisular, resistencia eléctrica transepitelial y flujo molecular), antes del tratamiento con IBP, estuvo comprometida en los enfermos con EER-IBP y en los pacientes con EoE. Sin embargo, la terapia con IBP sólo revirtió las alteraciones en el primer grupo.

Por su parte, los IBP ejercen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, reducción de la liberación de mediadores de los linfocitos Th2. En modelos experimentales, el tratamiento con omeprazol inhibió la secreción de eotaxina 3 inducida por la IL-4 y la IL-13. La supresión de la eotaxina 3 fue más importante en el esófago proximal. A diferencia de la secreción de eotaxina 3 por las células epiteliales, la síntesis por los fibroblastos no se suprime en presencia de IBP, otro mecanismo posiblemente involucrado en la etiopatogenia de estas enfermedades. Las diferencias en el metabolismo de los IBP serían otro mecanismo involucrado en la distinta respuesta a estos fármacos en los pacientes con EoE o con EER-IBP.

## Conclusiones

En un comienzo se consideró que la EER-IBP se asociaba fuertemente con la ERGE o que era un subtipo particular de ésta. En cambio, la EoE y la ERGE se consideraban entidades clínicas diferentes. La EER-IBP se superponía con la ERGE, pero no con la EoE. Sin embargo, según los estudios más recientes, hay una superposición muy compleja entre la ERGE, la EoE y la EER-IBP. La información en conjunto sugiere que la EER-IBP tiene muchas similitudes clínicas, endoscópicas e histológicas con la EoE. Además, la expresión tisular de ciertos marcadores inflamatorios, como MBP, eotaxina 3 y triptasa, es igual en ambas situaciones. Aunque el perfil genético también es semejante en ambas entidades, los indicios más recientes indican que ciertos genes se expresan, de manera distinta, en la EoE y en la EER-IBP, y que ayudarían a predecir la respuesta a los IBP. Si bien la EER-IBP sería un subtipo de EoE, se requieren más estudios para conocer la evolución natural de la enfermedad, los mecanismos inmunitarios involucrados, los esquemas óptimos de terapia con IBP y la respuesta a largo plazo a estos agentes. De confirmarse que la EER-IBP es un subtipo especial de EoE, el tratamiento con IBP debería ser la opción terapéutica de primera línea en todos los pacientes con EoE; sólo los enfermos que no respondan favorablemente deberían ser sometidos a restricciones alimenticias y recibir terapia con esteroides. Es de esperar que en un futuro cercano se produzcan cambios importantes en el abordaje de esta enfermedad.

## 4 - Comparación del Biomarcador Eotaxina-3 en Pacientes con Esofagitis Eosinofílica, Eosinofilia Esofágica con Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Moawad F, Wells J, Baker T y colaboradores

Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, EE.UU.

[Comparison of Eotaxin-3 Biomarker in Patients with Eosinophilic Oesophagitis, Proton Pump Inhibitor-Responsive Oesophageal Eosinophilia and Gastro-Oesophageal Reflux Disease]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 42(2):231-238, 2015

*La expresión de eotaxina-3 difiere entre los pacientes con esofagitis eosinofílica, eosinofilia esofágica respondedora a los inhibidores de la bomba de protones y enfermedad por reflujo gastroesofágico. El marcador es especialmente útil para distinguir la esofagitis eosinofílica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

Los hallazgos clínicos e histopatológicos de la esofagitis eosinofílica (EoE), la eosinofilia esofágica respondedora a inhibidores de la bomba de protones ([IBP] EER-IBP) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a menudo se superponen. Estas 3 entidades se manifiestan con síntomas de disfunción esofágica y en todas ellas se comprueba una infiltración eosinofílica importante en el estudio histopatológico. La EoE y la ERGE interactúan por mecanismos complejos, en tanto que la EER-IBP simula en todo a la EoE pero, a diferencia de ésta, responde favorablemente a la terapia con IBP. En un estudio reciente, se refirió una superposición molecular importante entre la EoE y la EE-IBP, y la reversión de dicho perfil luego de un curso de tratamiento con IBP.

Estudios previos demostraron las dificultades en distinguir EoE de ERGE sobre la base del recuento de eosinófilos, la pHmetría de 24 horas y la respuesta a IBP. En cambio, en otra investigación, la eotaxina-3 (Ex-3) fue un marcador importante de la EoE relacionado con la gravedad de la enfermedad. Ex-3 es un agente quimiotáctico para los eosinófilos que induce su activación y desgranulación. Su expresión epitelial es más fuerte en las muestras obtenidas de pacientes con EoE respecto de las de los sujetos con ERGE.

La EER-IBP es una entidad recién conocida, con características clínicas, endoscópicas e histológicas idénticas a las que se observan en los enfermos con EoE. En un estudio reciente se comprobó mayor expresión de Ex-3, proteína básica mayor (PBM) y triptasa en los enfermos con EoE y con EER-IBP en comparación con los controles. Sin embargo, ninguno de estos marcadores fue útil para diferenciar ambas entidades.

En este trabajo, los autores compararon la expresión de Ex-3 en pacientes con ERGE, EoE y EER-IBP, y analizaron las características demográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de las 3 entidades clínicas. Específicamente, analizaron la hipótesis de que la expresión de Ex-3 sería más alta en los pacientes con EoE y con EER-IBP, en comparación con los sujetos con ERGE.

## Pacientes y métodos

La investigación retrospectiva incluyó a 68 pacientes con síntomas de disfunción esofágica y eosinofilia esofágica densa en las biopsias tisulares. Se evaluaron pacientes de 18 años o más con diagnóstico establecido de EoE, EER-IBP o ERGE. En todos los pacientes se evaluaron, al menos, 8 biopsias esofágicas, 4 de ellas obtenidas en el esófago distal y las restantes, en la parte media y proximal.

La EoE se definió según las pautas de consenso más recientes, es decir, en presencia de síntomas de disfunción esofágica, 15 eosinófilos o más por campo de gran aumento (cga) y falta de respuesta al tratamiento con IBP en dosis altas durante 8 semanas. Los pacientes con EER-IBP presentaron los mismos hallazgos clínicos (disfagia, retención de alimentos), endoscópicos (placas, pliegues) e histológicos (15 o más eosinófilos/cga), pero respondieron satisfactoriamente al tratamiento con el mismo esquema de IBP en dosis altas durante 8 semanas. La ERGE se basó en la presencia de erosiones en la mucosa del esófago distal en la endoscopia. En los enfermos con endoscopia normal (es decir, sin esofagitis erosiva), el diagnóstico se basó en los resultados anormales de la prueba de pH de 24 horas (exposición a pH < 4 más del 4.2% del tiempo total de registro).

Los preparados para el estudio histopatológico se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se registró el recuento máximo de eosinófilos/cga; también se evaluó la presencia de microabscesos eosinofílicos, edema intercelular (espongiosis), desgranulación de eosinófilos e hiperplasia epitelial basal. Mediante inmunohistoquímica se determinó la expresión de Ex-3, de manera cualitativa (intensidad) y cuantitativa (porcentaje de células positivas). El porcentaje de células inmunorreactivas se clasificó en 5 categorías (0 = ausencia de células con fijación citoplasmática; 1 = 0% a 10% de células con fijación; 2 = 11% a 30%; 3 = fijación de 31% a 60%, y 4 = fijación en más del 60% de las células). Se estableció un puntaje de intensidad de fijación (0 = ausencia de fijación a 3 = fijación fuerte). Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso. Mediante coeficientes de correlación de Spearman (*rho*) se analizaron las asociaciones entre el puntaje de fijación y la intensidad. La capacidad de los marcadores en la identificación de la EoE y la ERGE se analizó con modelos de regresión logística.

## Resultados

La cohorte de estudio incluyó 3 grupos: 22 pacientes con EoE, 23 con EER-IBP y 23 con ERGE ( $n = 68$  en total). La edad promedio de los participantes fue de 39 años, el 75% fueron varones y el 77%, de etnia caucásica. Los pacientes con EoE fueron

significativamente más jóvenes que los enfermos con EER-IBP y con ERGE (36, 42 y 46 años en promedio, respectivamente;  $p = 0.023$ ). Por lo general, los enfermos con EoE fueron de sexo masculino (91%), en comparación con el 57% de los pacientes con EER-IBP y el 78% de aquellos con ERGE ( $p = 0.026$ ). La distribución por etnia fue similar en los 3 grupos. El 35% de los pacientes con EER-IBP (8 de 23) fueron sometidos a registro del pH de 24 horas; en todos ellos, el estudio fue normal. El 70% (16 de 23) de los enfermos con ERGE tuvieron esofagitis erosiva en la endoscopia (grado A, B, C y D de la clasificación de los Ángeles: 8, 6, 1 y 1, respectivamente). Los otros 7 pacientes con endoscopia normal tuvieron un estudio anormal del pH de 24 horas.

En comparación con los pacientes con ERGE, los enfermos con EoE y EER-IBP tuvieron, con mayor frecuencia, disfagia (96%, 96% y 70%;  $p = 0.011$ ), pero menos a menudo refirieron pirosis (27%, 35% y 70%;  $p = 0.009$ ). La retención de alimentos fue más frecuente en los pacientes con EoE, en comparación con los enfermos con EER-IBP y con ERGE (55%, 26% y 17%;  $p = 0.021$ ).

El antecedente de alergias alimentarias fue mucho más común en los pacientes con EoE y EER-IBP que en los enfermos con ERGE (46%, 35% y 9%;  $p = 0.020$ ). Sin embargo, la frecuencia de asma, rinitis alérgica y eccema fue similar en los 3 grupos.

La presencia de anillos mucosos en la endoscopia fue más común entre los enfermos con EoE y EER-IBP, respecto de los pacientes con ERGE (86%, 65% y 43%;  $p = 0.011$ ); el mismo patrón se constató para los pliegues (86%, 61% y 30%;  $p < 0.001$ ). Los pacientes con EoE tuvieron, con mayor frecuencia que los pacientes de los otros 2 grupos, placas bancas (32%, 4% y 17%;  $p = 0.054$ ) o estrecheces (55%, 22% y 9%;  $p = 0.002$ ). Los antecedentes de dilatación esofágica también fueron más comunes en los enfermos con EoE (64%, respecto de los otros grupos [39% y 26%];  $p = 0.036$ ).

La esofagitis erosiva fue más frecuente en los pacientes con ERGE (52%) en comparación con los sujetos con EoE y EER-IBP (5% y 22%;  $p < 0.001$ ). La hernia hiatal fue menos común en los pacientes con EoE (27%) que en los sujetos con EER-IBP y ERGE (48% y 44%), pero las diferencias no fueron significativas ( $p = 0.334$ ). Los anillos de Schatzki fueron más frecuentes en los pacientes con EER-IBP, respecto de los enfermos con EoE y ERGE (44%, 23% y 22%;  $p = 0.192$ ).

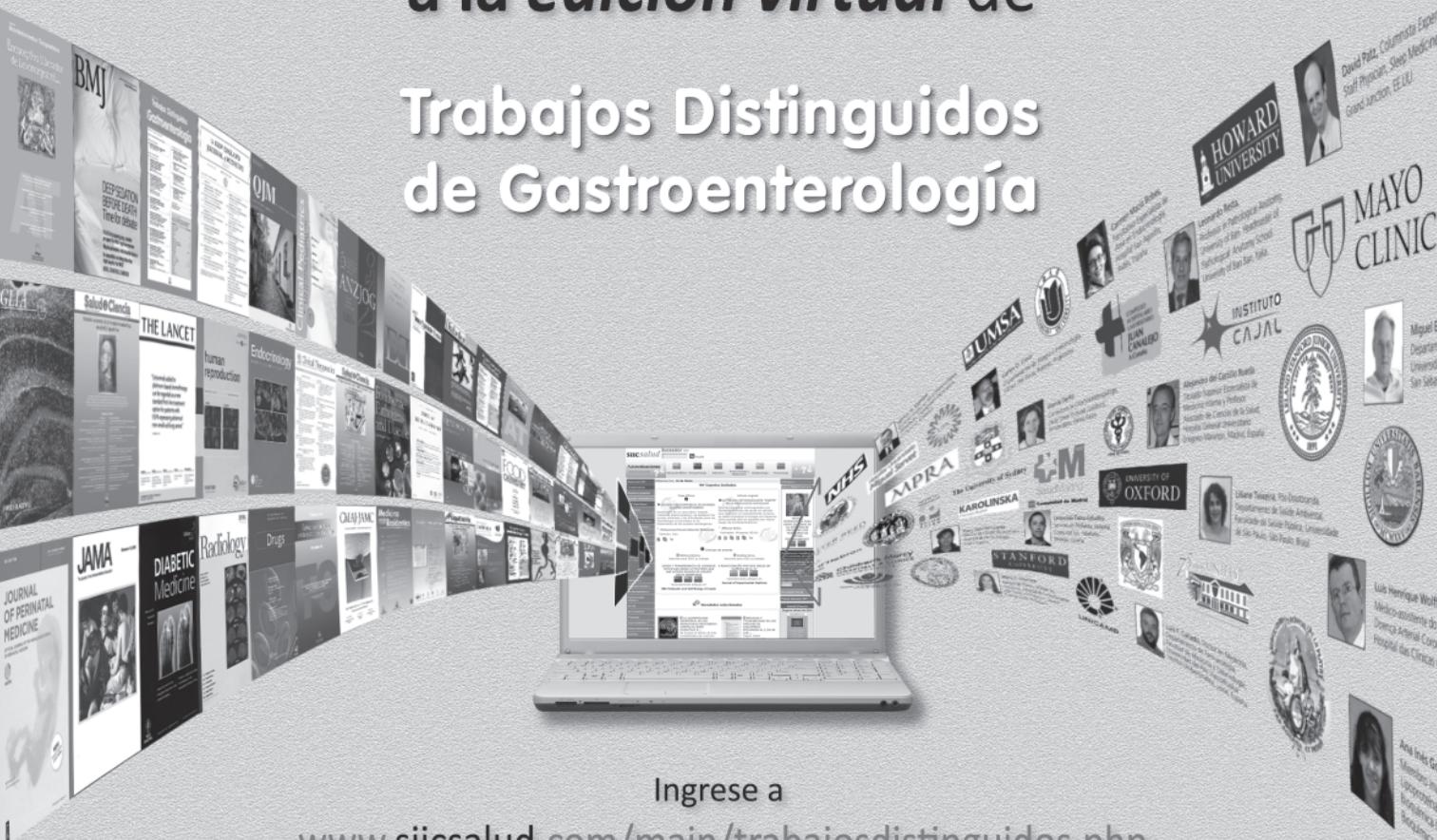
En el estudio histológico se comprobaron diferencias significativas en el recuento máximo de eosinófilos entre la EoE, la EER-IBP y la ERGE (135, 81 y 46;  $p < 0.001$ ). Los enfermos con EoE tuvieron un recuento máximo de eosinófilos sustancialmente más alto que los pacientes con EER-IBP ( $p = 0.046$ ) y los sujetos con ERGE ( $p < 0.001$ ). También se observaron diferencias significativas entre estos 2 últimos grupos ( $p < 0.001$ ). En todos los pacientes con EoE se observó espongiosis, en comparación con los sujetos con EER-IBP y los enfermos con ERGE (100%, 71% y 78%;



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://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



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

$p = 0.031$ ). La presencia de microabscesos se redujo progresivamente de la EoE a la EER-IBP y a la ERGE (59%, 38% y 26%;  $p = 0.026$ ). La hiperplasia de las células basales (96%, 86% y 78%;  $p = 0.242$ ) y la desgranulación de los eosinófilos fueron igualmente frecuentes en los 3 grupos (64%, 52% y 30%;  $p = 0.096$ ).

Se observaron diferencias significativas en la expresión de Ex-3 entre los pacientes con EoE, EER-IBP y ERGE (puntaje promedio de 1.2, 0.8 y 0.3;  $p = 0.006$ ). Se encontró una correlación significativa entre el número promedio máximo de eosinófilos/cga y el puntaje de expresión de Ex-3 ( $\rho = 0.345$ ;  $p = 0.005$ ). Los puntajes de fijación fueron significativamente más altos en los pacientes con EoE que en los enfermos con ERGE ( $p = 0.002$ ). En los modelos de regresión logística, luego de considerar el recuento de eosinófilos, el puntaje de Ex-3 permitió distinguir entre la EoE y la ERGE (*odds ratio* [OR] = 1.021;  $p = 0.006$ ); sin embargo, cuando en el modelo se consideró el número de eosinófilos/cga, el recuento de eosinófilos (OR = 1.019;  $p = 0.020$ ), pero no el puntaje de fijación de Ex-3 (OR = 1.525;  $p = 0.207$ ) predijo la EoE. Los puntajes de Ex-3 no difirieron entre los pacientes con EER-IBP y los sujetos con ERGE ( $p = 0.149$ ); sin embargo, las diferencias entre la EoE y la EER-IBP tendieron a ser significativas ( $p = 0.054$ ).

Se observó una diferencia significativa entre el puntaje de intensidad de Ex-3 entre los pacientes con EoE, EER-IBP y ERGE (puntaje promedio de 1, 0.52 y 0.22;  $p = 0.006$ ). Los puntajes de intensidad fueron significativamente más altos en la EoE, en comparación con la ERGE ( $p < 0.001$ ); no se encontraron diferencias significativas entre los enfermos con EoE y con EER-IBP ( $p = 0.094$ ), o entre la EER-IBP y la ERGE ( $p = 0.117$ ). Se observó una correlación significativa entre el puntaje de fijación y de intensidad ( $\rho = 0.969$ ;  $p < 0.001$ ).

## Discusión

La EER-IBP es una entidad de reciente descripción, asociada con muchas características semejantes a las de la EoE; sin embargo, a diferencia de esta última, responde favorablemente al tratamiento con estos fármacos. Ex-3 es un marcador fuertemente involucrado en la EoE. En el presente estudio se observaron diferencias importantes en la expresión de este marcador entre las 3 enfermedades evaluadas, con diferencias significativas entre la EoE y la ERGE, y casi significativas entre la EoE y la EER-IBP.

En el primer consenso de EoE, las 2 principales causas de eosinofilia esofágica, en los pacientes con disfagia, eran la EoE y la ERGE; en este contexto, los IBP se indican con finalidad diagnóstica, ya que la respuesta a estos agentes permitiría diferenciar ambos trastornos. Sin embargo, en un documento posterior se

reconoció la eosinofilia esofágica con buena respuesta a los IBP a pesar de la ausencia endoscópica de ERGE y de resultados normales en el estudio de pH.

Los biomarcadores han despertado gran interés para la diferenciación clínica de la EoE y la ERGE, respecto de los controles. En un estudio previo, la combinación de Ex-3, PBM y triptasa permitió diferenciar los enfermos con EoE de los controles, con sensibilidad y especificidad del 100%. Sin embargo, ninguno de ellos fue útil para distinguir la EoE de la EER-IBP. En otro trabajo, la expresión de PBM fue similar en los pacientes con EoE y ERGE. La triptasa refleja la densidad de las células cebadas; sin embargo, los trabajos que evaluaron su utilidad en las enfermedades esofágicas mostraron resultados contradictorios.

Diversos motivos explicarían por qué la expresión de Ex3 en los enfermos con EoE y EER-IBP es similar. En primer lugar, los IBP no sólo suprimen la secreción gástrica ácida, también ejercen efectos antiinflamatorios. En un estudio se comprobaron niveles reducidos de interleuquina (IL) 4 e IL-13 y de Ex-3 luego de la terapia con IBP. Asimismo, se comprobó menor expresión del gen de Ex-3 y de citoquinas luego del tratamiento con IBP. En segundo lugar, en un estudio en el que se analizó un panel diagnóstico de marcadores eosinofílicos, la EER-IBP presentó una superposición molecular importante con la EoE; el patrón molecular revirtió luego de la terapia con IBP. Por último, la EER-IBP podría representar un subtipo o una variante de la EoE y no una enfermedad distinta. En ambos trastornos, el compromiso de la integridad de la mucosa esofágica se asocia con mayor permeabilidad para los antígenos; esta alteración puede normalizarse luego del tratamiento con IBP en la ERGE o con esteroides tópicos en la EoE. Los pacientes con EoE y EER-IBP evaluados en la presente ocasión fueron prácticamente iguales, en términos clínicos, endoscópicos e histológicos.

En los modelos de regresión de variables múltiples, el valor predictivo de Ex-3 se redujo considerablemente luego de considerar el recuento de eosinófilos, un fenómeno que podría indicar que dicho marcador sería un indicador de la magnitud de la eosinofilia.

El diseño retrospectivo y la falta de un grupo de control fueron las principales limitaciones de este trabajo. La identificación de posibles marcadores que permitan distinguir entre la EoE, la EER-IBP y la ERGE tiene consecuencias clínicas relevantes y ayudaría a comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en cada una de estas enfermedades. En conclusión, los hallazgos del presente trabajo sugieren que Ex-3 permitiría diferenciar la EoE de la ERGE, pero no de la EER-IBP, probablemente como consecuencia de un proceso etiopatogénico similar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147466](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147466)

## 5 - Perfiles de las Interacciones Farmacológicas de los Inhibidores de la Bomba de Protones: Puesta al Día

Wedemeyer R, Blume H

SocraTec R&D GmbH, Oberursel, Alemania

[Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update]

Drug Safety 37(2):1-12, Feb 2014

*Se describen nuevas interacciones farmacológicas entre los inhibidores de la bomba de protones y el micofenolato mofetil, los inhibidores de la proteasa y el clopidogrel, entre otras.*

Numerosos trabajos demostraron la superioridad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) respecto de los antihistamínicos (anti-H<sub>2</sub>), en términos de la mayor supresión ácida y de los mejores índices de cicatrización de la mucosa esofágica, motivo por el cual, en la actualidad, los IBP se consideran la opción terapéutica de primera línea para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad péptica ulcerosa (EPU) y el síndrome de Zollinger-Ellison. Los IBP también se utilizan ampliamente, en el contexto de la triple terapia, para la erradicación de *Helicobacter pylori*, en los pacientes con EPU. Asimismo, son usados con frecuencia para la prevención de la EPU, asociada con estrés o con el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Por lo general, los IBP deben ser utilizados por períodos prolongados; en este escenario, la posibilidad de interacciones farmacológicas asume un papel de gran relevancia clínica.

Una revisión de 2006 resumió las similitudes y diferencias entre los distintos IBP en relación con el riesgo, la frecuencia y los mecanismos involucrados en las interacciones farmacológicas. En esa oportunidad se describieron los mecanismos por los cuales el aumento del pH intragástrico, vinculado con los IBP, puede afectar la liberación de otros fármacos y los efectos de los IBP sobre la absorción y el metabolismo de otros agentes, por medio de las interacciones con la P-glucoproteína dependiente del trifosfato de adenosina o el sistema enzimático citocromo P450 (CYP). Se concluyó que el omeprazol se asocia con un riesgo importante de interacciones farmacológicas por su afinidad elevada y moderada por la CYP2C19 y la CYP3A4, respectivamente, en tanto que el pantoprazol sódico se vincularía con un riesgo considerablemente más bajo, al igual que el lansoprazol y el rabeprazol. Sin embargo, al momento de la revisión, la información disponible para estos dos últimos fármacos era escasa. Los expertos destacan que si bien las recomendaciones siguen vigentes hoy, a partir de 2006 se publicaron numerosos trabajos que analizaron otras interacciones potencialmente relevantes. En la presente revisión se actualizó la información al respecto a partir de los artículos más recientes identificados en Medline, Embase y PubMed.

## Mecanismos involucrados en las interacciones farmacológicas de los IBP

### Modulación del pH gástrico

El aumento del pH intragástrico, un efecto de clase, puede reducir la cantidad soluble de otras drogas, afectar la liberación dependiente del pH o, indirectamente, modificar la biodisponibilidad de otros fármacos.

Se sabe que el omeprazol (60 mg) reduce la biodisponibilidad del ketoconazol oral y que disminuye el área bajo la curva (ABC) de concentración y tiempo de 24 horas (ABC<sub>24</sub>) y la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) del itraconazol, administrado por vía oral en dosis de 200 mg.

El aumento del pH intragástrico por los IBP retrasa la hidrólisis del micofenolato mofetil y disminuyen la exposición y la biodisponibilidad del ácido micofenólico. La administración simultánea de micofenolato mofetil y pantoprazol sódico se asoció con niveles séricos persistentemente bajos del inmunosupresor, en pacientes con trasplante de corazón y en enfermos con trastornos autoinmunitarios. En cambio, la utilización conjunta de pantoprazol sódico con micofenolato sódico en comprimidos con cubierta entérica no se correlaciona con cambios farmacocinéticos importantes de este último.

Los cambios de pH pueden afectar, *per se*, la exposición a los IBP. Estos fármacos son inestables a pH bajo, motivo por el cual deben administrarse en preparados resistentes al pH. La administración concomitante de mosaprida se asocia con un aumento cercano al 50% en la exposición total y máxima del rabeprazol, como consecuencia del mayor transporte del IBP al intestino. Aunque las principales observaciones surgieron de estudios con omeprazol y mosaprida, los hallazgos en conjunto sugieren que éstas serían aplicables a otros IBP.

La biodisponibilidad de diversos inhibidores de proteasa (IP) puede comprometerse considerablemente cuando estos fármacos se usan en simultáneo con IBP. En un estudio, la exposición total y máxima a una única dosis de atazanavir de 400 mg se redujo en más de 90% cuando se lo utilizó con 60 mg de lansoprazol, posiblemente como consecuencia de la pérdida de la solubilidad del IP a pH alto. Para otros antirretrovirales, las interacciones obedecerían a mecanismos más complejos. Por ejemplo, la exposición al nelfinavir, cuya solubilidad depende del pH, se redujo en alrededor de 35% cuando el fármaco se usó en dosis de 1250 mg dos veces por día durante 4 días, en combinación con 40 mg de omeprazol, una vez por día durante 4 días. Sin embargo, la eliminación terminal y la depuración se mantuvieron sin cambios. La inhibición de la CYP2C19, involucrada en el metabolismo del nelfinavir, por el omeprazol explicaría estas últimas observaciones.

Por el contrario, la exposición total y máxima a una única dosis de raltegravir de 400 mg aumentó en 3 a 4 veces, respectivamente, cuando se lo administró conjuntamente con 20 mg de omeprazol una vez por día, durante 4 días. La solubilidad del raltegravir

aumenta a mayor pH y el fármaco es un sustrato de la P-glucoproteína, parcialmente inhibida por el omeprazol. La información en conjunto demuestra la necesidad de considerar las interacciones para cada IBP en particular.

La situación para los IP se torna incluso más compleja en el contexto de la utilización de ritonavir como refuerzo o potenciador (*booster*). El ritonavir tiene mejor solubilidad a pH bajo, inhibe la CYP3A4, es metabolizado por la CYP3A4 y es sustrato e inhibidor de la P-glucoproteína.

La exposición total y máxima del lopinavir y el ritonavir, en combinación con omeprazol, aumentaron en alrededor del 25%. La administración del IP y del omeprazol con 2 horas de intervalo entre ambos evita las interacciones. Por el contrario, la exposición a saquinavir se mantuvo aumentada en 50% a 70%.

### **Interacciones con el sistema de transporte de la P-glucoproteína, dependiente de adenosina trifosfato**

En una revisión previa, el omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol sódico (sustratos de la P-glucoproteína), inhibieron el flujo de la digoxina en un modelo *in vitro*.

### **El sistema enzimático citocromo P450**

Los IBP se metabolizan predominantemente en el hígado por acción de la CYP2C19 y la CYP3A4. Numerosos trabajos publicados luego de la primera revisión analizaron las posibles interacciones farmacológicas entre ciertos IBP y el clopidogrel, posiblemente relacionadas con la CYP2C19.

Los estudios retrospectivos sugirieron una reducción de los efectos beneficiosos del clopidogrel, utilizado en simultáneo con los IBP en general; sin embargo, dicha interacción no ocurriría cuando se utiliza pantoprazol sódico. Numerosos trabajos demostraron que el omeprazol, en el estado de equilibrio, aumenta sustancialmente la exposición total al clopidogrel y disminuye la exposición al metabolito activo. Los efectos persistieron incluso cuando ambos fármacos se administraron con 12 horas de intervalo entre ellos y cuando se duplicó la dosis de clopidogrel. Los efectos se redujeron considerablemente con el pantoprazol sódico, ya que éste no es un inhibidor de la CYP2C19, la enzima que interviene en el metabolismo del clopidogrel al metabolito activo. En un estudio se confirmó que la exposición al metabolito activo, luego de la administración de clopidogrel, disminuye cuando la tienopiridina se administra en simultáneo con omeprazol o esomeprazol. La inhibición de la agregación plaquetaria se reduce en forma paralela. Por el contrario, sólo se observaron efectos mínimos cuando se administraron lansoprazol y prasugrel, ya que éste es activado esencialmente por otras isoenzimas del sistema P450.

La utilización simultánea de lansoprazol con clopidogrel no se asocia con cambios importantes en la formación del metabolito inactivo de éste; sin embargo, el efecto farmacodinámico se reduce sustancialmente en los sujetos con buen metabolismo del clopidogrel, probablemente como consecuencia de la inhibición de la activación del clopidogrel por la CYP2C19. En un estudio clínico, la utilización de lansoprazol o dexlansoprazol y clopidogrel no se asoció con efectos significativos sobre la exposición al metabolito activo de éste ni sobre los parámetros farmacodinámicos. En conclusión, la información en conjunto avala la existencia de interacciones farmacológicas entre el omeprazol y el esomeprazol; los datos para el rabeprazol son escasos. El dexlansoprazol, el lansoprazol y el pantoprazol sódico influyen menos en la actividad antiagregante plaquetaria del clopidogrel.

### **Perfiles de interacción de los IBP**

Un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con enfermedad coronaria reveló un incremento de la reactividad plaquetaria residual durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS), en dosis de 75 mg/día, e IBP. En cambio, la administración conjunta de comprimidos con cubierta entérica de AAS y pantoprazol sódico disminuyó la agregación plaquetaria; por su parte, el lansoprazol no afectó la actividad de las plaquetas ni los niveles de AAS en sangre.

La administración simultánea de IBP y metotrexato parece aumentar los niveles séricos de este último o de su metabolito, por mecanismos que todavía no se conocen con precisión.

### **Omeprazol**

El omeprazol interactúa con el diazepam, por inhibición competitiva de la CYP2C19. Este mecanismo también podría afectar la exposición a la fenitoína y la warfarina. Recientemente se comprobó que la inhibición de la CYP2C19 por el omeprazol explica la reducción del 50% en la depuración oral del citalopram; en voluntarios sanos se observó un incremento del 120% en los niveles séricos del antidepresivo. La inhibición también explicaría el aumento en la exposición total a la etravirina, del 41%, después de una única dosis de 100 mg y de múltiples dosis de omeprazol.

No se encontraron interacciones importantes entre el omeprazol y los antiácidos, el bortezumib, la ciprofloxacina de liberación prolongada, la gemifloxacina, la nifedipina, el metoprolol, los AINE, el hierro y la teofilina. Los resultados para la ciclosporina han sido discrepantes, según las características de los enfermos.

Los agentes con elevada afinidad por la CYP3A4 (ketoconazol, fluconazol, claritromicina y moclobemida) pueden afectar la biodisponibilidad del omeprazol al incrementar los niveles séricos; sin embargo, los efectos sólo serían clínicamente relevantes en los pacientes con

deficiencia de la CYP2C19, en quienes el metabolismo del omeprazol depende de la actividad de la CYP3A4.

El ginkgo (*Ginkgo biloba*) y la hierba de St. John se asocian con niveles plasmáticos más bajos de omeprazol y omeprazol sulfona. En los metabolizadores extensos, el metabolismo del omeprazol se reduce luego de la administración de fluvoxamina. El ABC del omeprazol aumenta después de la ingesta de anticonceptivos orales con etinilestradiol. En conclusión, si bien se han referido múltiples interacciones farmacológicas para el omeprazol, no todas ellas serían clínicamente relevantes.

### **Esomeprazol**

Según los resultados de la revisión de 2006, no parecen existir interacciones farmacológicas entre el esomeprazol y los fármacos que son metabolizados por CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 o CYP2E1. Sin embargo, el esomeprazol interactúa con los fármacos que son metabolizados por la CYP2C19 (fenitoína y warfarina). Estas interacciones, no obstante, no serían clínicamente relevantes. Las dosis múltiples de esomeprazol, no así de pantoprazol sódico, se asocian con un aumento de los niveles plasmáticos del diazepam.

### **Pantoprazol**

Un estudio publicado después de la revisión anterior confirmó la falta de interacciones farmacológicas entre el pantoprazol y el clopidogrel, los antiácidos, la fenazona, la cafeína, la carbamazepina, el cinacalcet, la claritromicina, la ciclosporina, el clopidogrel, el diazepam, el diclofenac, la beta acetildigoxina, el etanol, la glibenclamida, la levotiroxina, el metoprolol, el naproxeno, la nifedipina de liberación sostenida, los anticonceptivos orales, la fenitoína o la warfarina, entre otros fármacos. En cambio, se encontró una interacción leve y clínicamente insignificante entre el pantoprazol sódico, en dosis de 40 mg, y la cisaprida, en dosis de 20 mg. Las mismas conclusiones posiblemente sean válidas también para el pantoprazol magnésico.

### **Lansoprazol**

El lansoprazol no se asocia con interacciones significativas con el diazepam, la ivabradina, los anticonceptivos orales, la fenitoína, la prednisolona, el propranolol o la warfarina. El aumento de la biodisponibilidad de la teofilina, luego de la administración de lansoprazol, se considera clínicamente irrelevante. El lansoprazol se asocia con reducción de la depuración del tacrolimus, de modo tal que los niveles séricos del inmunosupresor aumentan considerablemente, en especial en los enfermos con mutaciones de la CYP2C19. La fluvoxamina, un inhibidor de la CYP2C19, afecta considerablemente el metabolismo del lansoprazol (aumento de los niveles séricos) en los metabolizadores extensos para la CYP2C19, no así en los metabolizadores deficientes.

El dexlansoprazol es el enantiómero activo del lansoprazol; se lo comercializa con un nuevo sistema

dual de liberación con la finalidad de prolongar la exposición al fármaco, luego de una única administración diaria. Los estudios realizados hasta la fecha no revelaron interacciones significativas entre este nuevo preparado y el diazepam, la fenitoína, la teofilina y la warfarina.

### **Rabeprazol**

La información no se modificó después de la publicación de la revisión de 2006. Las interacciones farmacológicas mediadas por el sistema enzimático P450 son infrecuentes, debido a que el fármaco tiene una baja afinidad por estas isoenzimas. Según los resultados de la revisión de 2006, el rabeprazol no presenta interacciones farmacológicas con la teofilina, la warfarina, la fenitoína, el tacrolimus o los antiácidos. La fluvoxamina, un inhibidor de la CYP2C19, aumenta el ABC y la vida media de eliminación del rabeprazol en los metabolizadores extensos.

### **Conclusiones**

Los estudios publicados luego de la primera revisión de 2006 pusieron de manifiesto interacciones farmacológicas adicionales para los IBP. La interacción entre el omeprazol, el esomeprazol y el clopidogrel no parecen ocurrir con otros IBP. El lansoprazol, el pantoprazol sódico y el rabeprazol parecen asociarse con riesgo considerablemente más bajo de interacciones farmacológicas, respecto del omeprazol y el esomeprazol, como consecuencia de su menor afinidad por las isoenzimas CYP específicas o por la participación adicional de otros mecanismos de eliminación. Sin embargo, sólo el perfil de interacción del pantoprazol sódico se conoce con precisión. En virtud de las pocas diferencias en términos de la eficacia clínica, cuando los distintos IBP se usan en dosis equivalentes, el riesgo de interacciones farmacológicas pasa a ser un factor esencial, al momento de seleccionar un determinado agente, en especial en los enfermos que reciben múltiples drogas o medicamentos con margen terapéutico estrecho.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141098](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141098)

## 6 - Propiedades Farmacocinéticas y Seguridad del Dexlansoprazol de Liberación Modificada en los Niños

Kukulka M, Nudurupati S, Perez M

**Clinical and Experimental Gastroenterology** 7:461-471, 2014

El reflujo del contenido gástrico al esófago, a través del esfínter esofágico inferior, define la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), un trastorno multifactorial. La prevalencia de la ERGE aumenta con la edad, desde 2.5% en los niños de 3 a 9 años, hasta 8.5% en aquellos de 10 a 17 años. La frecuencia de esofagitis erosiva (EE) sigue el mismo patrón, con una frecuencia de 5.5% en los niños pequeños hasta un 12.4% en los niños más grandes y en los adolescentes. Los niños de menor edad a menudo presentan manifestaciones extraesofágicas, regurgitación y dolor epigástrico, mientras que los niños mayores suelen referir los mismos síntomas que los adultos, es decir, pirosis y regurgitación. En la población pediátrica, la ERGE puede tener una evolución crónica, sin remisión. En los niños con ERGE, la prevalencia de asma, sinusitis, laringitis y neumonía también es más alta en comparación con los niños sin ERGE. Los antagonistas de los receptores de histamina H<sub>2</sub> y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) representan las opciones farmacológicas de primera línea para los niños con ERGE.

El dexlansoprazol (DL), un IBP, es el enantiómero *R* del lansoprazol. El DL de liberación modificada (DL-LM) se caracteriza por un sistema innovador de liberación dual prolongada (*Dual Delayed Release* [DDR]), de modo que se asocia con 2 picos de concentración plasmática máxima: el primero entre 1 y 2 horas luego de la ingesta, y el segundo, entre 4 y 5 horas posteriores. El preparado DDR se creó con la finalidad de prolongar la duración de la exposición al principio activo.

El DL-LM en dosis de 30 mg una vez por día ha sido aprobado en diversos países, entre ellos los Estados Unidos, para el tratamiento de la ERGE sintomática no erosiva en adultos y como terapia de mantenimiento de la EE. Sus características farmacológicas y su seguridad en dosis de 30, 60 y 90 mg han sido evaluadas en más de 5000 adultos en diversos estudios clínicos. En un trabajo se analizaron estos aspectos en pacientes de 12 a 17 años; los resultados fueron similares a los obtenidos en la población adulta. Asimismo, numerosos estudios confirmaron la eficacia y tolerabilidad del lansoprazol en pacientes de 1 a 17 años en el contexto del tratamiento a

corto plazo de la ERGE sintomática y de la EE. El objetivo de este trabajo fue evaluar las características farmacocinéticas y la seguridad del DL-LM en pacientes de 1 a 11 años con ERGE sintomática.

Fueron evaluados niños y niñas de 1 a 11 años con ERGE sintomática, documentada por el profesional, de por lo menos 2 meses de evolución. Los pacientes debían presentar vómitos o regurgitación, disfagia, tos, dolor abdominal, irritabilidad, falta de crecimiento o rechazo a los alimentos. El peso de los enfermos debía estar entre los valores de los percentiles 5 y 95 para la edad.

El estudio abierto, en fase I, se llevó a cabo en 3 centros de los Estados Unidos entre 2010 y 2011. La investigación incluyó una fase de rastreo de hasta 28 días y una fase de terapia de 7 días; al séptimo día se tomaron muestras de sangre en forma seriada, hasta 24 horas después de la ingesta de la dosis para el estudio de las variables farmacocinéticas. Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron asignados a uno de 3 grupos de terapia, según el peso: DL-LM 15 mg (niños  $\geq 8.6$  kg a  $< 12.7$  kg), 15 mg o 30 mg (niños  $\geq 12.7$  kg a  $< 25.4$  kg) y 30 o 60 mg (niños  $\geq 25.4$  kg). Luego de completado el día 1 en la clínica, los enfermos siguieron el tratamiento en su hogar hasta el sexto día. El fármaco debía ingerirse por la mañana, antes del desayuno. Las comparaciones se realizaron con modelos ANCOVA. Se evaluaron los efectos adversos.

La muestra para el análisis incluyó a 36 pacientes (24 varones), 12 en cada grupo de dosis. La edad promedio de los enfermos fue de 7.1 años; el 89% eran de etnia caucásica.

La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) promedio aumentó cuando la dosis se incrementó de 15 mg a 30 mg, pero fue similar luego de la ingesta de 30 mg y 60 mg. El área bajo la curva de concentración y tiempo (ABC) hasta la última concentración cuantificable ( $ABC_{\acute{u}lt}$ ) y el ABC de 0 a 24 horas ( $ABC_{0-24}$ ) aumentaron con la dosis. La mediana del tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $t_{m\acute{a}x}$ ) fue de 3 a 4 horas en todos los grupos de dosis.

Al considerar el grupo de dosis, los valores promedio del ABC aumentaron de manera casi proporcional, en relación con el incremento de la dosis de 30 a 60 mg. Cuando los datos se analizaron según el peso corporal (el factor determinante de la dosis [30 kg o menos y más de 30 kg]) y la edad, la exposición aumentó en relación con el incremento de la dosis y los aumentos fueron proporcionales a ésta. En los enfermos de 30 kg o menos, los valores promedio del ABC para las dosis de 30 y 60 mg fueron, por lo general, similares a los referidos en estudios previos en adolescentes y adultos tratados con las dosis respectivas. Sin embargo, en los niños de más de 30 kg, la exposición promedio luego de la ingesta de 30 mg y 60 mg fue más baja, respecto de la de los adolescentes y adultos.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Asimismo, los valores promedio del ABC para la dosis de 30 mg en los pacientes de 1 a 6 años fueron, en general, similares a los observados en adolescentes y adultos. Para los enfermos de 7 a 11 años, la exposición promedio al DL en dosis de 30 mg y 60 mg fue más baja, respecto de la de los adolescentes y adultos. Los datos en conjunto sugieren que el peso corporal, pero no la edad, es el factor de mayor influencia en términos de la exposición al fármaco. Para los pacientes de 1 a 6 años y de 7 a 11 años de 30 kg o menos de peso, los valores promedio del ABC luego de la ingesta de 30 mg de DL-LM fueron similares a los referidos en adolescentes y adultos. Para los pacientes de 7 a 11 años de 30 kg o menos de peso, tratados con 60 mg, los valores promedio del ABC también fueron similares a los de esas otras 2 poblaciones. En cambio, para los pacientes de 7 a 11 años con más de 30 kg de peso, los valores promedio del ABC, luego de la ingesta de 30 mg y 60 mg, fueron alrededor de la mitad de los registrados en niños y adolescentes. Los modelos ANCOVA confirmaron el efecto significativo del peso sobre los valores del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$  transformados en logaritmos y normalizados según la dosis ( $p = 0.003$  y  $p = 0.013$ , respectivamente). Por lo tanto, para una dosis determinada de DL-LM, la exposición al fármaco disminuye en la medida en que el peso aumenta. Luego del ajuste según el peso corporal, los valores del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$  del DL aumentaron en forma casi proporcional a las dosis de 15 mg, 30 mg y 60 mg.

Diez enfermos (28%) presentaron, al menos, un efecto adverso durante el estudio y 3 (8%) tuvieron un efecto adverso vinculado con el tratamiento. La incidencia de efectos adversos no aumentó en relación con la dosis; la mayoría fueron de intensidad leve. Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia fueron los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea y las náuseas. Un enfermo tratado con 60 mg presentó un efecto adverso grave (vómitos de intensidad moderada que motivaron la internación) al séptimo día, que no se consideró vinculado al tratamiento. No se produjeron cambios en los signos vitales, los parámetros de laboratorio ni los hallazgos electrocardiográficos. Los niveles séricos promedio de gastrina al inicio y al octavo día fueron de 76.9 pg/ml y 128 pg/ml, respectivamente. Los incrementos promedio desde el inicio hasta el octavo día fueron de 15.1 pg/ml, 38.1 pg/ml y 93 pg/ml en los grupos de 15, 30 y 60 mg, en ese orden.

El DL-LM representa una nueva forma de tratamiento para las enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica; en este contexto, se lo utiliza para el alivio de la ERGE sintomática no erosiva, la cicatrización de la EE y como terapia de mantenimiento. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, y la seguridad del DL-LM han sido ampliamente estudiadas en sujetos adultos; los trabajos en pacientes de 12 a 17 años revelaron resultados similares a los obtenidos en las investigaciones en adultos. Diversos estudios demostraron que otros IBP son eficaces para

el tratamiento de la ERGE en niños de más de un año; este antecedente hace suponer que el DL-LM podría ser útil para el tratamiento de la ERGE en la población pediátrica.

En el presente trabajo se analizaron las propiedades farmacocinéticas y la seguridad del DL en niños de 1 a 11 años con ERGE sintomática y se identificaron las dosis de DL-LM que podrían asociarse con una exposición sistémica similar (ABC) a la que se logra en los adultos tratados con 30 y 60 mg diarios. Las dosis aprobadas para el tratamiento de los adultos se asocian con incrementos significativos del pH intragástrico.

En la población pediátrica estudiada en esta ocasión se comprobó un efecto significativo del peso sobre el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  normalizados según la dosis, de modo que para una determinada dosis, la exposición al DL disminuyó en la medida en que el peso corporal aumentó. Luego de considerar este efecto, el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del DL aumentaron de manera casi proporcional, en el espectro de dosis de 15, 30 y 60 mg.

El análisis de los valores del ABC basados en el peso corporal sugiere que la administración de 30 mg y 60 mg en los niños que pesan 30 kg o menos se asocia con una exposición plasmática similar a la de los adultos. En cambio, cuando estas mismas dosis se administran a pacientes de más de 30 kg, la exposición es inferior a la que se logra en los adultos tratados con la misma dosis.

Diversos trabajos sugirieron que los niños requieren dosis más altas de IBP con el objetivo de alcanzar una exposición plasmática (ABC) semejante a la de los adultos. La respuesta farmacodinámica a los IBP se relaciona con el ABC; el modelo de exposición y respuesta (MER) para el DL indica que, en los adultos, los incrementos en la exposición, luego de la administración de dosis de hasta 90 mg, se asocian con una mayor respuesta farmacodinámica.

El MER predijo que los valores promedio del ABC para la dosis de 30 mg en los niños se vincularían a un control adecuado del pH en cuanto al porcentaje de tiempo con  $pH > 4$ : 58.1%, en comparación con 59.4% en los adultos. Para la dosis de 60 mg, los valores promedio del ABC en los niños fueron el 73% de los observados en los adolescentes y el 57% de la media de los valores en los adultos. Si bien los valores promedio del ABC para 60 mg en los niños fueron inferiores a los de los adultos, las estimaciones con el MER sugieren que la media de los valores del ABC para el DL en dosis de 60 mg, en niños de 1 a 11 años, se asociaría con un control adecuado del pH:  $pH > 4$  el 61% del tiempo, en comparación con el 65% del tiempo en los adultos. Los datos indican que en los niños de 1 a 11 años, la administración de 30 y 60 mg de DL-LM induciría un aumento importante del pH. La incidencia de efectos adversos no se relacionó con la dosis.

Los niños de 1 a 11 años con ERGE sintomática tratados una vez por día con DL-LM durante 7 días tuvieron incrementos prácticamente proporcionales a la dosis en el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del DL, con ajuste según

el peso corporal. Si bien en los niños de más de 30 kg los valores del ABC, luego de la ingesta de 30 y 60 mg de DL-LM, fueron más bajos que los observados en adolescentes y adultos, los hallazgos en el MER sugieren que dichos valores de ABC se asociarían con una respuesta farmacodinámica similar a la que logra en los adultos tratados con las mismas dosis.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147468](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147468)

## 7 - Influencia de la Deficiencia de Vitamina D en la Cirrosis Biliar Primaria

Guo G, Shi Y, Fan D y colaboradores

**Alimentary Pharmacology & Therapeutics** 42(2):221-230, 2015

En la actualidad, el único tratamiento aprobado contra la cirrosis biliar primaria (CBP), una enfermedad colestásica crónica mediada inmunológicamente, es el ácido ursodesoxicólico (UDCA). Diversos estudios comprobaron que este agente se asocia con beneficios clínicos y, posiblemente, influya sobre la supervivencia. Sin embargo, se estima que hasta un tercio de los enfermos no responde favorablemente al tratamiento.

En la CBP se afecta la absorción de las vitaminas liposolubles como consecuencia de la pérdida de la función de los conductos biliares intrahepáticos y la secreción inadecuada de sales biliares. En diversos estudios se hallaron niveles reducidos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en los pacientes con CBP; de ahí la frecuencia de los trastornos óseos en estos enfermos.

Recientemente se ha sugerido que la vitamina D ejerce efectos beneficiosos sobre la colestasis, la cirrosis y los procesos autoinmunitarios, todos ellos involucrados en la progresión de la CBP. En modelos con animales, la vitamina D moduló la fibrogénesis hepática durante el proceso de cicatrización; la correcta función del eje de la vitamina D sería crucial para la homeostasis hepatobiliar y la integridad de los conductos biliares. Se sabe que la vitamina D ejerce importantes efectos inmunitarios, por ejemplo, induce la diferenciación, activación y proliferación de los linfocitos T-*helper* y estimula las respuestas inmunes humorales.

Los estudios más recientes sugirieron vinculaciones entre el estado de la vitamina D y la actividad de la enfermedad, la gravedad y el pronóstico en diversos trastornos hepáticos y autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hepatitis crónica por virus C y virus B, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la enfermedad hepática alcohólica.

Este estudio se diseñó con la finalidad de determinar si los niveles séricos de la 25(OH)D se asocian con la gravedad histológica, la función hepática, el pronóstico y la respuesta al tratamiento con UDCA en pacientes con CBP.

El estudio incluyó a 98 enfermos consecutivos con CBP asistidos en el *Xijing Hospital of Fourth Military Medical University* de la China, entre 2007 y 2009. Los enfermos debían tener colestasis intrahepática, anticuerpos antimitocondriales (AMA) y lesiones típicas en los conductos biliares en el estudio histopatológico. Todos los pacientes reunían al menos 2 de esos 3 criterios y recibían tratamiento con UDCA. Se excluyeron los pacientes con otras enfermedades hepáticas crónicas y, en especial, aquellos con niveles altos de transaminasas y de inmunoglobulina (Ig) G, sugestivos del síndrome de superposición de hepatitis autoinmune y CBP. Tampoco se incluyeron los pacientes tratados con corticosteroides, colestiramina, anticonvulsivos, tuberculostáticos o cimetidina en los 3 meses previos, ya que todos estos agentes modifican el metabolismo de la vitamina D.

Ochenta y cuatro enfermos fueron sometidos, al inicio del estudio, a biopsia hepática; el estadio histológico se definió con la clasificación de Ludwig; la presencia de AMA se confirmó mediante inmunofluorescencia indirecta en células Hep-2 y en cortes tisulares de ratón. Los niveles séricos de las inmunoglobulinas se determinaron mediante inmunonefelometría. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la presencia de AMA, el índice de masa corporal, la concentración plasmática de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gamma-glutamiltanspeptidasa, albúmina y bilirrubina total, el cociente internacional normalizado (RIN) y el *Mayo Risk Score* (MRS). La densidad mineral ósea se conoció por medio de absorciometría de rayos x de energía dual (DXA).

Luego del diagnóstico, todos los enfermos recibieron UDCA en dosis estables de 13 a 15 mg/kg/día; fueron seguidos de manera regular durante 12 meses. La respuesta clínica al tratamiento se valoró con los criterios de Paris-I y los de Barcelona. Los niveles séricos de la vitamina D se determinaron con electroquimioluminiscencia; se tuvo en cuenta el momento del año en el cual se efectuaron las determinaciones. La deficiencia de vitamina D (DVD) se estableció en presencia de niveles séricos por debajo de 20 ng/ml. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*, de *chi* al cuadrado, de la *U* de Mann-Whitney o de Fisher, según el caso. Mediante correlaciones de Pearson se conocieron las vinculaciones entre los niveles de 25(OH)D y las otras variables. En modelos de regresión se identificaron los factores predictivos de la respuesta al tratamiento con UDCA. Mediante curvas de Kaplan-Meier se estimó la supervivencia sin trasplante.

Fueron analizados 98 enfermos con CBP (85 mujeres y 13 varones); la media de edad en

el momento del diagnóstico fue de 53 años. En el 90% de los pacientes se detectaron AMA. El MRS basal fue de  $4.8 \pm 0.8$ . En 84 pacientes se realizó un estudio histopatológico hepático: 16, 37, 21 y 10 enfermos presentaban CBP en estadio I, II, III y IV, respectivamente.

Los niveles séricos promedio de 25(OH)D fueron de  $17.9 \pm 7.6$  ng/ml. El 57% de los pacientes presentaban niveles por debajo de 20 ng/ml (DVD). El 43% de las muestras de sangre se tomaron durante el invierno y la primavera; en ellas, la concentración de 25(OH)D fue más baja respecto de la que se registró en las muestras obtenidas en verano y otoño (14.4 y 20.5 ng/ml, respectivamente;  $p < 0.01$ ). No se encontraron diferencias en los niveles de vitamina D según el sexo. En 5 de los 7 pacientes sometidos a DXA se comprobó disminución de la DMO: osteopenia en 3 casos y osteoporosis en 2 enfermos; sin embargo, no se registraron diferencias en los niveles de 25(OH)D en estos pacientes, en comparación con los sujetos sin complicaciones óseas. Tampoco se observaron correlaciones entre la concentración de 25(OH)D y los puntajes T. Ningún enfermo recibía suplementos de vitamina D antes o en el momento del diagnóstico. Seis pacientes comenzaron a utilizar vitamina D, en dosis de 800 a 1 000 UI por día, en el transcurso del primer año posterior al diagnóstico.

Los niveles séricos de 25(OH)D fueron de 21.8, 18.9, 15.9 y 14.3 ng/ml en promedio en los enfermos con CBP en estadio I, II, III y IV, respectivamente, según la clasificación de Ludwig. La incidencia de DVD fue significativamente más alta en los estadios avanzados de la enfermedad (III y IV) que en los primeros estadios (74% y 49%, en ese orden;  $p = 0.038$ ). La concentración de vitamina D se correlacionó, de manera inversa, con los niveles de bilirrubina y de fosfatasa alcalina, marcadores típicos de la colestasis ( $r = -0.38$  y  $-0.37$ , en ese orden;  $p < 0.001$ ). También se encontraron correlaciones negativas entre los niveles de 25(OH)D y de AST, el MRS y los valores del índice APRI, en tanto que la vinculación entre la 25(OH)D y la albúmina fue positiva.

No se observaron diferencias en la edad, el sexo y el IMC según el estado de la vitamina D. Cuando se compararon los pacientes con DVD y sin ella, estos últimos tuvieron, con mayor frecuencia, CBP en estadios avanzados (47% y 23%,  $p = 0.038$ ), niveles séricos significativamente más altos de fosfatasa alcalina y bilirrubina, y valores más altos de MRS y RIN.

Después de un año de tratamiento con UDCA, los valores de AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyltranspeptidasa, bilirrubina y albúmina mejoraron considerablemente ( $p < 0.01$  respecto de los basales en todos los casos). El 68.4% de los enfermos ( $n = 67$ ) respondieron favorablemente al tratamiento con UDCA, a juzgar por los criterios de Paris-I, en tanto que el índice de respuesta, según los criterios de Barcelona, fue del 62.2%. Los pacientes

que no respondieron de manera exitosa presentaron niveles basales más altos de AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

La concentración de 25(OH)D fue significativamente más baja en los sujetos que no respondieron a la terapia que en quienes lo hicieron (14.8 y 19.3 ng/ml, respectivamente;  $p = 0.005$  según los criterios de Paris-I y 14.9 y 19.7 ng/ml,  $p = 0.002$ , al aplicar los criterios de Barcelona). Un mayor número de enfermos con DVD no alcanzaron la respuesta completa después de un año de tratamiento con UDCA (41% y 19%,  $p = 0.028$ , y 48%, respecto de 24%,  $p = 0.020$  al aplicar los criterios de Paris-I y de Barcelona, en ese orden).

En los modelos de variables múltiples, la DVD fue un factor predictivo independiente de respuesta incompleta al tratamiento con UDCA (*odds ratio* [OR] = 3.93; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.02 a 15.19;  $p = 0.047$ , según los criterios de Paris-I). Por cada incremento de la 25(OH)D de 1 ng/ml se constató una reducción del riesgo del 10% (OR = 0.90; IC 95%: 0.81 a 0.99;  $p = 0.026$ ). En los modelos finales, el estadio histopatológico avanzado y los niveles anormales de bilirrubina y fosfatasa alcalina también se asociaron con la respuesta incompleta al tratamiento. Al aplicar los criterios de Barcelona se observaron los mismos resultados.

Los pacientes fueron seguidos durante 65.2 meses, en promedio. Siete enfermos fallecieron como consecuencia de la enfermedad hepática, en el transcurso de 26 a 78 meses de terapia (carcinoma hepatocelular,  $n = 1$  e insuficiencia hepática terminal,  $n = 6$ ). Los niveles séricos de 25(OH) D fueron considerablemente más bajos en los pacientes que fallecieron y en el enfermo sometido a trasplante hepático, en comparación con el resto de los enfermos (12.1 y 18.4 ng/ml, respectivamente,  $p = 0.023$ ). En la curva de Kaplan-Meier, la supervivencia sin trasplante tendió a ser más baja en los pacientes con DVD ( $p = 0.063$ ).

En este estudio se analizó la influencia del estado de la vitamina D en los enfermos con CBP. Los niveles séricos de 25(OH) D se asociaron con la gravedad de la colestasis, la disfunción hepática y el estadio histológico. Además, la DVD basal predijo la falta de respuesta al tratamiento con UDCA. Diversos estudios recientes demostraron relaciones entre la concentración de la vitamina D y distintos trastornos hepáticos crónicos; en esta ocasión, la concentración de 25(OH) D se correlacionó, de manera significativa, con los índices de mayor disfunción hepática, entre ellos, el estadio histológico, el MRS y los niveles séricos de AST, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En un trabajo reciente realizado en 79 pacientes con CBP, 75% de ellos tratados con UDCA, el nivel de vitamina D se asoció con la gravedad de la enfermedad: los niveles fueron más bajos en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada. Por lo tanto, la información en conjunto sugiere

que el estado de la vitamina podría ser un marcador adicional de la gravedad de la CBP.

De manera llamativa, los niveles séricos basales de vitamina D predijeron la respuesta al tratamiento con UDCA; la DVD podría aumentar el riesgo de falta de respuesta y podría predecir la supervivencia de estos pacientes. Los hallazgos avalan la importancia de la vitamina D en la colestasis y en la respuesta inmunitaria.

Se sabe que esta vitamina regula el metabolismo y el transporte de los ácidos biliares, y reduce la inflamación asociada con la colestasis. Las alteraciones del eje entre la vitamina D y los receptores específicos limitan la respuesta hepática de adaptación y aumentan la probabilidad de ruptura de los conductos biliares en el contexto de la colestasis.

La vitamina D motiva la diferenciación de células dendríticas inductoras de tolerancia, suprime la formación de linfocitos T efectores proinflamatorios, induce la generación de linfocitos T reguladores y modula la función de los linfocitos B. Los datos en conjunto sugieren que la DVD podría afectar las funciones protectoras y comprometer los efectos de los tratamientos contra la colestasis.

La vitamina D y el UDCA activan los VDR e inducen la expresión de catelicidina, un péptido con propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras en las células epiteliales biliares. El uso combinado de vitamina D y UDCA podría incrementar aún más la expresión de catelicidina, en comparación con cada uno de los agentes por separado. En los enfermos con infección por el virus de la hepatitis C y con cáncer hepático se comprobaron asociaciones entre la terapia con vitamina D, la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

Los niveles de vitamina D pueden comprometerse cuando se afecta la formación de bilis y, a la inversa, la DVD podría ejercer efectos negativos sobre la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los hallazgos del presente estudio no son aptos para establecer causalidad ni para confirmar los beneficios del aporte de vitamina D, ya que sólo un número limitado de enfermos fueron tratados con esa vitamina. El tratamiento prolongado se asocia con consecuencias económicas desfavorables para los sistemas de salud; de ahí la importancia de conocer con precisión los efectos de la terapia.

El diseño retrospectivo y la realización de la investigación en un único centro son limitaciones importantes para tener en cuenta; por lo tanto, los resultados deberán ser validados en cohortes futuras. Por su parte, sólo una minoría de los pacientes fueron sometidos a DXA; además, no se evaluaron los niveles del metabolito activo de la vitamina:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

En conclusión, los hallazgos del presente trabajo confirman que hay una correlación entre el estado de

la vitamina D, la gravedad de la CBP y la respuesta al tratamiento con UDCA. Si bien la DVD parece incrementar el riesgo de una respuesta incompleta a la terapia, estas observaciones deben confirmarse en investigaciones futuras.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147457](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147457)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2015) 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 los siguientes enunciados es correcto para la talidomida en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal?	A) La talidomida es útil para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn en los niños. B) La talidomida es útil para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn en los adultos. C) La talidomida es útil para inducir la remisión de la colitis ulcerosa en los niños. D) La talidomida es útil para inducir la remisión de la colitis ulcerosa en los adultos.
2	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en términos de la seguridad a largo plazo del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones?	A) El tratamiento prolongado con omeprazol aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de esófago. B) El tratamiento prolongado con omeprazol aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de páncreas. C) El tratamiento prolongado con esomeprazol aumenta considerablemente el riesgo de infecciones entéricas y de neumonía extrahospitalaria. D) El tratamiento prolongado con estos inhibidores de la bomba de protones es seguro.
3	¿Cuáles serían los mecanismos involucrados en la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con eosinofilia esofágica?	A) Las propiedades antiinflamatorias de estos agentes. B) La recuperación de la integridad de la barrera epitelial. C) Ambos. D) Depende del fármaco en particular.
4	¿Cuál es la utilidad de la determinación de la expresión de eotaxina-3 en muestras de esófago?	A) El marcador permite distinguir la eosinofilia esofágica con respuesta a los inhibidores de la bomba de protones de la esofagitis eosinofílica sin respuesta a estos fármacos. B) El marcador permite distinguir la esofagitis eosinofílica con respuesta a los inhibidores de la bomba de protones y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. C) El marcador permite distinguir la esofagitis eosinofílica típica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. D) Todas ellas.
5	¿Cuáles son los fármacos cuya biodisponibilidad puede afectarse como consecuencia del aumento del pH, asociado con los inhibidores de la bomba de protones?	A) El micofenolato mofetil. B) El tacrolimus. C) Los salicilatos. D) Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La talidomida es útil para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn en los niños.	Una revisión sistemática de 12 trabajos sólo avala la utilidad de la talidomida para la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn en los niños.	A
2	El tratamiento prolongado con estos inhibidores de la bomba de protones es seguro.	Los resultados de dos estudios a largo plazo (SOPRAN y LOTUS) sugieren que el tratamiento con omeprazol o esomeprazol durante 5 a 12 años es seguro.	D
3	Ambos.	Estos serían algunos de los mecanismos que ayudarían a explicar la respuesta favorable al tratamiento con estos agentes en los enfermos con eosinofilia esofágica.	C
4	El marcador permite distinguir la esofagitis eosinofílica típica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico.	Este marcador es útil para distinguir la esofagitis eosinofílica típica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero no de la eosinofilia esofágica con buena respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.	C
5	El micofenolato mofetil.	Diversos estudios publicados pusieron de manifiesto efectos importantes del pH sobre el metabolismo de los inhibidores de la proteasa y el micofenolato mofetil, entre otros.	A