

Página	Página																																																						
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3																																																							
<b>Artículos distinguidos</b>																																																							
<b>A - Microbiota y cáncer colorrectal: problemas y perspectivas</b> <i>Cristiano Pagnini, SIIC</i> ..... 4																																																							
<b>Informes seleccionados</b>																																																							
<b>Reseñas seleccionadas</b>																																																							
<b>1 - Nuevas Terapias Emergentes para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable: Actualización para Gastroenterólogos</b> <i>Foxx-Orenstein AE</i> <i>Therapeutic Advances in Gastroenterology</i> 9(3):354-375, May 2016 ..... 8																																																							
<b>2 - Ablación por Radiofrecuencia para la Displasia de Bajo Grado en el Esófago de Barret</b> <i>Lodhia N, Whitcomb E, Konda V</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 32(4):294-301, Jul 2016 ..... 10																																																							
<b>3 - Pancreatitis Aguda: Estudios Emblemáticos, Decisiones Diagnósticas y Terapéuticas y el Futuro</b> <i>Banks PA</i> <i>Pancreas</i> 45(5):633-640, May-Jun 2016 ..... 12																																																							
<b>4 - Revisión Sistemática con Metanálisis: Superposición Diagnóstica de la Colitis Microscópica y los Trastornos Intestinales Funcionales</b> <i>Guagnozzi D, Arias Á, Lucendo AJ</i> <i>Alimentary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 43:851-862, 2016 ..... 14																																																							
<b>5 - Utilización de Agentes Antitrombóticos en Pacientes Sometidos a Endoscopia Gastrointestinal</b> <i>Acosta RD, Abraham NS, DeWitt JM y col.</i> <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> 83(1):3-16, 2016 ..... 16																																																							
<b>6 - Avances en la Evaluación Endoscópica de la Esofagitis Eosinofílica</b> <i>Kia L, Hirano I</i> <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> 32(4):325-331, Jul 2016 ..... 18																																																							
	<b>Novedades seleccionadas</b>																																																						
	<b>7 - Dexlansoprazol para el Reflujo Gastroesofágico en Pediatría</b> <i>Kulkulka M, Nudurupati S, Pérez MC</i> <i>Clinical and Experimental Gastroenterology</i> 7:461-471, Dic 2014 ..... 22																																																						
	<b>8 - Colonoscopia Temprana o Programada en el Tratamiento de la Hemorragia del Tracto Digestivo Inferior</b> <i>Nagata N, Nikura R, Uemura N y colaboradores</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 14(4):558-564, Abr 2016 ..... 23																																																						
	Más novedades seleccionadas ..... 25																																																						
	Contacto directo ..... 28																																																						
	Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 29-30																																																						
	<b>Conexiones Temáticas</b>																																																						
	<i>Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:</i>																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Especialidades</th> <th>Artículos, números</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Administración Hospitalaria</td><td>8, 9</td></tr> <tr><td>Anatomía Patológica</td><td>A, 2, 4, 6</td></tr> <tr><td>Atención Primaria</td><td>1, 3-6, 9</td></tr> <tr><td>Cirugía</td><td>A, 3, 5</td></tr> <tr><td>Cuidados Intensivos</td><td>3</td></tr> <tr><td>Diagnóstico por Imágenes</td><td>6</td></tr> <tr><td>Diagnóstico por Laboratorio</td><td>A, 3</td></tr> <tr><td>Educación Médica</td><td>9</td></tr> <tr><td>Emergentología</td><td>8</td></tr> <tr><td>Enfermería</td><td>3</td></tr> <tr><td>Epidemiología</td><td>A, 2, 4</td></tr> <tr><td>Farmacología</td><td>1, 5-7, 9</td></tr> <tr><td>Genética Humana</td><td>2</td></tr> <tr><td>Geriatría</td><td>2, 5</td></tr> <tr><td>Hematología</td><td>5</td></tr> <tr><td>Infectología</td><td>A</td></tr> <tr><td>Inmunología</td><td>6</td></tr> <tr><td>Medicina Familiar</td><td>2-4, 6, 9</td></tr> <tr><td>Medicina Interna</td><td>A, 2-4, 6, 8, 9</td></tr> <tr><td>Medicina Preventiva</td><td>2</td></tr> <tr><td>Oncología</td><td>A, 2, 5</td></tr> <tr><td>Pediatría</td><td>7</td></tr> <tr><td>Psiquiatría Clínica de Adultos</td><td>9</td></tr> <tr><td>Salud Mental</td><td>9</td></tr> <tr><td>Salud Pública</td><td>2</td></tr> <tr><td>Toxicología</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>	Especialidades	Artículos, números	Administración Hospitalaria	8, 9	Anatomía Patológica	A, 2, 4, 6	Atención Primaria	1, 3-6, 9	Cirugía	A, 3, 5	Cuidados Intensivos	3	Diagnóstico por Imágenes	6	Diagnóstico por Laboratorio	A, 3	Educación Médica	9	Emergentología	8	Enfermería	3	Epidemiología	A, 2, 4	Farmacología	1, 5-7, 9	Genética Humana	2	Geriatría	2, 5	Hematología	5	Infectología	A	Inmunología	6	Medicina Familiar	2-4, 6, 9	Medicina Interna	A, 2-4, 6, 8, 9	Medicina Preventiva	2	Oncología	A, 2, 5	Pediatría	7	Psiquiatría Clínica de Adultos	9	Salud Mental	9	Salud Pública	2	Toxicología	2
Especialidades	Artículos, números																																																						
Administración Hospitalaria	8, 9																																																						
Anatomía Patológica	A, 2, 4, 6																																																						
Atención Primaria	1, 3-6, 9																																																						
Cirugía	A, 3, 5																																																						
Cuidados Intensivos	3																																																						
Diagnóstico por Imágenes	6																																																						
Diagnóstico por Laboratorio	A, 3																																																						
Educación Médica	9																																																						
Emergentología	8																																																						
Enfermería	3																																																						
Epidemiología	A, 2, 4																																																						
Farmacología	1, 5-7, 9																																																						
Genética Humana	2																																																						
Geriatría	2, 5																																																						
Hematología	5																																																						
Infectología	A																																																						
Inmunología	6																																																						
Medicina Familiar	2-4, 6, 9																																																						
Medicina Interna	A, 2-4, 6, 8, 9																																																						
Medicina Preventiva	2																																																						
Oncología	A, 2, 5																																																						
Pediatría	7																																																						
Psiquiatría Clínica de Adultos	9																																																						
Salud Mental	9																																																						
Salud Pública	2																																																						
Toxicología	2																																																						





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. Largaña, Oscar Levalle,  
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier  
Lotterberger, 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. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas  
Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la  
Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción  
total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.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 - Microbiota y cáncer colorrectal: problemas y perspectivas

### Microbiota and colorectal cancer: problems and perspectives

Cristiano Pagnini

Post-Doc Fellow, University of Rome "La Sapienza", Roma, Italia

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/125255](http://www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/125255)

Enviar correspondencia a: Cristiano Pagnini,  
University of Rome "La Sapienza", 00189,  
Roma, Italia



Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales del autor.

#### Abstract

The human intestine harbours a complex ecosystem constituted by more than 500 different bacterial species, with specific genetic and metabolic features, generally referred to as 'microbiota'. The quantitative and qualitative composition of gut flora, and the interaction with the intestinal mucosa, has been variably associated with physiologic and pathologic conditions. In this setting, the relations between microbiota and colon cancer remain controversial. The main topics of this field of research, including potential problems and future perspectives, will be analysed and discussed. According to recently published data, a hypothetical model, in which host-microflora balance represent an important factor for control of colonic mucosal dysproliferative disorders, will be proposed. The study of the role of the microbiota in colon cancer development may represent a novel and intriguing approach to this frequent and challenging malignancy.

**Key words:** microbiota, colorectal cancer, oncologic surveillance

#### Resumen

El intestino humano alberga un ecosistema complejo constituido por más de 500 especies bacterianas distintas, con determinadas características genéticas y metabólicas, generalmente denominado "microbiota". La composición cuantitativa y cualitativa de la flora intestinal y su interacción con la mucosa intestinal se ha asociado en forma variable con condiciones fisiológicas y patológicas. En este contexto, las relaciones entre la microbiota y el cáncer de colon son controvertidas. Se analizarán y discutirán los principales temas en este campo de investigación, los posibles problemas y las perspectivas futuras. Se propone un modelo hipotético en el que el equilibrio de la microflora del hospedero representa un factor importante para el control de los trastornos proliferativos de la mucosa colónica, sobre la base de datos recientemente publicados. El estudio del papel de la microbiota en la aparición del cáncer de colon puede representar un enfoque novedoso y fascinante de esta neoplasia maligna frecuente y compleja.

**Palabras clave:** microbiota intestinal, cáncer colorrectal, vigilancia oncológica

#### Introducción

El estudio del ecosistema instalado en el intestino humano, generalmente denominado "microbiota", ha atraído mucho la atención en las últimas décadas. Los motivos de esto incluyen especialmente la aparición de nuevas técnicas independientes de cultivo para la evaluación bacteriana y la mejora de los conocimientos acerca de los mecanismos moleculares de las interacciones entre las bacterias y el hospedero. Según lo conocido hasta ahora, la flora comensal que habita el intestino humano está constituida por una amplia variedad de distintas especies bacterianas (más de 500) que colonizan todo el intestino en concentraciones variables, desde 102 UFC/ml en el estómago hasta 1012 UFC/g en el colon proximal).<sup>1</sup> Esta gran cantidad de microorganismos debería considerarse como una especie de órgano en sí mismo, con una función crítica en la defensa contra los patógenos, el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario, la digestión y utilización de moléculas no absorbibles, y el trofismo de la mucosa intestinal.<sup>2</sup> La alteración temporal o permanen-

te de la microbiota y del equilibrio entre el hospedero y la microflora se asoció con distintas situaciones patológicas, como la colitis infecciosa, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), las enfermedades atópicas, el síndrome de intestino irritable, la diabetes y la obesidad.<sup>3</sup>

El cáncer colorrectal (CCR) representa la segunda causa de mortalidad relacionada con cáncer, y se le atribuyen alrededor de 650 000 muertes por año a nivel mundial en los países occidentales.<sup>4</sup> La aparición de los tumores malignos en la mayoría de los casos se corresponde con la secuencia clásica de adenoma-carcinoma, en la cual una lesión displásica benigna (adenoma) acumula progresivamente mutaciones moleculares a lo largo de un período variable y se transforma en un cáncer.<sup>5</sup> Así como otros tipos de cáncer, la malignidad parece ser el producto de múltiples factores concurrentes que pueden afectar la fase temprana (iniciación) o tardía (progresión) de la enfermedad neoplásica. Entre estos factores, el microambiente intestinal recientemente atrajo mucha atención, especialmente la flora intestinal.

## La relación entre la microbiota y el CCR: un tema aún no resuelto

Desde hace tiempo existe la sospecha de una relación entre la microflora y el cáncer de colon, principalmente por la observación de una asociación entre la dieta y el riesgo de aparición de cáncer. Estudios epidemiológicos analizaron la posible diferencia cuantitativa de la microflora en una población con distinto riesgo de CCR.<sup>6</sup> Debido a las dificultades técnicas para evaluar la flora intestinal, el campo de investigación de la relación flora-CCR sólo fue impulsado recientemente, con la introducción de las técnicas moleculares antes mencionadas. No obstante, aún faltan pruebas de una relación entre la flora comensal y el CCR, y los investigadores de esta área específica aún enfrentan problemas sin resolver. En primer lugar, la complejidad y la duración del proceso carcinogénico, en el que participan diversas vías y donde la fase premaligna puede preceder en décadas la aparición del CCR, dificultan notablemente la investigación *in vivo* y la realización de estudios clínicos. En segundo lugar, la heterogeneidad de la microbiota intestinal, que comprende cientos de especies bacterianas distintas con características genéticas y metabólicas particulares, impide establecer un efecto global de la microflora sobre el proceso carcinogénico. Por estos motivos es que la mayoría de los datos disponibles provienen de experimentos *in vitro*, en los que los criterios de valoración son el efecto de bacterias específicas sobre factores potencialmente carcinogénicos (por ej.: la producción y eliminación de moléculas carcinogénicas intraluminales, el equilibrio entre la apoptosis y la proliferación, la estimulación del sistema inmunitario). En consecuencia, los datos son bastante conflictivos y difíciles de comparar o de utilizar en contextos clínicos.

A partir de indicios del papel procarcinogénico de la flora intestinal, provenientes de determinados modelos experimentales (por ej.: ratones carentes de IL-10, ratones APC), algunos estudios delinearón una posible relación entre bacterias específicas y la aparición de CCR.<sup>7</sup> De acuerdo con esta línea de investigación, algunas bacterias entéricas podrían favorecer la aparición de enfermedades neoplásicas mediante un doble mecanismo. Primero, la estimulación de las vías relacionadas con el TLR deriva en una inflamación crónica de la mucosa que a su vez aumenta el riesgo de aparición de cáncer, de manera similar a lo observado en los cánceres asociados con la EII. Segundo, las bacterias pueden producir toxinas con un efecto procarcinogénico directo, o enzimas que podrían activar procarcinógenos intraluminales (por ej.: beta-glucuronidasa, beta-glucosidasa, nitrorreductasa, azorreductasa). En este contexto, una microbiota fisiológicamente equilibrada limitaría la prevalencia de estas especies bacterianas "peligrosas" y así, disminuiría el riesgo de enfermedades displásicas, mediante efectos "negativos" sobre las bacterias procarcinogénicas.

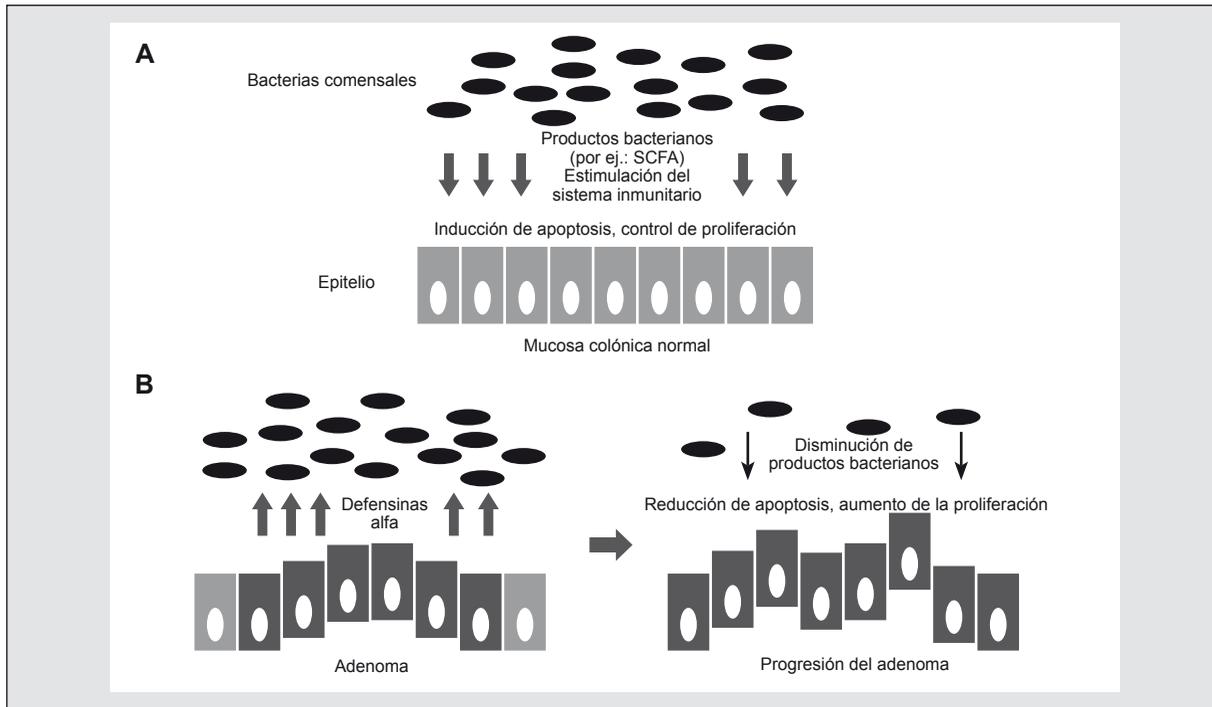
Desde otra perspectiva, informes publicados recientemente destacan cada vez más la importancia del papel "positivo" de la microflora en el control de procesos epiteliales intrínsecos, como la regulación de la proliferación y apoptosis y la diferenciación celular.<sup>8</sup> En línea con estos hallazgos, nuestro grupo demostró en un modelo con roedores que las bacterias comensales y probióticas inducen genes proapoptóticos y estimulan la apoptosis mucosa. De hecho, los ratones con una depleción sustancial de bacterias comensales provocada mediante un tratamiento antibiótico cuádruple mostraron una disminución de células apoptóticas mucosas en el examen histológico

específico (por ej.: el estudio TUNEL), y las especies mucosas del colon de los ratones incubadas con extractos de materia fecal y bacterias probióticas mostraron un aumento en la expresión de los genes proapoptóticos (por ej.: caspasa 3 y 9), en relación con las incubadas sin productos bacterianos.<sup>9</sup> El efecto proapoptótico de la flora comensal podría relacionarse con moléculas producidas directamente por las bacterias, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC),<sup>10</sup> o estar mediado por la estimulación específica del sistema inmunitario (actividad citotóxica, estimulación del factor de necrosis tumoral).<sup>11,12</sup> Así, resulta que la microflora intestinal participaría en forma relevante de la "vigilancia oncológica" ejercida por el organismo en contra de la aparición de malignidad en el colon, con un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis mucosa y la prevención de la proliferación de células displásicas.

En consecuencia, una alteración local del equilibrio entre la mucosa y la microflora intestinal podría ser un factor para la proliferación de células displásicas, por la pérdida del efecto protector de las bacterias sobre la proliferación celular. La mucosa intestinal podría influir fisiológicamente sobre la microbiota local mediante la producción de moléculas antibacterianas, como mucinas y defensinas. Resulta interesante la observación de que parece existir una producción aumentada de defensinas en pacientes con CCR,<sup>13</sup> y se propuso la mayor detección de estas moléculas en la corriente sanguínea como un posible biomarcador de malignidad en el colon.<sup>14,15</sup> Recientemente, demostramos un incremento en la expresión y producción de defensinas alfa en la mucosa colónica con pólipos adenomatosos, en comparación con la mucosa normal, lo que se asoció con una actividad antibacteriana aumentada y una reducción de la adhesión mucosa de la flora bacteriana.<sup>16</sup> Al considerar el efecto regulador de la flora comensal sobre la proliferación mucosa, una alteración del equilibrio fisiológico entre las bacterias y el hospedero sería especialmente relevante en las etapas tempranas de la aparición de una neoplasia maligna, representada por la fase premaligna de la enfermedad. De hecho, la pérdida de la regulación local puede provocar una proliferación de la lesión displásica y, en consecuencia, una mayor probabilidad de transformación maligna.

## Microflora y CCR: la propuesta de un modelo hipotético

Como se debatió más arriba, las pruebas de que la microflora influye sobre la aparición de enfermedades proliferativas colónicas aún son escasas. De acuerdo con datos recientes y estudios personales, podría proponerse un modelo hipotético de la relación entre la microbiota y el hospedero y la aparición del CCR, como se ilustra en la Figura 1. En línea con este modelo, en condiciones fisiológicas, el equilibrio fisiológico entre microflora y hospedero contribuye a mantener la homeostasis mucosa y evita la proliferación alterada (Figura 1A). Las bacterias comensales producen moléculas con un efecto regulador negativo sobre la proliferación de las células epiteliales (por ej.: SCFA), y ejercen una estimulación sobre el sistema inmunitario innato (producción de factor de necrosis tumoral, actividad citotóxica), que a su vez regula la proliferación mucosa, promueve la apoptosis celular y remueve las células displásicas. Sobre la base de esta importante función fisiológica de mantener la salud de la mucosa y evitar las enfermedades proliferativas, la microbiota podría considerarse parte de la "vigilancia oncológica" ejercida por el



**Figura 1.** Modelo hipotético para la relación entre microflora y CCR. Representación de la interacción flora-mucosa en condiciones fisiológicas (A) y en presencia de adenoma (B). Para una explicación detallada, referirse al texto.

organismo para evitar la aparición de enfermedades potencialmente malignas en el colon. La mucosa intestinal contribuye al mantenimiento del equilibrio mediante la producción de moléculas antibacterianas (como defensinas y mucinas) que modulan la concentración y composición de la flora local, para conservar el efecto beneficioso de ésta.

En el caso de la proliferación de células displásicas (pólipos adenomatosos), se exagera la producción de moléculas antibacterianas y la flora comensal se altera sustancialmente (Figura 1B). La concentración local de bacterias disminuye, y probablemente se producen cambios cuantitativos en las concentraciones de determinadas especies. En consecuencia, el efecto regulador sobre la proliferación mucosa y el estímulo proapoptótico ejercido en condiciones fisiológicas por la microbiota disminuye notablemente, con lo que las células displásicas encontrarían pocos impedimentos para su proliferación. Por ende, los adenomas del colon podrían incrementar su tamaño y finalmente presentar transformación maligna.

### Conclusiones y perspectivas futuras

El progreso de los conocimientos en el campo del estudio de la microbiota modificó profundamente nuestro concepto acerca de las bacterias comensales alojadas en nuestro intestino. De hecho, esas bacterias ya no son consideradas como simples espectadores, sino como actores importantes en el mantenimiento fisiológico de la salud. Las relaciones entre la microbiota y el CCR están lejos de comprenderse cabalmente, pero se están efectuando investigaciones exhaustivas en esta área, que favorecen

la disponibilidad de datos promisorios. Las bacterias comensales parecen desempeñar un papel importante en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas de la mucosa intestinal y en la prevención de los trastornos proliferativos ("vigilancia oncológica").

Hemos propuesto un posible modelo hipotético para la relación entre la flora intestinal y la mucosa del hospedero, en la salud y en presencia de enfermedades proliferativas. Nuevos estudios acerca de la posible relación entre la alteración de la microflora y la aparición del CCR mejorarían nuestros conocimientos y nos ofrecerían una nueva perspectiva para reconsiderar las estrategias clínicas para el diagnóstico temprano y el tratamiento de los pacientes. Por ejemplo, la identificación de "blancos" bacterianos especialmente importantes para la homeostasis mucosa, o la caracterización de rasgos específicos de la mucosa intestinal del hospedero (por ej.: producción exacerbada de defensinas) asociados con trastornos proliferativos, permitiría la selección de pacientes con mayor riesgo de CCR. Es más, una evaluación extensa de los cambios cuantitativos en la microflora local de los adenomas puede aportar bases para un aporte suplementario bacteriano terapéutico específico dirigido a restaurar la composición fisiológica de la flora intestinal alterada, e idealmente interferir en la progresión de la enfermedad.

Hasta el momento, es deseable que el impulso recibido por la investigación de la microbiota observado en las últimas décadas comprenda definitivamente el campo de las interacciones entre la flora y el CCR, para lograr un aumento exponencial de evidencia y que los descubrimientos puedan ser aplicados en la práctica habitual.

**Lista de abreviaturas y siglas**

Ell, enfermedad inflamatoria intestinal; CCR, cáncer colorrectal; AGCC, ácidos grasos de cadena corta.

**Cómo citar este artículo**

Pagnini C. Microbiota y cáncer colorrectal: problemas y perspectivas. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(3):4-7, Jul 2016.

**How to cite this article**

Pagnini C. Microbiota and colorectal cancer: problems and perspectives. *Trabajos Distinguidos Gastroenterología* 14(3):4-7, Jul 2016.

**Autoevaluación del artículo**

El estudio del ecosistema instalado en el intestino humano, generalmente denominado "microbiota", ha atraído mucho la atención en las últimas décadas.

**¿Cuál es estas variables ha motivado un mayor interés en la evaluación de la microflora intestinal humana?**

A, Los nuevos conocimientos acerca de la interacción entre bacterias y hospedero; B, Los cambios epidemiológicos de la flora intestinal; C, Las diferencias interespecíficas entre la microflora humana y la de otros mamíferos; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/125255](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/125255)

**Bibliografía**

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361:512-9, 2003.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 136:65-80, 2009.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90:859-904, 2010.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 56:106-30, 2006.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-67, 1990.
- Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 61:3202-7, 1995.
- Arthur JC, Jobin C. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis* 17:396-409, 2011.
- Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett* 309:119-27, 2011.
- Pagnini C, Corleto VD, Hoang SB, Saeed R, Cominelli F, Delle Fave G. Commensal bacteria and "oncologic surveillance": suggestions from an experimental model. *J Clin Gastroenterol* 42(Suppl 3):S193-6, 2008.
- Comalada M, Bailon E, De Haro O, Lara-Villoslada F, Xaus J, Zarzuelo A, Galvez J. The effects of short-chain fatty acids on colon epithelial proliferation and survival depend on the cellular phenotype. *J Cancer Res Clin Oncol* 132:487-97, 2006.
- Roller M, Pietro Femia A, Caderni G, Rechkemmer G, Watzl B. Intestinal immunity of rats with colon cancer is modulated by oligofructose-enriched inulin combined with *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis*. *Br J Nutr* 92:931-8, 2004.
- Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:454-9, 2010.
- Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halbhuber KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 129:66-73, 2005.
- Albrethsen J, Bogebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer* 5:8, 2005.
- Nam MJ, Kee MK, Kuick R, Hanash SM. Identification of defensin alpha6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J Biol Chem* 280:8260-5, 2005.
- Pagnini C, Corleto VD, Mangoni ML, Pillozzi E, Torre MS, Marchese R, Carnuccio A, Giulio ED, Delle Fave G. Alteration of local microflora and alpha-defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa. *J Clin Gastroenterol* 45:602-10, 2011.

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

## 1 - Nuevas Terapias Emergentes para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable: Actualización para Gastroenterólogos

Foxx-Orenstein AE

Mayo Clinic, Scottsdale, EE.UU.

[New and Emerging Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: An Update for Gastroenterologists]

**Therapeutic Advances in Gastroenterology** 9(3):354-375, May 2016

*Las medidas terapéuticas para el síndrome de intestino irritable incluyen cambios en el estilo de vida y en la dieta, psicoterapia y tratamiento farmacológico con agentes que modifican la motilidad intestinal, actúan sobre los receptores opioides y modulan la microflora intestinal.*

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno intestinal funcional caracterizado por dolor abdominal y cambios en la función intestinal, que se producen por lo menos 3 días al mes y, como mínimo, durante 3 meses (criterios de Roma III). Los pacientes con SII leve tienen pocos síntomas, refieren una buena calidad de vida relacionada con la salud y consultan al médico aproximadamente una vez por año. Los pacientes con SII moderado o grave tienen mayor número de síntomas (dolor abdominal, distensión, tenesmo, defecación imperiosa, evacuación incompleta, náuseas), requieren restricciones alimentarias, informan una baja calidad de vida y, habitualmente, consultan al médico entre 2 y 7 veces por año. La distensión es frecuentemente la causa de la consulta. Además, se detectan síntomas extraintestinales del SII, que incluyen fatiga, trastornos del sueño y lumbalgia. La aparición de disinergia del piso pelviano provoca el empeoramiento de los síntomas del SII.

También, el SII se subclasifica, sobre la base de la consistencia de las heces, en SII con predominio de constipación (SII-C), SII predominantemente diarreico (SII-D) y SII alternante entre diarrea y constipación (SII-DC). La defecación imperiosa se presenta más frecuentemente en pacientes con SII-D y SII-DC, mientras que las náuseas son un síntoma frecuente en los pacientes con SII-DC.

El objetivo de la autora de esta revisión fue rever los conceptos sobre fisiopatología del SII y actualizar las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la enfermedad. Se realizó una búsqueda sistemática de estudios controlados, publicados en inglés, hasta 2015, en la base de datos PubMed y en *ClinicalTrials.gov*.

## Epidemiología y fisiopatología

Se estima que la prevalencia del SII está entre el 3% y 28% y es más frecuente en mujeres que en hombres. La forma clínica más común es el SII-DC. El diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de los pacientes con SII se hacen en forma ambulatoria.

La fisiopatología del SII no ha sido completamente aclarada. Se acepta que es multifactorial y que participan factores genéticos, componentes inmunitarios, alteraciones de la microflora intestinal, alteraciones en la respuesta fisiológica al estrés y factores psicosociales. Los factores genéticos desempeñan un papel importante, y se han identificado *locus* de riesgo genético para el SII. Ciertos polimorfismos genéticos se asociaron con características específicas del SII. Las alteraciones del sistema inmunitario detectadas en esta enfermedad incluyen desequilibrios de las citoquinas, activación de las células inmunitarias, inflamación y aumento de la permeabilidad de la membrana gastrointestinal.

La microflora intestinal de los pacientes con SII difiere cuantitativamente y cualitativamente de aquella de los individuos sanos. Algunos síntomas del SII se asociaron con características específicas de la microflora intestinal. La distensión se relacionó con el aumento de las cianobacterias intestinales, mientras que el aumento del tránsito colónico se relacionó con 17 especies bacterianas. Las bacterias de la familia *Actinomycetaceae* parecen contribuir a la aparición de síntomas específicos en los pacientes con SII. Además de la contribución de bacterias específicas a síntomas específicos, se ha observado que la gravedad de los síntomas se asocia con la inestabilidad de la microflora intestinal.

El procesamiento cerebral de los estímulos perjudiciales parece cumplir un papel importante en la fisiopatología del SII. Los pacientes con SII tienen tránsito colónico alterado e hipersensibilidad visceral. Las alteraciones en la función autonómica y los niveles de hormonas de estrés informados sugieren una función alterada, también del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

Finalmente, los factores psicosociales, como el abuso físico, el abuso sexual, el abuso psicológico y las enfermedades psiquiátricas, parecen cumplir un papel en el SII. Los problemas psicosociales se informan con mayor frecuencia en las formas más graves del SII. La ansiedad, la depresión y las ideas suicidas son frecuentes en el paciente con esta enfermedad.

## Tratamiento

Diversos estudios controlados comprobaron que los pacientes con SII se benefician con cambios apropiados

en el estilo de vida (actividad física, modificaciones de los hábitos alimentarios). El incremento de la actividad física, el abandono del tabaco y del alcohol, los períodos regulares de descanso y de sueño y las comidas regulares demostraron que alivian los síntomas gastrointestinales en los pacientes con SII. Varios estudios clínicos controlados señalaron la eficacia de una dieta con bajo contenido de oligosacáridos fermentables, aunque el mantenimiento a largo plazo de esta dieta no es práctico. La recomendación nutricional tradicional incluye la ingesta regular, la reducción de ciertos alimentos (cebollas), la evitación de bebidas cola, de edulcorantes naturales y de la ingestión de fibra. En un estudio controlado, las dietas sin gluten en pacientes con SII mejoraron sustancialmente la frecuencia de las deposiciones. No hay consenso sobre el efecto de los probióticos en esta enfermedad.

La mala absorción de los hidratos de carbono se asocia con algunos síntomas del SII (dolor abdominal, constipación, diarrea). En un estudio retrospectivo se encontró que un 22% de los pacientes con SII tenía mala absorción de fructosa. Estos pacientes pueden ser tratados con una dieta de exclusión.

Un número alto de pacientes con SII presenta ansiedad o depresión, por lo que se considera que pueden beneficiarse con alguna forma de psicoterapia. Un metanálisis de estudios controlados mostró que los pacientes con SII que recibían intervención psicoterapéutica tenían una tasa superior de alivio de sus síntomas a los pacientes que no la recibían.

La serotonina es una molécula ubicua, con función de transmisión de señales intercelulares, que se produce y se almacena principalmente en las células cromafines del intestino. La serotonina es importante para la motilidad normal del intestino, la sensibilidad visceral y la secreción intestinal. Varios estudios mostraron que los niveles de serotonina colónica están disminuidos en los pacientes con SII. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentan los niveles de serotonina. Un análisis de datos agrupados, provenientes de estudios controlados, halló que los pacientes con SII, tratados con ISRS o con antidepresivos tricíclicos, informaron la disminución de los síntomas, en comparación con placebo.

La mayoría de los pacientes con SII-C o con SII-D tienen un tiempo normal de tránsito colónico; el 12% de los pacientes con SII-C tienen un tiempo lento de tránsito y el 27% de los pacientes con SII-D tienen un tiempo acelerado de tránsito. Diversos fármacos influyen el tránsito colónico y han sido utilizados en el paciente con SII. La lubiprostona, un activador selectivo del canal de cloruros, está indicada para el tratamiento de las mujeres con SII-C. La loperamida es un antidiarreico eficaz, pero actualmente no se recomienda para el paciente con SII. El alosetrón, un antagonista selectivo del receptor de 5-hidroxitriptamina, está indicado para el tratamiento de las mujeres con SII-D crónico grave, refractario a otros tratamientos.

La contracción alterada del músculo liso intestinal puede originar algunos de los síntomas

del SII, especialmente el dolor. La utilización de antiespasmódicos y de aceite de menta ha sido evaluada en varios estudios controlados. Una revisión sistemática de 23 estudios controlados y aleatorizados concluyó que los antiespasmódicos aliviaron los síntomas de los pacientes con SII, en comparación con placebo o con la ausencia de tratamiento. La eficacia de los antiespasmódicos individuales fue variable y los efectos adversos fueron más frecuentes en los grupos tratados, frente a los grupos control. Los antiespasmódicos que resultaron eficaces fueron el aceite de menta, el otilonio, la hiscina, el cimetropio, el pinaverio y la diciclomina.

### **Nuevos agentes terapéuticos**

Entre los nuevos fármacos dirigidos a modificar la motilidad gastrointestinal, el linaclotide (un agonista de la guanilato-ciclasa C) se ha indicado para los pacientes con SII-C. El efecto del fármaco es acelerar el tránsito intestinal. Los estudios controlados mostraron que el linaclotide es eficaz para disminuir los síntomas de los pacientes con SII-C; el agente es bien tolerado, aunque un porcentaje de los pacientes tratados presentó diarrea. Otros fármacos reguladores de la motilidad intestinal en el paciente con SII, como ibodutant, plecanatide, ramosetrón, etc., están actualmente en distintas fases de evaluación clínica.

Otra estrategia reciente de tratamiento son los fármacos que actúan a nivel de los receptores opioides. Los receptores opioides mu, delta y kappa, expresados en el intestino, son importantes para la regulación de la motilidad intestinal y de la secreción intestinal. Los receptores kappa aumentan con los estados inflamatorios intestinales y con la hipersensibilidad visceral crónica. Los receptores delta aumentan en las condiciones de estrés. Los pacientes con SII tienen niveles más bajos de endorfinas que los individuos sanos. La eluxadolina es un agonista-antagonista mixto de los receptores opioides que mostró ser eficaz en los pacientes con SII-D para disminuir los síntomas intestinales (dolor, diarrea, defecación urgente, incontinencia). El fármaco tiene un perfil aceptable de seguridad general. Los eventos adversos más frecuentemente informados fueron náuseas, vómitos y constipación. La asimadolina es un nuevo agonista del receptor kappa, indicado en los pacientes con SII-D. Los estudios preliminares mostraron eficacia del fármaco para disminuir la diarrea y los síntomas intestinales.

Otra estrategia terapéutica son los fármacos moduladores de la microflora intestinal. La rifaximina es un antibiótico de acción local en el intestino, que parece tener actividad antiinflamatoria y que modula la respuesta del hospedero y la microflora intestinal. La rifaximina fue aprobada para ser utilizada en los pacientes con SII-D. Los estudios clínicos controlados mostraron que el fármaco es eficaz y seguro; con su uso no se observó la aparición de cepas bacterianas resistentes. La rifaximina también fue objeto de investigación en los pacientes con SII-C, especialmente en asociación con neomicina. Esta asociación de fármacos mostró ser eficaz para aliviar la gravedad de

la constipación y los síntomas de distensión, flatulencia, esfuerzo defecatorio y dolor abdominal.

Otro agente terapéutico actualmente en evaluación para los pacientes con SII es el ácido quenodesoxicólico (AQDC), un ácido biliar utilizado tradicionalmente para la disolución de los cálculos biliares. El AQDC aumenta significativamente el tránsito colónico y mejora la consistencia de las heces. La diarrea y los cólicos intestinales fueron los efectos adversos más frecuentemente informados. Otros fármacos útiles en diferentes enfermedades (ketotifeno, elobixibat, ácido 5-aminosalicílico, etc.) son actualmente objeto de estudio de evaluación en pacientes con SII.

## Conclusiones

El SII es una enfermedad común, de causa multifactorial, que se trata principalmente en forma ambulatoria, aunque los pacientes con síntomas graves requieren cuidados clínicos en internación. El tratamiento integral debe incluir medidas para las comorbilidades, así como para los trastornos psicológicos, que suelen estar presentes. Las medidas terapéuticas incluyen cambios en el estilo de vida del paciente, modificaciones alimentarias, psicotrónicos, psicoterapia, fármacos que modifican la motilidad intestinal, agentes que actúan sobre los receptores opioides y sustancias moduladoras de la microflora intestinal, entre otros tratamientos actualmente en evaluación en estudios controlados.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152564](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152564)

## 2 - Ablación por Radiofrecuencia para la Displasia de Bajo Grado en el Esófago de Barrett

Lodhia N, Whitcomb E, Konda V

University of Chicago Medicine, Chicago, EE.UU.

[Radiofrequency Ablation for Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus]

Current Opinion in Gastroenterology 32(4):294-301, Jul 2016

*La terapia endoscópica de erradicación de la mucosa, mediante ablación por radiofrecuencia, parece una opción terapéutica apropiada para los pacientes con esófago de Barrett y displasia de bajo grado; los riesgos y los beneficios deben ser discutidos con el enfermo.*

El reemplazo del epitelio escamoso por metaplasia intestinal especializada es el fenómeno que define al esófago de Barrett (EB). Esta modificación es secundaria a la inflamación crónica y al daño ocasionado por la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El epitelio metaplásico aumenta el riesgo de adenocarcinoma de esófago (ACE), respecto de los enfermos sin EB.

Existen pautas precisas para el tratamiento del EB no displásico (EBnD) y de la displasia de alto grado (DAG); en cambio, la terapia en los enfermos con

displasia de bajo grado (DBG) varía permanentemente. En la actualidad se considera que la ablación por radiofrecuencia (ARF) representa una opción terapéutica para la DBG. El objetivo de la presente revisión fue analizar la información disponible, en relación con el diagnóstico y el tratamiento de la DBG, y definir el papel de la ARF en estos enfermos.

## Diagnóstico y estratificación de la displasia en el EB

En los EE.UU., el diagnóstico de EB se basa en la presencia de células calciformes en el epitelio esofágico; se consideran seis categorías diagnósticas en el espectro de lesiones que van desde el EBnD y el ACE invasivo: EB sin displasia, EB indefinido para displasia, EB con DBG, EB con DAG, ACE intramucoso de origen en el EB y ACE invasivo, con extensión hasta la submucosa, con origen en el EB.

## Criterios histológicos

La detección de la displasia en el EB no es sencilla, debido a que la lesión aparece en la mucosa inflamada, con cierto grado de "atipia" no displásica. Un grupo de consenso estableció cuatro hallazgos en la mucosa que deben tenerse especialmente en cuenta: el patrón de maduración, la complejidad de la arquitectura glandular, los hallazgos citológicos y la presencia de inflamación y erosiones o úlceras. La maduración consiste en los cambios en la apariencia del epitelio sano, desde la base de las criptas hasta la superficie de la mucosa. En el epitelio displásico se pierde el patrón normal de maduración y los núcleos en la superficie son atípicos. La distinción entre la DBG y la DAG se basa fundamentalmente en la complejidad de la arquitectura glandular y en los hallazgos citológicos. La progresión de la DBG a la DAG se caracteriza por la mayor complejidad de las glándulas y por la presencia de núcleos más grandes y oscuros y, a menudo, con pérdida de la polaridad. La inflamación y las erosiones o úlceras complican la evaluación del EB. Asimismo, los cambios reactivos asociados con la inflamación pueden motivar el diagnóstico de displasia indefinida.

## Desafíos en el diagnóstico histológico

Diversos estudios demostraron el alto nivel de variabilidad entre los observadores al momento de diagnosticar la displasia en el EB, con valores de concordancia (kappa) de 0.14 a 0.68; el diagnóstico de la DBG es particularmente difícil. Un grupo demostró que la DBG suele ser sobrediagnosticada en un porcentaje considerable de enfermos. En un estudio realizado en 147 pacientes con diagnóstico de DBG, la revisión histopatológica de las muestras por profesionales con experiencia confirmó las lesiones solo en 22 sujetos, en tanto que en 110 pacientes el diagnóstico pasó a ser de EBnD, de allí la importancia de que los preparados siempre sean observados por profesionales entrenados.

El diagnóstico de EB en la línea Z irregular es particularmente complejo, ya que la histología no

permite diferenciar la metaplasia intestinal esofágica causada por ERGE y la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica, asociada por la inflamación crónica, en la infección por *Helicobacter pylori*. De hecho, a veces, la enfermedad que se observa en la unión gastroesofágica no representa EB, sino enfermedad gástrica.

### Progresión de la enfermedad

Respecto de la población general, los pacientes con EB tienen un cociente de incidencia estandarizada de 11.3, con un riesgo anual de 0.12% de evolucionar a ACE. En los enfermos con DAG, la incidencia global anual de ACE fue de 6.58%, aunque con heterogeneidad importante entre los estudios. En un trabajo con 156 pacientes con DBG, seguidos durante 5 años en promedio, el 66% revirtió a EBnD, el 21% presentó DBG de manera persistente y el 13% evolucionó a DAG/ACE. La incidencia anual de progresión de la DBG a ACE fue de 0.44% a 0.6%, la de evolución de DBG a DAG, de 1.6%, en tanto que la progresión combinada de DBG a DAG o ACE fue de 1.73% a 13.4%, según las series. La DBG confirmada por profesionales entrenados se asocia con riesgo particularmente alto de progresión, con índices de 1.33% a 2.7% por año.

En los pacientes con ACE, la supervivencia a los 5 años es cercana al 17.2%, de modo que es importante detectar las lesiones previas, que pueden tratarse; no obstante, este objetivo es difícil de cumplir, ya que el diagnóstico de la neoplasia en los primeros estadios suele complicarse. En un metanálisis de 24 trabajos, aproximadamente 1 de cada 4 ACE, aunque presentes al momento de la endoscopia inicial que mostró EB, pasó inadvertido para el endoscopista.

### Características asociadas con mayor riesgo de progresión

El sexo masculino, el índice de masa corporal elevado, la raza blanca, la ERGE crónica, el tabaquismo, el depósito de grasa intraabdominal y la hernia hiatal son algunos de los factores asociados con mayor riesgo de progresión del EB a la DAG y al ACE. Asimismo, ciertos hallazgos endoscópicos predicen un riesgo más alto de progresión. La enfermedad multifocal en la endoscopia aumenta el riesgo de evolución a DAG, en tanto que los nódulos en el EB se asocian con más riesgo de progresión a ACE. La DBG persistente, es decir, la lesión que permanece sin cambios en 2 endoscopias o más, se asocia con un *hazard ratio* de progresión a DAG o ACE de 3.5 y con un riesgo relativo de progresión a DAG o ACE de 9.7, en comparación con los pacientes sin displasia ( $p < 0.001$ ).

Las alteraciones en el gen p16, la expresión aberrante del oncogén p53, las mutaciones y la pérdida de p53 son algunos de los marcadores moleculares asociados con mayor riesgo de progresión a ACE en los pacientes con DBG. Recientemente, en la DBG se describió un patrón de 90 genes asociado con mayor riesgo de progresión a DAG.

### Evaluación endoscópica

El examen minucioso con endoscopio de alta resolución y luz blanca es fundamental para la detección de lesiones sutiles. Se han propuesto diferentes algoritmos para la evaluación sistemática de la mucosa del esófago; por ejemplo, los criterios de Praga, que consideran la longitud del segmento con metaplasia, y el protocolo de Seattle para la obtención sistematizada de muestras de esófago, cada 2 cm o cada 1 cm, según las características de las lesiones.

Todas las lesiones visibles deben ser sometidas a resección endoscópica de la mucosa (REM), ya que se ha observado que el 32% de las lesiones visibles alberga transformación maligna. La REM se utiliza como procedimiento diagnóstico y terapéutico, dado que aporta muestras adecuadas para valorar con precisión la profundidad de la invasión tumoral (estadio T). En combinación con la endoscopia con luz blanca, la imagen de banda angosta se asocia con una sensibilidad del 93%, una especificidad del 90% y buena concordancia entre los observadores, al aplicar la clasificación del *Barrett's International NBI Group* ( $\kappa = 0.681$ ).

### Tratamiento de los enfermos con DBG

Actualmente, se aceptan dos estrategias terapéuticas para los enfermos con DBG: la vigilancia intensiva con endoscopia y la terapia endoscópica de erradicación.

Las recomendaciones vigentes establecen que, si se opta por la primera alternativa, las endoscopias se repiten cada 6 a 12 meses; en cada estudio se toman muestras apropiadas de todas las irregularidades de la mucosa, mediante REM, como también del resto de la mucosa metaplásica, cada 1 cm. En los enfermos con resultados negativos en 2 endoscopias sucesivas, el estudio puede repetirse cada 3 a 5 años.

El tratamiento endoscópico representa la opción recomendada por diversas sociedades, en función del alto riesgo de progresión de la DBG a ACE. Las lesiones visibles deben ser sometidas a REM, pero es sabido que el tratamiento aislado de las lesiones con displasia no es suficiente. Por este motivo, se recomienda la extracción de todo el epitelio de Barrett en riesgo, mediante la combinación de REM y ARF; la ARF, aunque no permite obtener muestras para estudio anatomopatológico, se asocia con menos complicaciones (sangrado, perforación y formación de estrecheces), respecto de la REM radical.

La terapia endoscópica de erradicación con ARF permite eliminar la totalidad del tejido displásico en el 90.5% de los enfermos con DBG, hasta una profundidad promedio de 230  $\mu\text{m}$  a 260  $\mu\text{m}$ . Por lo general, el tratamiento se realiza cada 2 meses, hasta que se logra la erradicación completa.

El efecto adverso más frecuente de la ARF es el dolor precordial posterior al procedimiento; otras complicaciones consisten en la formación de estrecheces (5% de los casos), sangrado (0.2%) y perforación (en el 0.6% de los pacientes).

En un estudio multicéntrico y aleatorizado, con 140 pacientes con DBG, el índice de progresión a DAG o ACE fue del 1.5% con la ARF y del 26.5% en los enfermos sometidos a vigilancia endoscópica ( $p < 0.001$ ), con una diferencia del riesgo de 25%. En un trabajo retrospectivo, el índice anual de progresión de la DBG fue de 6.6% en el grupo de vigilancia endoscópica, respecto del 0.77% en los pacientes tratados con ARF. Según los resultados de otro metanálisis, la eficacia de la ARF en los sujetos con DBG fue del 87.2% para la erradicación completa de la metaplasia intestinal y del 90.6% para la erradicación completa de la displasia.

Sin embargo, los enfermos sometidos a ARF persisten con mayor riesgo de recurrencia de metaplasia de Barrett y de progresión de la metaplasia intestinal subescamosa a neoplasia, motivo por el cual la vigilancia endoscópica regular es obligada.

La crioterapia, con nitrógeno líquido o dióxido de carbono, se ha asociado con resultados alentadores en el tratamiento de la DBG.

### Tratamiento clínico de la DBG

Los inhibidores de la bomba de protones representan el tratamiento de elección para la esofagitis por reflujo; posiblemente, reduzcan el riesgo de progresión a displasia. Los antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina y las estatinas podrían ser opciones farmacológicas de protección para evitar la progresión de la displasia; sin embargo, por el momento no se los considera opciones terapéuticas de primera línea.

### Estratificación del riesgo en la DBG

Los enfermos con DBG constituyen una población heterogénea, de modo que no todos los pacientes se benefician con la misma terapia; en este contexto, la estratificación del riesgo en cada caso permite seleccionar mejor aquellos que pueden ser sometidos a ARF. En los enfermos con EB de segmento largo, enfermedad multifocal, lesiones visibles o DBG persistente, por lo general está indicada la terapia endoscópica para reducir el riesgo de progresión a DAG o ACE. En los pacientes sin estas características, la vigilancia endoscópica representa una alternativa válida. Los antecedentes personales y familiares son de ayuda al momento de optar por la mejor estrategia terapéutica en cada caso.

### Conclusión

La DBG representa una excelente oportunidad para prevenir el ACE; sin embargo, los enfermos con DBG constituyen un grupo heterogéneo, de modo que la evaluación individual del riesgo de progresión es una estrategia eficaz y segura para seleccionar la mejor opción de tratamiento en cada caso.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/151275](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/151275)

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

## 3 - Pancreatitis Aguda: Estudios Emblemáticos, Decisiones Diagnósticas y Terapéuticas y el Futuro

Banks PA

Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[Acute Pancreatitis: Landmark Studies, Management Decisions, and the Future]

*Pancreas* 45(5):633-640, May-Jun 2016

En esta reseña se analizaron las estrategias diagnósticas y terapéuticas de la pancreatitis aguda que evolucionaron en los últimos 50 años.

### Estudios emblemáticos de diagnóstico y tratamiento

En 1974, Ranson y col. publicaron 11 signos que permitieron clasificar la gravedad de la pancreatitis aguda, 4 de ellos se miden al ingreso y 5 en las primeras 48 horas. A mayor número de signos, mayor correlación con la morbilidad y la mortalidad. Estos signos aún se utilizan en la actualidad, aunque para mejorar la atención, lo ideal es su identificación temprana, preferentemente al ingreso hospitalario.

El primer sistema de clasificación de la gravedad por tomografía computarizada fue publicado en 1985 por Balthazar y col. La estratificación de la gravedad a partir de los grados A hasta E se correlacionó con mayor número de los signos de Ranson, con un incremento consiguiente en la morbilidad y la mortalidad. A menor puntaje, menor gravedad de los procesos inflamatorios y menor necrosis. Este sistema, conocido como Balthazar-Ranson, es uno de los sistemas de clasificación radiológica más utilizados en la actualidad para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda.

En 1987, Gerzof y col. publicaron los resultados sobre la seguridad y la eficacia de la aspiración percutánea guiada por tomografía computarizada, con tinción de Gram y cultivo, para el diagnóstico precoz de la necrosis infectada. A partir de este estudio se estableció, por muchos años, el debridamiento quirúrgico urgente de la necrosis infectada, identificado con esta técnica, como tratamiento de referencia. Sin embargo, actualmente y con el advenimiento de antibióticos potentes que permiten la negativización de los hemocultivos, puede demorarse la intervención quirúrgica hasta lograr superar la insuficiencia orgánica y controlar la necrosis infectada. Se ha informado que la mortalidad disminuye cuando se difiere el debridamiento quirúrgico por lo menos 4 semanas. Si bien, actualmente, la aspiración percutánea guiada se utiliza menos frecuentemente que en la década del 80, todavía cumple un papel preponderante en pacientes determinados.

Antes de 1992 no se contaba con una clasificación de gravedad en grupos de alto y de bajo riesgo durante la internación, hasta que en ese año se llevó a cabo una reunión de 40 expertos que diseñaron la *Atlanta Classification of Severity*. Esta clasificación estableció dos categorías de gravedad durante la internación: pancreatitis aguda leve, caracterizada por ausencia de insuficiencia orgánica y complicaciones locales, y

pancreatitis aguda grave, caracterizada por la presencia de insuficiencia orgánica que comprende *shock*, insuficiencia pulmonar, insuficiencia renal, sangrado gastrointestinal y complicaciones locales, como necrosis, abscesos y pseudoquistes. Recién después del año 2000 se detectaron las deficiencias de esta clasificación, como la rareza del sangrado gastrointestinal en la pancreatitis aguda, y que no se estableció la duración de la insuficiencia orgánica como factor de influencia sobre la morbilidad y la mortalidad (< 48 horas, poco impacto en la morbilidad y la mortalidad; más de 48 horas, alta mortalidad, entre el 35% y 50%). Con respecto a la insuficiencia orgánica persistente (definida como aquella que perdura por más de 48 horas),

los artículos publicados entre 2002 y 2006 indicaron que se asoció con una mortalidad del 36% a 55%, mientras que en la transitoria (duración inferior a 48 horas), la mortalidad descendió al 2% a 3%, similar a la de los pacientes sin insuficiencia orgánica. En 2012, en un estudio prospectivo con 137 pacientes, un grupo de investigadores de la *Mayo Clinic* describió un grupo intermedio de pancreatitis aguda moderadamente grave (con insuficiencia orgánica transitoria y complicaciones locales), con morbilidad y mortalidad intermedia entre la pancreatitis aguda grave y leve. Este concepto fue adaptado por la *Revised Atlanta Classification* de 2012 de pancreatitis aguda. La definición de pancreatitis aguda moderadamente grave incluyó la insuficiencia orgánica transitoria, complicaciones locales y complicaciones sistémicas definidas por la exacerbación de una comorbilidad preexistente, como enfermedad pulmonar crónica o enfermedad coronaria. La *Revised Atlanta Classification* fue validada en diversos estudios prospectivos.

Durante muchos años, la estrategia terapéutica prevalente fue el tratamiento quirúrgico en los pacientes gravemente enfermos que no respondían a las medidas de sostén durante los primeros 7 a 10 días de internación, pero la mayoría de los casos correspondía a necrosis pancreática estéril. El primer informe de tratamiento no quirúrgico de la pancreatitis necrotizante grave lo publicaron Bradley y col. en 1991. Actualmente, la cirugía temprana solamente está indicada para las complicaciones como el síndrome compartimental o la necrosis del intestino delgado o grueso. Algo similar ocurrió con el tratamiento no quirúrgico de la necrosis infectada, que con las primeras publicaciones de la década del 90 pasaron a un enfoque más conservador sobre el debridamiento quirúrgico de urgencia. El advenimiento de antibióticos más potentes avaló su uso como terapia inicial en la necrosis infectada. Posteriormente, se introdujeron otras técnicas, como el debridamiento endoscópico y la necrosectomía mínimamente invasiva.

El concepto de necrosis extrapancreática en ausencia de necrosis parenquimatosa pancreática surgió en 1999 con una serie de 62 pacientes. Este grupo presenta enfermedad más leve en comparación con aquel con necrosis pancreática y extrapancreática. En una serie de

casos publicada en 2013 se encontró una prevalencia de necrosis extrapancreática del 49% de los casos de pancreatitis necrotizante.

### Decisiones diagnósticas y terapéuticas

Los marcadores de gravedad, especialmente durante las primeras 24 horas, idealmente durante el ingreso, son cruciales en la evaluación de los pacientes con pancreatitis aguda, para orientar la necesidad de derivación a un centro de mayor complejidad, especializado en enfermedades pancreáticas, o a cuidados intensivos. En diversos estudios se demostró que la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica durante las primeras 24 horas es un marcador valioso de gravedad y su ausencia mejora el pronóstico. Entre los diversos sistemas de puntuación clínica utilizados como marcadores de gravedad, el más útil es la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Un puntaje de 8 o más –y, especialmente, uno de 15 o más– permite la identificación de pacientes con pancreatitis aguda grave. Algunas pruebas de laboratorio también se utilizaron como marcadores de gravedad, como el hematocrito y los niveles de nitrógeno de urea en sangre.

Con respecto al tratamiento de sostén, se enfatiza en la importancia de la reposición de líquidos durante las primeras 24 horas, aunque no se estableció la cantidad necesaria y tampoco se probó si la reposición intensiva de líquidos puede evitar complicaciones como la necrosis pancreática y la insuficiencia orgánica. El tratamiento actual reside en acentuar la reposición de líquidos durante las primeras 24 horas en los pacientes en los que se predice una pancreatitis aguda grave, pero esto suele no ser necesario en aquellos con enfermedad leve. También, parece apropiada la monitorización del hematocrito y del nitrógeno de urea en sangre durante las primeras 24 a 48 horas, con los correspondientes ajustes en la reposición de líquidos.

Se realizaron diversos estudios que compararon la alimentación enteral con la nutrición parenteral total y los resultados en conjunto indicaron una disminución de la morbilidad y la mortalidad con la primera. Se recomienda la alimentación enteral, generalmente 2 a 3 días después de la internación, con el objetivo de lograr la estabilidad del intestino y evitar la translocación bacteriana. En un estudio publicado en 2014, que incluyó a 208 pacientes con un puntaje de 8 o más en la evaluación APACHE II, se encontró que la alimentación enteral precoz no fue superior a la dieta por vía oral a las 72 horas con respecto a las infecciones o la mortalidad.

Actualmente no se recomienda la profilaxis con antibióticos en la pancreatitis aguda grave y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en la pancreatitis biliar se restringe a los pacientes con presunción diagnóstica de colangitis ascendente u obstrucción del conducto biliar común, secundario a cálculos biliares. Con respecto al tratamiento de la pancreatitis necrotizante infectada, la estrategia actual consiste en la administración de antibióticos y un

enfoque quirúrgico paso a paso (drenaje percutáneo o endoscópico 4 semanas después de la internación, seguido, si es necesario, por la necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva), en lugar del debridamiento quirúrgico de urgencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151281](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151281)

#### 4 - Revisión Sistemática con Metanálisis: Superposición Diagnóstica de la Colitis Microscópica y los Trastornos Intestinales Funcionales

Guagnozzi D, Arias Á, Lucendo AJ

Hospital General Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan; Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; España

[Systematic Review with Meta-Analysis: Diagnostic Overlap of Microscopic Colitis and Functional Bowel Disorders]

**Alimentary Pharmacology & Therapeutics** 43:851-862, 2016

*Se observa una superposición clínica importante entre la colitis microscópica y los trastornos intestinales funcionales, en especial los asociados con diarrea como manifestación predominante. La prevalencia alta de colitis microscópica en estos pacientes debería motivar cambios en la estrategia diagnóstica.*

La diarrea crónica o recurrente, sin hallazgos patológicos alterados en el estudio radiológico, y apariencia normal o casi normal de la mucosa colónica en la endoscopia, pero con alteraciones específicas en el estudio histopatológico de las muestras del colon, son los trastornos característicos de la colitis microscópica (CM), un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas intestinales. La CM incluye la colitis linfocítica y la colitis colágena. La incidencia y la prevalencia de la CM aumentaron en los últimos años, y representa una causa común de diarrea crónica acuosa en todo el mundo. Se estima que del 10% al 20% de los enfermos con diarrea crónica y aspecto macroscópico normal de la mucosa del colon tienen CM.

La diarrea funcional y el síndrome de intestino irritable (SII) son trastornos intestinales funcionales (TIF), con síntomas y hallazgos endoscópicos similares a los que se observan en los enfermos con CM; cualquiera de estas enfermedades se acompaña de compromiso significativo de la calidad de vida. La prevalencia estimada de SII es del 6.2% al 25%, casi 100 veces más frecuente que la CM. Por el momento, no se han identificado parámetros distintivos biológicos, endoscópicos o fisiológicos definitorios del SII. En ausencia de estudios histopatológicos, es difícil diferenciarlo de la CM. El diagnóstico del SII se basa en criterios clínicos bien definidos para cada subtipo (con

diarrea o estreñimiento como síntomas predominantes [SII-D y SII-E, respectivamente] o mixto [SII-M]). Estos criterios se crearon con la finalidad de reducir la necesidad de estudios invasivos en los enfermos que no refieren signos o síntomas de alarma. Sin embargo, sólo algunos estudios validaron la utilidad de los criterios clínicos para el diagnóstico del SII (criterios de Roma III).

Las estrategias terapéuticas en la CM y en el SII difieren considerablemente; de ahí la importancia de establecer el diagnóstico preciso. En este contexto, la identificación de los pacientes con síntomas que sugieran SII, pero con signos histopatológicos compatibles con CM, asume un papel decisivo. Diversos estudios refirieron una superposición diagnóstica importante entre la CM y el SII.

El objetivo de la presente revisión fue evaluar la superposición entre los criterios diagnósticos del SII, la diarrea funcional y la CM. Para ello se analizó la prevalencia de enfermos con criterios diagnósticos de SII o diarrea funcional, pero con hallazgos histopatológicos compatibles con CM, y la frecuencia de enfermos con CM confirmada por histopatología que presentaron criterios diagnósticos de SII o diarrea funcional.

#### Pacientes y métodos

Los artículos aptos para la revisión sistemática, publicados en inglés y otros idiomas, se identificaron mediante una búsqueda en Pubmed, Embase y Scopus, hasta enero de 2015. Para la selección se adoptó un protocolo predeterminado. Sólo se consideraron los artículos realizados en poblaciones adultas. Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados y controlados y trabajos prospectivos y retrospectivos de observación. En ellos se debía evaluar la proporción de enfermos con CM y criterios diagnósticos de TIF, y a la inversa. La calidad de los estudios se determinó con el sistema *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) y el *Critical Appraisal Skill Program*. Así, se identificaron los estudios con riesgo alto o bajo de sesgo. Se tuvo en cuenta el año de publicación, el diagnóstico principal, la edad, el sexo, el tamaño de la muestra, el diseño metodológico y el período de estudio.

El análisis estadístico se realizó con modelos de efectos aleatorios ponderados por la inversa de la varianza. Se estimaron los índices globales de prevalencia y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la CM con TIF y viceversa. La heterogeneidad entre los trabajos se determinó con pruebas de chi al cuadrado y con el estadístico  $I^2$ . El sesgo de publicación se valoró con gráficos en embudo y pruebas de Begg-Mazumda y de Egger y Harbord.

#### Resultados

De las 227 referencias identificadas en la búsqueda inicial, 26 trabajos (23 estudios originales y 3 resúmenes) fueron aptos para la presente revisión; en 9 de ellos se evaluaron principalmente pacientes con CM, mientras que en 17 se estudiaron pacientes con

TIF. Once investigaciones se llevaron a cabo en Europa, 7 en Norteamérica, 6 en Asia, una en Irán y una en Nueva Zelanda. La mayoría de los estudios fueron de observación, prospectivos y de casos y controles. En conjunto, se evaluaron 5099 pacientes: en 1507 de ellos el diagnóstico principal fue CM y en 3592 se estableció el diagnóstico principal de TIF; los trabajos incluyeron entre 30 y 968 enfermos. Las definiciones de las enfermedades digestivas no fueron uniformes; sin embargo, en la mayoría de los estudios se aplicaron criterios histopatológicos de CM, aceptados por las guías europeas, es decir, 20% o más linfocitos intraepiteliales y banda subepitelial de colágeno de 10  $\mu\text{m}$  o más, para el diagnóstico de la CM linfocítica y colágena, respectivamente. En 4 estudios se consideró un umbral de más de 10% de linfocitos intraepiteliales. Para los trastornos funcionales, el SII-D se diagnosticó sobre la base de los criterios de Roma III, pero en 8 investigaciones se aplicaron los criterios de Roma II. A pesar de ello, los autores consideraron apropiado el análisis combinado de los enfermos.

#### **Prevalencia de TIF en enfermos con CM**

Nueve estudios analizaron esta asociación, especialmente en sujetos con SII-D; en 2 ensayos también se incluyeron pacientes con diarrea funcional. En general, la prevalencia de cualquier TIF, en pacientes con CM, fue del 39.1% (IC 95%: 22.9% a 56.6%); el valor no fue significativamente más alto para los enfermos con CM linfocítica (40.7%; IC 95%: 8.2% a 78.9%), en comparación con los sujetos con CM colágena (28.4%; IC 95%: 8.4% a 54.5%;  $p = 0.58$ ).

Al evaluar exclusivamente a los pacientes con SII-D, este se observó en el 32.5% de los sujetos con CM (IC 95%: 18.1% a 48.8%). No se registraron diferencias significativas entre los pacientes con criterios diagnósticos de SII-D con CM linfocítica (24%; IC 95%: 4% a 53.7%) y los sujetos con CM colágena (22.5%; IC 95%: 5.8% a 45.9%). Un porcentaje similar de enfermos con CM presentó síntomas de superposición con la diarrea funcional (22.8%; IC 95%: 0.6% a 63%). Se comprobó una heterogeneidad importante entre los estudios ( $I^2 > 90\%$  en todos los casos).

#### **Prevalencia de CM en los pacientes con criterios diagnósticos de TIF**

Diecisiete estudios fueron aptos para este análisis. La prevalencia global de CM en los sujetos con cualquier TIF fue del 7% (IC 95%: 3.6% a 11.4%); los valores fueron algo más altos en los enfermos con CM linfocítica (4.3%), en comparación con los individuos con CM colágena (1.4%;  $p = 0.42$ ).

La prevalencia de CM fue más alta entre los pacientes con SII-D (9.8%; IC 95%: 4.4% a 17.1%), en comparación con los sujetos con SII-E (1.3%; IC 95%: 0.04% a 4.4%) y los enfermos con SII-M (1.9%; IC 95%: 0.1% a 5.5%;  $p = 0.119$ ). Se diagnosticó CM en el 9% (IC 95%: 4.5% a 14.9%) de los enfermos con TIF, con diarrea como síntoma predominante (SII-D, SII-M y diarrea funcional).

No se observó sesgo de publicación en los estudios.

## **Discusión y conclusión**

El presente metanálisis de 26 estudios demostró una superposición importante entre la CM y los TIF, especialmente con aquellos que se asocian con diarrea como síntoma predominante. El índice global de prevalencia de CM en los pacientes con TIF fue del 7%, pero aumentó a 9.8% cuando se consideraron los sujetos con SII-D, mientras que el 39% de los pacientes con diagnóstico de CM tuvo síntomas compatibles con el diagnóstico de trastornos funcionales. En los enfermos con TIF, el diagnóstico se establece sobre la base de síntomas bien definidos; la colonoscopia solo suele realizarse en los pacientes con signos o síntomas que sugieren una enfermedad orgánica, por ejemplo, inicio de la sintomatología después de los 50 años, diarrea de menos de 12 meses de evolución con deposiciones nocturnas, ausencia de dolor abdominal y pérdida de peso.

Debido a que la CM y los TIF suelen presentarse clínicamente de la misma forma, los resultados de la presente revisión sugieren que la colonoscopia estaría indicada en un porcentaje considerable de pacientes con diagnóstico clínico de TIF y, especialmente en aquellos que refieren diarrea como manifestación predominante, incluso, en ausencia de signos o síntomas de alarma. El diagnóstico preciso es fundamental desde el punto de vista terapéutico. Aunque la CM es una enfermedad benigna, al igual que los trastornos funcionales se asocia con deterioro importante de la calidad de vida. Es posible que en un futuro cercano se disponga de factores de riesgo, clínicos y moleculares, que permitan identificar mejor a los enfermos con TIF que tienen mayor probabilidad de presentar CM.

Según los hallazgos de una revisión sistemática previa, la colonoscopia estaría indicada en muy pocas ocasiones en los pacientes con síntomas atribuibles a trastornos funcionales. Sin embargo, los autores destacan que solo en uno de los estudios de la revisión se efectuaron biopsias de toda la mucosa colónica; en los restantes, solo se tomaron biopsias rectales y es sabido que estas se asocian con poca sensibilidad para el diagnóstico de CM; de hecho, muestran resultados normales en el 8% y 43% de los casos de CM linfocítica y colágena, respectivamente. En este contexto, las biopsias del colon ascendente y del colon transversal son más precisas.

Los resultados de esta revisión indican que aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con TIF con diarrea como síntoma principal tiene CM subyacente.

En conclusión, los resultados demostraron una superposición importante entre la CM y los TIF, de modo que el diagnóstico diferencial con la CM, mediante colonoscopia y biopsias de colon, siempre debe tenerse en cuenta, especialmente en los pacientes con trastornos funcionales y diarrea como manifestación predominante. El diagnóstico apropiado permite optimizar el tratamiento y mejorar la evolución y la calidad de vida de los pacientes, además de evitar estudios diagnósticos innecesarios.

## 5 - Utilización de Agentes Antitrombóticos en Pacientes Sometidos a Endoscopia Gastrointestinal

Acosta RD, Abraham NS, DeWitt JM y colaboradores

American Society for Gastrointestinal Endoscopy, EE.UU.

[The Management of Antithrombotic Agents for Patients Undergoing GI Endoscopy]

**Gastrointestinal Endoscopy** 83(1):3-16, 2016

No es excepcional que un paciente en tratamiento antitrombótico requiera un procedimiento endoscópico. La American Society for Gastrointestinal Endoscopy elaboró recomendaciones al respecto, mediante un comité de expertos que de manera sistemática revisó la bibliografía entre 1966 y 2014.

El tratamiento antitrombótico se utiliza para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con diversos trastornos, como fibrilación auricular, síndrome coronario agudo, trombosis venosa profunda, hipercoagulabilidad y endoprótesis. Los antitrombóticos incluyen fármacos clasificados como anticoagulantes e inhibidores plaquetarios (IP). Los anticoagulantes previenen la coagulación de la sangre al interferir en la cascada natural de la coagulación; incluyen cuatro clases de fármacos: antagonistas de la vitamina K (warfarina); derivados de la heparina (heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular [HBPM]); inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) e inhibidores directos de la trombina (dabigatrán, hirudina, argatrobán). Los IP disminuyen la agregación plaquetaria, lo que previene la formación del trombo. Los IP incluyen las tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, ticagrelor), los inhibidores del receptor-1 activado por proteasas (PAR-1) (vorapaxar), los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban), la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

No es excepcional que un paciente en tratamiento antitrombótico requiera un procedimiento endoscópico. Por ello, el comité de sistematización de prácticas de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* elaboró recomendaciones al respecto, luego de revisar sistemáticamente la bibliografía médica entre 1966 y 2014 en las bases PubMed y *Cochrane Database*.

### Evaluación de los riesgos hemorrágicos

Los eventos adversos del tratamiento antitrombótico incluyen la hemorragia gastrointestinal, por lo que su administración aumenta los riesgos de esta complicación en los procedimientos endoscópicos. Si el paciente que requiere una endoscopia está con tratamiento anticoagulante, deben considerarse los siguientes factores: la urgencia del procedimiento, el

riesgo de hemorragia del procedimiento en particular, el efecto de los antitrombóticos sobre el riesgo de hemorragia y el riesgo de un evento tromboembólico relacionado con la interrupción del tratamiento antitrombótico.

Si bien hay estudios sobre el riesgo hemorrágico de los procedimientos endoscópicos en particular, estos, en general, se realizaron en pacientes sin tratamientos antitrombóticos complejos. Tradicionalmente, se consideran procedimientos con bajo riesgo de hemorragia la esofagogastroduodenoscopia diagnóstica, la colonoscopia, la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada sin esfinterotomía, la colocación de una endoprótesis biliar, la enteroscopia de doble balón, la toma de biopsia de mucosa, la ecografía endoscópica sin biopsia, la coagulación con plasma de argón y la dilatación del esófago no acalásico. Si bien este último procedimiento se considera de bajo riesgo de sangrado, no se conoce el riesgo en pacientes anticoagulados. Por lo tanto, en esta situación clínica debe evaluarse cuidadosamente la indicación y necesidad de efectuar el procedimiento.

No obstante, se consideran procedimientos endoscópicos con alto riesgo de hemorragia la polipectomía, la enteroscopia terapéutica asistida por balón, la esfinterotomía endoscópica, la ecografía endoscópica con biopsia, la gastrostomía endoscópica percutánea, la yeyunostomía endoscópica percutánea, la ablación tumoral endoscópica, la disección submucosa por endoscopia, la dilatación por balón de la acalasia de esófago, el tratamiento de várices, la resección de la ampolla de Vater, la miotomía endoscópica, la cistoenterostomía y el tratamiento endoscópico del divertículo de Zenker. El riesgo de hemorragia después de una polipectomía varía entre el 0.3% y 10% y depende de varios factores, que incluyen el tamaño del pólipo, su ubicación, su morfología (polipoide, sésil, pedunculado), la técnica de resección y el tipo de electrocauterio utilizado.

### Evaluación de los riesgos tromboembólicos

La probabilidad de un evento tromboembólico relacionado con la suspensión transitoria del tratamiento antitrombótico, para un procedimiento endoscópico, depende de la indicación del tratamiento y de las características del paciente. Algunas de las causas para indicar tratamiento de anticoagulación tienen riesgo alto de trombosis, tales como la fibrilación auricular, la colocación de prótesis endovasculares, ya sean farmacoactivas ( $\leq 12$  meses previos) o metálicas ( $\leq$  un mes previo). Además, los endoscopistas deben considerar las causas de mayor riesgo de trombosis en pacientes con endoprótesis después de los 12 meses de la inserción. Entre estas causas están el antecedente de una trombosis previa, el síndrome coronario agudo, el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, la angioplastia de múltiples vasos coronarios, la diabetes, la insuficiencia renal y la coronariopatía difusa. Los pacientes con tromboembolismo venoso o con válvulas protésicas cardíacas de metal tienen diferente riesgo de

tromboembolismo, según el tiempo desde el episodio inicial y el antecedente de tromboembolismo recurrente (para los individuos con tromboembolismo venoso). El tipo de válvula, el número de estas, su localización, la presencia de insuficiencia cardíaca o de fibrilación auricular determinan, también, el grado de riesgo.

## IP

La aspirina es un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) que puede utilizarse sola o en combinación con otros IP. Inhibe la agregación plaquetaria y se utiliza como profilaxis de trastornos cardioembólicos secundarios, después de un accidente cerebrovascular (ACV) o de un infarto de miocardio. La inhibición de la COX-1 y de la COX-2, que produce la aspirina, es irreversible; se requieren de 7 a 9 días, después de la suspensión de la aspirina, para que las plaquetas recobren completamente su función. El dipiridamol inhibe la agregación plaquetaria en forma reversible. El fármaco se usa en combinación con la aspirina en la prevención del ACV. El tiempo medio de eliminación es de 12 horas y su acción dura hasta 2 días después de la suspensión.

Los IP más comúnmente usados después de la aspirina son las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). La ticlopidina ha sido reemplazada casi totalmente por los nuevos fármacos, debido a sus efectos adversos hematológicos. La eficacia del clopidogrel puede ser variable, por variaciones individuales del sistema enzimático citocromo P450, que pueden modificar el metabolismo hepático del fármaco. Luego de la suspensión del clopidogrel se requieren entre 5 y 7 días para la normalización de la agregación plaquetaria. Las características farmacológicas del prasugrel superan algunas limitaciones del clopidogrel, aunque con mayor riesgo de hemorragia. El ticagrelor se absorbe rápidamente y no requiere activación metabólica. La inhibición plaquetaria revierte en un lapso de entre 3 y 5 días.

El vorapaxar es un nuevo IP, inhibidor selectivo y competitivo del PAR-1, el principal receptor de trombina en las plaquetas. Habitualmente, se indica con otros IP y su mayor riesgo es la hemorragia. La inhibición de la agregación plaquetaria dura hasta 4 semanas después de suspendido el fármaco.

## Anticoagulantes

La warfarina es un anticoagulante para administración oral que inhibe los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), así como la proteína S y la proteína C. El rango internacional normatizado (RIN) se estabiliza alrededor de los 5 días posteriores a la suspensión del fármaco. Los nuevos anticoagulantes para administración oral (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) requieren pruebas especiales de coagulación para evaluar su efecto anticoagulante. Sin embargo, se acepta que un tiempo de protrombina o un tiempo parcial de tromboplastina normales descartan un nivel circulante significativo de estos fármacos. El dabigatrán, uno de los nuevos anticoagulantes, posee un antídoto específico, el idarucizumab, aprobado para su uso en casos de hemorragia intensa o antes de una cirugía de

emergencia. Actualmente, se realizan pruebas clínicas con los nuevos antídotos para estos anticoagulantes (aripazina, andexanet alfa).

La heparina no fraccionada, administrada por vía intravenosa, tiene una vida media entre 60 y 90 minutos; su efecto anticoagulante se disipa entre 3 y 4 horas después de la suspensión. Las HBPM (enoxaparina, dalteparina) se administran por vía subcutánea. La última dosis de estos fármacos debe ser administrada 24 horas antes del procedimiento.

## Procedimientos endoscópicos electivos en pacientes con anticoagulación

Los autores de estas recomendaciones llaman la atención sobre la escasez de estudios controlados acerca de los riesgos vinculados con algunos tratamientos antitrombóticos, especialmente con la asociación de dos anticoagulantes, o de más de dos de ellos, y con los nuevos anticoagulantes. La decisión de discontinuar transitoriamente la administración de anticoagulantes debe ser tomada después de un análisis individual del paciente, y con un cuidadoso balance de riesgos y beneficios. Cuando el tratamiento de anticoagulación se requiere por un tiempo corto, los procedimientos electivos pueden ser pospuestos hasta que la anticoagulación no sea necesaria.

Para los pacientes anticoagulados por fibrilación auricular o por enfermedad cardíaca valvular, el riesgo absoluto de un evento embólico luego de suspender la anticoagulación por 7 días es de aproximadamente 1%. Para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos, los pacientes con anticoagulación con warfarina por vía oral pueden pasar a un tratamiento puente en el período periendoscópico, con el uso de HBPM por vía subcutánea. Los estudios muestran un efecto protector pequeño sobre el riesgo de tromboembolismo, pero con una prevalencia mayor de hemorragias. Los individuos con un tratamiento con 2 IP pueden suspender uno de ellos y continuar con el otro. Existe consenso acerca de que el tratamiento antitrombótico debe ser reanudado apenas concluido el procedimiento endoscópico, luego de sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

## Procedimientos endoscópicos en pacientes con anticoagulación y hemorragia activa

Los expertos consideran que la evaluación endoscópica de los pacientes anticoagulados y con hemorragia activa es segura y debe realizarse. Las causas más comunes de hemorragia en el tracto digestivo superior en estos pacientes son la úlcera péptica y las enfermedades erosivas del esófago, el estómago y el duodeno. La hemorragia diverticular es la causa más común de hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior.

La corrección del RIN a valores entre 1.5 y 2.5 permite procedimientos endoscópicos diagnósticos y terapéuticos con tasas similares de hemorragia a las de los pacientes no anticoagulados. La reversión de la anticoagulación producida por la warfarina puede realizarse preferentemente con concentrado de complejo protrombínico (PCC) de cuatro factores o

con plasma fresco congelado. Para los pacientes con IP, la suspensión de los fármacos y la administración de plaquetas están indicadas en caso de hemorragia intensa.

### Conclusiones

El comité de expertos consensuó las siguientes recomendaciones para los pacientes que requieren un procedimiento endoscópico y reciben tratamiento antitrombótico: en primer lugar, los procedimientos endoscópicos electivos deben diferirse hasta que el paciente complete el tratamiento antitrombótico, cuando este es de duración limitada; en segundo lugar, en los pacientes con bajo riesgo de tromboembolismo y que requieren una endoscopia de alto riesgo, se sugiere suspender la anticoagulación por el intervalo apropiado al anticoagulante; en tercer lugar, para los pacientes anticoagulados que requieren una endoscopia de bajo riesgo, se recomienda continuar con los anticoagulantes; en cuarto lugar, para los pacientes que requieren una endoscopia de alto riesgo y tienen riesgo alto de tromboembolismo, se recomienda recurrir a un tratamiento puente; en quinto lugar, la anticoagulación debe recomenzar inmediatamente después del procedimiento endoscópico; por último, en el caso del paciente anticoagulado que requiere un procedimiento endoscópico por hemorragia activa, se recomienda administrar PCC de cuatro factores y vitamina K o plasma fresco congelado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151292](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151292)

## 6 - Avances en la Evaluación Endoscópica de la Esofagitis Eosinofílica

Kia L. Hirano I

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, EE.UU.

[*Advances in the Endoscopic Evaluation of Eosinophilic Esophagitis*]

**Current Opinion in Gastroenterology** 32(4):325-331, Jul 2016

*En los pacientes con esofagitis eosinofílica se presta mayor atención a los trastornos observados en la endoscopia, en términos de la caracterización fenotípica, el diagnóstico y la elección del tratamiento. Los estudios futuros deben incorporar las variables clínicas e histológicas y los parámetros endoscópicos.*

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad crónica del esófago, mediada por mecanismos inmunológicos y caracterizada por la inflamación con predominio eosinofílico; esta definición, propuesta por un panel de consenso, no incluye hallazgos endoscópicos para su diagnóstico. Sin embargo, algunas alteraciones que se observan en la endoscopia, como

los surcos longitudinales, los exudados blanquecinos, los anillos, las estenosis, el edema, la reducción del calibre y la mucosa con aspecto de "papel crepé" sugieren altamente la enfermedad, de modo que su consideración podría ser útil en términos diagnósticos. Además, las características observadas en la endoscopia aportan información importante acerca del fenotipo subyacente en la EoE y contribuyen en la selección del tratamiento óptimo.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la importancia y las limitaciones de la endoscopia en el tratamiento de los enfermos con EoE.

### Falta de utilidad de la evaluación endoscópica en la EoE (primeros estudios)

Los trabajos realizados hace tiempo señalaban que los trastornos endoscópicos eran de muy poca utilidad diagnóstica, como consecuencia de la baja sensibilidad y la poca concordancia, en términos de su reconocimiento, entre los observadores. De hecho, se ha referido una apariencia endoscópica normal en aproximadamente la tercera parte de los niños con EoE. En 2011, un estudio efectuado por gastroenterólogos reveló índices moderados de concordancia para los anillos y los surcos ( $\kappa = 0.56$  y  $0.48$ , respectivamente), pero bajos para la identificación de los exudados ( $\kappa = 0.29$ ). En esa ocasión se concluyó que los trastornos endoscópicos, en los enfermos con diagnóstico presuntivo de EoE, podrían no ser marcadores confiables para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas. En un metanálisis posterior se revisaron 80 artículos originales y 20 resúmenes y se encontró una prevalencia global de anillos, estrecheces, reducción del calibre del esófago, surcos lineales, placas blancas y edema del 44%, 21%, 9%, 48%, 27% y 41%, respectivamente. La sensibilidad diagnóstica de las alteraciones individuales estuvo entre el 15% y 48%, en tanto que la especificidad fue del 90% al 95%. Cuando sólo se consideraron los trabajos prospectivos se observaron alteraciones endoscópicas características de la EoE en el 93% de los enfermos. El estudio confirmó la variabilidad importante en el registro de estos hallazgos, esencialmente como consecuencia de la falta de definiciones estandarizadas para cada una de las alteraciones endoscópicas. Cabe destacar que en los primeros trabajos se aplicaban denominaciones diversas para describir los mismos hallazgos; además, las alteraciones de la vascularización y el edema suelen pasar inadvertidas, especialmente en el contexto de la inflamación de la mucosa y de la fibrosis subepitelial. Asimismo, la visualización del patrón de vascularización depende fuertemente del estado contráctil del esófago. La falta de una definición estandarizada también era aplicable a la reducción del calibre del esófago. En este contexto, recientemente se ha propuesto considerar el estrechamiento de la luz a menos de 17 mm en más del 50% de la longitud del órgano. Por último, cabe mencionar que las estrecheces, sobre todo las estenosis de 12 mm a 20 mm, son particularmente difíciles de observar.

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

En un estudio reciente se analizó la utilidad diagnóstica de la reducción del calibre del esófago (< 21 mm de diámetro) en la endoscopia, en comparación con el estudio con bario: la sensibilidad fue escasa, de solo 14.7%, en tanto que la especificidad fue moderada, del 79.2%.

### **Mejora de la utilidad de la identificación endoscópica de las alteraciones en la EoE con la estandarización**

Como consecuencia de las limitaciones mencionadas con anterioridad se creó el sistema de clasificación *EoE Endoscopic REFERENCE Score* (EREFS), con la finalidad de estandarizar la nomenclatura de las principales alteraciones endoscópicas en la EoE: el edema, los anillos, los exudados, los surcos y las estrecheces; el índice también permite valorar la gravedad de cada uno de los componentes. Este sistema de clasificación se asoció con buena concordancia para los trastornos característicos de la EoE, es decir, el edema, los anillos, los exudados y los surcos, y con una concordancia aceptable para las estrecheces y la apariencia de la mucosa esofágica como "papel crepé"; sin embargo, esta última alteración fue posteriormente excluida del sistema de clasificación por su baja prevalencia.

En un estudio europeo en el cual se aplicó el EREFS se confirmó un nivel adecuado de concordancia para los anillos ( $\kappa = 0.70$ ), los exudados ( $\kappa = 0.63$ ) y la apariencia de "papel crepé" ( $\kappa = 0.62$ ); se observó una concordancia moderada para los surcos ( $\kappa = 0.49$ ) y las estrecheces ( $\kappa = 0.54$ ) y concordancia baja para el edema ( $\kappa = 0.12$ ). La aplicación del sistema EREFS permitió la identificación endoscópica de alteraciones esofágicas en más del 95% de los pacientes con EoE. Los anillos y los surcos son las más comunes, observadas en el 70% a 90% de los enfermos; el edema se registra en el 60% a 80% de los pacientes, en tanto que los exudados están presentes en el 50% a 60% de los adolescentes y adultos con EoE. En general, los trabajos coinciden en que la detección de anillos y estrecheces es más baja en las cohortes pediátricas, en comparación con los pacientes adultos con EoE.

En un estudio reciente se demostró una asociación entre la gravedad de cada uno de los puntajes individuales del EREFS y la actividad sintomática global referida por el enfermo. El riesgo de impactación de los alimentos se vinculó, particularmente, con la gravedad de los anillos.

### **Expansión de la evaluación endoscópica desde un objetivo diagnóstico a uno terapéutico**

La información más reciente avala la utilidad diagnóstica de los hallazgos endoscópicos y sugiere que estos podrían ser adecuados para conocer la respuesta a las distintas intervenciones terapéuticas. Los ensayos al respecto prestaron especial atención a los síntomas y a la eosinofilia esofágica; sin embargo, ambos parámetros parecen ser de poca utilidad para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en muchos enfermos con EoE, la disfagia mejora como

consecuencia de los cambios en los hábitos de la alimentación y no en relación con las modificaciones en la actividad de la enfermedad. Al aplicar instrumentos de evaluación, sobre la base de los síntomas referidos por el enfermo, como el *Eosinophilic Esophagitis Activity Index*, se comprobó que la sintomatología no es confiable como un indicador primario de la actividad de la enfermedad, determinada por endoscopia y estudio histopatológico. De hecho, la disfagia puede mejorar, de manera significativa, con la dilatación del esófago, incluso en ausencia de una reducción importante de la infiltración eosinofílica. Por este motivo, la respuesta histológica ha sido utilizada como una medición objetiva y reproducible de la respuesta al tratamiento. No obstante, los hallazgos histopatológicos no se correlacionan bien con la gravedad de los síntomas, referidos por los pacientes, y con la actividad de la enfermedad, valorada por el profesional.

En este contexto, algunas alteraciones observadas en la endoscopia podrían ser especialmente útiles para predecir la respuesta al tratamiento. Los enfermos con fibrosis y estenosis, como patrón predominante, sin duda se benefician con la dilatación del esófago, asociada con alivio importante de la disfagia, de manera independiente de los cambios en la eosinofilia tisular. Asimismo, los exudados y los surcos anticiparían la respuesta al tratamiento con corticoides. En un estudio, las estrecheces graves fueron un factor predictivo negativo de la respuesta histológica a la terapia con corticoides tópicos.

En un estudio se compararon los hallazgos endoscópicos en 67 pacientes con EoE tratados con corticoides tópicos o dieta de eliminación y 144 controles, sin EoE. El puntaje total promedio del EREFS fue significativamente más alto en los enfermos con EoE (3.88 en comparación con 0.42 en los controles;  $p < 0.001$ ). Luego del tratamiento, el puntaje disminuyó considerablemente. Los autores del estudio concluyeron que el puntaje permite identificar los pacientes con EoE, con un nivel alto de precisión, con un área bajo la curva de 0.934. Al aplicar un umbral de 2 o más puntos, el EREFS se asoció con sensibilidad del 88%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo del 84% y valor predictivo negativo del 94%.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, el puntaje de los componentes individuales del EREFS (con excepción de las estrecheces) mejoró significativamente en los enfermos con EoE asignados al tratamiento con suspensión oral de budesonida, respecto de la administración de placebo.

En resumen, cada vez existen más indicios que avalan la validez de la evaluación sistemática de los hallazgos endoscópicos en la EoE, tanto en términos de diagnóstico como de tratamiento.

### **Herramientas endoscópicas para evaluar la remodelación esofágica**

La remodelación esofágica es el mecanismo subyacente más importante en las complicaciones de la EoE, como la impactación del bolo alimenticio, un efecto asociado, a su vez, con el riesgo de perforación.

El estudio con bario permite identificar estrecheces sutiles y la reducción del calibre del órgano, alteraciones que pueden pasar inadvertidas en la endoscopia. En un estudio, la endoscopia y el esofagograma con bario se asociaron con sensibilidad similar para la detección de las consecuencias de la remodelación esofágica en la EoE. Sin embargo, la endoscopia superó en eficacia al estudio con bario en la detección de las alteraciones inflamatorias de la mucosa.

La remodelación esofágica en la EoE se produce por debajo del epitelio escamoso, de modo que no suele detectarse en las biopsias de la mucosa esofágica, por lo general demasiado superficiales para demostrar la fibrosis subepitelial.

Mediante ecografía endoscópica se demostró que los enfermos con EoE tienen engrosamiento de la submucosa y de la capa muscular de la mucosa; los trastornos suelen mejorar, pero no desaparecer, en el contexto del tratamiento con budesonida tópica. Estas observaciones confirman que los efectos biológicos de la EoE se extienden más allá de la mucosa.

El estudio con sonda luminal de imagen funcional (FLIP [*functional luminal imaging probe*]), con impedancia de canales múltiples y manometría, es un procedimiento novedoso para la evaluación de las propiedades mecánicas del esófago. Mediante esta metodología, un grupo demostró que los pacientes con EoE tienen reducción de la distensibilidad esofágica; el trastorno fue más pronunciado aún en los sujetos con antecedentes de impactación de los alimentos, en comparación con los enfermos que solo referían disfagia. La menor distensibilidad también se asoció con mayor necesidad de dilatación en el período de seguimiento de 4 a 12 meses. En una investigación, la gravedad de la enfermedad, valorada con el EREFS, se correlacionó de manera significativa con los parámetros determinados con FLIP.

## Conclusión

Recientemente se produjeron avances importantes en la comprensión de los mecanismos subyacentes y las consecuencias de la inflamación y la remodelación en la EoE. Los trabajos realizados en los últimos 5 años pusieron de manifiesto la importancia de la evaluación endoscópica sistematizada de los hallazgos esofágicos, característicos de la EoE. La gravedad de estas alteraciones permite optimizar la selección del tratamiento más apropiado en cada paciente y anticipar la respuesta a este. Posiblemente, en el futuro, los estudios que analicen la eficacia de diversas modalidades terapéuticas deban incorporar variables clínicas, histopatológicas y endoscópicas.

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

## 7 - Dexlansoprazol para el Reflujo Gastroesofágico en Pediatría

Kulkulka M, Nudurupati S, Pérez MC

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

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno de etiología multifactorial que se caracteriza por el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, a través del esfínter esofágico inferior. La prevalencia de la ERGE en los niños se incrementa con la edad (desde 2.5% entre los 3 años y los 9 años hasta 8.5% entre los 10 años y los 17 años), al igual que la prevalencia de la esofagitis erosiva (5.5% en lactantes hasta 12.4% en adolescentes). Los síntomas predominantes de la ERGE en los niños más pequeños son la regurgitación, el dolor epigástrico y los síntomas extraesofágicos, mientras que los niños mayores y los adolescentes presentan, en general, síntomas similares a los adultos, como pirosis y regurgitación. La ERGE en la edad pediátrica puede continuar en la edad adulta, como una enfermedad crónica. Los pacientes pediátricos con ERGE tienen con mayor frecuencia sinusitis, asma, laringitis y neumonía, frente a controles de la misma edad sin ERGE.

El tratamiento estándar de la ERGE en los niños incluye los antagonistas del receptor tipo 2 de la histamina y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). El dexlansoprazol MR (*modified-release*) es un IBP con un sistema de liberación bifásica, que permite concentraciones plasmáticas con dos máximos: un primer máximo entre una y 2 horas luego de la administración, seguido por un segundo máximo entre las 4 y las 5 horas. La liberación bifásica permite niveles activos más prolongados del fármaco. La farmacocinética, la farmacodinámica, la eficacia y la seguridad del dexlansoprazol MR han sido estudiadas en adultos y en adolescentes, pero no existen datos de estudios controlados en niños menores. El objetivo de los autores fue evaluar la farmacocinética y la seguridad del dexlansoprazol MR en pacientes pediátricos, de entre 1 y 11 años, con ERGE sintomática.

Se trató de un estudio abierto, en fase I, llevado a cabo en 3 centros en los EE.UU., entre 2010 y 2011. El ensayo fue aprobado por los comités de ética y los familiares de los participantes firmaron un consentimiento informado.

Se consideraron candidatos para ingresar al estudio a los pacientes entre 1 y 11 años con ERGE sintomática, documentado al menos 2 meses antes del protocolo. Los síntomas de ERGE

considerados incluyeron vómitos, regurgitación, disfagia, tos, dolor abdominal, irritabilidad, retraso del crecimiento o rechazo del alimento. Los criterios de exclusión comprendieron presencia de enfermedad cardiovascular, neurológica, pulmonar o endocrina; presencia de disfunción hepática, hematopoyética, renal o metabólica; asma o manifestaciones alérgicas cutáneas; hipersensibilidad a los IBP; neoplasias; infección por el virus de inmunodeficiencia humana o por el de hepatitis B o C. El nivel de metabolización del sistema enzimático citocromo P450 2C19 fue evaluado en todos los candidatos y los metabolizadores lentos fueron excluidos del estudio. Los pacientes suspendieron

10 días antes del estudio el uso de fármacos, vitaminas, complementos nutricionales, compuestos de hierbas naturales y jugos cítricos. El uso de IBP y de antiácidos fue interrumpido el día -1, excepto la cimetidina, que se suspendió el día -10.

El estudio comprendió un período de preselección de 28 días y un período de tratamiento de 7 días, en el que se incluyeron 2 días de internación para los estudios farmacocinéticos. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir una de tres dosis diarias diferentes de dexlansoprazol MR, según el peso corporal. Los pacientes  $\geq 8.6$  kg y  $< 12.7$  kg recibieron 15 mg; los pacientes  $\geq 12.7$  kg y  $< 25.4$  kg fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para recibir 15 mg o 30 mg; los pacientes  $\geq 25.4$  kg fueron asignados aleatoriamente (relación 1:2) para recibir 30 mg o 60 mg. La evaluación farmacocinética se realizó el séptimo día del tratamiento.

Se registraron los eventos adversos, las pruebas de laboratorio, los signos vitales, el examen físico y los electrocardiogramas. Se consideraron como eventos adversos asociados con el tratamiento a los aparecidos en cualquier momento, desde la primera dosis y hasta 30 días después de la última dosis.

Se calculó para el estudio un tamaño muestral de 36 pacientes (12 por cada grupo de dosificación), para pruebas estadísticas bilaterales con un nivel de significación de  $\alpha = 0.05$ . Los parámetros farmacocinéticos fueron informados con estadísticas descriptivas y mediante modelos de análisis de covarianza (ANCOVA). Los resultados de los análisis de seguridad se expresaron mediante estadísticas descriptivas.

Treinta y seis pacientes (24 varones, 12 mujeres) recibieron el fármaco en estudio (12 en cada grupo). Treinta y un pacientes fueron incluidos en el análisis farmacocinético. La media de edad de los pacientes fue de 7.1 años (rango: un año a 11 años). El 67% de los pacientes eran varones, el 89% eran blancos y el 61%, de origen latino.

La evaluación farmacocinética mostró curvas plasmáticas de concentración-tiempo compatibles con

la característica bifásica de liberación prolongada del dexlansoprazol MR. La concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) promedio mostró un aumento entre la dosis de 15 mg diarios y la de 30 mg diarios; la  $C_{\text{máx}}$  permaneció estable para la dosis de 60 mg diarios. La mediana de  $t_{\text{máx}}$  estuvo entre 3 y 4 horas (rango: 0.5 a 12) para todos los grupos. El área bajo la curva (ABC) promedio aumentó entre la dosis de 30 mg y la de 60 mg. Los resultados sugieren que la exposición al fármaco se incrementó con el aumento de la dosis, para todas las categorías de peso, y que el incremento fue proporcional a la dosis. Los valores promedio de las ABC para la categoría < 30 kg fueron similares a los de los adultos y los de los adolescentes, para las dosis equivalentes. En los pacientes > 30 kg, las exposiciones promedio al fármaco fueron más bajas que en los adolescentes y que en los adultos, tanto para la dosis de 30 mg/día como para la de 60 mg/día. El peso corporal parece ser más importante que la edad para determinar las características farmacocinéticas. La prueba de ANCOVA mostró un efecto significativo del peso sobre el ABC ( $p = 0.003$ ) y sobre la  $C_{\text{máx}}$  ( $p = 0.013$ ). La concentración plasmática promedio de gastrina se incrementó del día 0 al día 8, en los tres grupos de pacientes.

Diez pacientes (28%) experimentaron al menos un efecto adverso durante el estudio (en 3 sujetos, el efecto adverso se consideró directamente relacionado con el fármaco). La mayor parte de los efectos adversos fue leve y no se relacionaron con la dosis. Los efectos adversos más comúnmente informados fueron vómitos, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

La nueva formulación del dexlansoprazol (MR) se creó como una variante del tratamiento para las enfermedades con exceso de ácido gástrico, que incluyen la ERGE sintomática no erosiva, la cicatrización de las esofagitis erosivas y el mantenimiento de las esofagitis curadas. La farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad del dexlansoprazol MR han sido estudiadas ampliamente en adultos y en adolescentes, pero no en niños más pequeños. Otros IBP mostraron eficacia para el tratamiento de la ERGE en los niños mayores de un año. El objetivo del estudio fue evaluar la farmacocinética y la seguridad del dexlansoprazol MR en pacientes entre 1 y 11 años, tratados por ERGE sintomática.

Se observó un efecto significativo del peso sobre el ABC y sobre la  $C_{\text{máx}}$ , lo que indica que, para una dosis dada, la exposición al dexlansoprazol disminuye con el aumento del peso corporal. Luego de efectuar el ajuste por peso, el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  del dexlansoprazol aumentaron en una forma proporcional a la dosis, para las tres dosis estudiadas (15, 30 y 60 mg). El análisis de las ABC, basadas en el peso corporal, sugiere que la administración de 30 mg/día y de 60 mg/día en niños  $\leq 30$  kg brinda exposiciones plasmáticas similares de dexlansoprazol a las de los adultos, mientras que en los pacientes > 30 kg, las mismas dosis producen exposiciones menores que las observadas en los adultos con dosis equivalentes. La

bibliografía sugiere que los niños requieren dosis de IBP más altas que los adultos.

El lansoprazol es el fármaco a partir del cual se creó el dexlansoprazol, y ha sido ampliamente estudiado en niños y en adolescentes. El lansoprazol se administra como una mezcla racémica del enantiómero R y del enantiómero S. El enantiómero S es rápidamente removido del plasma, y más del 85% de la actividad del lansoprazol se debe al enantiómero R, que es el dexlansoprazol. El esquema de tratamiento administrado en este estudio fue bien tolerado por los pacientes. La incidencia general de efectos adversos fue baja y no se incrementó con el aumento de la dosis. Los incrementos de los niveles de gastrina fueron los esperados durante el tratamiento; los niveles retornaron a su valor basal 7 días después del tratamiento.

En conclusión, los datos del presente estudio sugieren que, en la población de entre 1 y 11 años, la administración de dexlansoprazol MR (30 mg o 60 mg), en una dosis diaria y por 7 días, resulta en el aumento sustancial del pH intragástrico, con buena tolerabilidad y baja incidencia de efectos adversos.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/resiic.php/152565](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/152565)

## 8 - Colonoscopia Temprana o Programada en el Tratamiento de la Hemorragia del Tracto Digestivo Inferior

*Nagata N, Nikura R, Uemura N y colaboradores*

**Clinical Gastroenterology and Hepatology** 14(4):558-564, Abr 2016

Según las recomendaciones de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, los pacientes con hemorragia del tracto digestivo inferior (HTDI) aguda deben ser sometidos a una colonoscopia en el transcurso de las 24 horas posteriores a la internación, tras una preparación intestinal rápida. Sin embargo, los estudios realizados en países occidentales para determinar el momento óptimo para efectuar la colonoscopia no mostraron resultados concluyentes. Por ejemplo, en 2 trabajos controlados y aleatorizados en pacientes con HTDI aguda, la colonoscopia de urgencia no mejoró la evolución en cuanto a la necesidad de transfusiones, nuevos episodios de sangrado o mortalidad.

Si bien los trabajos clínicos controlados representan la herramienta estándar para determinar la eficacia de distintas intervenciones, en muchas ocasiones son difíciles de llevar a cabo por diferentes motivos, entre ellos, las dificultades para lograr la incorporación de pacientes establecida de antemano y los aspectos éticos. Aunque los estudios de observación con muestras amplias de pacientes podrían ser una alternativa válida, el sesgo asociado con las preferencias de los profesionales en el momento de

optar por la colonoscopia de urgencia o programada, en los enfermos de edad avanzada, con hemorragia grave, comorbilidades, inestabilidad hemodinámica y otros síntomas gastrointestinales complica la interpretación de los resultados.

En el presente estudio, los autores aplicaron puntajes de propensión (PP) para el ajuste según las diferencias en las características basales de los pacientes sometidos a colonoscopia temprana o programada. Se comparó la seguridad de la preparación intestinal y de la colonoscopia, temprana o programada, en los enfermos internados por HTDI aguda y se analizaron los índices de detección de hemorragia activa, tratamientos endoscópicos, nueva hemorragia, transfusiones, mortalidad y duración de la internación.

Para el estudio, de diseño retrospectivo, se utilizó la información proveniente de una base electrónica de datos de endoscopias. Se identificaron 681 pacientes internados por HTDI aguda entre 2009 y 2014 en el *National Center for Global Health and Medicine*, el hospital más amplio de la región metropolitana de Tokio. Un total de 538 enfermos fue apto para el estudio.

La colonoscopia temprana se realizó en el transcurso de las primeras 24 horas de internación y, la programada, 24 horas después de su ingreso; todos los procedimientos se llevaron a cabo luego de una preparación intestinal completa. La colonoscopia permitió conocer el origen de la hemorragia, en el intestino delgado (cápsula endoscópica o endoscopia con doble balón) o en el colon. La HTDI franca de etiología desconocida y el sangrado hemorroidal se definieron en presencia de una disminución importante del hematocrito, del 10% o más, o de la hemoglobina, de 2 g/dl o mayor. Los enfermos que no reunieron estos criterios fueron excluidos del análisis.

Los indicios o estigmas de hemorragia reciente (IHR) fueron la presencia de sangrado activo, coágulos adherentes o vasos visibles; se identificaron en los pacientes con sangrado diverticular, telangiectasias asociadas con la radioterapia, angioectasia, úlceras rectales o hemorroides y, también, luego de la polipectomía o la resección endoscópica de la mucosa. Las lesiones no vasculares fueron las asociadas con inflamación (colitis o enfermedad inflamatoria intestinal) o tumores (cáncer colorrectal). Los criterios diagnósticos para los divertículos sangrantes se clasificaron en definitivos o probables. El diagnóstico definitivo se estableció en los enfermos en los que se visualizaron divertículos con IHR, en tanto que el diagnóstico fue probable cuando se observó sangre fresca en el colon o sangre roja brillante en el recto.

El tratamiento por colonoscopia fue la intervención de primera línea. Los enfermos con fracaso terapéutico fueron sometidos a radiología intervencionista o a cirugía.

Se tuvieron en cuenta los signos vitales, los síntomas, los antecedentes clínicos, la utilización de fármacos, las comorbilidades, el peso, la talla y los hábitos diarios. También se consideraron los signos de *shock* (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, palidez, sudoración fría, mareos, síncope o pérdida de la conciencia), los síntomas gastrointestinales, la persistencia del sangrado en las primeras 24 horas, los antecedentes de hemorragia diverticular, el estado general, la utilización de antitrombóticos (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina en dosis bajas, tienopiridinas, otros antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes), el nivel de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el profesional que asistió al enfermo (cirujano o endoscopista) y la internación durante los fines de semana. Mediante el índice de comorbilidades de Charlson se conocieron 16 comorbilidades.

Los criterios principales de valoración fueron los índices de una nueva hemorragia y de la mortalidad a los 30 días. Los efectos adversos en la preparación del intestino (sobrecarga de volumen, vómitos y neumonía por aspiración) o la realización de la colonoscopia (perforación y eventos cerebrovasculares y cardiovasculares), el índice de detección de IHR, los índices de terapia endoscópica, la necesidad de transfusiones, los índices de radiología intervencionista y la necesidad de cirugía fueron algunos de los criterios secundarios de valoración.

La hipotensión arterial (disminución de la presión arterial sistólica a menos de 100 mm Hg) fue un evento adverso menor. La anoscopia o la tomografía computarizada con detectores múltiples permitió distinguir entre el sangrado nuevo y la eliminación de sangre remanente del primer episodio en el transcurso de las primeras 12 horas posteriores al episodio inicial. En algunos enfermos se realizó una nueva colonoscopia. Luego del procedimiento o del cese de la hemorragia, los pacientes recibieron dieta líquida e incorporaron alimentos sólidos progresivamente, durante los 3 días siguientes, antes de ser dados de alta. Los controles se realizaron al mes del alta.

Se aplicaron PP para reducir el efecto asociado con el sesgo de selección o posibles factores de confusión. Este procedimiento pretende simular la situación que se da en los trabajos clínicos, en los que las variables de evolución se comparan entre los grupos de intervención. Los PP se estimaron mediante modelo de regresión logística para la colonoscopia temprana en función de las características de los enfermos, de los profesionales y de las instituciones; se incluyeron 14 factores con relevancia clínica. Algunos de ellos fueron significativamente diferentes entre los enfermos sometidos a colonoscopia precoz o programada. Las comparaciones de las variables categóricas se realizaron con pruebas de chi al cuadrado o de Fisher, según el caso, en tanto que los parámetros continuos se compararon con pruebas de Wilcoxon. Los factores predictivos de riesgo de nuevo sangrado a los 30 días se identificaron en modelos de variables múltiples.



El análisis con PP incluyó a 326 enfermos; antes de aplicarlo se observaron diferencias en algunos factores entre los pacientes sometidos a colonoscopia precoz y programada. Por ejemplo, el primer grupo incluyó un mayor porcentaje de pacientes de edad avanzada y de hombres, como también de enfermos anticoagulados y con antecedentes de sangrado diverticular. Por el contrario, los pacientes sometidos a colonoscopia programada tuvieron, habitualmente, mejor estado general, en tanto un porcentaje elevado presentó fiebre, dolor abdominal o diarrea. El área bajo la curva de los PP para la colonoscopia precoz fue de 0.727. Luego de la aplicación de los PP se dispuso de 163 pares de pacientes, con características muy similares entre ellos.

Los pacientes sometidos a colonoscopia precoz tuvieron un índice más elevado de sangrado diverticular definitivo y de sangrado posterior a la polipectomía o a la resección endoscópica de la mucosa; en este grupo también se observaron índices más altos de IHR, de modo que se realizaron más procedimientos endoscópicos, en comparación con los pacientes sometidos a colonoscopia programada. En 56 enfermos con IHR se efectuaron procedimientos terapéuticos endoscópicos.

En el 13.2% de los pacientes se realizó la preparación completa y en el 19.6%, por medio de la sonda nasogástrica; el índice de intubación cecal fue del 96.3%. No se registraron diferencias importantes entre los grupos en los índices de preparación intestinal completa, uso de sonda nasogástrica o intubación cecal. Tampoco se observaron diferencias significativas en los efectos adversos graves asociados con la preparación intestinal o la colonoscopia, en la necesidad de transfusiones y en la mortalidad a los 30 días. El 10.4% de los pacientes tuvo nuevas hemorragias en el transcurso de los primeros 30 días; el porcentaje fue más alto en el grupo de colonoscopia precoz (13.5%), en comparación con el grupo de colonoscopia programada (7.4%;  $p = 0.070$ ). Los índices de IHR y de terapia endoscópica fueron más altos en los enfermos sometidos a colonoscopia temprana (26.4% respecto de 9.2%,  $p < 0.001$ , y 25.8% en comparación con 8.6%,  $p < 0.001$ ).

En los análisis de variables múltiples, el sangrado a los 30 días permaneció moderadamente asociado con la colonoscopia temprana (*odds ratio* ajustado de 2.11; intervalo de confianza del 95%: 0.96 a 4.67;  $p = 0.064$ ). La duración de la internación fue menor en los pacientes sometidos a colonoscopia precoz que en aquellos que se efectuó colonoscopia programada ( $p < 0.001$ ).

En este amplio estudio retrospectivo en el que se aplicaron PP para analizar grupos similares de enfermos en las características basales, la colonoscopia temprana (en las primeras 24 horas de la internación) se relacionó con índices altos de detección del origen del sangrado, permitió implementar terapias endoscópicas y se asoció con menor tiempo de internación. Sin embargo, en comparación con la programada, no mejoró la evolución en cuanto

al índice de nuevos sangrados, necesidad de transfusiones y mortalidad. Los dos procedimientos se asociaron con índices bajos de efectos adversos durante la preparación intestinal y también durante la realización del estudio.

El índice de detección de IHR con la colonoscopia temprana fue 15% más alto que con la programada, de modo que la primera fue particularmente útil para adoptar estrategias terapéuticas endoscópicas. No obstante, se asoció con índices más altos de nuevos episodios de hemorragia (13.5% en comparación con 7.4% en los sujetos sometidos a colonoscopia programada); estos hallazgos fueron similares a los referidos en estudios anteriores. Según los autores, se requieren investigaciones con mayor número de pacientes para conocer con precisión si la colonoscopia temprana incrementa el riesgo de nuevas hemorragias. También, destacan que la terapia endoscópica en los pacientes con IHR podría no ser tan eficaz como lo es en los enfermos con hemorragia del tracto digestivo superior.

Si bien los efectos adversos graves no fueron frecuentes en ambos grupos (menos del 2%), se comprobó hipotensión arterial en el 2% al 6% de los enfermos durante la preparación intestinal y en el 10% al 12% de los pacientes durante el procedimiento. Por lo tanto, los profesionales deben estar especialmente alertas a esta complicación.

En conclusión, en los pacientes con HTDI aguda, la colonoscopia temprana, es decir, la realizada en el transcurso de las primeras 24 horas, es segura; permite el tratamiento endoscópico, porque identifica el origen del sangrado, y disminuye la permanencia en el hospital. Sin embargo, en comparación con la colonoscopia programada, no reduce la mortalidad y parece incrementar el riesgo de tener nuevos episodios hemorrágicos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/151278](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/151278)

## 9 - Utilidad de las Terapias Psicológicas a Corto y Largo Plazo en el Síndrome de Intestino Irritable

Laird KT, Tanner-Smith EE, Walker LS y colaboradores

**Clinical Gastroenterology and Hepatology** 14(7):937-947, Jul 2016

La prevalencia estimada del síndrome de intestino irritable (SII), un trastorno funcional gastrointestinal (GI) es, en los EE.UU., del 7% al 16%. El SII ocasiona costos importantes para los sistemas de salud. El compromiso de la calidad de vida es similar al referido por los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca y diabetes.

Diversos metanálisis sugirieron que las terapias psicológicas son tan eficaces como los antidepresivos en el alivio de los síntomas a corto plazo, con un

número necesario de pacientes a tratar de 2 a 4. Sin embargo, la eficacia de esta modalidad terapéutica a largo plazo no se ha determinado. En la presente revisión se analizaron los efectos de la psicoterapia y su duración en pacientes con SII. Para el metanálisis se siguieron las pautas PRISMA; los artículos se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed, PsycINFO, ScienceDirect y ProQuest Dissertations and Theses, hasta agosto de 2015. Se evaluaron estudios aleatorizados y controlados en los que se analizó la eficacia de alguna intervención psicológica en pacientes con SII, de 18 años o más. Los artículos debían estar publicados en inglés y, en ellos, los síntomas debían haberse valorado antes y después de las terapias psicológicas mediante mediciones continuas, en comparación con los cambios observados en los grupos control.

Los parámetros de evolución fueron la gravedad de los síntomas, el dolor abdominal y la disfunción GI (diarrea o estreñimiento). El *GI Symptom Diary* fue la escala de medición utilizada con mayor frecuencia.

Los datos se analizaron en la población por intención de tratar; se tuvo en cuenta el tipo de terapia, el método de aplicación (en línea, personal, telefónica o autoayuda), la forma (individual o grupal) y la dosis (número de sesiones, duración promedio de éstas, duración promedio de la terapia en semanas y frecuencia de las sesiones). Los controles activos fueron aquellos en quienes se indicó terapia de apoyo, educación, tratamientos simulados y terapias habituales, mientras que los no activos fueron los pacientes incluidos en listas de espera y los individuos con monitorización sintomática.

El riesgo de sesgo se determinó con el método propuesto por la *Cochrane Collaboration*. El tamaño del efecto se estableció con diferencias promedio estandarizadas (DPE). El tamaño promedio agrupado del efecto se calculó con el *Comprehensive Meta-Analysis*; los efectos se calcularon con modelos de efectos aleatorios, con ponderación por la inversa de la varianza. Según las guías de Cohen, el tamaño del efecto fue pequeño, intermedio o alto cuando los valores de la DPE fueron de 0.2 a 0.3, 0.5 y 0.8, respectivamente. La homogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico *Q*; la heterogeneidad se valoró con la  $\tau^2$  y el estadístico  $I^2$ .

Cuarenta y uno de los 1162 artículos identificados fueron aptos para el presente metanálisis; 20 de ellos no habían sido incluidos en el metanálisis más reciente que analizó la eficacia de las terapias psicológicas sobre los síntomas GI. Se evaluaron 2290 enfermos: 1183 asignados a terapia psicológica y 1107 en los grupos control. El número de artículos con bajo sesgo difirió según el parámetro considerado de sesgo (entre 1 y 33).

Treinta y nueve estudios refirieron datos continuos para la gravedad de los síntomas GI, inmediatamente después del tratamiento (menos de un mes). Las terapias psicológicas superaron en eficacia a las intervenciones de los grupos control. En las

comparaciones con los grupos de tratamiento activo y no activo, de control, las terapias psicológicas mejoraron considerablemente los síntomas GI ( $d = 0.69$ ;  $p < 0.001$ , intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.52 a 0.86;  $Q = 129.07$ ;  $p < 0.001$ ;  $\tau^2 = 0.19$ ;  $I^2 = 70.56$ ), en forma inmediata después del tratamiento. Según los criterios de Cohen, el tamaño del efecto fue intermedio.

No se detectó sesgo significativo de publicación en el primer seguimiento posterior a la terapia a juzgar por la prueba de Egger ( $b = 0.57$ ;  $p = 0.583$ ) y la prueba de orden logarítmico ( $\tau = 0.09$ ;  $p = 0.439$ ).

En los subanálisis especificados de antemano se analizó si los riesgos de sesgo se asociaron con los efectos de la psicoterapia sobre los síntomas GI. Sólo se comprobó un efecto significativo del riesgo de sesgo por abandono ( $Q = 13.15$ ;  $p = 0.001$ ). Los tamaños de los efectos fueron significativamente inferiores en los 5 estudios con riesgo alto de sesgo ( $d = -0.03$ ;  $p = 0.875$ ; IC 95%: -0.44 a 0.37), en comparación con aquellos con riesgo incierto ( $d = 0.83$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.57 a 1.09;  $Q = 12.32$ ;  $p < 0.001$ ) o con riesgo bajo ( $d = 0.73$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.49 a 0.96;  $Q = 10.15$ ;  $p = 0.001$ ). No se registraron diferencias importantes en el tamaño del efecto entre los estudios con riesgo incierto o bajo de sesgo ( $Q = 0.33$ ;  $p = 0.564$ ).

En 14 estudios se refirió la gravedad de los síntomas GI a corto plazo (1 a 6 meses después del tratamiento). Se comprobó un efecto intermedio de la psicoterapia sobre los síntomas GI a corto plazo, en comparación con los grupos control ( $d = 0.76$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.54 a 0.97;  $Q = 31.43$ ;  $p = 0.003$ ;  $\tau^2 = 0.10$ ;  $I^2 = 58.63$ ). No se observó sesgo importante de publicación a juzgar por la prueba de Egger ( $b = 0.53$ ;  $p = 0.867$ ) y la prueba de orden logarítmico ( $\tau < 0.001$ ;  $p = 1.000$ ).

Diez estudios aportaron información sobre la eficacia de la psicoterapia sobre los síntomas GI a largo plazo, es decir, entre los 6 y los 12 meses después del tratamiento. Se comprobó un efecto de tamaño mediano ( $d = 0.73$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.43 a 1.03;  $Q = 35.80$ ;  $p < 0.001$ ;  $\tau^2 = 0.17$ ;  $I^2 = 74.86$ ). No se encontró sesgo de publicación (prueba de Egger,  $b = 5.09$ ,  $p = 0.193$  y prueba de orden logarítmico,  $\tau < 0.18$ ,  $p = 0.474$ ).

Con la finalidad de conocer los efectos de la psicoterapia sobre los cambios de los síntomas GI en el transcurso del tiempo, en cada trabajo se calcularon nuevamente los efectos en el período posterior a la terapia solo en los que aportaron datos para los distintos momentos de valoración.

Inmediatamente después del tratamiento, el tamaño promedio del efecto en los 13 estudios que también analizaron el efecto a corto plazo fue de  $d = 0.63$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.39 a 0.86;  $Q = 35.42$ ;  $p < 0.001$ ;  $\tau^2 = 0.12$ ;  $I^2 = 66.12$ . A corto plazo, el tamaño promedio del efecto en los 13 estudios fue de  $d = 0.75$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.52 a 0.98;  $Q = 31.22$ ;  $p = 0.002$ ;  $\tau^2 = 0.11$ ;  $I^2 = 61.56$ .

En los 6 estudios que analizaron el efecto del tratamiento a corto y largo plazo, el tamaño promedio del efecto a corto plazo fue de  $d = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.58 a 0.98;  $Q = 1.35$ ;  $p = 0.930$ ;  $\tau^2 < 0.001$ . A largo plazo, fue de  $d = 0.67$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.44 a 0.91;  $Q = 6.48$ ;  $p = 0.262$ ;  $\tau^2 = 0.02$ ;  $I^2 = 22.84$ .

Para la valoración del efecto del intervalo sobre el tamaño del efecto se analizaron 5 estudios que brindaron información para los 3 puntos de valoración. El tamaño promedio del efecto fue de  $d = 0.54$ ;  $p = 0.001$ ; IC 95%: 0.24 a 0.84; inmediatamente después del tratamiento,  $d = 0.76$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.54 a 0.98 a corto plazo, y  $d = 0.73$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.50 a 0.97 a largo plazo.

En los análisis especificados de antemano se evaluó la influencia de diversas características de los estudios sobre el tamaño del efecto de la psicoterapia en los síntomas GI inmediatamente después de la terapia.

Los efectos de las terapias cognitivas y cognitivo conductuales se analizaron en 20 estudios; la relajación, en 6 trabajos y la hipnosis, en 5. Las tres modalidades terapéuticas tuvieron tamaños similares del efecto (terapia cognitiva:  $d = 0.73$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.48 a 0.97; hipnosis:  $d = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.46 a 1.11; relajación:  $d = 0.72$ ;  $p = 0.050$ ; IC 95%: 0.00 a 1.43;  $Q = 0.08$ ;  $p = 0.960$ ).

En 3 investigaciones se evaluaron los efectos de las intervenciones administradas en línea. No se registraron diferencias significativas entre los tamaños de los efectos para esas intervenciones ( $d = 1.33$ ;  $p = 0.006$ ; IC 95%: 0.38 a 2.27) en comparación con las terapias personales ( $d = 0.64$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.47 a 0.80;  $Q = 1.98$ ;  $p = 0.160$ ).

Para las terapias administradas por personas, no se observaron diferencias significativas en el efecto de los tratamientos grupales ( $d = 0.56$ ;  $p = 0.004$ ; IC 95%: 0.18 a 0.94) en comparación con los individuales ( $d = 0.66$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.47 a 0.84;  $Q = 0.19$ ;  $p = 0.666$ ).

Las terapias de autoayuda y en línea se excluyeron de los análisis. El número de sesiones ( $d = -0.02$ ,  $p = 0.527$ ), la duración promedio de estas ( $b < 0.01$ ;  $p = 0.491$ ), la duración de la terapia ( $b = 0.01$ ;  $p = 0.886$ ) y la frecuencia de las sesiones ( $d = -0.04$ ;  $p = 0.887$ ) no se correlacionaron de manera significativa con el tamaño del efecto.

Los tamaños de los efectos fueron similares en los estudios que aplicaron controles activos ( $d = 0.66$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.42 a 0.90) y no activos ( $d = 0.68$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.48 a 0.87;  $Q = 0.01$ ;  $p = 0.929$ ).

Los estudios se llevaron a cabo con mayor frecuencia en los EE.UU. ( $n = 17$ ), Suecia ( $n = 5$ ) y el Reino Unido ( $n = 4$ ). Los tamaños de los efectos fueron significativamente más amplios en Suecia ( $d = 1.14$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.66 a 1.60) que en los EE.UU. ( $d = 0.54$ ;  $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.31 a 0.77;  $Q = 4.99$ ;  $p = 0.026$ ) o en el Reino Unido ( $d = 0.32$ ;  $p = 0.014$ ; IC 95%: 0.06 a 0.58;  $Q = 8.84$ ;  $p = 0.003$ ).

La fecha de publicación no se correlacionó de manera importante con el tamaño del efecto ( $b < 0.01$ ;  $p = 0.720$ ).

La presente investigación actualizó la información proporcionada por revisiones anteriores que analizaron la eficacia de las terapias psicológicas en el SII. El conocimiento preciso de la duración de los beneficios asociados con esta forma de tratamiento es fundamental en las enfermedades crónicas, recurrentes y de difícil tratamiento.

Se constató que las intervenciones psicológicas reducen en gran medida los síntomas GI en los adultos con SII; el efecto intermedio observado inmediatamente después de la terapia se mantuvo a corto y largo plazo. Los mismos resultados se registraron cuando sólo se analizaron los trabajos que incluyeron más de un momento de valoración, un fenómeno que sugiere que los efectos favorables no disminuyen en el transcurso de los 6 a 12 meses de seguimiento. En los 5 estudios que aportaron datos para los 3 momentos de valoración, el tamaño del efecto fue, incluso, mayor a corto plazo y largo plazo, en comparación con los valores registrados inmediatamente después de la terapia. La transformación del efecto posterior al tratamiento en el *U3 Index* de Smith y Glass demostró que, en promedio, los individuos que recibieron psicoterapia tuvieron mayor disminución de los síntomas GI, en comparación con el 75% de los asignados a los grupos control.

Las terapias cognitivas, la relajación y la hipnosis fueron las modalidades terapéuticas más comunes; los resultados indicaron que cualquiera de ellas es eficaz para el alivio de los síntomas del SII. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se combinaron diversas estrategias de terapia, de modo que los hallazgos deben interpretarse con cautela.

Según los resultados del metanálisis, el número de sesiones, la duración promedio de estas, la duración de la terapia y la frecuencia de las sesiones no ejercen una influencia significativa sobre el tamaño del efecto; en un metanálisis reciente en pacientes con depresión se observaron los mismos hallazgos. La terapia grupal fue igual de útil que la terapia individual, un hecho particularmente importante en función de los costos. Por el momento, se desconoce si los efectos de la psicoterapia sobre los síntomas GI se asocian con una reducción importante de los recursos económicos en salud. En un estudio previo, los costos directos anuales promedio fueron mucho más bajos luego de 3 meses de psicoterapia, no así del tratamiento con paroxetina durante el mismo período.

Dado que el SII es un trastorno crónico, en los trabajos futuros se deberá comparar la duración de los efectos de la psicoterapia respecto de los tratamientos farmacológicos, por ejemplo, con antidepresivos. También se deberán estudiar los mecanismos involucrados en los beneficios asociados con la psicoterapia.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 14 (2016) 29-30

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 es un síntoma extraintestinal en el síndrome de intestino irritable?	A) Sinusitis. B) Lumbalgia. C) Dermatitis. D) Todas las respuestas son correctas.
2	¿Cuáles son las estrategias terapéuticas principales para los enfermos con esófago de Barrett y displasia de bajo grado?	A) La vigilancia intensiva con endoscopia. B) La terapia endoscópica de erradicación. C) Ambas. D) La displasia de bajo grado no requiere tratamiento.
3	¿Qué criterios comprende la definición de pancreatitis aguda moderadamente grave?	A) Insuficiencia orgánica transitoria. B) Complicaciones locales. C) Complicaciones sistémicas. D) Todas las respuestas son correctas.
4	¿En cuáles de los siguientes casos de síndromes intestinales funcionales existe mayor probabilidad de presentar colitis microscópica?	A) En los pacientes con diarrea como síntoma predominante. B) En los enfermos con estreñimiento como síntoma predominante. C) En ambos grupos por igual. D) Depende del tipo de colitis microscópica.
5	¿Cuál es la causa más común de hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior en un paciente con anticoagulación?	A) Divertículo de Meckel. B) Hemorragia diverticular. C) Enfermedades erosivas del esófago. D) Invaginación intestinal.
6	¿Por qué resulta útil el hallazgo de alteraciones en la endoscopia en la esofagitis eosinofílica?	A) Las alteraciones son de ayuda para la selección del tratamiento más apropiado. B) Porque permiten predecir la respuesta a la terapia. C) Porque pueden determinar la respuesta al tratamiento. D) Todas las respuestas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Lumbalgia.	Los pacientes con síndrome de intestino irritable pueden presentar síntomas extraintestinales, que incluyen fatiga, trastornos del sueño y lumbalgia.	B
2	Ambas.	Actualmente, se aceptan dos estrategias terapéuticas para los enfermos con displasia de bajo grado: la vigilancia intensiva con endoscopia y la terapia endoscópica de erradicación.	C
3	Todas las respuestas son correctas.	La definición de pancreatitis aguda moderadamente grave incluye la insuficiencia orgánica transitoria, las complicaciones locales y las complicaciones sistémicas definidas por la exacerbación de una comorbilidad preexistente, como enfermedad pulmonar crónica o enfermedad coronaria.	D
4	En los pacientes con diarrea como síntoma predominante.	Uno de cada 5 enfermos con trastornos intestinales funcionales, con diarrea como síntoma predominante, presenta colitis microscópica.	A
5	Hemorragia diverticular.	Las causas más comunes de hemorragia en el tracto digestivo superior en los pacientes anticoagulados son la úlcera péptica y las enfermedades erosivas del esófago, del estómago y del duodeno. La hemorragia diverticular es la causa más común de hemorragia en el tracto gastrointestinal inferior.	B
6	Todas las respuestas son correctas.	En los pacientes con esofagitis eosinofílica, cada vez se presta mayor atención a los trastornos observados en la endoscopia, en términos de la caracterización fenotípica, el diagnóstico y la elección del tratamiento.	D