

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....	3
 Artículos distinguidos	
A - Valor diagnóstico de la inhibición de ácido en la enfermedad por reflujo gastroesofágico <i>Joan Monés Xiol, SIIC</i>	4
 Informes seleccionados	
Reseñas seleccionadas	
 1 - Efectos de la Linaclotida en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Constipación o con Constipación Crónica: Metanálisis <i>Vidlock E, Cheng V, Cremonini F y col.</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 11(9):1084-1092, Sep 2013	12
 2 - Estrategias Sanitarias Poblacionales para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal <i>Dulai P, Singh S, Sandborn W y col.</i> <i>Gastroenterology</i> 154(1):37-45, Ene 2018.....	14
 3 - Prevalencia de Dispepsia en Individuos con Síntomas de Reflujo Gastroesofágico en la Comunidad. Revisión Sistemática y Metanálisis <i>Eusebi L, Ratnakumaran R, Ford A y col.</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 16(1):39-48, Ene 2018.....	17
 4 - Probióticos en Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal <i>Abraham B, Quigley E</i> <i>Gastroenterology Clinics of North America</i> 46(4):769-782, Dic 2017	18
 5 - Uso de Vitaminas y Minerales en Presencia de Enfermedad Inflamatoria Intestinal <i>Ghishan F, Kiela P</i> <i>Gastroenterology Clinics of North America</i> 46(4):797-808, Dic 2017	20

	Página
 Novedades seleccionadas	
 6 - Estrategias Nutricionales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal <i>Kakodkar S, Mutlu E</i> <i>Gastroenterology Clinics of North America</i> 46(4):745-767, Dic 2017	23
 7 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Embarazadas y Respuesta Inmunitaria en los Lactantes <i>Beaulieu D, Ananthkrishnan A, Mahadevan U y col.</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 16(1):99-105, Ene 2018.....	24
 8 - Comparación de las Formulaciones de Lansoprazol Oral e Intravenoso para la Prevención del Sangrado de Úlceras <i>Ishido K, Tanabe S, Koizumi W y col.</i> <i>Surgical Endoscopy</i> , Dic 2017	26
Contacto directo.....	29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	2
Anatomía Patológica	8
Atención Primaria	1-3, 8
Bioquímica.....	6
Cirugía.....	7, 8
Educación Médica	1, 6
Epidemiología.....	1, 2
Farmacología.....	A, 1, 4, 5, 7, 8
Geriatría.....	8
Infectología	7
Informática Biomédica	2
Inmunología.....	6, 7
Medicina Familiar	1, 3, 8
Medicina Farmacéutica	1, 4, 8
Medicina Interna.....	A, 1, 3-5, 8
Nutrición	5, 6
Obstetricia y Ginecología	7
Pediatría	7
Salud Pública.....	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)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordaño, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco[†], Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld[†], Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier 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, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, 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:
Arias 2624
(C1429DXT),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 702-1011
www.siic.info

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana
Acta Pediátrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
American Journal of Clinical Gastroenterology
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Critical Care Medicine
American Journal of Gastroenterology
American Journal of Medicine
American Journal of Surgery
American Journal of the Medical Sciences
Annals of Hepatology
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Archives de Pédiatrie
Archives of Internal Medicine
Archivos Argentinos de Pediatría
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Drug Investigation
Clinical Gastroenterology
Clinical Infectious Diseases (CID)
Clinical Nutrition
Clinical Nutrition Supplements
Clinical Therapeutics
Digestive Diseases and Sciences
Digestive and Liver Disease
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)
Drugs
Drugs & Aging
European Journal of Gastroenterology and Hepatology
Factores de Riesgo - SIIC
Food Chemistry
Gaceta Médica de México
Gastroenterologie Clinique et Biologique
Gastroenterology
Gastroenterology Clinics of North America
Gastrointestinal Endoscopy
Gut
HPB
Hepatology
Hospital Medicine
Hospital Practice
Infection and Immunity
International Journal for Vitamin and Nutrition Research
International Journal of Tissue Reactions- Experimental and Clinical Aspects
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)
Jornal de Pediatria
Journal of Clinical Gastroenterology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Diabetes and its Complications
Journal of Gastroenterology
Journal of Gastroenterology and Hepatology
Journal of Hepatology
Journal of Infectious Diseases
Journal of Internal Medicine
Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques
Journal of Lipid Research
Journal of Minimal Access Surgery
Journal of Nutrition
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons
Mayo Clinic Proceedings
Medecine 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)Cienca - 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 - Valor diagnóstico de la inhibición de ácido en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Diagnostic value of acid inhibition in gastro-oesophageal reflux disease

Joan Monés Xiol

Gastroenterólogo, Consultor Senior, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/145888

Enviar correspondencia a: Joan Monés Xiol,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant
Antonio M. Claret 167, 08025, Barcelona,
España
jmones@santpau.es

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

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common disorders observed by both primary care physicians and gastroenterologists. In the developed world, between 2.5% and 10% of the adult population have heartburn daily and about 30% experience this condition at least once monthly. This disorder can also be associated with extra-esophageal symptoms, such as non-cardiac chest pain, laryngitis, cough and asthma. Patients with symptoms suggestive of uncomplicated disease are frequently treated empirically with lifestyle modifications and acid suppressive medications. Proton-Pump Inhibitors (PPI) are often used as first-line therapy because they are more effective than other available treatments for GERD. In clinical practice, therefore, many physicians consider that rapid symptom relief after a short course of PPI therapy is a valuable marker for a diagnosis of GERD. This represents the basis for the development of so-called "PPI test". Endoscopy is the most acceptable and recommendable exploratory procedure but results are normal in 50%-75% of patients whose symptoms are compatible with GERD. Consequently, endoscopy does not appear to be essential in a large group of patients with GERD with no alarm symptoms. Twenty-four hours pH monitoring has come to be considered the most sensitive and specific test in the diagnosis of GERD, but in a significant proportion of patients (about 25%), symptoms are compatible and 24-h pH monitoring is normal. Despite the fact that this exploration is an excellent diagnostic tool, it is of little use in routine clinical practice; it should thus be limited to tertiary care settings, as it is invasive and costly. Otherwise, the "PPI test" is a simple, sensitive and cost-effective tool, but it has insufficient specificity for its use as an objective criterion alone. Therefore, for patients suspected of having GERD but presenting no alarming symptoms, "PPI test" does not confidently establish or exclude the diagnosis defined by currently accepted reference standards.

Key words: gastroesophageal reflux disease, extraesophageal manifestations, proton pump inhibitors, PPI test, 24 hours pH monitoring

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las más frecuentes, tanto en atención primaria como en atención especializada. En el mundo desarrollado, del 2.5% al 10% de los sujetos tienen pirosis diaria y alrededor del 30%, al menos una vez al mes. Esta enfermedad puede también manifestarse con síntomas extraesofágicos, como dolor torácico no cardíaco, laringitis, tos crónica y asma. Pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad no complicada son con frecuencia tratados empíricamente con medidas higiénico-dietarias y medicación antisecretora. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son escogidos como primera línea de tratamiento por su mayor eficacia en la ERGE. Por ello, en la práctica clínica muchos médicos consideran que el alivio sintomático rápido después de un tratamiento corto con IBP es un marcador adecuado para diagnosticar ERGE. Esta es la base para que se creara la llamada "prueba de los IBP". La endoscopia es la exploración más recomendada y aceptada en la ERGE, pero del 50% al 75% de los pacientes con síntomas compatibles tienen una endoscopia normal. Por ello, la endoscopia no parece ser indispensable, en un considerable número de pacientes con ERGE sin síntomas ni signos de alarma. La medición del pH de 24 horas ha sido considerada como la prueba más sensible y específica en el diagnóstico de la ERGE, aunque un porcentaje significativo de pacientes (alrededor del 25%) tienen síntomas compatibles y pnehachimetría normal. Aunque esta exploración es un excelente procedimiento diagnóstico, tiene poca utilidad en la práctica clínica habitual y solo suele estar disponible en la atención especializada ya que es invasiva y costosa. Contrariamente, la "prueba de los IBP" es simple, sensible y rentable, aunque tiene insuficiente especificidad para ser utilizada como criterio exclusivo. Por ello, para pacientes con sospecha de ERGE la prueba de los IBP no puede asegurar o excluir el diagnóstico cuando la ERGE es definida con los criterios estándar aceptados. Muchos pacientes con ERGE responden a los IBP y, aunque no asegura el diagnóstico, la prueba de los IBP es razonable y con moderada utilidad como prueba diagnóstica ante la presunción de ERGE y la ausencia de síntomas de alarma, sobre todo en ambientes con dificultades para llevar a cabo pruebas objetivas.

Palabras clave: enfermedad por reflujo gastroesofágico, manifestaciones extraesofágicas, inhibidores de la bomba de protones, prueba de los IBP, pH de 24 horas

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es frecuente motivo de consulta médica, ya que en los países desarrollados, entre el 2.5% y el 10% de los adultos tienen diariamente algún grado de pirosis y alrededor del 30% lo sufre al menos una vez al mes.^{1,2} Según dos estudios españoles recientes, la prevalencia de pirosis es algo inferior, pero alta; la prevalencia anual es del 31%-33%; la semanal, 10%-16%, y la diaria, 2.5%.^{3,4} Este síntoma, considerado típico e incluso específico de la ERGE, es frecuentemente tratado de forma empírica con modificaciones dietarias y con antiseoretos, preferentemente inhibidores de la bomba de protones (IBP), ya que son más eficaces que cualquier otra opción.⁵ Además, en la práctica, un gran número de médicos considera que el rápido alivio sintomático de la pirosis después de ingerir un IBP es un notable marcador diagnóstico de ERGE. Esta constatación ha servido de base para evaluar la llamada "prueba de los IBP" (*PPI test*), metodología atractiva por su facilidad, comodidad y economía, aunque habría que considerar su eficacia y utilidad, ya que no es clara su precisión diagnóstica, en comparación con medidas objetivas de reflujo, sobre todo la pedometría de 24 horas, con lo que, por ejemplo, falsos positivos de la prueba de los IBP conducirían a largos tratamientos de mantenimiento con estos fármacos en pacientes sin ERGE e, inversamente, falsos negativos llevarían a diagnósticos erróneos en sujetos con ERGE.

Son numerosas las pruebas diagnósticas para el paciente que presenta síntomas compatibles con ERGE (endoscopia, radiología, pedometría, prueba de los IBP, etc.). Todas presentan ventajas e inconvenientes, por lo que el médico las indicará cuando se puedan obtener datos para una correcta evaluación del paciente y para aplicar el tratamiento idóneo. Entre las pruebas diagnósticas se hará especial énfasis en el papel que puede y debe jugar la prueba de los IBP.

La endoscopia en el diagnóstico de la ERGE

Entre los numerosos pacientes con síntomas sugestivos de ERGE (fundamentalmente pirosis y regurgitación), tan solo del 5% al 20% tienen lesiones en la mucosa esofágica demostrables por endoscopia (esofagitis). En el 80% al 95% restante la endoscopia es incapaz de reconocer alteraciones. Además, hay una escasa correlación entre la intensidad de los síntomas y la presencia e incluso la gravedad de la esofagitis y esta desavenencia se produce aun cuando se utilizan cuestionarios de calidad de vida.⁶ Por todo ello, y aceptando que la endoscopia es la técnica de mayor aplicación universal en el diagnóstico de la ERGE, vale la pena hacer algunas consideraciones.

¿La endoscopia se debe efectuar a todo paciente con síntomas sugestivos de ERGE, fundamentalmente pirosis y regurgitación?

Como herramienta diagnóstica de primera línea, la endoscopia permite identificar mejor a los pacientes y realizar un pronóstico más preciso; en algunos casos incluso puede condicionar diferentes estrategias de tratamiento.⁷ De hecho, cuando mediante la endoscopia se comprueba la ausencia de esofagitis en pacientes con ERGE, se recomienda que al completarse el tratamiento con IBP en fase aguda, la medicación puede suspenderse y sugerirse la continuidad de las medidas higiénico-dietarias. Sin embargo, cuando la endoscopia demuestre la presencia de esofagitis (sobre todo de grados C y D de la clasificac-

ción de Los Ángeles), se recomienda el tratamiento de mantenimiento con IBP, ya que la recidiva es la regla.⁸ No obstante, esta estrategia implica un gran número de endoscopias, lo que conlleva no solo un incremento de los costos asistenciales, sino también una notable incomodidad para los pacientes y un incremento en las listas de espera en las unidades de endoscopia digestiva, con un retraso de las endoscopias cuya indicación es más necesaria. Este problema podría ser solventado incrementando los recursos humanos y la asignación de mayores recursos materiales, pero son bien conocidas las limitaciones existentes en este terreno en todos los países.

¿Está establecido qué persona con pirosis se considera paciente con ERGE?

La presencia de reflujo gastroesofágico, definido como paso del contenido gástrico al esófago, sin acompañarse de eructo o vómito, es normal y fisiológico hasta un límite. El reflujo fisiológico está presente en un notable número de sujetos sanos, sin provocar síntomas ni lesiones en la mucosa esofágica. Cuando hay ERGE, es que el reflujo está provocando síntomas, lesiones o ambos en la mucosa esofágica. Hay autores que, ante la aparición de síntomas ocasionales, por ejemplo pirosis un día al mes, los catalogan dentro de lo fisiológico o normal, sobre todo si van precedidos de algún exceso en comer o beber. Por tanto, se debería cuantificar y clarificar el rango de normalidad y en qué circunstancias de frecuencia y gravedad hay verdadera ERGE.

Según el consenso de Genval,⁹ hay ERGE cuando la frecuencia de pirosis es igual o superior a dos días por semana. Con estos parámetros, la proporción de endoscopias que muestran algún grado de esofagitis se eleva al 45%, como demostró un estudio multicéntrico europeo en el que la endoscopia se llevó a cabo en pacientes con pirosis al menos dos días por semana y que no habían ingerido previamente IBP.¹⁰

¿Puede un paciente con síntomas de ERGE y endoscopia normal ser considerado libre de enfermedad por reflujo?

Tan solo del 5% al 20% de los pacientes con pirosis tienen esofagitis, por lo que es obvio que una endoscopia normal no descarta la ERGE, ya que, además, no hay diferencias en la gravedad de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida entre quienes padecen esofagitis y quienes no la tienen. Por ello, no parece que la endoscopia sea indispensable en gran número de pacientes con síntomas de ERGE.

¿Está indicada la endoscopia para la pesquisa de esófago de Barrett o de carcinoma escamoso esofágico en pacientes con ERGE?

El reflujo crónico es la causa más importante en la aparición de metaplasia de Barrett (presencia de epitelio cilíndrico con metaplasia intestinal en esófago). Su prevalencia es del 3% al 4% en pacientes con ERGE no seleccionados.¹¹ La metaplasia de Barrett se asocia con incremento del adenocarcinoma de esófago, con una estimación del 0.2% al 1% anual.¹² Por tanto, tal como indica la guía de práctica clínica de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG): "La baja prevalencia tanto de esófago de Barrett como del adenocarcinoma de esófago no justifica la realización sistemática de endoscopias en pacientes que únicamente tengan síntomas típicos de ERGE".

¿Está indicada la endoscopia ante la presencia de los llamados síntomas o signos de alarma (disfagia, anemia, pérdida de peso, odinofagia)?

En estos casos, la endoscopia es imprescindible, sobre todo para descartar la presencia de enfermedad maligna esofagogástrica (permite la realización de biopsia), pero también para valorar la existencia de esofagitis, su grado y la posible existencia de esófago de Barrett.

Síntesis: La esofagogastroscoopia es un excelente medio diagnóstico para las enfermedades del tracto digestivo alto. Sin embargo, su uso no debe ser sistemático ante la presencia de síntomas sugestivos de ERGE sin síntomas ni signos de alarma, ya que solo tiene moderado valor diagnóstico en la ERGE, sobre todo en términos de rentabilidad.

La radiología con contraste en el diagnóstico de la ERGE

Es muy baja la sensibilidad y especificidad de esta prueba para el diagnóstico de la ERGE y solo tiene utilidad para el diagnóstico de hernia de hiato y en caso de estenosis esofágicas por las que no puede pasar el endoscopio, con el fin de evaluar su aspecto y longitud.⁹

La pehachimetría de 24 horas en el diagnóstico de la ERGE

La pehachimetría se ha considerado como la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de la ERGE, y probablemente es así, pero tiene desventajas. Por ello, se plantean algunas cuestiones:

¿Debe ser realmente considerada como la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de la ERGE?

Este procedimiento diagnóstico es muy atractivo, ya que puede medir de forma objetiva la existencia de reflujo patológico y su importancia, lo que permite estudiar parámetros como el número de reflujos, su duración, su número, el número de reflujos de más de 5 minutos, el porcentaje de tiempo total de reflujo con un pH inferior a 4, etc. Además, esta técnica permite observar la correlación entre los síntomas y la exposición ácida del esófago, lo que añade valor diagnóstico. Sin embargo, admitiendo que la pehachimetría es un excelente y objetivo procedimiento diagnóstico, no es lo suficientemente sensible como para ser considerada el método de referencia (*gold standard*) en el diagnóstico de la ERGE, ya que un porcentaje significativo de pacientes (algunos autores admiten hasta un 25%) con síntomas compatibles con ERGE tienen una pehachimetría normal e, incluso, se han registrado resultados dentro de la normalidad en individuos con esofagitis confirmada por endoscopia.¹³

¿Puede considerarse el procedimiento de elección y de primera línea en el diagnóstico de la ERGE?

La pehachimetría es un procedimiento relativamente sencillo y con buena aceptación. Sin embargo, requiere una considerable atención y exquisitez técnica; cooperación (incluso complicidad) del paciente; buena colocación del catéter (puede tener uno o más puntos de registro), ya que su incorrecta colocación lleva a errores; buena evaluación e interpretación de los resultados, etc.¹⁴ Además, la pehachimetría tiene un costo elevado, y aunque es generalmente bien tolerada, requiere llevar durante 24 horas un catéter vía nasal, con la consiguiente inco-

modidad e inconvenientes como pérdida de un día de trabajo, volver a la institución para el retiro del catéter y la valoración de resultados, entre otros aspectos. A pesar de lo señalado, la pehachimetría de 24 horas es un procedimiento muy bueno para indicaciones concretas y contrastadas.

¿Es verdad que para un correcto pronóstico y tratamiento de la ERGE son necesarios tanto la endoscopia como la pehachimetría de 24 horas?

Se acepta que los pacientes con síntomas compatibles con ERGE sin esofagitis, con pehachimetría normal o sin ella, pueden dejar la medicación antisecretora después de un período con IBP y volver a ingerirla en caso de recidiva sintomática o escoger la estrategia tratamiento a demanda (IBP solo los días en que el paciente note mínima molestia de ERGE). A los pacientes con esofagitis endoscópica (sobre todo de grados III y IV) o pehachimetría de 24 horas muy patológica o ambas, se les recomienda no dejar la medicación antisecretora y continuar con los IBP en terapia de mantenimiento, ya que la recidiva está prácticamente garantizada.¹⁵ Sin embargo, estas razonables recomendaciones no han sido bien contrastadas y, además, el conocimiento exhaustivo mediante endoscopia y pehachimetría de cada paciente con ERGE llevaría a un enorme gasto sanitario y molestias a los pacientes, sin claros beneficios para su manejo.

Síntesis: La pehachimetría está indicada en los individuos con síntomas típicos en los que fracasa el tratamiento antisecretor con IBP, en los pacientes con posibles manifestaciones extraesofágicas del reflujo, o síntomas atípicos, y en aquellos en que se plantea la posibilidad de una intervención quirúrgica antirreflujo con el objetivo de confirmar el reflujo patológico. En general, la pehachimetría no está indicada en pacientes con síntomas de ERGE que responden bien al tratamiento empírico con IBP ni en los que la endoscopia haya demostrado esofagitis, quizá, la excepción sea aquellos en los que se piensa en la alternativa terapéutica quirúrgica. Por tanto, la pehachimetría de 24 horas es un excelente método diagnóstico cuando está indicado, pero no puede ser considerado como procedimiento de primera línea en la ERGE.

La prueba diagnóstica de IBP en pacientes con sospecha de ERGE por manifestaciones típicas

Considerando lo anterior, con la demostración de que el tratamiento antisecretor durante una o dos semanas alcanza altas tasas de mejora e incluso la remisión total de la sintomatología, se planteó la posibilidad de aprovechar esta eficacia para utilizarla como método diagnóstico en la ERGE. Es bien conocida la eficacia superior de los IBP respecto de otros antisecretores y procinéticos. En una revisión Cochrane de Van Pinxteren y col.,¹⁶ publicada en 2006, en 9457 pacientes con síntomas de ERGE y sin esofagitis endoscópica los IBP fueron mejores que el placebo, los antihistamínicos H2 y los procinéticos.

Con estas premisas no es sorprendente que un considerable número de expertos se plantearan que el tratamiento con IBP en dosis altas y en períodos cortos se podría considerar prueba diagnóstica de ERGE. De tal manera que empezaron a aparecer publicaciones que avalaron esta propuesta. Así, Johnsson y col.,¹⁷ en 1998, Fass y col.¹⁸ y Bate y col.,¹⁹ en 1999, iniciaron lo que más adelante se llamó "prueba de los IBP" o *PPI test*,²⁰ como la llaman los autores anglosajones.

Jonsson y col.¹⁷ trataron 160 pacientes con ERGE durante una semana con omeprazol 40 mg/día vs. placebo. Con la prueba de los IBP, la sensibilidad y especificidad fue del 75% y 55% frente al 17% y 92%, respectivamente. Fass y col.¹⁸ evaluaron 42 pacientes con síntomas compatibles con ERGE: las pruebas objetivas demostraron en 35 reflujo patológico y normalidad en 7 sujetos. La prueba de los IBP fue positiva en 28/35 (sensibilidad del 80%) y en 3/7 sin reflujo objetivo (especificidad del 57%).

Bate y col.¹⁹ realizaron endoscopia y pehachimetría en 69 pacientes con clínica de ERGE y prueba de los IBP (omeprazol 40 mg/día, 2 semanas) y compararon resultados. La pehachimetría y la prueba de los IBP se correlacionaron positivamente, pero no la endoscopia y la pehachimetría. Cuando el criterio de positividad de la prueba de los IBP fue la total desaparición de síntomas, la sensibilidad de la prueba fue del 70% y la especificidad del 58%. Cuando el criterio fue una mejoría sintomática, la sensibilidad fue más alta (90%), aunque la especificidad bajó al 31%. Con estos resultados, los grupos de Johsson, Fass y Bate entienden que la prueba de los IBP es sencilla, segura y con suficiente sensibilidad para considerarla prueba de primera línea en el diagnóstico de la ERGE.

Juul-Hansen y col.²⁰ llevaron a cabo en 2001 la prueba de los IBP en pacientes con ERGE y pehachimetría patológica. Los pacientes recibieron lansoprazol 60 mg/día vs. placebo, durante 5 días. La sensibilidad de la prueba fue buena, del 85%, con una aceptable especificidad, del 73%. Fass y col.²¹ estudiaron la eficacia diagnóstica de la prueba de los IBP con omeprazol 60 mg/día, en comparación con pehachimetría de 24 horas en pacientes con esofagitis endoscópica. Sorprendentemente, la prueba de los IBP fue más sensible que la pehachimetría (83% vs. 60%; $p < 0.03$). La sensibilidad de la pehachimetría aumentó del 60% al 80% cuando se consideró patológica con índice sintomático positivo (coincidencia de síntomas con observación objetiva de descenso de pH intraesofágico por debajo de 4).

En 2003, Johansson y col.²³ utilizaron para la prueba de los IBP esomeprazol 40 mg/día en una sola toma o 20 mg cada 12 horas durante dos semanas, en 440 pacientes con ERGE, con la hipótesis de que su discreta mayor eficacia antsecretora que otros IBP podría conseguir un mayor porcentaje de éxito en el diagnóstico de la ERGE. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba del esomeprazol fue del 80% y 86% con 40 mg/día en una o dos tomas frente a 36% con placebo, con una especificidad baja (45%); estos resultados no son significativamente diferentes con otros IBP. Los autores concluyen que el esomeprazol 40 mg/día tiene alta sensibilidad en el diagnóstico de la ERGE, que se detecta a partir de la primera semana de tratamiento, aunque insuficiente especificidad.

Juul-Hansen y Ryding²⁴ realizaron la prueba de los IBP con lansoprazol 60 mg/día durante una semana en pacientes con síntomas de ERGE y sin esofagitis. La pehachimetría fue patológica en el 65% y la prueba de los IBP fue positiva en todos estos pacientes, pero también en algunos con pehachimetría normal. Si se acepta la pehachimetría como método de referencia (*gold standard*) en el diagnóstico de la ERGE, la sensibilidad de la prueba fue excelente (casi 100%), pero con una inaceptable especificidad del 6%. Sin embargo, no es razonable considerar la pehachimetría como método de referencia en el diagnóstico de ERGE, aunque es un excelente método diagnóstico en indicaciones en que su utilidad ha sido contrastada. Madan y col.²⁵ (2005) evaluaron 70 pa-

cientes con síntomas de ERGE a los que les practicaron 6 exploraciones para detectar reflujo: prueba de los IBP, endoscopia, histología, pehachimetría, radiología baritada y centellografía. Se consideró ERGE cuando había, al menos, tres pruebas positivas. La sensibilidad de la pehachimetría fue del 90%; la de la prueba de los IBP, 84%; la de la endoscopia, tan solo 64%, que mejoraba mucho si se unía a la histopatología, cuya sensibilidad fue del 82%.

Un metanálisis de Numans y col.,²⁶ publicado en *Annals of Internal Medicine* en 2004, evaluó 15 estudios en los que la pehachimetría se consideró como método de referencia para el diagnóstico de ERGE. La sensibilidad de la prueba de los IBP fue del 78% y su especificidad del 54%. En sus conclusiones, los autores reflejan que "el tratamiento corto con IBP en pacientes con sospecha de ERGE no es definitivo para establecer o descartar el diagnóstico de ERGE, definida por las diversas referencias establecidas. A pesar de esto, ¿es razonable realizar la prueba de los IBP en pacientes con sospecha de ERGE? Aunque el diagnóstico puede resultar dudoso, muchos pacientes responderán al tratamiento empírico con IBP, lo que sugiere que la prueba de los IBP es razonable en pacientes sin síntomas de alarma u otras complicaciones de la enfermedad por reflujo". En esa misma revista (*Ann Intern Med* 140[7], 2004) es interesante el comentario del editor en la página dedicada a los pacientes. A la pregunta: ¿qué se ha estudiado?, la respuesta es: "Los autores revisan los resultados de pruebas diagnósticas realizadas en 2750 pacientes con sospecha de ERGE y las comparan con la prueba de los IBP". Y a la pregunta: ¿qué encontraron los autores en su revisión?, el editor contesta: "Con la toma de IBP durante una semana, alrededor del 70% de los pacientes redujo sus síntomas, incluso en los que las pruebas objetivas (endoscopia y pehachimetría) no mostraron reflujo patológico, y esto sucedió en una notable proporción (30%). Por otro lado, el 30% de los pacientes con reflujo no llegó a obtener mejoría significativa en la prueba de los IBP". Estas consideraciones llevan al editor a informar a los pacientes que "la prueba de los IBP no puede ser considerada como diagnóstico inequívoco de ERGE, pero es de ayuda como primera línea de diagnóstico".

Aanen y col.²⁷ publicaron en 2006 un estudio en 74 pacientes con ERGE, diagnosticada por pehachimetría y utilizando la asociación de síntomas con reflujo objetivo (*symptoms association probability*). Se aplicó un cuestionario específico de ERGE (*reflux disease questionnaire*) y se hizo la prueba de los IBP con esomeprazol 40 mg/día durante 2 semanas. Los autores concluyeron que el valor diagnóstico del cuestionario es limitado, pero en combinación con la prueba de los IBP mejora la capacidad de discriminar entre ERGE y otras afecciones con similitud sintomática.

El aspecto más negativo de la prueba de los IBP se deriva de su baja especificidad, que se sitúa en un 50%. Des Varannes y col.²⁸ analizaron 83 pacientes con ERGE diagnosticada por presencia de esofagitis, pehachimetría patológica o ambas, tratados con rabeprazol 20 mg/12 horas o placebo, durante una semana. La sensibilidad de la prueba con el IBP fue del 83% vs. 40% para el placebo, y la especificidad fue del 45% y 67%, respectivamente. La baja especificidad lleva a los autores a poner en cuestión la validez de la prueba para el diagnóstico de ERGE. La baja especificidad de la prueba de los IBP se produce porque estos fármacos no tan solo mejoran o eliminan en pocos días los síntomas de reflujo, sino también de otras

enfermedades esofagogástricas relacionadas con el ácido (casi en el 100% de úlceras pépticas y en el 25% al 50% de los pacientes con dispepsia funcional). Este aspecto debería considerarse en estudios de rentabilidad ya que la especificidad del 50% en la prueba de los IBP puede condicionar un retraso diagnóstico y terapéutico (erradicación de *Helicobacter pylori*) en la enfermedad ulcerosa y, por tanto, la imposibilidad de evitar complicaciones como la hemorragia digestiva alta. De todas maneras, los estudios de rentabilidad demuestran que la estrategia de iniciar el diagnóstico con la prueba de los IBP en pacientes con sospecha de reflujo sin signos ni síntomas de alarma, en lugar de empezar con endoscopia o pehachimetría, reduce el número de endoscopias en un 60% y el de pehachimetrías en un 50%, con un ahorro de unos 300 a 400 euros por paciente con síntomas compatibles con ERGE.²⁹

En la conferencia latinoamericana sobre enfermedad por reflujo, Cohen y col.³⁰ recomendaron, en cuanto a la prueba diagnóstica con IBP, la siguiente estrategia en pacientes con clínica típica y sin síntomas ni signos de alarma: a) Para los pacientes menores de 45 años, prueba de los IBP (no hubo consenso en cuanto a dosis y duración de la prueba); si hay buena respuesta, seguir el tratamiento durante un período prudencial, evaluar su evolución después de finalizar el tratamiento, y si no se produce respuesta positiva con la prueba de los IBP se recomienda la endoscopia. b) Para los pacientes mayores de 45 años se recomienda endoscopia inicial.

Síntesis: La prueba de los IBP en pacientes con síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitación) y sin síntomas ni signos de alarma es suficientemente sensible (70% a 75%), pero con una baja especificidad (50%); por ello, la prueba de los IBP no puede ser considerada como diagnóstico inequívoco de ERGE, pero es de ayuda como primera línea de diagnóstico, sobre todo en la atención primaria.

La prueba diagnóstica de IBP en pacientes con sospecha de ERGE por manifestaciones atípicas *Dolor torácico de posible origen no cardíaco*

El dolor torácico es frecuente en la práctica clínica; varios estudios muestran que al menos en el 50% de los pacientes con dolor torácico no hay enfermedad coronaria. Son varias las causas del dolor torácico no cardíaco o no coronario, pero la más frecuente es la ERGE, que representa el 60%. El 40% restante corresponde a trastornos de la motilidad esofágica, hipersensibilidad visceral, alteraciones neuromusculares y trastornos psicológicos.

Por tanto, no es extraño que la prueba de los IBP también se haya propuesto para conocer si el dolor torácico es secundario a reflujo patológico, una vez descartada la enfermedad coronaria. Uno de los primeros estudios fue el de Fass y col.,³¹ en 1998, con 37 pacientes con dolor torácico y coronarias normales. Se practicó endoscopia y pehachimetría, el 62% (23/37) de los pacientes tenía ERGE y en el 38% (14/37) las pruebas objetivas de reflujo fueron negativas. La prueba de los IBP con omeprazol 60 mg/día, por una semana, fue positiva en el 78% de los pacientes con ERGE y negativa en el 14% de los considerados sin enfermedad, lo cual representa una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%, y llevó a la conclusión de que la "prueba de los IBP es sensible y específica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor torácico de origen no cardíaco".

En 2002, Pandak y col.³² diagnosticaron ERGE tras detectar esofagitis mediante endoscopia o por pehachimetría patológica en 37 pacientes con dolor torácico no co-

ronario. En este ensayo cruzado los pacientes recibieron IBP durante dos semanas y luego de tres semanas se les administró placebo, también durante 2 semanas. En individuos con reflujo patológico, la prueba de los IBP fue positiva en el 95% frente al 10% con placebo. Sin embargo, también respondió positivamente a la prueba de los IBP el 40% de los pacientes en los que no se había demostrado reflujo patológico. Xia y col.³³ publicaron en 2003 su experiencia con 68 pacientes con dolor torácico, con coronariografía y endoscopia normales, a los que se les practicó pehachimetría. Se trataron durante 4 semanas con lansoprazol 30 mg/día o placebo. La prueba de los IBP se consideró positiva cuando se produjo un descenso sintomático del 50%. En el grupo tratado con lansoprazol mejoraron el 92% de los casos en que se había detectado reflujo patológico frente al 33% de los que no se demostró anormalidad, mientras que en el grupo placebo el porcentaje de mejoría fue del 34% en ambas circunstancias. A partir de estos hallazgos los autores concluyeron que la prueba de los IBP, durante un mes, es útil para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor torácico no coronario y endoscopia negativa.

Dos estudios de 2004 y 2005 del mismo grupo de trabajo en EE.UU. analizaron pacientes con dolor torácico no cardíaco y con al menos tres crisis semanales. Este estudio cruzado, a doble ciego, comparó lansoprazol y rabeprazol, a altas dosis y durante una semana, con placebo. En ambos estudios, la sensibilidad y especificidad de la prueba de los IBP fue del 80% y el inicio de la respuesta en la mayoría se produjo a los dos días de iniciar el tratamiento, con lo que los autores concluyeron que, en estos pacientes, la prueba de los IBP es tan sensible y específica como para ser utilizada como prueba diagnóstica, sobre todo en el ámbito de la atención primaria.^{34,35} Finalmente, dos metanálisis recientes^{36,37} claramente demuestran la utilidad de la prueba de los IBP para el diagnóstico del dolor torácico no cardíaco, por su más que aceptable sensibilidad y especificidad. Cuando la frecuencia de dolor torácico es al menos de 2 o más crisis por semana, se utilizan altas dosis de IBP durante 7 días. Cuando la frecuencia de las crisis es inferior es mucho más razonable emplear los IBP durante un mes y a doble dosis de la recomendada habitualmente.

Síntesis: La prueba de los IBP tiene una indudable aplicación en pacientes con dolor torácico no coronario y sospecha de ERGE, por su buena sensibilidad y especificidad.

Laringitis

El reflujo gástrico es la causa más frecuente de afección laríngea; pequeñas cantidades pueden provocar daño a los tejidos laríngeos y síntomas (disfonía). El reflujo laringofaríngeo se diferencia del gastroesofágico típico en que los síntomas laríngeos no se suelen acompañar de pirosis o regurgitación. En la laringoscopia, aunque no hay signos específicos de la laringitis por reflujo, la laringitis posterior es el hallazgo más común. La inhibición de ácido durante 1 a 3 meses es la mejor prueba diagnóstica, ya que la endoscopia suele ser normal e incluso la pehachimetría no encuentra diferencias claras entre controles y pacientes con probable laringitis por reflujo.³⁸

DelGaudio y Waring,³⁹ en 2003, realizaron tratamiento empírico con esomeprazol a pacientes con laringitis por reflujo, con un doble objetivo: determinar la validez diagnóstica y establecer pautas terapéuticas. Treinta pacientes con laringitis por reflujo fueron tratados con esomeprazol 40 mg/día. Ocho (26%) sujetos mejoraron al mes

en forma significativa, en tanto que 19 (63%) lo hicieron a los 2 meses. Diez de los 11 que no tuvieron respuesta continuaron con doble dosis de IBP; de ellos, 4 (40%) respondieron a los 2 meses. Basándose en estos hallazgos, los autores proponen: ante la sospecha de laringitis por reflujo iniciar el tratamiento con IBP en dosis habituales por 2 meses; para los que no obtuvieran mejoría significativa, duplicar la dosis de IBP durante 2 meses más; a los pacientes que no responden (en su experiencia, entre el 5% y el 10%) se los estudia por el posible reflujo mediante pehachimetría, sin dejar la medicación antisecretora para comprobar si con ella se obtiene el suficiente control ácido. Si se demuestra un control insuficiente se incrementa la dosis de IBP o se plantea la cirugía antirreflujo. Si la pehachimetría demuestra un adecuado control ácido hay tres posibilidades: a) el reflujo ácido está controlado, pero existe la posibilidad de que la causa sea reflujo alcalino; b) el reflujo patológico es intermitente; c) la causa de la laringitis no es el reflujo. En estos limitados casos está indicada la realización de impedancia intraluminal junto con la pehachimetría, para valorar sobre todo la posibilidad de reflujo alcalino.⁴⁰ Ford,⁴¹ en una revisión publicada en 2005, indica en sus conclusiones los consejos para el abordaje de esta entidad, que parecen razonables y que asumimos en nuestro resumen.

Síntesis: La laringitis por reflujo debe ser sospechada cuando hay síntomas acompañantes de pirois o regurgitación o ambas (sospecha fácil) o cuando hay laringitis posterior diagnosticada mediante laringoscopia, aunque no existan los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo. La pehachimetría es poco eficaz para esta manifestación extraesofágica del reflujo. El tratamiento durante al menos 3 meses con doble dosis de IBP es eficaz en un notable número de casos. Para los pacientes que no responden se recomienda pehachimetría de 24 horas, sin dejar el tratamiento antisecretor para comprobar la correcta inhibición ácida y, si es posible, acompañar la pehachimetría con impedancia para evaluar adecuadamente el problema.

Tos crónica

La tos crónica es una causa frecuente de consulta. En pacientes no fumadores, que no están en tratamiento con inhibidores de la angiotensina, que no tienen goteo nasal posterior ni asma y con placa de tórax normal, la causa más frecuente de tos crónica es el reflujo gastroesofágico y puede representar alrededor del 20% de todos los pacientes con tos crónica. El reflujo puede inducir tos por activación del reflejo tusígeno esofagobronquial situado en el esófago distal.

Bilgen y col.⁴² llegaron a la conclusión de que "el mejor medio diagnóstico para conocer si la tos crónica es secundaria a la ERGE, una vez excluidos el asma y el goteo nasal posterior, es el tratamiento con IBP en dosis altas durante 2 semanas para conseguir una inhibición ácida profunda". Baldi y col.⁴³ evaluaron si es necesario duplicar las dosis habituales de IBP para el tratamiento de pacientes con manifestaciones extraesofágicas del reflujo. De 45 pacientes con tos crónica de origen no determinado, 35 tenían al menos una prueba positiva entre endoscopia, pehachimetría y prueba de los IBP durante un mes. Se trataron con lansoprazol 30 mg vs. 60 mg/día durante 3 meses. En 21/35 (60%) desapareció completamente la tos, sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento. De los 21 pacientes en los que desapareció la tos, la prueba de IBP previa fue positiva en 17 (80%). La conclusión de los autores fue que "el tratamiento durante 12 semanas con lansoprazol, incluso con la dosis habitual, es efectivo en pacientes con tos crónica. El antecedente de respuesta a la prueba de los IBP es el mejor criterio de selección de quienes responderán al tratamiento".

Síntesis: La prueba de los IBP tiene aplicación en pacientes con tos crónica de origen incierto (sujetos no fumadores, que no están en tratamiento con inhibidores de la angiotensina, que no tienen goteo nasal posterior ni asma y con placa de tórax normal). Además, si es positiva es un buen indicador de que el paciente responderá al tratamiento con IBP en 3 meses, incluso en las dosis habituales, aunque es preferible utilizar dosis dobles.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP, inhibidores de la bomba de protones; AEG, Asociación Española de Gastroenterología

Cómo citar este artículo

Monés Xiol J. Valor diagnóstico de la inhibición de ácido en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Trabajos Distinguidos Gastroenterología 15(2):4-10, Mar 2018.

How to cite this article

Monés Xiol J. Diagnostic value of acid inhibition in gastro-oesophageal reflux disease. Trabajos Distinguidos Gastroenterología 15(2):4-10, Mar 2018.

Autoevaluación del artículo

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una de las más frecuentes, tanto en atención primaria como en atención especializada. En el mundo desarrollado, del 2.5% al 10% de los sujetos tienen pirois diaria y alrededor del 30%, al menos una vez al mes.

En cuanto a la endoscopia en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

A, La endoscopia es indispensable para el diagnóstico de la ERGE; B, La endoscopia es indispensable ante la presencia de pirois y regurgitación; C, La endoscopia es indispensable ante la presencia de pirois y disfagia; D, La endoscopia se realizará ante resistencia al tratamiento de la ERGE con Inhibidores de la bomba de protones.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/93761

Bibliografía

1. Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County. *Minnesota Gastroenterol* 112:1448-1456, 1997.
2. Van Bommel MJ, Numans ME, de Wit NJ, Stalman WA. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice - a one year database survey. *Postgrad Med J* 77:514-518, 2001.
3. Díaz Rubio M, Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR III, Rodríguez Artalejo F. Symptoms gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 19:95-105, 2004.
4. Ponce J, Vagazo O, Beltran J, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D et al. Iberge Study Group. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 23:175-184, 2006.
5. DeVault KR, Castell DO. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux diseases. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 94:1434-1442, 1999.
6. Numans ME, De Wit NJ. Reflux symptoms in general practice diagnostic evaluation of the Carlsson-Dent gastro-oesophageal reflux disease questionnaire. *Aliment Pharmacol Therap* 17:1049-1056, 2003.
7. Ellis KK, Oehlke M, Helfand M, et al. Management of symptoms of gastroesophageal reflux disease: does endoscopy influence medical management? *Am J Gastroenterol* 92:1472-1474, 1997.
8. Howden CW, Castell DO, Cohen S, et al. The rationale for continuous maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Arch Int Med* 155:1465-1471, 1995.
9. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssen J, Kahrlas PJ, et al. An evidenced-based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report. *Gut* 44(Suppl.2):S1-16, 1999.
10. Jones RH, Pali A, Hungin S. gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1:149-154, 1995.
11. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 119(2):333-338, 2000.
12. Sampliner RE, Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: Is there progress in the face of increasing cancer incidence?. *Ann Intern Med* 130(1):559-563, 1999.
13. Ghillebert G, Demeyere AM, Janssens J, Vantrappen G. How well quantitative 24-hour intraesophageal pH monitoring distinguish various degrees of reflux disease? *Dig Dis Sci* 40:1317-1324, 1995.
14. Monés J, Clave P, Mearin F. Esophageal pH monitoring: are you sure that the electrode is properly placed? *Am J Gastroenterol* 96:975-978, 2001.
15. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:119-124, 1998.
16. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD002095, 2006.
17. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 33:15-20, 1998.
18. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 159:2161-2168, 1999.
19. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 13:59-66, 1999.
20. Dekel R, Morse C, Fass R. The role of proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 64:277-295, 2004.
21. Juul-Hansen P, Ryding A, Jacobsen CD, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopic-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 36:806-810, 2001.
22. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 14:389-396, 2000.
23. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC, Roman J, Toth E, Stubberod A et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 38:354-359, 2003.
24. Juul-Hansen P, Ryding A. Endoscopy-negative reflux disease: what is the value of proton-pump inhibitor test in everyday clinical practice? *Scand J Gastroenterol* 38:1200-1203, 2003.
25. Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol* 20:30-37, 2005.
26. Numans ME, Lau J, De Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 140:518-527, 2004.
27. Aanen MC, Numans ME, Weusten BL, Scout AJ. Diagnostic value of the reflux disease questionnaire in general practices. *Digestion* 74:162-168, 2006.
28. Des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Vavasaur F, Masliah C, Rhun ML, Ayyaleng P, Bonnot-Marlier S, Lequeux Y, Galmiche JP. Rabeprazole test for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Result of a study in a primary care setting. *World J Gastroenterol* 28:2569-2573, 2006.
29. Vakil N. Test and treat or test and test in reflux disease? *Aliment Pharm Ther* 17:57-60, 2003.
30. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 115:42-49, 1998.
31. Pandak WM, Arezo S, Everett S, Jesse R, DeCosta G, Crofts, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 35:307-314, 2002.
32. Xia HH, Lai KC, Lam SK, Hu WH, Wong NY, Hui WM, et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopic-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 17:369-377, 2003.
33. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 19:1123-1130, 2004.
34. Dickman R, Emmons S, Cui H, Sewll J, Hernandez D, Esquivel RF, Fass R. The effect of therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 22:547-555, 2005.
35. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 100:1226-1232, 2005.
36. Wang WH, Huang JZ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, Xia HH, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with non-cardiac chest pain? A metaanalysis. *Arch Intern Med* 165:1222-1228, 2005.
37. Galli J, Scarano S, Agostino S, Quaranta N, Cammarota G, Ottaviani F. Pharyngolaryngeal reflux in outpatient clinical practice: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 23:38-42, 2003.
38. DelGaudio JM, Waring JP. Empiric esomeprazole in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 113:598-601, 2003.
39. Bredenoord AJ, Tutuian R, Smout AJPM, Castell DO. Technology review: esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 102:187-194, 2007.
40. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 294:1534-1540, 2005.
41. Bilgen C, Ogut F, Kesimli-Dinc H, Kirazli T, Bor S. The comparison of an empiric proton pump inhibitor trial vs 24-hour double-probe pH monitoring in laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 117:386-390, 2003.
42. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, Ghersi S, Torresan F, Roda E. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 12:82-88, 2006.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Gastroenterología



Ingrese a

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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

1 - Efectos de la Linaclotida en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable con Constipación o con Constipación Crónica: Metanálisis

Vidlock E, Cheng V, Cremonini F y colaboradores

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

[Effects of Linaclotide in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation or Chronic Constipation: A Meta-Analysis]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 11(9):1084-1092, Sep 2013

Los resultados del presente metanálisis indican que la linaclotida mejora la función intestinal y reduce el dolor abdominal y la gravedad de los síntomas en los pacientes con síndrome de intestino irritable con constipación y con constipación crónica, respecto del placebo.

Se estima que el 15% y el 12% de los sujetos de la población global presentan constipación crónica (CC) y síndrome de intestino irritable (SII) con constipación como síntoma predominante (SII-C), respectivamente. La linaclotida es un péptido de 14 aminoácidos que se absorbe mínimamente. El fármaco se une y activa la guanilato ciclasa C en la superficie luminal del epitelio intestinal, de modo que induce un incremento en los niveles intracelulares y extracelulares de guanosín monofosfato cíclico; el resultado final es la mayor secreción luminal de cloro y bicarbonato, por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. En los modelos con animales, la linaclotida también se asocia con reducción de la nocicepción visceral. Diversos trabajos clínicos mostraron que la linaclotida es eficaz para el tratamiento de los síntomas intestinales y abdominales en los pacientes con CC y SII-C; estos resultados motivaron la aprobación de este agente para el tratamiento de estas entidades, por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos.

El objetivo del presente artículo fue realizar una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados (ECA) y controlados con placebo que evaluaron los efectos de la linaclotida, respecto del placebo, para el tratamiento del SII-C y la CC. Mediante metanálisis se estimó la eficacia del fármaco para el alivio de los síntomas abdominales y la función intestinal, como criterios individuales y combinados de valoración.

Pacientes y métodos

El metanálisis siguió las pautas PRISMA; los artículos se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en Medline (desde 1950 hasta la fecha del estudio), EMBASE y el *Cochrane Central Register of Controlled*

Trials (hasta octubre de 2012). Se incluyeron ECA destinados a comparar los efectos de la linaclotida en pacientes adultos con SII-C o CC, según los criterios diagnósticos de Roma II o Roma III. Los ECA debían ser controlados con placebo y a doble ciego y debían referir los datos sobre el número total de sujetos y de pacientes con respuesta en cada rama. Las investigaciones debían referir, como criterio principal de valoración, los índices de respuesta o los cambios respecto del inicio en los síntomas intestinales, el dolor abdominal, o ambos. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, los criterios diagnósticos aplicados y la duración del tratamiento. El riesgo de sesgo (alto, bajo e intermedio) se valoró con las recomendaciones del grupo Cochrane.

El criterio principal de valoración fue la mejoría, respecto del inicio, en los síntomas intestinales, como las deposiciones intestinales completas y espontáneas (DCE) por semana, o los síntomas abdominales, como el dolor o la distensión. Se estimaron los riesgos relativos (RR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); los análisis se realizaron en la población con intención de tratamiento (PIT). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 ; se aplicaron modelos de efectos aleatorios y se calculó el número necesario para tratar (NNT). Cuando se analizaron diversas dosis, solo se incluyeron los enfermos que recibieron dosis equivalentes a 145 y 290 μg , las dosis aprobadas por la FDA.

Resultados

Se identificaron 8 ECA, 4 con pacientes con SII-C y los otros, con enfermos con CC; los análisis finales se realizaron con 3 trabajos en el SII-C y en tres investigaciones en CC. Todos los ensayos tuvieron criterios de inclusión (criterios de Roma II o criterios modificados de Roma II para el SII-C y la CC, respectivamente), diseño e intervenciones similares. En todos los trabajos se aportó información sobre la consistencia de la materia fecal, la frecuencia de las deposiciones y los síntomas abdominales, como el dolor y el malestar. Los dos estudios más recientes en el SII-C refirieron los nuevos criterios de valoración de la respuesta al tratamiento, sugeridos por la FDA para el SII-C, es decir aumento de una o más DCE por semana y mejoría del 30% o más alta para el promedio semanal de los puntajes de peor dolor abdominal, en comparación con los registros basales, para el 50% de las semanas de tratamiento. Todos los estudios tuvieron riesgo bajo o moderado de sesgo.

En la PIT solo se incluyeron todos los pacientes asignados a terapia para quienes se dispuso de, por

lo menos, una valoración de eficacia posterior a los registros basales; solo 11 pacientes no se incorporaron en la PIT.

Se encontró heterogeneidad mínima o nula para todas las variables de valoración en los estudios de CC, pero heterogeneidad considerable para las variables de valoración (con excepción de los índices de respuesta en términos de las DCE), en los trabajos de SII-C. Para las estimaciones globales se aplicaron modelos de efectos aleatorios.

Efectos de la linaclotida en el SII-C

Los tres estudios abarcaron 2024 pacientes de 44.5 años en promedio; en dos ensayos se utilizó linaclotida en dosis de 290 µg, mientras que en el trabajo restante se evaluaron pacientes asignados a la administración de 75, 150, 300 o 600 µg de linaclotida. El tratamiento tuvo una duración de 4 a 26 semanas; en el estudio con diferentes dosis, solo se incluyeron los enfermos que recibieron 150 o 300 µg de linaclotida, equivalentes a 145 y 290 µg, respectivamente.

Al aplicar la definición de la FDA para el índice de respuesta en las primeras 12 semanas, la linaclotida se asoció con un RR de respuesta de 1.95 (IC 95%: 1.30 a 2.94), respecto del placebo; esta estimación global se corresponde con un NNT de 7 (IC 95%: 5 a 11).

Los RR globales para los otros criterios principales de valoración, es decir el índice de respuesta en las DCE, el dolor abdominal y el criterio combinado, fueron de 3.2 (IC 95%: 2.4 a 4.26), 1.58 (IC 95%: 1.02 a 2.46) y 3.11 (IC 95%: 1.76 a 5.49), respectivamente.

Cuando los datos a las 12 semanas fueron sustituidos por los de la semana 26 referidos en un estudio se observaron los mismos resultados: RR de la linaclotida, respecto del placebo, según los criterios de valoración propuestos por la FDA de 1.97 (IC 95%: 1.29 a 3.01) y NNT de 7 (IC 95%: 5 a 12).

El RR global para el índice de respuesta (alivio de los síntomas del SII-C durante el 75% o más de las semanas de tratamiento) fue de 2.07 (IC 95%: 1.65 a 2.6). En la *Bristol Stool Form Scale* (BSFS), la consistencia de las heces mejoró de 1.8 a 2.3 puntos, en comparación con cambios de 0.6 a 0.7 en los grupos placebo. La mejoría en el promedio semanal del día con más dolor abdominal (en escalas de 0 a 10 puntos) fue idéntica en los dos estudios que analizaron este criterio de valoración, con una disminución de 1.9 puntos en los grupos de linaclotida, en comparación con un descenso de 1.1 puntos en los grupos placebo. La linaclotida también mejoró el malestar y la distensión abdominal.

Efectos de la linaclotida en la CC

Los tres estudios analizados incluyeron 1663 pacientes de 46.9 años en promedio. Dos ensayos consistieron en tres grupos de estudio en los cuales se compararon los efectos del placebo y los de la linaclotida, en dosis de 290 y 145 µg. En el trabajo restante se evaluaron dosis crecientes de linaclotida (75, 150, 300 y 600 µg); solo los dos últimos grupos se incluyeron en el metanálisis, por su equivalencia con las dosis de 145 y 290 µg,

respectivamente. La terapia se mantuvo durante 4 a 12 semanas.

Para el criterio principal de valoración, es decir ≥ 3 DCE por semana y un aumento de una o más DCE por semana en $\geq 75\%$ de las semanas, la linaclotida en dosis de 290 µg se asoció con un RR global de respuesta de 4.26 (IC 95%: 2.8 a 6.47), respecto del placebo. Este valor corresponde a un NNT de 7 (IC 95%: 5 a 8). La dosis más baja de linaclotida se asoció con una eficacia similar, con un RR global de respuesta de 3.80 (IC 95%: 2.20 a 6.55), en comparación con el placebo (NNT = 7; IC 95%: 5 a 12).

Los RR globales de respuesta en términos del malestar abdominal y la distensión abdominal (mejoría ≥ 0.5 puntos respecto de los valores de inicio, en la escala de 1 a 5 puntos, durante $\geq 50\%$ de las semanas) fueron de 1.66 (IC 95%: 1.34 a 2.08) y de 1.91 (IC 95%: 1.5 a 2.44), respectivamente, para la linaclotida en dosis de 290 µg, respecto del placebo. Los resultados para el tratamiento con 145 µg de linaclotida fueron similares.

Con la linaclotida, en dosis de 290 µg, la mejoría en la consistencia de las heces fue de 1.7 a 2 puntos en la BSFS, en comparación con 0.4 a 0.6 puntos en los grupos placebo. El número de DCE mejoró de 1.8 a 2.9, respecto de 0.5 a 1.3 en los grupos placebo.

Seguridad de la linaclotida

Se registraron efectos adversos graves en el 1.2% de los 1955 pacientes que recibieron linaclotida en dosis de 145 o 290 µg; el índice fue similar al registrado en los grupos placebo (1.7%). Solo uno de ellos (una probable reacción alérgica) se consideró posiblemente relacionada con la linaclotida. El efecto adverso más frecuente que apareció durante el tratamiento fue la diarrea; el RR de diarrea fue de 4.72 (IC 95%: 2.81 a 7.93) en los enfermos tratados con 290 µg de linaclotida.

El riesgo de diarrea con la linaclotida, en comparación con el placebo, fue más elevado en los pacientes con SII-C respecto de los enfermos con CC, con RR de 6.63 (IC 95%: 4.4 a 9.99) y 2.84 (IC 95%: 1.78 a 4.54), respectivamente. En la CC, los RR fueron similares con las dos dosis: 2.84 (IC 95%: 1.78 a 4.54) y 2.19 (IC 95%: 0.5 a 9.48) para la linaclotida, en dosis de 290 y 145 µg, respectivamente. En los dos estudios más amplios en el SII-C no se utilizó la dosis más baja de linaclotida.

Discusión

Los resultados del presente metanálisis demuestran los efectos beneficiosos de la linaclotida, respecto del placebo, en los pacientes con SII-C y CC. La administración de linaclotida se asoció con mejoría del criterio principal de valoración sugerido por la FDA, es decir el alivio sintomático global y de los criterios individuales, como el dolor abdominal, el malestar abdominal, la distensión abdominal y la frecuencia y consistencia de las heces.

La linaclotida fue segura y se toleró bien; la diarrea, sin embargo, fue más frecuente entre los pacientes que recibieron linaclotida, en comparación con los sujetos

asignados a placebo. Cabe mencionar, sin embargo, que en los análisis *post hoc*, la diarrea no disminuyó la satisfacción con el tratamiento en ninguno de los grupos de pacientes. El RR aumentado de diarrea en los enfermos con SII-C, en comparación con los sujetos con CC, podría obedecer a diferencias en la fisiopatología entre ambas enfermedades. Es posible que el tratamiento con la dosis más baja se asocie con riesgo más bajo de diarrea, sin comprometer la eficacia del fármaco, en los enfermos con SII-C. Esta posibilidad, no obstante, deberá ser evaluada en estudios futuros, ya que por el momento las dosis recomendadas de linaclotida son de 290 y 145 µg en los enfermos con SII-C y en los pacientes con CC, respectivamente.

Si bien para el reclutamiento de los enfermos se consideraron los criterios de Roma, útiles para distinguir entre ambas situaciones, en la práctica clínica, el abordaje de las dos enfermedades es similar. Los índices de respuesta al placebo fueron similares a los referidos en trabajos anteriores en el SII, del 16% al 72%.

Los criterios estrictos de inclusión y exclusión podrían limitar la aplicabilidad de las observaciones a la totalidad de enfermos con SII-C y CC. Otra desventaja de la revisión fue el número reducido de estudios analizados, a pesar de que en cada uno de ellos se incluyó a un amplio número de pacientes.

En conclusión, los resultados de estudios a gran escala, de buena calidad metodológica, y homogéneos confirman los beneficios del tratamiento con linaclotida sobre la función intestinal, el dolor abdominal, y la evolución global en pacientes con SII-C y CC. Además, por su buen perfil de tolerabilidad y seguridad, la linaclotida representa una alternativa muy interesante para el tratamiento de estas enfermedades, sumamente frecuentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156802

2 - Estrategias Sanitarias Poblacionales para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dulai P, Singh S, Sandborn W y colaboradores

University of California San Diego, San Diego, EE.UU.

[Population Health Management for Inflammatory Bowel Disease]

Gastroenterology 154(1):37-45, Ene 2018

La estrategia sanitaria poblacional es un concepto novedoso en el campo de las enfermedades crónicas y se fundamenta en la coordinación de la asistencia sanitaria en macroniveles para mejorar los resultados y disminuir los costos económicos. Se han hecho progresos significativos para aumentar la calidad asistencial en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque todavía persisten brechas en algunas áreas.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende enfermedades crónicas, principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU),

que imponen cargas multifactoriales significativas tanto a los pacientes como a los sistemas de salud. Estas enfermedades tienen la característica de afectar principalmente a adultos jóvenes, de tener una evolución crónica con recaídas y remisiones, de requerir ajustes frecuentes del tratamiento, y de necesitar la utilización permanente de los servicios asistenciales.

La prevalencia de la EII, estimada en más de tres millones de personas en Estados Unidos y en Europa, está en aumento en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, con el consiguiente incremento en los gastos en salud. La EII es una de las 5 enfermedades más importantes en término de costos económicos. Muchos expertos piensan que el problema de la creciente prevalencia de la enfermedad debe ser enfrentado con estrategias sanitarias poblacionales (ESP), para incrementar la calidad asistencial y la cobertura sanitaria, y para disminuir la morbimortalidad y los costos económicos. Se calcula que los costos sanitarios directos de la EII ascienden a seis mil millones de dólares por año solo en los Estados Unidos. A estos deben sumarse los costos indirectos, asociados con los impactos psicológicos y sociales que causa la EII, al afectar la calidad de vida y el desempeño laboral y social de los pacientes. Al igual que lo que ocurre en otras enfermedades crónicas, en la EII entre el 25% y el 30% de los pacientes representan más del 80% de las necesidades asistenciales.

La ESP es un concepto novedoso en el campo de las enfermedades crónicas, y se fundamenta en la coordinación de la asistencia sanitaria en niveles macro, para mejorar los resultados y para disminuir los riesgos financieros. La puesta en marcha de la ESP requiere un proceso escalonado de pasos múltiples, en diferentes áreas de salud. Se requiere la identificación precisa de los pacientes en riesgo, de las causas de variabilidad en los tratamientos y de la eficiencia asistencial en general, para poder así diseñar un modelo de cuidado multidisciplinario en equipo para pacientes con enfermedades crónicas.

En esta revisión, los autores analizan los diferentes componentes de las ESP en la EII, para lograr un funcionamiento exitoso de este abordaje.

Estrategia sanitaria poblacional

La ESP tiene un triple objetivo: mejorar la calidad asistencial, mejorar los índices de salud y reducir los costos asistenciales. Este triple objetivo puede desarrollarse en varios componentes: 1) aumento de la seguridad del paciente mediante la reducción de los daños causados por el sistema sanitario (seguridad); 2) asociación de prestadores, pacientes, familias y comunidades, como integrantes igualitarios en el cuidado de la salud (toma de decisiones compartida); 3) coordinación efectiva del cuidado de la salud y comunicación fluida entre las partes (tecnología de la información); 4) optimización de prácticas eficientes de tratamiento y de prevención, acordes con el riesgo del paciente (efectividad).

Para lograr estos objetivos, los sistemas de salud necesitan primero identificar correctamente las poblaciones de alto riesgo, los determinantes de los costos y los motivos de la variabilidad de los cuidados dentro de las poblaciones específicas.

Identificaciones iniciales

El componente más importante de una ESP efectiva es la aplicación de una metodología operativa para las mejoras. Esta metodología debe incluir esfuerzos colaborativos para reducir el error, para remover obstáculos y para mejorar el desempeño del sistema, lo que asegura el suministro consistente de los resultados deseados y pone énfasis en la experiencia del propio paciente.

Los primeros pasos en este proceso son las definiciones operativas de la población, de los déficits, del cuidado y de los componentes del costo. Los pacientes con EII pueden ser categorizados como pacientes en buen estado de salud, que requieren interacciones mínimas con el sistema de salud (prevención primaria), como pacientes en riesgo de complicaciones en el futuro inmediato, que requieren intervenciones dirigidas a evitar la progresión de la enfermedad o su recurrencia (prevención secundaria), y como pacientes que tienen complicaciones asociadas con la enfermedad, un estado de salud que requiere disminuir el impacto de la enfermedad, prevenir la recurrencia de complicaciones y mejorar la capacidad para mantener la calidad de vida (prevención terciaria). Los sistemas sanitarios deben definir objetivos para cada estadio, identificar los disparadores que determinan el pasaje entre un estadio y otro y optimizar el cuidado de los pacientes en riesgo de complicaciones, para reducir el impacto poblacional de la EII.

El grado mayor de variabilidad en los cuidados de estos pacientes ocurre en el diagnóstico de las reagudizaciones de la enfermedad y en su tratamiento. La causa puede identificarse generalmente en un retraso del diagnóstico (falta de acceso a los servicios sanitarios o falta de un cuidado asistencial normatizado), en inadecuada prevención de las complicaciones (uso de tratamientos inefectivos, retraso para iniciar tratamientos efectivos, falta de detección de abandonos del tratamiento), o en minimización de los riesgos relacionados con el tratamiento (conocimiento inadecuado de los riesgos específicos). Estos determinantes pueden servir como disparadores para que los sistemas de ESP identifiquen aquellas subpoblaciones con necesidad de optimizar la coordinación de su asistencia.

Modelo asistencial para enfermedades crónicas

Una vez identificadas las poblaciones en riesgo, los autores proponen la implementación de un modelo de cuidados crónicos (MCC) con multicomponentes, diseñado para reemplazar la modalidad de consultas reactivas, agudas y episódicas por la modalidad de cuidados a largo plazo, individualizados, proactivos

y planificados. Las metas del MCC se centran en responder a las necesidades de los pacientes y de los prestadores con cuidados de alta calidad basados en la evidencia. Los MCC han demostrado su capacidad para mejorar la calidad global de los cuidados en otras enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), mediante el aumento de la satisfacción de los pacientes, del incremento de su mejoría funcional, de la adhesión a las recomendaciones de expertos, de la mejoría de los resultados clínicos y de la reducción de la morbilidad. Los autores enumeran los componentes del MCC: 1) apoyo a la autogestión (fortalece la toma de decisiones de los pacientes sobre su salud); 2) sistemas clínicos informatizados (organizan los datos y facilitan los cuidados); 3) apoyo para las decisiones clínicas (facilita las prácticas basadas en la evidencia, sensibles a las preferencias del paciente); 4) diseño de un sistema de prestaciones (asegura prestaciones asistenciales efectivas, eficientes e individualizadas); 5) organización asistencial (propende a una cultura de asistencia de alta calidad); 6) recursos comunitarios (facilita el acceso a los servicios que el paciente requiere).

Atención médica centrada en el paciente

La atención médica centrada en el paciente (AMCP) es una modalidad asistencial que se ha aplicado a pacientes con EII, especialmente en centros grandes, gestionados por únicos pagadores. En la AMCP, el gastroenterólogo asume el papel principal en el cuidado del paciente con EII, protegiéndolo de prácticas innecesarias. En la consulta programada participan expertos en técnicas conductistas, trabajadores sociales, enfermeros y nutricionistas, mientras que el seguimiento utiliza recursos comunitarios y telemedicina. Varios programas de atención integral han introducido este tipo de abordaje para pacientes con EII, con resultados satisfactorios, tales como menor utilización innecesaria de los servicios asistenciales, disminución del número de intervenciones quirúrgicas, menor utilización de corticoides y reducción global de costos.

Sistemas asistenciales con aprendizaje colaborativo

La AMCP ha demostrado ser eficaz para reducir los costos y para mejorar los indicadores de resultados en la EII, especialmente en el subgrupo de pacientes con altos requerimientos asistenciales. Sin embargo, la AMCP presenta dificultades para su implementación, debido principalmente al requerimiento intensivo de recursos. Para la mayoría de los pacientes con EII, que no son grandes consumidores de servicios asistenciales, se proponen ESP más rápidamente accesibles.

Los sistemas asistenciales con aprendizaje colaborativo (SAAC) representan un modelo conceptual de coproducción retroalimentada, que aprovecha las experiencias colectivas de los pacientes

y de los prestadores, y utiliza la acumulación de datos para generar nuevas evidencias para la toma de decisiones en una población dada. Los SAAC ofrecen algunas ventajas sobre la AMCP, especialmente en países con recursos limitados, dado que el nivel de infraestructura puede ser ajustado a las necesidades locales y a la disponibilidad de recursos. La definición de pacientes de alto riesgo, la medición del desempeño del sistema asistencial y la disponibilidad de tratamientos alternativos pueden ser personalizados sobre la base de determinantes de los costos, para adaptarse a una región particular o a un país específico.

Monitorización remota de la salud

Los avances tecnológicos han hecho resurgir el interés en la telemedicina, que ha evolucionado desde una herramienta para brindar mejor acceso al estado de pacientes agudamente enfermos a un método para proveer servicios a pacientes con enfermedades episódicas o crónicas. Los estudios que han comparado los sistemas de telemedicina con los cuidados habituales han informado resultados satisfactorios, con mejor calidad de vida para los pacientes, con mejor cumplimiento terapéutico y con un uso más racional de los recursos asistenciales.

Medición del desempeño: redefiniciones

La medición del desempeño, su control y su análisis son componentes importantes de una ESP exitosa. Se han desarrollado herramientas de medición de la calidad para que los proveedores puedan contar con indicadores útiles para las decisiones de reintegros. Los autores de esta revisión ponen, sin embargo, una nota de precaución, referida a que estos indicadores no necesariamente producen uniformidad de criterios diagnósticos o terapéuticos, ni consistencia en los resultados de los tratamientos, ya que el foco del esfuerzo está en medir adecuadamente las variables mensurables y no en identificar aquellas que hacen diferencias en los resultados.

Entre las variables de la EII potencialmente importantes para ser consideradas en la medición del desempeño los autores mencionan: 1) Actividad de la enfermedad y cicatrización de la mucosa. La evaluación de esta última es un objetivo importante de los tratamientos, dada la asociación entre cicatrización mucosa y tasa de complicaciones (internaciones, cáncer, cirugía). La cicatrización mucosa forma parte de varios algoritmos de tratamiento y es una variable relacionada con la influencia de la frecuencia de las evaluaciones endoscópicas sobre la morbilidad a largo plazo en los pacientes con EII. 2) Valores óptimos de concentraciones plasmáticas de biofármacos.

Los autores estiman que esta es una variable cuya medición puede brindar datos importantes para los ajustes del tratamiento. La velocidad de eliminación de un fármaco puede variar ampliamente en los pacientes individuales, debido a factores clínicos y a factores farmacocinéticos. Existe una estrecha relación entre las concentraciones plasmáticas de biofármacos y la morbilidad de los pacientes con EII (tasa de remisión, cicatrización mucosa, necesidad de colectomía). Por otro lado, la inmunoterapia representa una porción significativa de los costos asistenciales de la EII, por lo que la optimización de los tratamientos es un objetivo importante. Estudios controlados han mostrado que el uso de las concentraciones plasmáticas mínimas de los biofármacos como indicadores de ajuste del tratamiento dio por resultado un uso más eficiente del biofármaco, con reducciones del costo cercanas al 30%.

Una limitación importante para las mediciones del desempeño es la dificultad para validar adecuadamente los datos y para compartirlos. Este hecho refuerza la importancia de contar con plataformas informáticas avanzadas, que puedan ser estandarizada y compartidas por múltiples centros.

Estrategias para escenarios de recursos limitados

El aumento sostenido de la incidencia de EII en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo, hace imprescindible el desarrollo de ESP sensibles y con capacidad de adaptación. El acceso limitado a especialistas en EII en algunas áreas pone en valor la educación continua del proveedor, el desarrollo de normas clínicas, las herramientas de apoyo a las decisiones clínicas, la organización de traslados oportunos, el desarrollo de la telemedicina y el uso racional de los recursos comunitarios. Tienen también importancia central en los contextos de limitación de recursos las evaluaciones sistemáticas de la relación riesgo-beneficio y de la relación costo-efectividad de las intervenciones.

Conclusiones

Se han hecho progresos significativos para mejorar la calidad asistencial en pacientes con EII, aunque todavía persisten brechas en algunas áreas. Los progresos incluyen la introducción de estrategias para estratificar el riesgo en forma precisa y sistemática, la implementación de modelos asistenciales innovadores, la medición de variables clave de calidad asistencial, la integración de tecnologías informáticas para el uso clínico, la evaluación continuada de las tendencias en el uso de los recursos asistenciales y las herramientas predictivas y de estimación del riesgo.

Todos estos factores pueden ayudar a los pacientes a evitar los tratamientos ineficaces, a identificar los tratamientos más beneficiosos y a crear herramientas personalizadas de apoyo a las decisiones.

3 - Prevalencia de Dispepsia en Individuos con Síntomas de Reflujo Gastroesofágico en la Comunidad. Revisión Sistemática y Metanálisis

Eusebi L, Ratnakumaran R, Ford A y colaboradores

University of Bologna, Bolonia, Italia; St James's University Hospital, Leeds, Reino Unido

[Prevalence of Dyspepsia in Individuals with Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 16(1):39-48, Ene 2018

La prevalencia de dispepsia en los individuos con reflujo gastroesofágico es 7 veces mayor en comparación con la de los sujetos sin reflujo y ambos trastornos se superponen hasta en un cuarto de las personas.

En la población general, la prevalencia de reflujo gastroesofágico (RGE), cuadro en el que se observa pasaje del contenido gástrico al esófago (con síntomas como pirosis, regurgitación y dolor precordial), es del 15%, mientras que el 21% de las personas presenta dispepsia, síntoma que se origina en la región gastroduodenal. Se cree que la causa del reflujo es multifactorial, y que se relacionaría con anomalías en la presión del esófago inferior, la relajación del esfínter esofágico inferior, las hernias del hiato, el retraso en el vaciamiento gástrico y la hipersensibilidad visceral. Por otro lado, la enfermedad ulceropéptica o las neoplasias esófago-gástricas (menos frecuentes) pueden ser causas de dispepsia, si bien en general no hay causas estructurales de estos síntomas, lo que se denomina dispepsia funcional. Diversos mecanismos se implicaron en la fisiopatogenia de este último cuadro, como las alteraciones en la acomodación del *fundus*, las anomalías en el procesamiento central del dolor, la gastroenteritis aguda, la infección crónica por *Helicobacter pylori* y algunos fenómenos similares a los del RGE (hipersensibilidad visceral y retraso en el vaciamiento gástrico). Previamente se informó que habría cierta superposición entre la dispepsia funcional y el RGE, pero se desconoce si esta se relaciona con mecanismos fisiopatogénicos comunes o potenciales factores de confusión. El objetivo del presente estudio fue revisar encuestas poblacionales publicadas para estimar la prevalencia de dispepsia en individuos con RGE, en comparación con los no afectados por este problema, y determinar el nivel de concordancia entre los dos cuadros.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos informatizadas y se buscaron encuestas transversales publicadas en las que se informara la prevalencia de RGE y dispepsia en muestras de 50 individuos o más ≥ 15 años, con reclutamiento de los participantes de la población general o las comunidades locales. Se analizaron los artículos identificados inicialmente, no se aplicaron restricciones de idioma y se evaluaron, además, las referencias citadas por los estudios. Se registraron

los años de la investigación, el país y la región geográfica, el método de recolección de los datos sobre síntomas, los criterios usados para definir el RGE y la dispepsia, el número de participantes que aportaron información completa, aquellos que presentaban reflujo o dispepsia en forma semanal y quienes cumplían criterios para dispepsia y que presentaban o no reflujo en forma concomitante.

Se analizó la calidad de los estudios mediante puntajes de metodología de entre 0 y 8 (se consideró que la calidad era alta ante puntajes ≥ 5) y se calculó el grado de superposición de ambos trastornos, con consideración del efecto que tenía la variación en los criterios diagnósticos. Se calcularon las prevalencias de estos cuadros, se usó el estadístico I^2 para analizar la heterogeneidad entre los estudios y la prueba de *chi* al cuadrado; se consideraron significativos para esta última valores de $p < 0.10$. Se usaron modelos de efectos aleatorios y la prueba de Eggers.

Resultados

Se identificaron inicialmente 14 132 artículos sobre el tema, de los cuales 365 fueron analizados en detalle y 79 informaban la prevalencia de RGE por semana en adultos; en 19 de estos había información sobre la proporción de individuos con dispepsia. Todos estos artículos menos uno, ruso, fueron publicados en inglés, y en 10 investigaciones los puntajes de calidad fueron ≥ 5 . Los 19 artículos incluían un total de 111 459 personas de diversas regiones geográficas (8 eran de Europa, 4, de Asia, 5, de América, uno, del Medio Oriente y uno, de Australasia) y el reflujo fue diagnosticado mediante los criterios de Montreal, el cuestionario de enfermedad intestinal, el cuestionario de reflujo de Mayo y otro cuestionario validado (6, 6, 4 y 3 investigaciones, respectivamente). La prevalencia de reflujo fue muy variable, con tasas de entre 3.1% y 34.4%; en el análisis combinado fue del 15.4% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 12.5% a 18.6%), con heterogeneidad significativa entre los estudios. En cuatro investigaciones se definió dispepsia sobre la base de los criterios de Roma I, en cuatro se usaron los de Roma II y en cinco, los de Roma III; en tres se empleó el cuestionario de reflujo de Mayo y en tres, otro cuestionario validado. La prevalencia de dispepsia fue de entre 2.4% y 48.4%, para un porcentaje combinado de 17% (IC 95%: 13.4% a 20.9%), también con heterogeneidad significativa entre los estudios.

La prevalencia de dispepsia en individuos con RGE semanal fue de entre 6.5% y 86.3%, con una prevalencia combinada del 43.9% (IC 95%: entre 35.1% y 52.9%), mientras que la de dispepsia en personas sin reflujo fue de entre 0.8% y 33.1% (prevalencia total de 11.7%, IC 95%: 9.0% a 14.6%), con heterogeneidad significativa entre los estudios en ambos casos. Los *odds ratios* (OR) combinados para dispepsia en sujetos con reflujo semanal, frente a aquellos sin este último problema, fue de 6.94

(IC 95%: 4.33 a 11.1, $p < 0.001$), sin signos de asimetría en el cálculo estadístico. Se realizó un análisis de subgrupos según la ubicación geográfica de los estudios, y no se halló ninguna explicación clara para la heterogeneidad de los resultados. La probabilidad de que hubiera dispepsia en sujetos con RGE semanal, en comparación con aquellos sin este trastorno, fue significativamente mayor en todos los análisis de subgrupos, especialmente en un estudio realizado en el Medio Oriente, mientras que fue menor en uno de Sudamérica. En otro análisis de subgrupos se evaluaron los criterios diagnósticos para reflujo o dispepsia, y para el primer problema no se detectaron diferencias que explicaran la heterogeneidad de resultados, si bien la heterogeneidad fue algo menor cuando se usó el cuestionario de enfermedad intestinal. Los OR fueron altos cuando se aplicaron los criterios de Montreal (OR 7.2, IC 95%: 4.02 a 12.9, $p < 0.001$) pero aún mayores cuando se usó otro cuestionario validado (OR 10.4, IC 95%: 4.97 a 21.6, $p < 0.001$). En cuanto a los criterios para dispepsia, la heterogeneidad se mantuvo independientemente del método utilizado, si bien los OR fueron mayores cuando se aplicaron los criterios de Roma III (OR 20.6, IC 95%: 6.86 a 61.6, $p < 0.001$) y menores con el cuestionario de Mayo (OR 2.48, IC 95%: 1.31 a 4.69, $p < 0.001$).

Se constataron niveles de superposición de los diagnósticos de entre 3.8% y 55.9%, con un valor combinado del 25.9% (IC 95%: 19.9% a 32.4%, $p < 0.001$), y cuando se aplicaron criterios diagnósticos específicos para RGE según cualquier definición de dispepsia el porcentaje de superposición fue menor para el cuestionario de enfermedad intestinal (22.0%) y mayor para el de Mayo (42.6%), $p < 0.001$. Por otro lado, cuando se aplicaron criterios para dispepsia en forma independiente de la definición de reflujo semanal usada, la superposición fue menor para los criterios de Roma II (17.0%) y mayor para los de Roma III (28.9%), $p < 0.001$.

Discusión y conclusiones

En la presente revisión sistemática con metanálisis se obtuvo información sobre los estudios transversales de población general para calcular la prevalencia de la dispepsia según la presencia o no de RGE semanal. Se halló que el riesgo de dispepsia en individuos con este problema es casi siete veces mayor, en comparación con la ausencia de reflujo, y este resultado fue replicado en todas las regiones geográficas evaluadas y según las distintas definiciones de dispepsia y casi todas las de RGE semanal, con ciertas diferencias en la magnitud de la asociación. El nivel de superposición de estos dos problemas fue de entre 3.8% y 55.9%, según el criterio diagnóstico usado para definir cada trastorno. Los autores concluyen que la prevalencia de dispepsia en individuos con RGE es siete veces mayor en comparación con sujetos sin reflujo, y que

hay superposición de ambos fenómenos en hasta un cuarto de las personas. Las razones para estos hallazgos son especulativas y pueden deberse a mecanismos fisiopatológicos comunes o a características demográficas que se presentan en ambas condiciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157134

4 - Probióticos en Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Abraham B, Quigley E

Houston Methodist Hospital, Houston, EE.UU.

[Probiotics in Inflammatory Bowel Disease]

Gastroenterology Clinics of North America 46(4):769-782, Dic 2017

La modulación de la flora intestinal sería beneficiosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En coincidencia, se observaron ciertos beneficios ante el uso de probióticos en presencia de dicha enfermedad.

Si bien el tratamiento con probióticos es recomendado con frecuencia en presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), los fundamentos de dicha práctica son escasos. Estos compuestos generalmente son administrados como complemento de otros tratamientos debido a su efecto modificador de la flora intestinal. Hasta el momento se cuenta con numerosos estudios acerca del papel de la flora intestinal en pacientes con EII. Puede indicarse que la flora intestinal interactúa con el sistema inmunitario del paciente. Asimismo, se sugiere que la EII resulta de la interacción de factores genéticos, del entorno intestinal y del medio ambiente externo. En consecuencia, la flora intestinal puede ser evaluada al investigar la causa y el tratamiento de la EII. De hecho, diferentes autores indicaron la utilidad potencial de la modulación de la flora intestinal mediante la dieta, el uso de antibióticos y el trasplante fecal con el fin de modificar la flora bacteriana del paciente con EII.

Los probióticos son microorganismos vivos incluidos en los alimentos cuya ingesta puede modificar la flora intestinal y beneficiar al individuo. Los simbióticos son una combinación de prebióticos y probióticos que pueden incrementar la acción y la supervivencia de estos últimos. Según lo informado, los simbióticos tienen acción antiinflamatoria y antiproliferativa, aunque no se cuenta con información suficiente al respecto y resulta difícil distinguir la acción de los prebióticos, los probióticos y su interacción.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar el uso de probióticos en pacientes con EII.

Mecanismo de acción de los probióticos

Los probióticos tienen efectos homeostáticos similares a los de la flora intestinal normal. Según los datos disponibles, poseen actividad antiinflamatoria en

coincidencia con la tolerancia inmunológica existente entre la flora intestinal y el huésped. Los probióticos modificarían la inmunidad de la mucosa intestinal al incrementar la síntesis de anticuerpos por parte de los linfocitos T. Esto se asocia con un aumento de la actividad fagocítica y de las células *natural killer* y con un incremento de la liberación de citoquinas antiinflamatorias y una disminución del nivel de citoquinas proinflamatorias, entre otros efectos.

La cepa de probióticos *Bifidobacterium longum* fue estudiada con el fin de conocer su efecto terapéutico. De acuerdo con lo hallado, estos probióticos poseen una acción antiinflamatoria considerable asociada con la inhibición o preservación de determinadas citoquinas. En individuos sanos se demostró que la administración de *B. longum* por vía oral aumenta el nivel de interleuquina 10 (IL-10), en tanto que en pacientes con colitis ulcerosa se observó una reducción del nivel de proteína C-reactiva. Dichos efectos se vincularían con la acción sobre las células dendríticas y la inducción de las células T moduladoras, lo cual resulta en una disminución de la respuesta inflamatoria. Otro probiótico con acción protectora ante la EII es *Faecalibacterium prausnitzii*. Este microorganismo induce un aumento del nivel de IL-10 a nivel de las células dendríticas, lo cual inhibe la inflamación crónica.

Los probióticos tienen un efecto que mejora la función de la barrera intestinal, cuya afectación es característica en pacientes con EII. Dicho efecto se asocia con la inhibición de la apoptosis de las células epiteliales y con la síntesis de proteínas ubicadas en las uniones celulares estrechas. Este último efecto genera una disminución de la permeabilidad paracelular y un aumento de la secreción mucosa. Otro efecto de los probióticos es la inhibición del crecimiento de bacterias patógenas y, en consecuencia, la modulación de la composición de la flora intestinal y la generación de un entorno más ácido que promueve la proliferación de especies beneficiosas. Además, los probióticos aumentan la diversidad bacteriana y la síntesis de ácidos grasos con propiedades antiinflamatorias y anticancerosas.

Uso terapéutico de los probióticos

El uso de probióticos fue evaluado en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y pouchitis. Más allá de las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles al respecto, puede indicarse que los probióticos tienen un efecto favorable en individuos con pouchitis y moderado o indeterminado en pacientes con colitis ulcerosa. En cambio, en pacientes con enfermedad de Crohn, podrían no ser eficaces.

En pacientes con enfermedad de Crohn se observó que los probióticos favorecen la remisión. En dichos estudios los pacientes fueron tratados con *Lactobacillus rhamnosus* o con una combinación de especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. No obstante, otros autores no hallaron beneficios ante el uso de *Lactobacillus* en términos de tiempo transcurrido hasta la aparición de recaídas, aunque

existen limitaciones metodológicas que impiden la obtención de resultados concluyentes. En cuanto al mantenimiento de la remisión, el uso de *L. rhamnosus* en niños no resultó beneficioso, en tanto que en otro estudio se informó una disminución de las recurrencias y del nivel de citoquinas inflamatorias en la mucosa intestinal. En un trabajo realizado en 165 pacientes con enfermedad de Crohn, los autores informaron que el uso del probiótico *Saccharomyces boulardii* no difirió frente al placebo al evaluar los índices de recurrencia.

Puede indicarse que los probióticos no brindarían beneficios en términos de mantenimiento de la remisión y disminución del índice de recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn.

En una revisión efectuada en 2007 se evaluaron los resultados de 4 estudios realizados en 244 pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada con el fin de conocer el efecto de los probióticos para inducir la remisión. Como resultado, los autores informaron la ausencia de aumento de los índices de remisión. No obstante, se observó cierta reducción de la actividad de la enfermedad. En otros estudios se informaron efectos favorables ante el uso complementario de una combinación de probióticos en pacientes que recibían tratamientos clásicos. En este caso, los autores observaron un aumento de los índices de remisión, aunque la generalización de los resultados no resulta adecuada debido a las características del estudio. También se informó la ausencia de diferencias entre el uso de probióticos o placebo al evaluar los índices de remisión, aunque pudieron detectarse efectos clínicos como la disminución de las hemorragias y de la frecuencia defecatoria. En cambio, en niños con colitis ulcerosa se observó que el uso complementario de probióticos aumentó los índices de remisión en comparación con el uso de placebo.

De todos modos, hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre el uso de probióticos con el fin de lograr la remisión en pacientes con colitis ulcerosa.

De acuerdo con los resultados de diversos estudios, el uso de probióticos resultó útil con el fin de mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada. En general, la eficacia de los probióticos fue similar en comparación con el tratamiento clásico con ácido aminosalicílico. No obstante, en algunos casos no se hallaron dichos beneficios. El uso de probióticos en niños con colitis ulcerosa resultó útil en comparación con el placebo para reducir en forma significativa los índices de recaídas. Se puede concluir que los probióticos brindan ciertos beneficios en términos de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa. De acuerdo con la información actual, no es posible discernir cuál de los probióticos es superior en estos casos.

La pouchitis tiene lugar en una proporción considerable de pacientes con colitis ulcerosa que son tratados mediante anastomosis entre la bolsa ileal y el

año. Este cuadro puede resolverse mediante el uso de antibióticos. En consecuencia, la flora intestinal estaría implicada en la fisiopatología de dicho cuadro. El uso de probióticos en pacientes con pouchitis aguda no brindó beneficios al evaluar la inducción de la remisión. Según algunos autores, la combinación de probióticos resulta eficaz para la prevención primaria de la pouchitis, así como para el mantenimiento de la remisión en pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos. Debe considerarse que todos los estudios sobre el uso de probióticos en pacientes con pouchitis presentan limitaciones metodológicas.

Otras cuestiones para considerar

Los probióticos son formulaciones heterogéneas cuya eficacia depende de su capacidad de supervivencia en el tracto digestivo y, en consecuencia, de su vida media. Esto es importante ya que existen productos comestibles con probióticos de venta libre que no reúnen las características básicas mencionadas. En general, los probióticos se consideran seguros en presencia de EII, a pesar del aumento del riesgo de translocación intestinal y sepsis que poseen estos pacientes. Sin embargo, se informó un caso de diseminación sistémica y sepsis en un recién nacido con gastroenteritis que fue tratado con una cepa de *E. coli*. Es decir, si bien los probióticos son seguros, algunos pacientes pueden presentar una susceptibilidad especial ante ciertos efectos adversos. Se recomienda tener en cuenta esta cuestión, especialmente en individuos con inmunodeficiencias, pancreatitis aguda o vías centrales. Además, es necesario contar con estudios a largo plazo ya que el uso de probióticos debe ser crónico para lograr un efecto continuo.

A pesar de la información disponible, hasta el momento no se cuenta con datos clínicos concluyentes sobre la utilidad de los probióticos en pacientes con EII. Esto se debe a limitaciones metodológicas como el uso de animales de experimentación, el estudio de poblaciones reducidas de pacientes, la administración de diferentes dosis de probióticos y la existencia de fenotipos variados asociados con el EII. En consecuencia, se necesita contar con estudios más apropiados al respecto.

Conclusión

La modulación de la flora intestinal parece ser beneficiosa en pacientes con EII. De acuerdo con los datos disponibles, existen ciertos probióticos con propiedades antiinflamatorias que podrían ser de utilidad para el tratamiento de los pacientes con pouchitis o colitis ulcerosa leve o moderada. En cambio, no se observaron beneficios ante el uso de probióticos en pacientes con enfermedad de Crohn. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157144

5 - Uso de Vitaminas y Minerales en Presencia de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Ghishan F, Kiela P

University of Arizona, Tucson, EE.UU.

[*Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease*]

Gastroenterology Clinics of North America 46(4):797-808, Dic 2017

El déficit de vitaminas y minerales es frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal debido a trastornos relacionados con la ingesta, la absorción y el metabolismo de dichos compuestos.

Hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre la asociación entre la dieta y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). No obstante, se sugirió que el consumo de alimentos procesados y el cambio de la flora intestinal contribuyen con la aparición de EII. También se observó el aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes en individuos que migran desde regiones con baja incidencia de EII hacia regiones con una incidencia más elevada, con lo cual los hábitos alimenticios podrían contribuir con la aparición de la enfermedad.

Las intervenciones nutricionales efectuadas en pacientes con EII tienen el objetivo de eliminar los factores desencadenantes y mejorar el estado nutricional. Dichas intervenciones forman parte del tratamiento de estos pacientes e incluyen la administración de micronutrientes y macronutrientes. No obstante, resulta necesario contar con estudios sobre la eficacia de los suplementos vitamínicos y minerales en términos de alivio sintomático.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el déficit de vitaminas y minerales y la eficacia de los suplementos dietarios en presencia de EII.

Vitamina A

El diagnóstico de déficit de vitamina A en pacientes con EII tiene lugar según la concentración sérica de retinol. No obstante, la disminución del nivel de retinol solo comienza cuando las reservas de vitamina A están próximas a finalizar, con lo cual sería de utilidad evaluar los depósitos hepáticos. De hecho, se informó que esta última medición arroja frecuencias más elevadas de déficit de vitamina A en pacientes con EII, en comparación con las halladas ante la valoración del nivel sérico de retinol.

Hasta el momento no se definió la asociación entre el nivel de vitamina A y las características de la enfermedad intestinal. Sin embargo, el déficit de vitamina A se asoció con una disminución significativa del índice de masa corporal (IMC) y de la grasa corporal.

Es sabido que el ácido retinoico interviene en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica de la mucosa intestinal. Según lo observado en animales de experimentación, el déficit de vitamina A se asocia con un incremento de la inflamación, en tanto que la administración de la vitamina tiene un efecto protector.

Sin embargo, no se cuenta con estudios clínicos que brinden información concluyente al respecto. De todos modos, se recomienda administrar suplementos de vitamina A en presencia de un déficit con el fin de alcanzar los valores normales.

Vitamina B1

La vitamina B1 o tiamina interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, la generación de adenosín trifosfato (ATP) y la reducción del estrés oxidativo. En consecuencia, la disminución de su nivel intracelular tiene consecuencias negativas significativas que, en los casos más graves, incluyen el déficit neurológico grave. Algunos cuadros generados por la disminución del nivel de tiamina son la encefalopatía de Wernicke, la psicosis de Korsakoff y la neuropatía óptica. De acuerdo con la información disponible, los pacientes con colitis ulcerosa que presentan neuropatía óptica y parálisis oculomotora pueden mejorar ante la administración de vitamina B1. Debido a las funciones de la vitamina, se sugiere que la fisiopatología de la fatiga asociada con la EII puede asociarse con un déficit de dicho nutriente. En coincidencia, en un estudio realizado en pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con tiamina disminuyó la fatiga en forma significativa.

Vitamina B7

La vitamina B7 o biotina no es sintetizada en el cuerpo humano. En cambio, se obtiene de la dieta o es sintetizada por la flora intestinal.

Este compuesto actúa como cofactor de enzimas implicadas en funciones metabólicas y relacionadas con el estrés oxidativo y su déficit se asoció con una disfunción inmunológica.

Según lo informado por diversos autores, la administración de biotina actúa sobre los linfocitos T *helper* de manera tal que empeoran los síntomas asociados con la enfermedad de Crohn y mejoran la sintomatología de los pacientes con colitis ulcerosa. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre el papel del déficit de biotina en sujetos con EII.

Vitamina B6

La vitamina B6 es obtenida mediante la dieta y la actividad de las bacterias de la flora intestinal. Ejerce su acción biológica bajo la forma de piridoxal fosfato (PLP) e interviene como cofactor de numerosas reacciones metabólicas. Según lo estimado, hasta el 16% de los adultos estadounidenses presenta insuficiencia leve de vitamina B6, en tanto que el déficit grave es infrecuente.

En general, el nivel de PLP disminuye en pacientes que sufren procesos inflamatorios. Esto puede revertirse mediante el aporte dietario de niveles elevados de la vitamina.

En estudios efectuados en individuos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa se halló

una reducción significativa del nivel plasmático de PLP, aunque no fue posible definir la asociación entre dicho hallazgo y la inflamación.

Vitamina B12 y ácido fólico

La vitamina B12 o cobalamina y el ácido fólico intervienen en la síntesis de ácidos nucleicos y en la eritropoyesis y están implicados en la relación entre la EII y la aparición de anemia. El déficit de ambas vitaminas se asocia con la aparición de macrocitosis, apoptosis de los eritroblastos y anemia. Según lo informado, los pacientes con enfermedad de Crohn presentan un déficit frecuente de vitamina B12, aunque no fue posible definir la asociación entre ambos cuadros. Es sabido que el íleon es el sitio principal de absorción de vitamina B12, con lo cual su resección en pacientes con enfermedad de Crohn puede generar un déficit. También se informó un aumento de la prevalencia de déficit de folato en pacientes con enfermedad de Crohn. De acuerdo con lo recomendado por la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), se recomienda evaluar los niveles de vitamina B12 y ácido fólico en forma periódica. De todos modos, los datos sobre la asociación entre el déficit de folatos y el carcinoma de colon en pacientes con EII no son concluyentes.

Hierro

La incidencia de anemia ferropénica es elevada en pacientes con EII debido a la ingesta inadecuada y a la pérdida crónica de sangre a nivel de las úlceras mucosas, entre otros factores.

La prevención de la anemia ferropénica en dichos casos tiene lugar mediante la administración de suplementos de fumarato, sulfato o gluconato ferroso por vía oral, generalmente combinados con vitamina C. No obstante, el aporte complementario oral puede ser ineficaz en presencia de inflamación crónica o anemia normocítica, además de resultar mal tolerada. Además, el uso de dosis elevadas puede ser tóxico y aumentar la inflamación.

En general, la administración de hierro es eficaz y bien tolerada en pacientes con EII leve o inactiva. De todos modos, en la actualidad se cuenta con formulaciones mejoradas e intravenosas que pueden ser de utilidad en pacientes que no toleran otros tratamientos. Se recomienda el uso de hierro por vía intravenosa en pacientes con EII activa, que requieren drogas estimulantes de la eritropoyesis, ante la intolerancia al hierro o en presencia de niveles bajos de hemoglobina.

Calcio y vitamina D

La modulación de la homeostasis del calcio es importante en pacientes con EII, quienes presentan una prevalencia elevada de disminución de la

densidad ósea. La forma activa de la vitamina D es el colecalciferol o vitamina D3. Este compuesto proviene de la dieta y es sintetizado a nivel cutáneo ante la exposición a los rayos UVB.

El déficit de vitamina D3 se asociaría con una afectación de la absorción de calcio, del metabolismo óseo y de la función inmunológica. La normalización del nivel de vitamina D resulta importante y puede alcanzarse mediante el uso de suplementos, aunque no se cuenta con datos concluyentes sobre los beneficios de dicha intervención en pacientes con EII. Es necesario contar con estudios al respecto.

Vitamina K

La vitamina K es un compuesto liposoluble que actúa como cofactor en procesos de carboxilación de proteínas implicadas en los procesos de coagulación y metabolismo óseo, entre otros. De acuerdo con lo informado, los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn presentan una prevalencia elevada de déficit de vitamina K. Esto se asocia con una reducción de la densidad mineral ósea.

Es posible que esto se relacione con la afectación de la conversión de la vitamina K1 en formas más activas por parte de la flora intestinal.

Zinc

El zinc interviene en la mejoría de la función de la barrera intestinal. Resulta complicado evaluar el nivel de zinc debido a que fluctúa. Además, el zinc no posee mecanismos de almacenamiento. No obstante, se estima que aproximadamente el 15% de los pacientes con EII presenta un déficit de zinc. Esto se asocia con evolución clínica desfavorable, la cual mejora ante la normalización del nivel de zinc.

En consecuencia, se recomienda administrar terapia de reemplazo, especialmente en pacientes con EII que presentan diarrea crónica. Debe considerarse que el tratamiento con dosis elevadas de zinc a largo plazo puede resultar tóxico al potenciar el déficit de otros elementos como el hierro, en tanto que el aporte complementario con calcio o folato disminuye la absorción de zinc.

Conclusión

El déficit de vitaminas y minerales es frecuente en pacientes con EII debido a trastornos relacionados con la ingesta, la absorción y el metabolismo de dichos compuestos. De acuerdo con las recomendaciones vigentes, los pacientes con EII deben ser evaluados con el fin de diagnosticar y tratar el déficit de nutrientes, aunque es necesario contar con recomendaciones que permitan definir la dosis adecuada para administrar.

6 - Estrategias Nutricionales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Kakodkar S, Mutlu E

Gastroenterology Clinics of North America 46(4):745-767, Dic 2017

Para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se han evaluado diferentes estrategias destinadas a reducir la sintomatología, entre ellas, la nutrición enteral exclusiva (NEE) –eficaz en el control de la enfermedad de Crohn– y la restricción de la ingesta de nutrientes mediante la dieta de los carbohidratos específicos (SCD, por su sigla en inglés) o la dieta con bajo contenido de FODMAP (carbohidratos fermentables de cadena corta). No obstante, la escasez de ensayos clínicos, la ausencia de reparación de la mucosa gastrointestinal en respuesta a la implementación de las diferentes estrategias y la restricción del consumo de alimentos en los pacientes que pueden sufrir un déficit nutricional sustentan la reticencia de los gastroenterólogos a prescribir una dieta particular en el contexto de la EII. Cabe recordar que los alimentos consumidos pueden provocar respuestas inflamatorias o antiinflamatorias. Se ha propuesto que la mayor incidencia mundial de EII se debe a la adquisición de la dieta occidental, rica en ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (PUFA, por su sigla en inglés) y en lípidos que se encuentran en los alimentos procesados, con escaso consumo de frutas y verduras. Por ello, es fundamental indagar en los mecanismos subyacentes a la inflamación intestinal, activados por la ingesta de diferentes macronutrientes.

El objetivo de la presente revisión fue describir los efectos de los macronutrientes y los micronutrientes, y las estrategias de tratamiento en el control de la EII, en particular, NEE, SCD y dieta baja en FODMAP.

Si bien los resultados de los diversos estudios acerca de la asociación entre los macronutrientes y la EII son antagónicos y no permiten arribar a una conclusión certera, es importante mencionar las observaciones efectuadas respecto de los carbohidratos, los lípidos y la fibra alimentaria.

En relación con el efecto de los azúcares refinados y los carbohidratos, se comprobó que un exceso en su consumo aumenta la propensión a la obesidad y esta se asocia con un estado proclive a la inflamación y con mayor permeabilidad intestinal. Asimismo, se observó, en modelos murinos, que una dieta rica en estos macronutrientes provoca disbiosis. Chan y colaboradores demostraron que la ingesta elevada de gaseosas y azúcar, si se acompaña de un consumo escaso de verduras, se correlaciona con la incidencia de colitis ulcerosa.

La ingesta de alimentos ricos en lípidos se ha vinculado con los estados proinflamatorios

y antiinflamatorios en el contexto de distintas enfermedades intestinales. En este sentido, el PUFA omega-3 (sustrato competitivo en el metabolismo del PUFA omega-6) ejerce un efecto antiinflamatorio al activar las vías del factor nuclear kappa B y el receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa, e inhibir la proliferación de células T y la expresión de interleuquina 8 y molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1). En contraposición, el ácido araquidónico (derivado del ácido linoleico [PUFA omega-6]) es un precursor de prostaglandinas y leucotrienos, característicos del estado inflamatorio. La activación de mastocitos, en el contexto de una dieta rica en grasas, incide en el transporte intestinal paracelular y transcelular y, así, en la permeabilidad de la mucosa. Diversos estudios demostraron que un mayor consumo de verduras y frutas disminuye la propensión a sufrir la enfermedad de Crohn. No se observa dicho efecto cuando la fibra proviene de legumbres y granos enteros. En general, se halló una correlación cierta entre la ingesta de fibra y la menor incidencia de EII. Se ha propuesto que el butirato (ácido graso de cadena corta), producido en respuesta a la ingesta de fibra, promueve la integridad del epitelio intestinal y es la fuente de energía de los colonocitos.

Con respecto a las vitaminas y los elementos esenciales, el déficit de vitamina D o de zinc puede desencadenar alteraciones gastrointestinales o ser una consecuencia de la EII (la incidencia de déficit de zinc es del 15% al 40% en estos pacientes). Además, la concentración sérica de hierro, selenio, ácido fólico y vitaminas K, B₁, B₆ y B₁₂ suele encontrarse disminuida en la EII. Por ello, es necesario el control anual de los niveles de vitaminas y elementos esenciales, junto con la prescripción de un complejo multivitamínico combinado con dichos elementos, en los pacientes con EII. El consumo de alimentos con aditivos está contraindicado en los individuos con esta afección. Los aditivos naturales, como la carragenina (proveniente de las algas marinas) y la maltodextrina (derivada del almidón de maíz), pueden exacerbar los cuadros de colitis ulcerosa o aumentar la incidencia de la enfermedad de Crohn, respectivamente.

La NEE administrada se diferencia según las características de las moléculas que se utilizan. Puede ser elemental, semielemental o polimérica si el nutriente dispensado consiste principalmente en aminoácidos, oligopéptidos o proteínas enteras, respectivamente. Si bien hay diferencias respecto del potencial inmunogénico (la nutrición polimérica es la única que lo presenta), los 3 tipos de nutrición son eficaces para lograr la remisión de la enfermedad de Crohn y, con ello, aumentar la calidad de vida del paciente (promueven la restauración de la mucosa intestinal y la disminución de la producción de citoquinas). Se sugirió que los efectos beneficiosos de

la NEE se deberían a la disminución de las bacterias nocivas en la flora intestinal al no contener nutrientes que promueven la permeabilidad intestinal y la adherencia de la bacteria *E. coli*, ya que en presencia de este tipo de alimentación disminuye la diversidad de las poblaciones bacterianas. Esta estrategia de nutrición puede combinarse con la administración de dietas con bajo contenido de lípidos. El concepto propuesto por Gottschall en la SCD es que, mediante el consumo de carbohidratos de rápida digestión y alta absorción (principalmente monosacáridos), se evita la fermentación de los carbohidratos no asimilados (en correlación con un aumento de la proliferación bacteriana) y, por ende, la producción de ácidos orgánicos (ácidos láctico y acético, entre otros) que puede agudizar las lesiones de la mucosa del intestino grueso en la EII. La SCD promueve la diversidad de la microbiota fecal, induce la reducción de los síntomas de la EII y, en particular, la remisión de la enfermedad de Crohn, en ausencia de una terapia farmacológica complementaria. Se aconseja el cese del uso de la SCD una vez que se haya controlado la sintomatología y no se observe actividad de la enfermedad, mediante la incorporación individual y progresiva de alimentos en pequeñas cantidades. Al igual que la SCD, la dieta baja en FODMAP busca disminuir los procesos de fermentación en la mucosa intestinal que alteran los hábitos intestinales y producen distensión y dolor abdominal. Esta disminución se logra reduciendo la ingesta de FODMAP (fructanos, galactanos, fructosa, lactosa y polioles) en los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). No obstante, se promueve la reintroducción progresiva de FODMAP en la dieta, luego de la fase restrictiva que puede comprender semanas, de manera de evitar las alteraciones en el estado nutricional del paciente.

Se cuenta con dietas de demostrada eficacia en el control de la EII. La exclusión de determinadas moléculas de carbohidratos (SCD) o la reducción del consumo de los diferentes tipos (dieta de bajo contenido en FODMAP) pueden disminuir la sintomatología de la enfermedad de Crohn o la del SII, respectivamente. A diferencia de la NEE, la SCD induce un aumento en la diversidad de la microbiota fecal. No obstante, con la utilización de NEE, sin la administración de corticosteroides, se logra la remisión de los síntomas de la enfermedad de Crohn.

Es fundamental efectuar más estudios que respalden y complementen la información acerca de las dietas destinadas a contrarrestar los diferentes cuadros de EII, ya que, si bien se han realizado ensayos clínicos, sus resultados no son concluyentes y difieren en sus estrategias de evaluación. Asimismo, debe indagarse acerca del efecto de la dieta en el control de la enfermedad (ingesta de proteínas, carbohidratos o lípidos) respecto de los mecanismos moleculares subyacentes descritos en modelos murinos.

7 - Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Embarazadas y Respuesta Inmunitaria en los Lactantes

Beaulieu D, Ananthakrishnan A, Mahadevan U y colaboradores

Clinical Gastroenterology and Hepatology 16(1):99-105, Ene 2018

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la denominación de un grupo de enfermedades que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). La EII tiene en muchos pacientes una evolución progresiva, con recaídas y con remisiones, que requiere la utilización de inmunosupresores, de inmunomoduladores, o de ambos, para su control.

La EII afecta a hombres y a mujeres en edad reproductiva. El control adecuado de la enfermedad en las mujeres es fundamental para asegurar un embarazo sin complicaciones, ya que la enfermedad activa se asocia con aumento de eventos adversos durante el embarazo. El impacto de los fármacos utilizados para la EII sobre la fertilidad, sobre el embarazo y sobre la morbilidad del recién nacido son preocupaciones permanentes para las pacientes y para los médicos tratantes. Muchos estudios retrospectivos no pudieron mostrar asociaciones entre los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y la aparición de eventos adversos o de malformaciones fetales congénitas en las embarazadas con EII.

Se sabe, sin embargo, que algunos biofármacos pueden cruzar la placenta y ser detectados en el lactante expuesto hasta varios meses después del nacimiento. Los estudios disponibles demuestran que hay concentraciones mesurables de los biofármacos utilizados durante el embarazo hasta 12 meses después del nacimiento. Existen solo datos limitados del impacto a largo plazo de esta exposición sobre el desarrollo del sistema inmunitario neonatal. Se ha recomendado que se evite la vacunación con organismos vivos en lactantes expuestos a inmunomodulación o a inmunoterapia durante el embarazo, al menos durante el tiempo en el que se encuentran concentraciones detectables en el organismo. No se han hecho, por otra parte, recomendaciones similares con respecto a las vacunas inactivadas, bajo el presupuesto de que ellas son tanto seguras como eficaces, a pesar de la inmunosupresión inducida a la madre. Sin embargo, algunos estudios en adultos con EII han mostrado que los pacientes tratados con inmunosupresión (especialmente con la combinación de inmunomodulación/inmunoterapia) presentan tasas de respuesta a las vacunas inactivadas significativamente menores, incluidas la vacuna antineumocócica y la vacuna antigripal.

No se conoce si los niños expuestos a los inmunomoduladores en forma intrauterina, o con concentraciones detectables de los fármacos al año de vida, o con ambas condiciones, son capaces de una respuesta apropiada a las vacunas inactivadas.

El registro *Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes* (PIANO) es uno de los registros

prospectivos más grandes de pacientes con EII. El registro se enfoca en la evolución de los embarazos en las mujeres con EII, incluidas las complicaciones obstétricas, las complicaciones neonatales y el desarrollo en los primeros meses de los niños nacidos de madres con EII. El objetivo principal de este estudio fue analizar la respuesta a la vacunación al año en niños nacidos de madres con EII que recibieron tratamiento inmunosupresor durante el embarazo. La investigación se orientó a determinar si las mayores concentraciones plasmáticas de los biofármacos se asociaban con atenuación de la respuesta inmunitaria a las vacunas.

La población para este estudio fue seleccionada de la cohorte del registro PIANO, una base de datos en actividad, prospectiva y multicéntrica, iniciada en 2007. El registro PIANO se realiza en 30 centros en los Estados Unidos, que asisten a mujeres con diagnóstico establecido de EII. El estudio fue aprobado por los comités de ética de la investigación de cada institución y las pacientes incorporadas al estudio firmaron un consentimiento informado.

Las pacientes proveyeron información detallada sobre aspectos demográficos, las características de la EII y los tratamientos recibidos. La incorporación de las pacientes al estudio podía ocurrir en cualquier momento del embarazo, y eran seguidas hasta el parto. Los niños nacidos de estas madres eran seguidos en forma cuatrimestral durante el primer año, y luego anualmente hasta los 4 años.

Para el estudio, los binomios madre-niño fueron clasificados en 2 grupos. Se consideró grupo con exposición biológica aquél en el cual la madre hubiera recibido inmunoterapia (influximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, natalizumab, vedolizumab, ustekinumab), como monofarmacoterapia o combinado con un inmunomodulador, en cualquier momento entre la concepción y el parto. El grupo sin exposición biológica (considerado como grupo control) fue aquél en el cual las madres hubieran recibido 5-aminosalicilato, antibióticos, corticoides, monofarmacoterapia con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina) o ningún tratamiento, entre la concepción y el parto.

Se obtuvieron muestras de sangre de cordón umbilical o del recién nacido para medir las concentraciones de inmunodepresores. Si el resultado era positivo, se tomaban muestras adicionales de sangre en los lactantes a los 3 meses y a los 6 meses.

Para la parte de la investigación destinada a evaluar la respuesta a las vacunas se incluyeron las pacientes que tuvieran un niño de al menos 7 meses al comienzo del estudio. Se envió una carta al pediatra de cada niño con un formulario estandarizado. Se extrajo una muestra de 2 ml de sangre del niño para medir la respuesta al toxoide tetánico y a la vacuna para *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB), luego de completada la vacunación a los 2 meses, a los 4 meses y a los 6 meses de edad. La respuesta a la vacunación fue considerada adecuada o inadecuada, de acuerdo con los títulos serológicos medidos. Los investigadores

seleccionaron estas 2 vacunas por representar distintos tipos de antígenos: antígeno proteico puro (toxoides tetánico) y antígeno conjugado proteico-polisacárido. Ambas vacunas dependen de una función normal de los linfocitos T *helpers* y de las células B. Estudios previos han informado que entre el 90% y el 100% de los niños que completan la serie primaria de vacunaciones logran títulos protectores de anticuerpos contra el toxoide tetánico y contra el HiB. Se registraron otras vacunas recibidas (por ej., rotavirus) y los motivos de no vacunación.

Las variables continuas fueron resumidas con medias y con desviaciones estándar (DE), y fueron comparadas con la prueba de la *t*. Las variables categóricas fueron expresadas en proporciones y comparadas con la prueba de *chi* al cuadrado y con la prueba exacta de Fisher. Las medianas se analizaron con pruebas no paramétricas. Se compararon las tasas de respuesta a las vacunas entre el grupo de expuestos y el grupo de no expuestos. Para cuantificar el efecto de la exposición a la inmunoterapia sobre la respuesta a la vacunación se realizó una regresión logística univariada. Se informaron los *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se fijó la significación estadística en un valor de $p < 0.05$ para pruebas de dos colas. Los análisis estadísticos se repitieron con la exclusión de los fármacos con escaso pasaje transplacentario, para detectar un efecto sobre los resultados.

A la fecha de realización del estudio (entre 2013 y 2016), el registro PIANO tenía 1564 pacientes incorporadas. Entre las pacientes que tenían un niño de al menos 12 meses ($n = 211$), 179 aceptaron participar. Hubo 261 niños de al menos 7 meses; 50 madres dieron su consentimiento para la medición de anticuerpos posvacunales. Si bien las pacientes podían ser incorporadas durante más de un embarazo, no se registró esta situación en la cohorte de estudio.

La media de edad de las pacientes fue 31.6 años; la duración promedio de la EII al momento del embarazo, 9.5 años. El 67% ($n = 120$) tenía diagnóstico de EC. El 37% de las pacientes cursaba su primer embarazo y el 31%, su segundo embarazo. La mayoría de las pacientes (77%) tenía enfermedad inactiva o con actividad leve al momento del embarazo. Once mujeres (6%) no recibían inmunoterapia, 8% ($n = 15$) recibían inmunomoduladores, 65% ($n = 116$) inmunoterapia y 21% ($n = 37$) inmunoterapia combinada con inmunomoduladores. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos.

Los títulos posvacunales de anticuerpos estuvieron disponibles en 50 niños; 42 madres recibían inmunoterapia. Las 8 madres restantes recibían solo inmunomoduladores y fueron consideradas el grupo control. Un porcentaje significativamente menor de niños nacidos de madres con inmunoterapia recibieron la vacuna para rotavirus, en comparación con los niños de madres sin inmunoterapia. La mayoría de las mujeres que no vacunaron a sus hijos con la vacuna para rotavirus informaron haber seguido el consejo médico.

Para la vacuna para el HiB, el 71% de los pacientes

del grupo expuesto tuvo títulos adecuados de anticuerpos, frente al 50% del grupo no expuesto ($p = 0.41$; OR: 2.45, IC 95%: 0.52 a 11.60). Para la vacuna antitetánica, el 80% de los niños del grupo expuesto mostró respuesta inmunitaria adecuada, frente al 75% del grupo no expuesto ($p = 0.66$; OR: 1.38, IC 95%: 0.23 a 8.13). No hubo diferencias en la respuesta posvacunal según el tipo de inmunoterapia, la presencia de inmunomoduladores o la concentración de biofármacos en sangre en el momento del nacimiento. Tampoco se encontró correlación entre la concentración plasmática neonatal de biofármacos y la prevalencia de reacciones adversas a la vacuna para rotavirus.

El impacto sobre la salud y sobre el desarrollo infantil en niños nacidos de madres con EII tratadas con inmunoterapia durante el embarazo no ha sido sistemáticamente estudiado. Se ha demostrado que la exposición intrauterina a algunos biofármacos lleva a la persistencia del agente en el organismo infantil hasta un año después del nacimiento. No se conocen bien los efectos de la persistencia de fármacos inmunoterápicos sobre el desarrollo inmunitario en general, y sobre la respuesta inmunitaria a las vacunas en particular.

Los autores utilizaron los datos de una cohorte prospectiva de mujeres con EII y embarazadas, seguidas en forma rigurosa, para estudiar las tasas de respuesta serológica adecuada para la vacuna antitetánica y para la vacuna HiB en los niños nacidos de estas madres. El estudio comparó los resultados en niños de madres expuestas a inmunoterapia durante el embarazo con los de niños de madres no expuestas. Los investigadores no observaron diferencias en las tasas de respuesta posvacunal entre los 2 grupos, como tampoco encontraron diferencias relacionadas con la concentración de biofármacos en la sangre fetal en el momento del parto. En el subgrupo de lactantes que recibieron vacuna para rotavirus, los niños de madres expuestas a inmunoterapia no tuvieron mayor incidencia de efectos adversos a la vacuna que la población general.

Estudios previos indicaron que la respuesta a la vacunación para el virus de la influenza era significativamente menor en pacientes pediátricos con inmunosupresión. En adultos con EII tratados con inmunoterapia e inmunomoduladores, se han comunicado menores tasas de respuesta a la vacuna de polisacáridos de neumococo y a la vacuna antitetánica.

El examen de la calidad de respuesta vacunal en hijos de mujeres con EII tratadas con inmunoterapia tuvo un interés adicional cuando se informó la persistencia de biofármacos en la sangre del lactante por muchos meses después del parto. En el presente estudio, los investigadores no encontraron diferencias significativas en la respuesta vacunal, en relación con las concentraciones plasmáticas de biofármacos al nacer, aunque el porcentaje de niños con respuesta adecuada (67% a 80%) fue ligeramente inferior al esperable (90% a 100%). Los autores especulan que esta diferencia observada pudo deberse a la exposición intrauterina a inmunosupresores o al efecto directo de la EII sobre la respuesta inmunitaria fetal.

Los resultados de este estudio no avalan la recomendación de evitar las vacunas con agentes vivos en hijos de madres que reciben inmunoterapia. Los niños de esta cohorte que recibieron vacuna para rotavirus ($n = 43$) presentaron tasas de efectos adversos similares a las indicadas en la población general de lactantes sanos. Otros estudios han informado complicaciones graves en niños con inmunodeficiencias que recibieron vacunas con otros gérmenes vivos, diferentes del rotavirus. Los autores, no obstante, indican evitar las vacunas con gérmenes vivos en niños nacidos de madres con inmunoterapia (excepto el certolizumab) y hasta que pueda comprobarse la ausencia de biofármacos circulantes en el lactante.

Los autores reconocen varias limitaciones del estudio. En primer lugar, el número total de niños estudiados fue reducido, lo que limita la potencia estadística de los resultados. En segundo lugar, el requerimiento del estudio de extracciones de sangre en los lactantes limitó el consentimiento materno para participar.

En conclusión, los resultados obtenidos en una cohorte de mujeres con EII en seguimiento riguroso indican que la tasa de respuesta serológica adecuada a la vacuna antitetánica y a la vacuna HiB fue similar en los niños nacidos de madres que recibieron inmunoterapia durante el embarazo y en aquellos de madres que no la recibieron.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157147

8 - Comparación de las Formulaciones de Lansoprazol Oral e Intravenoso para la Prevención del Sangrado de Úlceras

Ishido K, Tanabe S, Koizumi W y colaboradores

Surgical Endoscopy, Dic 2017

La disección endoscópica submucosa (DES) permite el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico en estadios iniciales y, en comparación con la resección endoscópica mucosa (REM), posibilita la resección en bloque de grandes lesiones que difícilmente puedan ser tratadas con REM convencional. Por ello, debido a la ampliación del tratamiento endoscópico, el tamaño de los especímenes resecados por DES es mayor que el de los resecados por REM. En un trabajo publicado por los autores, realizado en un hospital japonés, se encontró una incidencia superior de sangrado luego de la DES, en comparación con la REM. Las úlceras artificiales provocadas por la DES pueden tratarse igual que las úlceras pépticas con inhibidores de la bomba de protones (IBP). En estudios previos se demostró que los IBP se asociaron con una incidencia inferior de sangrado con la DES para el tratamiento del cáncer gástrico en estadios iniciales, en comparación con los antagonistas del receptor de histamina tipo 2, y también fueron útiles para evitar el sangrado subsiguiente. El régimen más comúnmente utilizado para el tratamiento de las úlceras

artificiales luego de la DES consiste en la administración intravenosa de IBP durante un período de 2 días de ayuno, seguido por IBP oral una vez reiniciada la ingesta oral, por aproximadamente 2 meses, hasta la cicatrización de la úlcera. La ventaja de los comprimidos de lansoprazol de desintegración oral (DO) es que pueden administrarse sin agua y aun con peristalsis gástrica disminuida. Pocas investigaciones evaluaron la eficacia de los IBP orales para el sangrado posterior a la DES de los tumores gástricos desde el inicio, sin un tratamiento previo con IBP intravenosos.

Los autores se propusieron comparar, en un estudio aleatorizado y de fase II, la eficacia de los comprimidos de DO de lansoprazol con la del lansoprazol intravenoso para la prevención del sangrado de las úlceras artificiales secundarias a la DES en pacientes con tumores gástricos o adenomas gástricos, y en la curación de las úlceras 2 meses después del procedimiento.

El grupo de estudio consistió en pacientes de 20 años o más con cáncer gástrico en estadios iniciales o adenoma gástrico en la biopsia preoperatoria, clasificados según la *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*, en su 14ª edición, en los cuales se indicó DES. Los participantes se asignaron al azar, en una relación 1:1, para recibir lansoprazol de DO o lansoprazol por vía intravenosa. La localización tumoral y la terapia antitrombótica se utilizaron como factores de estratificación en la aleatorización. En el grupo de lansoprazol intravenoso se utilizó una dosis de 30 mg como infusión continua 2 veces por día, durante 3 días consecutivos a partir del día anterior a la DES y luego se cambió a lansoprazol en comprimidos de DO de 30 mg una vez por día durante 53 días (días 4 a 56). En el grupo de lansoprazol de DO se administraron comprimidos de 30 mg de DO una vez por día por vía oral durante 8 semanas. Ambos grupos tuvieron un ayuno de 2 días. Al día siguiente al procedimiento de DES se realizó una endoscopia, y ante la ausencia de sangrado, se procedió a la administración de alimentos, mientras que en los casos en los que se requirieron procedimientos homeostáticos el ayuno se prolongó por un día más. A los 56 días de la DES se realizó una esofagogastroduodenoscopia para confirmar la curación de la úlcera.

El criterio principal de valoración fue la incidencia de sangrado 8 semanas después de la DES. Estos sangrados se definieron por la necesidad de hemostasia endoscópica en la endoscopia realizada al día siguiente de la DES por la presencia de sangrado activo –con la clasificación de Forrest–, hematemesis, melena o una disminución en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más. Los criterios secundarios de valoración fueron los hallazgos endoscópicos en el piso de la úlcera, según la clasificación de Forrest, el primer día después de la DES, y los eventos adversos a los 56 días del procedimiento.

El objetivo de este ensayo fue la evaluación de la no inferioridad de los comprimidos de DO de lansoprazol con respecto al lansoprazol intravenoso, como tratamiento inicial luego de la DES. Las pruebas de no inferioridad se realizaron con un margen de no

inferioridad del 10%, un poder estadístico del 80% y un valor de p inferior a 0.05 en la prueba de una cola.

Se incorporaron 310 pacientes con cáncer gástrico incipiente o adenoma gástrico sometidos a DES en el departamento de gastroenterología de la *Kitasato University School of Medicine* de Japón, entre agosto de 2008 y septiembre de 2010. En el análisis por intención de tratar se incluyeron 310 personas, 156 en el grupo de lansoprazol de DO y 154 en el grupo de lansoprazol intravenoso. En el grupo de lansoprazol de DO se produjeron 2 casos de perforación durante la DES y otros 2 de sangrado, los cuales se excluyeron del análisis debido a que no pudo continuarse con la vía oral. En el grupo de lansoprazol intravenoso se excluyeron del análisis otros 2 pacientes por no haberse realizado DES o por violaciones al protocolo. El sitio de la lesión se clasificó como del estómago proximal (desde el fondo gástrico hasta el cuerpo gástrico inferior) o del estómago distal (desde el ángulo gástrico hasta el antro). No se detectaron diferencias clínicas e histopatológicas entre los grupos. Se administró terapia antitrombótica en 26 pacientes del grupo de lansoprazol de DO y en 28 del grupo de lansoprazol intravenoso. Treinta y ocho participantes fueron sometidos a hemostasia endoscópica para tratar el sangrado dentro de las 8 semanas siguientes a la DES, 19 (12.5%) en el grupo de lansoprazol de DO y 19 (12.5%) en el grupo de lansoprazol intravenoso. Cuando se compararon las características clinicopatológicas de los 38 pacientes con sangrado posterior y los 266 sin sangrado, se encontró una diferencia significativa en cuanto al sexo ($p = 0.029$). La incidencia de sangrado posterior a la DES dentro de las 8 semanas no fue significativamente diferente entre los grupos ($p = 0.487$). Se requirió hemostasia endoscópica en la endoscopia realizada al día siguiente de la DES en 17 pacientes (11.2%) del grupo de lansoprazol de DO y en 19 (12.5%) del grupo de lansoprazol intravenoso; la diferencia de 1.3 puntos se consideró significativa (intervalo de confianza del 90%: -4.8% a 7.4%, no inferior, $p < 0.001$). Cuando se realizó la prueba de no inferioridad con el ajuste por el sexo, se mantuvo la diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.002$). Se produjo hematemesis o melena en 2 individuos (1.3%) del grupo de lansoprazol de DO y en 3 (2%) del grupo de lansoprazol intravenoso, los cuales fueron sometidos a hemostasia endoscópica. El nivel de hemoglobina disminuyó 2 g/dl o más en un paciente (0.7%) del grupo de lansoprazol de DO y en 2 (1.3%) individuos del grupo de lansoprazol intravenoso y en ellos se necesitó hemostasia endoscópica. En cuanto a los criterios secundarios de valoración, no hubo diferencias significativas en los hallazgos endoscópicos el primer día posterior a la DES ($p = 0.522$). La tasa de curación de las úlceras a los 56 días de la DES fue del 82.5% (118/143)

en el grupo de lansoprazol de DO y en el 85.7% (126/147) en el grupo de lansoprazol intravenoso ($p = 0.456$). Los resultados del análisis por protocolo fueron similares a los de intención de tratar. El costo total del tratamiento con un inhibidor de la secreción ácido gástrica entre el primer día de la DES y el día 56 (8 semanas) fue de 93.2 dólares en el grupo de lansoprazol intravenoso y de 68.6 dólares en el grupo de lansoprazol de DO. El costo del fármaco fue superior con el lansoprazol intravenoso, en comparación con el de DO. Los efectos adversos fueron leves y la incidencia de aquellos graves no fue significativamente diferente entre los grupos.

Comentan los autores que pocos estudios compararon la eficacia de los IBP orales frente a los intravenosos como tratamiento inicial para la prevención del sangrado después de la DES para los tumores o adenomas gástricos. En un metanálisis previo se encontró que los IBP orales e intravenosos tuvieron una eficacia similar para la prevención del sangrado de las úlceras. Los resultados de este ensayo van en ese sentido, ya que se encontró que la tasa de tratamiento hemostático en la endoscopia realizada al día siguiente de la DES fue similar en los grupos de lansoprazol de DO e intravenoso. Además, los comprimidos de DO fueron útiles para la prevención del sangrado luego de la DES, en comparación con el lansoprazol intravenoso. En investigaciones previas, se demostró que la incidencia de sangrado luego de la DES del cáncer gástrico fue de aproximadamente un 6%.

En este estudio, la incidencia de sangrado luego de la DES fue superior, del orden del 12.5% con ambas vías de administración del lansoprazol.

Los autores consideran que estos hallazgos pueden deberse a que los criterios usados para definir sangrados en la presente investigación fueron más estrictos que lo usual. De hecho, si la definición de sangrado se hubiese limitado a los pacientes con signos y síntomas clínicos de hematemesis o melena o a una disminución en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más, la tasa de sangrado luego de la DES hubiese sido del 2.6%, comparable con las tasas informadas previamente.

El lansoprazol en comprimidos de DO fue más económico que el disponible para la vía intravenosa y el costo total del tratamiento desde el día de la DES hasta las 8 semanas posteriores también fue inferior con los comprimidos de DO. Además, se demostró la no inferioridad de los comprimidos de DO de lansoprazol, en comparación con la formulación intravenosa, en la tasa de curación de la úlcera a los 56 días de la DES (81.9% en el grupo de lansoprazol en comprimidos de DO y del 85.7% en el grupo de lansoprazol intravenoso [$p < 0.001$]). Desde el punto de vista de la rentabilidad, el lansoprazol en comprimidos de DO fue más útil que el intravenoso.

Entre las limitaciones del estudio se señala el efecto de los polimorfismos en el gen del citocromo P450 2C19 (*CYP2C19*), que son mayores en los sujetos japoneses que en los occidentales. Aproximadamente el 35% de los japoneses es homocigota para el metabolismo rápido, el 20% es heterocigota y el 45% tiene metabolismo lento.

Los efectos del lansoprazol se ven influidos por el polimorfismo en el gen *CYP2C19* y el grado de supresión de la secreción ácido gástrica es poco claro. La segunda limitación fue la falta de un diseño a doble ciego. Por ello, es necesaria la realización de ensayos grandes, prospectivos y a doble ciego para confirmar estos hallazgos.

En conclusión, la eficacia preventiva de los comprimidos de DO de lansoprazol para el sangrado secundario a las úlceras artificiales producidas por la DES fue similar a la de la formulación intravenosa. Los comprimidos de lansoprazol de DO pueden administrarse antes de completada la DES o después de esta y pueden considerarse una opción para la supresión de la secreción ácido gástrica en pacientes sometidos a DES.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157137

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 15 (2018) 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	¿Cuáles son las indicaciones de la linaclotida?	A) El síndrome de intestino irritable con constipación como síntoma predominante. B) La constipación crónica. C) Las respuestas A y B son correctas. D) La colitis ulcerosa.
2	¿Cuál de los siguientes es un componente de los modelos de cuidados crónicos?	A) Autogestión. B) Informatización clínica. C) Recursos comunitarios. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál es la causa del reflujo gastroesofágico?	A) Es una enfermedad puramente genética. B) La infección por <i>Helicobacter pylori</i> . C) La causa es multifactorial. D) La inflamación del estómago.
4	¿Cuál de los siguientes cuadros podría mejorar ante la administración de probióticos?	A) Enfermedad de Crohn. B) Colitis ulcerosa leve. C) Pouchitis. D) B y C son correctas.
5	¿Qué pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal requieren hierro por vía intravenosa?	A) Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa. B) Los pacientes que requieren drogas estimulantes de la eritropoyesis. C) Los pacientes que presentan intolerancia al hierro. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Las respuestas A y B son correctas.	Los resultados de una revisión sistemática reciente confirman la eficacia y seguridad de la linaclotida para el tratamiento de ambas entidades.	C
2	Todas son correctas.	Los componentes de los modelos de cuidados crónicos incluyen el fortalecimiento de la autogestión, la informatización de los sistemas clínicos, el apoyo para las decisiones clínicas, el diseño de un sistema de prestaciones, la organización asistencial y los recursos comunitarios.	D
3	La causa es multifactorial.	Se cree que la causa del reflujo es multifactorial y que se relacionaría con anomalías en la presión del esfínter inferior, la relajación de este, las hernias del hiato, el retraso en el vaciamiento gástrico y la hipersensibilidad visceral.	C
4	B y C son correctas.	Ciertos probióticos podrían ser útiles para el tratamiento de los pacientes con pouchitis o colitis ulcerosa leve o moderada. No se observaron beneficios en pacientes con enfermedad de Crohn.	D
5	Todas son correctas.	Se recomienda el uso de hierro por vía intravenosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa, que requieren drogas estimulantes de la eritropoyesis, ante la intolerancia al hierro o en presencia de niveles bajos de hemoglobina.	D