

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Página	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3	
Artículos distinguidos	
A - Uso de probióticos en las enfermedades gastrointestinales <i>E. M. M. F. Quigley, SIIC..... 4</i>	7 - Episodios de Reflujo y Aumento de la Presión Arterial en Pacientes Hipertensos <i>Li Z, Ji F, Wang Z y col.</i> Journal of Clinical Gastroenterology 52(8):685-690, Sep 2018..... 21
	8 - Importancia de la Evaluación del Dolor en Pacientes Constipados <i>Bouchoucha M, Devroede G, Benamouzig R y col.</i> Digestive Diseases and Sciences 63(7):1763-1773, Jul 2018 23
Informes seleccionados	
Reseñas seleccionadas	
1 - Constipación Refractaria ¿Qué Abordajes Pueden Aplicarse? <i>Staller K</i> Journal of Clinical Gastroenterology 52(6):490-501, Jul 2018 10	Más novedades seleccionadas 25-28 Contacto directo..... 29 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30
2 - Nuevas Ideas sobre la Microbiota Intestinal y el Papel de los Antibióticos no Absorbibles con Especial Referencia a la Rifaximina en Enfermedades Digestivas <i>Bajaj J, Barbara G, Tack J y col.</i> Digestive and Liver Disease 50(8):741-749, Ago 2018 12	
3 - Valoración Crítica de los Criterios Roma IV: el Esófago Hipersensible Debe Permanecer en el Espectro de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico <i>Frazzoni L, Frazzoni M, Savarino E y col.</i> Annals of Gastroenterology 31(1):1-7, Ene 2018 14	
4 - Progresión de las Características del Síndrome de Intestino Irritable durante un Período de 5 Años <i>Clevers E, Tack J, Van Oudenhove L y col.</i> Clinical Gastroenterology and Hepatology 16(8):1244-1251, Ago 2018..... 16	
5 - Terapia Clínica de la Constipación: Opciones Potenciales de Tratamiento <i>Andresen V, Layer P</i> Visceral Medicine 34(2):123-127, Abr 2018..... 17	
Novedades seleccionadas	
6 - Síndrome de Intestino Irritable y Fatiga Crónica a los 10 Años de la Infección por <i>Giardia lamblia</i> <i>Litleskare S, Rortveit G, Wensaas K y col.</i> Clinical Gastroenterology and Hepatology 16:1064-1072, 2018 20	

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.....	5
Alergia.....	5
Anatomía Patológica.....	10
Anestesiología.....	5
Atención Primaria.....	A, 3-10
Bioquímica.....	A, 9
Cardiología.....	7, 9
Cirugía.....	1, 3, 5
Diabetología.....	9
Diagnóstico por Laboratorio.....	9
Educación Médica.....	3, 5, 6, 10
Endocrinología y Metabolismo.....	9
Enfermería.....	5
Epidemiología.....	4, 6, 10
Farmacología.....	3, 5, 7, 9, 10
Geriatría.....	A, 2, 4, 5, 10
Infectología.....	A, 2, 6
Medicina Familiar.....	A, 2-6, 8-10
Medicina Farmacéutica.....	5, 9, 10
Medicina Interna.....	A, 1-4, 6-10
Nefrología y Medio Interno.....	9
Neurología.....	1, 9
Nutrición.....	A
Odontología.....	5
Oncología.....	5, 10
Ortopedia y Traumatología.....	5
Pediatría.....	A
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	4
Salud Mental.....	4
Salud Pública.....	5, 10





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

Use of probiotics in gastrointestinal disease

Eamonn M. M. F. Quigley,
Professor of Medicine and Human Physiology, University College Cork, Cork, Irlanda

Abstract

A new era in medical science has dawned with the realization of the critical role of the “forgotten organ”, the enteric flora, in generating a variety of functions which sustain health and, when disrupted, may lead to disease. Central to this beneficial interaction between the flora and man is the manner in which the bacteria contained within the gut “talk” to the immune system and, in particular, the immune system that is so widespread within the gut itself, the gut- (or mucosa-) associated lymphoid tissue (GALT or MALT). Into this landscape come two new players: the probiotic and the prebiotic. While many products have masqueraded as probiotics, only those which truly and reproducibly contain live organisms and which have been shown, in high quality human studies, to confer a health benefit can actually claim this title. Several human disease states have benefited from the use of probiotics, most notably, diarrheal illnesses, some inflammatory bowel diseases, and certain infectious disorders. To this list, the irritable bowel syndrome can now be added. Prebiotics, typically carbohydrates, promote the growth of one or more species of beneficial commensal organisms; however, less data is available on the benefits of prebiotics in man. Though this is an exciting area with much potential for therapeutic benefit, we need more high quality trials of both probiotics and prebiotics in digestive disorders as well as laboratory investigations of their mechanisms of action.

Keywords: gut flora, microbiota, probiotic, prebiotic, mucosal immunology

Resumen

En la ciencia médica ha surgido una nueva era a partir del reconocimiento del importante papel del “órgano olvidado”, la flora intestinal, en diferentes funciones para mantener la salud, las cuales, al interrumpirse, pueden asociarse con la aparición de enfermedades. Un elemento central de esta interacción beneficiosa entre la microflora y el ser humano es la modalidad mediante la cual las bacterias del tubo digestivo “se comunican” con el sistema inmunitario y, de modo particular, con las células inmunitarias diseminadas en el propio tubo digestivo, el tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT). En este escenario se describen dos nuevos componentes: los probióticos y los prebióticos. Si bien muchos productos son señalados como probióticos, sólo pueden considerarse como tales aquellos que, de modo real y reproducible, contienen organismos vivos y se asocian con beneficios para la salud en estudios de alta calidad metodológica con seres humanos. En muchas enfermedades se observaron beneficios relacionados con el uso de probióticos, de manera especial en los síndromes diarreicos, en algunas enfermedades inflamatorias intestinales y en ciertas infecciones. En la actualidad puede incorporarse a esta lista el síndrome de intestino irritable. Los prebióticos, típicamente hidratos de carbono, estimulan el crecimiento de una o más especies de organismos comensales beneficiosos; se dispone de menos datos vinculados con los beneficios de los prebióticos en los seres humanos. Si bien se trata de un tema apasionante con muchos potenciales beneficios terapéuticos, se necesitan más ensayos de alta calidad, tanto acerca de los probióticos como de los prebióticos, en las enfermedades digestivas, así como investigaciones de laboratorio vinculadas con sus mecanismos de acción.

Palabras clave: flora intestinal, microflora, probiótico, prebiótico, inmunología de las mucosas

La flora intestinal normal (microflora): un factor esencial para la salud

La microflora gastrointestinal humana (o microbiota) es un complejo ecosistema de aproximadamente 300 a 500 especies bacterianas que incluyen alrededor de 2 millones de genes (el “microbioma”).¹ Así, el número de bacterias en el intestino es unas 10 veces mayor que el de todas las células del organismo humano. En el momento del nacimiento, el tubo digestivo humano es estéril; las bacterias ingresan al intestino con la primera comida. Después de la infancia, la composición de la microflora intestinal permanece relativamente constante. En efecto, se ha señalado que la composición de la flora de cada individuo es tan característica que podría utilizarse como una alternativa a las huellas digitales. Cuando se la altera, la flora tiene

una destacada capacidad para regenerarse y retornar de modo exacto al mismo estado que tenía previamente.

Debido a la motilidad normal del intestino (peristalsis) y a los efectos antimicrobianos del ácido gástrico, el estómago y el intestino delgado proximal contienen un número relativamente pequeño de bacterias en los individuos sanos; en hasta el 33% de los cultivos yeyunales no es posible detectar bacterias. La microbiología del íleon terminal representa una zona de transición entre el yeyuno, que contiene predominantemente especies aerobias, y la densa población de anaerobios que se encuentra en el colon. El número de bacterias puede alcanzar tanto como 10^9 UFC/ml en el íleon terminal inmediatamente proximal a la válvula ileocecal, con un predominio de organismos gramnegativos y anaerobios. Al ingresar al colon, las concentraciones de bacterias y la variedad de la flora entérica cambian de manera destacada. Pueden encontrarse concentraciones tan elevadas como 10^{12} UFC/ml, integradas en especial por anaerobios como *Bacteroides*, *Porphyro-*

monas, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, con una proporción entre las bacterias anaerobias y aerobias del orden de 100-1000:1. El predominio de los anaerobios en el colon refleja las muy bajas concentraciones de oxígeno de este órgano; la flora simplemente se adaptó a sobrevivir en un entorno hostil. En un segmento seleccionado del intestino, la composición de flora también muestra variaciones en la extensión de su diámetro, con ciertas bacterias que tienden a adherirse a la superficie de la mucosa, mientras que otras predominan en la luz. En los seres humanos, la composición de la flora puede modificarse por la edad, la dieta, las condiciones socioeconómicas y, por sobre todo, por el uso de antibióticos.

La flora bacteriana entérica normal incide en diferentes funciones intestinales y desempeña un importante papel en la nutrición, en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial y en la promoción de la inmunidad de la mucosa. Los alcoholes y los azúcares no absorbibles de la dieta, como la lactosa, son recuperados por las disacaridasas bacterianas, convertidos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y empleados como fuente de energía por la mucosa colónica. Los AGCC estimulan el crecimiento de las células del epitelio intestinal y controlan su proliferación y diferenciación. Algunos nutrientes y vitaminas, como el folato y la vitamina K, son producidos por las bacterias entéricas. La relación entre el sistema inmunitario del hospedero y la flora no patógena resulta importante para la proteger al hospedero de la colonización por especies patógenas.² En este sentido, las bacterias intestinales producen una variedad de sustancias, desde ácidos grasos relativamente inespecíficos y peróxidos hasta bacterioquinas sumamente específicas, que pueden inhibir o eliminar otras bacterias potencialmente patógenas.³ El metabolismo bacteriano de algunos medicamentos (como la sulfasalazina) en la luz intestinal es esencial para la liberación de las fracciones activas.

La flora intestinal en las enfermedades

Así como recién en la actualidad estamos comenzando a entender el papel esencial de la flora en la salud, sólo en los últimos años se ha comprendido la verdadera extensión de las consecuencias de la alteración de la flora o de su interacción con el hospedero y sobre la salud. Algunas de estas alteraciones son relativamente evidentes: por ejemplo, cuando muchos componentes de la flora normal son eliminados o suprimidos por la administración de antibióticos de amplio espectro, se establecen las condiciones para que otros organismos potencialmente patógenos tomen su lugar y provoquen enfermedades.⁴ El ejemplo clásico de esta alteración es la diarrea asociada con los antibióticos y su manifestación más letal, la colitis por *Clostridium difficile*. Esta enfermedad potencialmente mortal se produce habitualmente en los pacientes debilitados o de edad avanzada que han sido internados o viven en una residencia para ancianos y han recibido recientemente un tratamiento antibiótico. Se presume que perturbaciones similares de la flora se encuentran involucradas en una forma devastadora de inflamación intestinal que puede tener lugar en neonatos y especialmente en los niños prematuros: la enterocolitis necrotizante. En otras situaciones, las bacterias simplemente se localizan donde no deberían encontrarse: si se reduce la motilidad digestiva, disminuye de manera importante la secreción ácida gástrica u ocurren ambas cosas, el entorno provoca la proliferación en el intestino delgado de organismos que normalmente están confinados al colon. Esta condición se denomina sobrecrecimiento bacteriano en el

intestino delgado y puede alterar de manera significativa tanto la digestión como la absorción de los alimentos.

En otras situaciones, se perturba la interacción inmunológica con la flora y el hospedero puede comenzar a identificar sus constituyentes como organismos perjudiciales, con una respuesta inflamatoria inapropiada que puede finalmente dar lugar a procesos como la enfermedad inflamatoria intestinal. En otros contextos, las lesiones del epitelio intestinal facilitan la permeabilidad de la pared intestinal y permiten que las bacterias (en forma completa o parcial) avancen hacia los compartimientos de la submucosa e incluso a la circulación sistémica, con el potencial de provocar una sepsis catastrófica. Se presume que este mecanismo forma parte de muchas de las infecciones que se producen en los pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos, por ejemplo.

Más recientemente, se ha involucrado a los cambios cualitativos de la microbiota en la patogénesis de una epidemia global: la obesidad. Se postula que un cambio en la composición de la flora, con predominio de una población bacteriana con mayor avidez para la extracción de nutrientes absorbibles y un mayor aporte de calorías al hospedero, podría desempeñar un papel importante en la obesidad. Estos ensayos se fundamentan en la aplicación de tecnologías modernas (genómica, metagenómica, metabolómica) para el estudio de la flora colónica y tienen la capacidad de exponer la verdadera diversidad y el perfil metabólico de la microbiota y la real extensión de sus cambios en las enfermedades.

El concepto de probiótico

Prebióticos y simbióticos

Se consideran prebióticos los alimentos fermentables pero no digeribles que se asocian con beneficios en el hospedero mediante la estimulación selectiva del crecimiento y la actividad de una o de un número limitado de especies bacterianas en el colon. En comparación con los probióticos, los cuales introducen bacterias exógenas en el colon humano, los prebióticos estimulan el crecimiento preferencial de una proporción limitada de flora comensal saludable previamente establecida, en especial, aunque no de modo exclusivo, los lactobacilos y las bifidobacterias. Los oligosacáridos de la leche humana se consideran el prototipo de los prebióticos, ya que facilitan el crecimiento preferencial de bifidobacterias y lactobacilos en el colon de los neonatos que se alimentan exclusivamente con la lactancia. Este fenómeno puede explicar algunos beneficios, entre ellos los inmunitarios, que se destacan en los niños alimentados de este modo.

Los únicos prebióticos de los cuales se dispone de información suficiente para su evaluación y probable clasificación como alimentos funcionales son los fructanos semejantes a la inulina, que presentan uniones beta (2-1) que limitan su digestión por las enzimas del intestino proximal, y los fructooligosacáridos. Ambos se presentan en cantidades significativas en muchas frutas y hortalizas comestibles, como el trigo, la cebolla, la achicoria, el ajo, el puerro, la alcachofa y la banana. Debido a su estructura química, los prebióticos no se absorben en el intestino delgado, sino que son fermentados en el colon por bacterias endógenas con producción de energía y de sustratos metabólicos. El ácido láctico y los ácidos carboxílicos de cadena corta constituyen los productos finales de la fermentación.

La mayor parte de los datos relacionados con los potenciales beneficios de los prebióticos para la salud se

obtuvieron de estudios experimentales con animales y ensayos en seres humanos con un pequeño número de participantes; no se dispone de suficientes estudios prospectivos y de adecuado nivel estadístico en el contexto de enfermedades gastrointestinales que permitan elaborar conclusiones definitivas.

Los simbióticos, definidos como la combinación de un probiótico con un prebiótico, tienen como objetivo el incremento de la supervivencia y la actividad de los probióticos confirmados *in vivo*, así como la estimulación de los ejemplares endógenos de bifidobacterias y lactobacilos. Nuevamente, son escasos los datos acerca de su eficacia en las enfermedades de los seres humanos.

Probióticos

Los probióticos, que en griego significa "para la vida", se definen como organismos vivos que, cuando se ingieren en la cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos para la salud del hospedero. Existen varios suplementos disponibles en el comercio que contienen microorganismos viables con propiedades probióticas. Los probióticos más frecuentemente empleados son las bacterias productoras de ácido láctico y las levaduras no patógenas. Si bien se propuso la utilización de probióticos en enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas y alérgicas, no se identificó aún la cepa ideal de probióticos para su uso con estas indicaciones. La interpretación de los datos disponibles acerca de los probióticos se ve limitada por la variabilidad en la selección de la cepa, la dosis, el vehículo y la evaluación de la viabilidad y la eficacia.

Los probióticos fueron descritos por primera vez por Metchnikoff en 1908, sobre la base de sus observaciones acerca de la longevidad de individuos que vivían en cierta región de Bulgaria y que él había atribuido a la ingestión regular de un producto lácteo fermentado. A partir de entonces, a lo largo de los años aparecieron muchos productos en los comercios de alimentos y en los estantes de los supermercados que incluyen la denominación de "probiótico" en sus etiquetas. Son muy pocos los que satisfacen la definición indicada líneas arriba:

1. Pueden no contener organismos vivos o no haber sido probados de modo adecuado para asegurar que los microorganismos sobrevivirán en las condiciones (temperatura de almacenamiento) o por el período (días, semanas o meses) que se señala.

2. Pueden no conferir beneficios para la salud, ya sea debido a que nunca fueron probados en los seres humanos, o bien porque las pruebas efectuadas han sido inapropiadas o incluso negativas.

Otras variables relacionadas con el control de calidad aumentan las complicaciones vinculadas con los probióticos. ¿El producto realmente contiene el microorganismo y la dosis que se señala en la etiqueta? Lamentablemente, cuando los investigadores analizaron algunos de estos productos verificaron que no sólo los organismos mencionados como vivos estaban en realidad muertos, sino que los productos contenían microorganismos (incluso patógenos) que no se presumía que estaban presentes.⁵

Algunas compañías productoras de probióticos han realizado esfuerzos importantes para asegurar que sus productos contienen los organismos correctos en la dosis apropiada. Estos productos pueden garantizar la supervivencia de los microorganismos a lo largo del tiempo y en las condiciones especificadas en la etiqueta. La definición acerca de los probables beneficios sobre la salud que parecen brindar estos productos sólo puede deducir-

se mediante el examen crítico de la bibliografía médica. Afortunadamente, un mayor número de ensayos clínicos de mejor calidad se encuentran en curso y permitirán orientar al consumidor acerca del producto más adecuado para una enfermedad determinada. Este aspecto es de fundamental importancia: no hay dos probióticos iguales. Aun las distintas cepas de una misma especie pueden tener grandes diferencias e incluso efectos antagónicos. Si bien se ha propuesto el uso de probióticos en enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas y alérgicas, aún no se determinó cual es la cepa ideal para la mayor parte de estas indicaciones, a pesar de los progresos continuos en esta área. Mientras que se ha sugerido la combinación de probióticos con el objetivo de maximizar los efectos, debe señalarse que se demostró que algunas de estas asociaciones pueden ser antagónicas y no sinérgicas en ciertas situaciones.

Una de las áreas de investigación más activas corresponde a la de los potenciales mecanismos de acción de los probióticos, alguno de los cuales se identificaron en estudios experimentales.³ Entre los probables mecanismos de acción descritos en esos ensayos se incluyen las interacciones metabólicas competitivas con gérmenes patógenos, la producción de sustancias químicas (bacterioquinas) que inhiben en forma directa otras bacterias o virus, la inhibición del movimiento bacteriano a través de la pared intestinal (traslocación), la estimulación de la función de la barrera mucosa y la señalización del epitelio y del sistema inmunitario para la modulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Los probióticos pueden también elaborar otros productos químicos, como los neurotransmisores que se encuentran normalmente en el tubo digestivo, los cuales pueden modificar otras funciones intestinales, como la motilidad y la sensibilidad. La producción de compuestos biológicamente activos por parte de los microorganismos probióticos promete ser una de las áreas más interesantes de la investigación en este ámbito. Resulta obvio que varios probióticos tienen diferente actividad en relación con cada una de estas acciones; algunos son ávidos productores de péptidos antibacterianos y pueden convertirse en activos participantes del tratamiento de ciertas infecciones, mientras que otros son potentes agentes antiinflamatorios. Se demostró que otros probióticos incrementan la función de la barrera epitelial mediante efectos directos sobre la expresión de la mucina, las proteínas del citoesqueleto y las uniones estrechas intercelulares, y por medio de efectos indirectos que surgen de la interacción entre las bacterias, la mucosa y el MALT.

Las potentes acciones antiinflamatorias de algunos probióticos permitieron enfatizar el potencial terapéutico de estos agentes más allá de su capacidad para desplazar a otros microorganismos y han conducido a su evaluación en la enfermedad inflamatoria intestinal. En un modelo de colitis en experimentación animal (ratones genomodificados con deficiencia de interleuquina 10), por ejemplo, un grupo de investigadores comprobó que tanto *Lactobacillus* como *Bifidobacterium* producían una reducción paralela e importante de la inflamación del colon y el ciego y en la producción de las citoquinas proinflamatorias (interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 12), mientras que se mantenían los niveles del factor transformante de crecimiento beta, una citoquina antiinflamatoria. Se demostraron efectos similares para la combinación de probióticos VSL#3 en modelos experimentales de colitis; estos efectos antiinflamatorios

podrían, en realidad, transmitirse por medio del ADN bacteriano aislado. Resulta llamativa la observación, nuevamente en modelos con animales, de la capacidad de los probióticos administrados por vía oral para desencadenar acciones antiinflamatorias en regiones anatómicas separadas del intestino, como una articulación inflamada. Probablemente los mecanismos de acción de muchos probióticos en un determinado estado de salud o enfermedad sean de origen multifactorial.

¿Se dispone de datos acerca del papel de los probióticos en las enfermedades digestivas?

Mientras que en los estudios experimentales se sugieren los potenciales beneficios de los probióticos en diferentes enfermedades gastrointestinales, pancreáticas y hepáticas, los datos clínicos consolidados se reducen a tres áreas principales: las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable (SII).⁶

En relación con la diarrea infecciosa, se señalan dos áreas principales de eficacia para los probióticos: la diarrea asociada con los rotavirus y la provocada por *Clostridium difficile*. En distintos estudios se menciona que los probióticos pueden ser eficaces para la diarrea inducida por los rotavirus, con acortamiento de la duración de esta enfermedad que constituye un azote para las guarderías y otros entornos similares.^{7,8} En un metanálisis de 9 ensayos a doble ciego y controlados con placebo se sugirió que los probióticos (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. GG*, *Enterococcus fecium SF68* y *Bifidobacterium longum*) parecían eficaces para prevenir la diarrea asociada con el uso de antibióticos.⁹ La digestión proteolítica de las toxinas A y B por medio de las proteasas podría explicar, al menos de modo parcial, el efecto protector de *Saccharomyces boulardii* sobre la diarrea inducida por *C. difficile*. Otros autores demostraron que *Lactobacillus plantarum* evita los episodios recurrentes de diarrea por *C. difficile* e incluso sugirieron que la administración de cepas no toxigénicas de esta bacteria puede evitar la diarrea por las cepas toxigénicas en el 87% a 97% de los pacientes.

El fundamento del uso terapéutico de los probióticos en las enfermedades inflamatorias intestinales y sus complicaciones, como la *pouchitis* y las recidivas posoperatorias de la enfermedad de Crohn, se deriva de la hipótesis según la cual la microflora intestinal endógena desempeña un papel importante en la patogénesis de estas afecciones.¹⁰ Los datos obtenidos de numerosos trabajos controlados en los que se evaluaron diferentes organismos probióticos, incluidos cepas de *Escherichia coli* no patogénica, *Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium*, sugieren la eficacia de los probióticos en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa y en el tratamiento de las recaídas leves a moderadas. Otros estudios fueron menos favorables.¹¹

Se probó la eficacia de VSL#3, una asociación de probióticos que contiene ocho cepas diferentes, en la prevención primaria y el mantenimiento de la remisión en los pacientes con *pouchitis*, una variante de la colitis ulcerosa que se manifiesta en el neorrecto en los pacientes que requirieron una colectomía total con *pouch* ileoanal. En un estudio, se mantuvo la remisión en el 85% de los participantes que utilizaban VSL#3 en comparación con el 6% de quienes recibían placebo. En contraste con estos hallazgos alentadores vinculados con la colitis ulcerosa, una revisión de la bibliografía disponible acerca del uso de los probióticos durante la etapa aguda o bien duran-

te el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn brindó resultados poco promisorios.¹¹

Quizá como demostración de la escasez de tratamientos disponibles que realmente modifiquen el curso de la enfermedad, las personas con SII recurren con frecuencia a la utilización de prácticas complementarias y medicinas alternativas. Entre los más importantes de estos enfoques se encuentran varios esquemas de dietas, incluidas las de exclusión, y diferentes suplementos nutricionales. En Europa, en particular, donde muchos de esos productos se publicitan en función de su efecto "estimulante de la inmunidad" o "de mejoría de la salud", los probióticos se utilizan ampliamente como suplementos nutricionales para los pacientes con SII. Recientemente, sobre la base de datos experimentales de laboratorio y también de ensayos clínicos, el concepto de utilización de los probióticos en el SII comenzó a abrirse paso en el contexto de la medicina convencional. Si bien los probióticos se emplearon empíricamente por un tiempo en el tratamiento del SII, algunos descubrimientos recientes permiten un sustento más formal para su uso en este ámbito. Se incluye el claro reconocimiento de la probable inducción del SII como consecuencia de la gastroenteritis bacteriana (SII posinfeccioso) y de la frecuente presencia de disfunción inmune y cambios cualitativos en la flora en el SII en general.¹²

Hasta el año 2000, en un pequeño número de estudios se evaluó la respuesta del SII a las preparaciones con probióticos y, dado que los resultados eran difíciles de comparar debido a las diferencias en el diseño metodológico, las dosis y la cepa de probióticos, se describieron ciertos parámetros de mejoría sintomática, que no fueron constantes.¹³

Desde entonces, en ensayos posteriores se investigó la respuesta a un número definido de organismos y se encontraron tendencias discernibles.¹³ Así, una cantidad de microorganismos, como *Lactobacillus GG*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, la asociación de probióticos VSL#3 y *Bifidobacterium animalis*, se asociaron con la mejoría de síntomas individuales del SII, como el meteorismo, la flatulencia y la constipación. En sólo unos pocos productos se señalaron modificaciones en el dolor y los síntomas globales del SII.^{14,15} Entre ellos, *Bifidobacterium infantis* 35624 llama la atención de manera particular. En el primer estudio con este organismo se demostró su superioridad tanto sobre un lactobacilo como sobre el placebo para cada uno de los síntomas cardinales del SII (dolor o molestia abdominal, distensión/meteorismo y alteraciones en la defecación), así como sobre un sistema de puntuación combinado.¹⁶ En un estudio con mayor número de participantes para la estimación de la dosis, de 4 semanas de duración, se evaluó el mismo *Bifidobacterium* en más de 360 sujetos con SII y se confirmó la eficacia de este organismo en una dosis de 10⁸ UFC/ml; nuevamente, todos los síntomas fundamentales del SII mejoraron de modo significativo y, en una valoración global de los síntomas de la enfermedad, se observó al final del tratamiento una ganancia terapéutica superior al 20% para la dosis efectiva del probiótico en relación con el placebo.¹⁷ Se requieren futuros estudios aleatorizados, controlados, a largo plazo y con gran cantidad de participantes con esta cepa de *Bifidobacterium* en sujetos con SII, con una evaluación detallada de sus mecanismos de acción. Se propusieron diferentes mecanismos de acción para los probióticos en el SII, incluido el efecto antiinflamatorio, así como sobre la motilidad y la sensibilidad.¹⁸

Seguridad

Muchas diferentes especies, cepas y preparaciones de probióticos se han utilizado por décadas por parte de millones de individuos sanos y enfermos, aunque los datos definitivos acerca de la seguridad son escasos. En una cuidadosa revisión crítica efectuada en 2006, Boyle-Browne y Tang concluyeron que, si bien los probióticos se caracterizan por una excelente seguridad global, deben emplearse con precaución en ciertos grupos de pacientes, en particular los neonatos prematuros o con deficiencias en la inmunidad.¹⁹ Citaron casos clínicos de abscesos y de endocarditis en relación con el uso de probióticos; en muchas ocasiones, el probiótico obtenido en los cultivos del tejido infectado era más probablemente un contaminante no patógeno que el verdadero agente causal.

Los temores vinculados con la potencial traslocación de los probióticos a través del intestino para desencadenar sepsis fueron disipados por la ausencia de casos descritos en los estudios con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otros procesos en los cuales la barrera intestinal se encuentra comprometida. Deben destacarse dos precauciones. La primera se relaciona con los casos de sepsis ocurridos en lactantes con síndrome de intestino corto, y la segunda se vincula con el incremento de la mortalidad en los sujetos con pancreatitis aguda grave a quienes se les administró una combinación de probióticos

por vía nasoenteral. Estos fallecimientos no se asociaron con sepsis, sino con isquemia intestinal de etiología aún no aclarada.²⁰

Conclusiones

Se ha iniciado una nueva era en la ciencia médica con la identificación del papel esencial del "órgano olvidado", la flora intestinal, en una variedad de funciones que permiten el mantenimiento de la salud, las cuales, al ser alteradas, desencadenan enfermedades. Un elemento central de este vínculo beneficioso entre la flora y el ser humano es el modo en el cual las bacterias contenidas en el intestino interactúan con el sistema inmunitario disperso en el mismo tubo digestivo. En este escenario se destaca el papel de los probióticos. Si bien muchos productos son difundidos como tales, sólo deben llamarse probióticos a los que en forma real y reproducible contienen organismos vivos y que mostraron beneficios para la salud en estudios de alta calidad con seres humanos. Algunas afecciones pueden mejorar con el uso de probióticos, en especial los síndromes diarreicos, algunas enfermedades inflamatorias intestinales y ciertos procesos infecciosos. En la actualidad, puede adicionarse el SII a esta lista. Se necesitan más estudios de alta calidad acerca de trastornos digestivos, así como un mayor número de investigaciones de laboratorio relacionadas con los mecanismos de acción.²¹

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

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

MALT, tejido linfoide asociado con las mucosas; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; SII, síndrome de intestino irritable

Cómo citar este artículo

Quigley EMMF. Uso de probióticos en las enfermedades gastrointestinales. Trabajos Distinguidos Gastroenterología 15(4):4-9, Sep 2018.

How to cite this article

Quigley EMMF. Use of probiotics in gastrointestinal disease. Trabajos Distinguidos Gastroenterología 15(4):4-9, Sep 2018.

Autoevaluación del artículo

En la actualidad, se reconoce el papel relevante de la microflora intestinal en la salud y la enfermedad.

¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la microflora intestinal es correcta?

A, Incluye entre 300 y 500 especies bacterianas; B, El número de bacterias intestinales es 10 veces mayor que el de las células del organismo humano; C, Las bacterias ingresan al intestino con la primera comida posterior al nacimiento; D, Tras la infancia, la composición de la microflora intestinal permanece constante; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/108109

Bibliografía

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361:512-9, 2003.
- Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16:915-31, 2002.
- O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:274-284, 2007.
- Isolaure E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:299-313, 2004.
- Shanahan F. Probiotics: a perspective on problems and pitfalls. *Scand J Gastroenterol* 38(Suppl):34-6, 2003.
- Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, Sanders ME, Garcia-Tsao G, Quigley EM, Isolaure E, Fedorak RN, Dieleman LA.

- Recommendations for probiotic use-2008. *J Clin Gastroenterol* 42(Suppl.2):S104-8, 2008.
- NASPGHAN Nutrition Report Committee; Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43:550-7, 2006.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003048, 2004.
- D'Souza AL, Rajkumar CH, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 324:1361-6, 2002.
- Sartor RB, Muehlbauer M. Microbial host interactions in IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 9:497-507, 2007.
- Ewaschuk JB, Tejpar QZ, Soo I, Madsen K,

- Fedorak RN. The role of antibiotic and probiotic therapies in current and future management of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 8:486-98, 2006.
- Quigley EMM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders - infections, bacterial overgrowth and probiotics. *Gastroenterol Clin N Am* 36:735-748, 2007.
- Quigley EMM, Flourie B. Probiotics in irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 19:166-72, 2007.
- Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 104:1033-1049, 2009.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt L, Quigley E. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel

syndrome: a systematic review. Gut (epublication ahead of print), 2008.

16. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. A Randomized, placebo-controlled, double-blind comparison of the probiotic bacteria lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 128:541-51, 2005.

17. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan B, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with

irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 101:326-333, 2006.

18. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther (epublication ahead of print), 2008.

19. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am J Clin Nutr 83:1256-64, 2006.

20. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, Van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, Van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, Van Laarhoven CJ, Van der Harst E, Van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 371:651-9, 2008.

21. Quigley EMM. The future of probiotics. In: Probiotics in pediatric medicine. Michail S, Sherman P, Eds. Totowa, NJ Humana Press, pp 323-9, 2008.

Conexiones temáticas

Los informes de *Trabajos Distinguidos* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



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

1 - Constipación Refractaria ¿Qué Abordajes Pueden Aplicarse?

Staller K

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Refractory Constipation: What is the Clinician to Do?]

Journal of Clinical Gastroenterology 52(6):490-501, Jul 2018

La constipación crónica puede resultar de la interacción de factores clínicos y psicosociales. Conocer las características de cada paciente con constipación crónica es importante para aplicar un abordaje apropiado.

La constipación se incluye entre los motivos de consulta gastroenterológica más frecuentes, en tanto que la constipación crónica genera una carga significativa, tanto económica como clínica, ya que se asocia con disminución de la calidad de vida y genera disfunción. Si bien numerosos pacientes no realizan una consulta para resolver la constipación, en otros casos el cuadro persiste más allá del uso de diferentes estrategias terapéuticas. Los casos más graves y resistentes afectan significativamente el bienestar y generan un gasto económico considerable.

La constipación se caracteriza por la presencia de movimientos intestinales anormales y síntomas relacionados con la evacuación. De acuerdo con los criterios Roma IV, la constipación funcional se caracteriza por la presencia de síntomas que incluyen esfuerzo, heces duras o irregulares, sensación de evacuación incompleta u obstrucción anorrectal y uso de maniobras manuales en más del 25% de las defecaciones y menos de 3 defecaciones semanales. Estos pacientes no reúnen los criterios para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable (SII). Además, los síntomas deben ser crónicos. En general, los pacientes con SII asociado con constipación (SII-C) presentan heces de características similares a las observadas en pacientes con constipación crónica, aunque el cuadro clínico es diferente.

De acuerdo con lo informado en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), se sugiere que la frecuencia de deposiciones normales, oscila entre 3 por día a 3 por semana, con un amplio rango en lo que respecta a consistencia normal. Estos datos sumados a los criterios de Roma pueden ser útiles como referencia para aclarar a los pacientes que se consideran constipados, pero que realmente tienen hábitos intestinales normales. En consecuencia, resulta útil aplicar criterios diagnósticos con el fin de efectuar una derivación correcta y oportuna. Es importante que los pacientes comprendan la constipación crónica como una enfermedad que requiere un tratamiento determinado.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las opciones terapéuticas para los pacientes con constipación crónica.

Laxantes

El tratamiento principal de los pacientes con constipación crónica debería ser el uso de laxantes osmóticos. Estas drogas atraen agua hacia la luz intestinal, disminuyen la consistencia de las heces y aumentan su volumen. El polietilenglicol (PEG) es el laxante osmótico clásico. Su administración en dosis de 17 g/día no tiene efectos adversos considerables y, debido a que no posee absorción neta, resulta seguro en pacientes con riesgo de intoxicación, a diferencia de otras drogas que contienen magnesio o fosfatos. Si bien el PEG resultó superior y mejor tolerado en comparación con la lactulosa, algunos profesionales prefieren prescribir esta última.

El uso crónico de laxantes estimulantes en dosis normales no se asocia con daño colónico, a diferencia de lo que muchos especialistas creen. Además, el riesgo de anomalías electrolíticas es bajo en pacientes sanos con constipación crónica que reciben dosis terapéuticas de estas drogas. En individuos con constipación grave, la dosis de laxantes estimulantes necesaria para lograr los movimientos intestinales puede ser creciente debido a la aparición de tolerancia. Esto se vincula con la presencia de un tránsito intestinal lento más grave.

Drogas procinéticas y prosecretorias

Las drogas prosecretorias incluyen la lubiprostona, la linaclotida y la plecanatida. En este caso, el efecto se asocia con aumento de la secreción de líquidos intestinales mediada por la acción sobre los canales de cloro del epitelio intestinal. Los datos sobre la utilidad de estas drogas son considerables. Además, el tratamiento es seguro y los efectos adversos son infrecuentes. El cuadro más observado son las náuseas, en tanto que la diarrea es más frecuente ante el uso de linaclotida y plecanatida.

Se recomienda emplear estos fármacos en pacientes que no responden a otros laxantes, aunque en muchos casos la respuesta es insatisfactoria. En algunos casos, la lubiprostona, la linaclotida y la plecanatida pueden emplearse como terapias de rescate en pacientes que presentan constipación durante la terapia de mantenimiento con otro agente. La prucaloprida es un agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄. Su empleo resultó eficaz y bien tolerado en pacientes con constipación crónica. Este fármaco no provoca efectos adversos cardiovasculares graves, a diferencia del agonista serotoninérgico menos selectivo tegaserod.

Papel del paciente en las decisiones terapéuticas

El tratamiento ideal con drogas laxantes incluye la adaptación de la dosis con el fin de obtener resultados coherentes con la calidad de vida del paciente y no afectar su cotidianidad. En este sentido, es importante el uso de drogas cuya dosis puede modificarse en forma segura para cumplir con las necesidades del individuo. El asesoramiento de los pacientes sobre el manejo de la dosis incluye la aplicación del concepto de "prueba y error" asociado con el empleo de diferentes fármacos y del papel de los laxantes como drogas de mantenimiento que no provocarán deposiciones diarias. Es decir, los pacientes deberían estar satisfechos con el tratamiento si se logra una deposición cada 3 días, a menos que presenten malestar.

Modificación del estilo de vida

Hasta el momento no se cuenta con información concluyente que indique una asociación entre la hidratación inadecuada y la constipación crónica. Asimismo, la falta de ejercicio podría contribuir con la constipación, pero no es considerada un factor etiológico principal. Tampoco existen datos que indiquen una asociación causal entre las características de la dieta y la constipación crónica, aunque ciertos alimentos pueden aumentar los síntomas en determinados casos. Puede sugerirse que el consumo inadecuado de fibra no causa constipación crónica moderada a grave. De hecho, podría exacerbarla. Se recomienda que los pacientes que desean la introducción de cambios en la dieta sean asesorados por un especialista.

Evaluación diagnóstica

Los pacientes que no responden a los tratamientos clásicos con drogas de venta libre, agentes prosecretorios o agonistas 5-HT₄ pueden ser evaluados desde el punto de vista fisiológico con el fin de clasificar el cuadro y orientar el tratamiento. Si bien en muchos casos se considera que la constipación crónica es secundaria al tránsito lento, la mayoría de los pacientes refractarios presentan tránsito normal, disfunción defecatoria o ambos. La identificación de los trastornos de evacuación rectal es de utilidad ya que permite mejorar el cuadro mediante una terapia de biorretroalimentación del piso pelviano. En este caso puede observarse defecación disinérgica, cuyo diagnóstico es posible mediante manometría anorrectal con prueba del balón de expulsión. La disinergia también puede diagnosticarse en forma manual. En la actualidad se cuenta con pruebas más sofisticadas, con tecnología de alta resolución y alta definición que agregan información de utilidad. Los pacientes que no responden a la terapia de biorretroalimentación o que no obtienen resultados concluyentes ante la manometría anorrectal, deberán ser evaluados mediante defecografía. No obstante, también es posible realizar esta prueba simultáneamente con la manometría.

La evaluación del tránsito colónico no es necesaria en la mayoría de los pacientes con constipación que

responden al tratamiento farmacológico de primera línea. No obstante, en presencia de cuadros refractarios, puede ser útil definir la presencia o la ausencia de tránsito lento. En caso de tránsito lento, puede ser útil el uso de laxantes en combinación con otras drogas. La evaluación del tránsito colónico tiene lugar mediante el uso de marcadores radiopacos y la exploración radiológica con diferentes intervalos. El resultado más importante de este tipo de prueba es la presencia de un tránsito intestinal normal, lo cual indica la ausencia de necesidad de acelerar el tránsito y tratar otros aspectos como la hipersensibilidad visceral.

Tratamiento del paciente refractario

La ausencia de respuesta al tratamiento con un laxante se asocia con una probabilidad baja de respuesta a otro laxante. En algunos casos, la ausencia de respuesta se debe al uso de dosis insuficientes o de combinación con otras drogas. Se recomienda precaución en pacientes que no presentan tránsito lento ya que en dichos casos el consumo de laxantes puede resultar inapropiado. En pacientes con cuadros graves que no responden en forma adecuada al tratamiento clásico, generalmente se emplean drogas fuera de indicación o no disponibles en forma generalizada como el misoprostol, la colchicina, la neostigmina o la piridostigmina.

En pacientes con cuadros neurogénicos complicados con constipación grave puede utilizarse la irrigación transanal complementaria a otros tratamientos. La estimulación del nervio sacro es un procedimiento mínimamente invasivo que no resultó beneficioso en pacientes con constipación crónica, aunque los datos disponibles al respecto son limitados. El trasplante de microbiota fecal aún no fue estudiado en profundidad en pacientes con constipación crónica, aunque se informó su utilidad en presencia de tránsito lento.

Los aspectos sensoriales viscerales juegan un papel en presencia de constipación refractaria. La hipersensibilidad visceral es un aspecto subyacente de muchos de los síntomas observados en estos casos como el malestar y la distensión abdominal. Con frecuencia, los pacientes presentan síntomas abdominales a pesar de la normalización del hábito intestinal mediante el uso de laxantes. En estos casos puede ser útil el uso de neuromoduladores, ya que tendrían efectos analgésicos y periféricos sobre el eje intestino-cerebro. No se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad. En cambio, los autores sugieren el empleo de inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina como la duloxetina, o de gabapentinoides como el gabapentin o la pregabalina. En cuanto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la experiencia disponible no es favorable.

En pacientes con constipación crónica que no responden a varios de los tratamientos laxantes disponibles y presentan tránsito lento comprobado y una afectación considerable de la calidad de vida, puede ser útil la aplicación de un abordaje quirúrgico.

En este caso se incluyen las colectomías, aunque los resultados a largo plazo no son del todo alentadores. Antes de aplicar un abordaje quirúrgico, se recomienda la evaluación multidisciplinaria especializada. Los pacientes con dolor y distensión abdominal tienen probabilidades bajas de mejoría mediante la colectomía. Se recomienda evitar el abordaje quirúrgico en pacientes con SII-C, ya que es posible que exista un nivel elevado de hipersensibilidad visceral que no desaparecerá con la cirugía. De hecho, puede empeorar. El procedimiento estándar empleado en pacientes con constipación es la colectomía abdominal con anastomosis ileorectal.

Conclusión

Muchos pacientes con constipación crónica presentan un cuadro refractario a pesar de recibir numerosos tratamientos. Es recomendable efectuar una evaluación clínica, fisiológica y psicosocial de estos pacientes con el fin de seleccionar y aplicar el tratamiento más apropiado. Puede indicarse que los síntomas de constipación crónica aparecen como resultado de diferentes factores, más allá de las características del tránsito intestinal. De hecho, muchos pacientes pueden tener cuadros causados por trastornos de la evacuación colorrectal, hipersensibilidad visceral y problemas psicosociales. Conocer la interacción entre dichos factores puede mejorar la comprensión y el tratamiento de los pacientes con constipación crónica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158432

2 - Nuevas Ideas sobre la Microbiota Intestinal y el Papel de los Antibióticos no Absorbibles con Especial Referencia a la Rifaximina en Enfermedades Digestivas

Bajaj J, Barbara G, Tack J y colaboradores

McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, EE.UU.; University of Bologna, Bolonia, Italia; University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

[New Concepts on Intestinal Microbiota and the Role of the Non-Absorbable Antibiotics with Special Reference to Rifaximin in Digestive Diseases]

Digestive and Liver Disease 50(8):741-749, Ago 2018

El síndrome de intestino irritable, la encefalopatía hepática y la enfermedad diverticular parecerían tener vínculos con la composición y la función de la microbiota intestinal.

La flora intestinal (microbiota) desempeña funciones variadas, como la metabolización de polisacáridos indigeribles, la absorción de diversos nutrientes e iones, la captación de lípidos de la dieta, la producción de diferentes vitaminas y la regulación del metabolismo de los ácidos biliares. Además, actúa como una barrera contra los patógenos produciendo agentes

antimicrobianos y está involucrada en el desarrollo, la formación y la comunicación entre una variedad de sistemas del huésped, como los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario, conformando el eje cerebro-intestinal.

En esta revisión de características narrativas, los autores decidieron discutir el papel de la microbiota en el síndrome de intestino irritable (SII), la encefalopatía hepática (EH) y la enfermedad diverticular (ED), junto con sus opciones terapéuticas, y con especial hincapié en los antibióticos no absorbibles, ya que estos agentes representan una estrategia eficaz de tratamiento en todas estas alteraciones.

Metodología

Mediante una búsqueda bibliográfica, actualizada por última vez el 10 de agosto de 2016, en Medline, Embase y PubMed se seleccionaron artículos y resúmenes sin restricciones en relación con su fecha de publicación o idioma, con las palabras "síndrome de intestino irritable", "encefalopatía hepática", "microbiota intestinal" y "antibióticos". Además, se incluyeron trabajos adicionales mediante la búsqueda en las listas de referencia o en la colección de artículos de los autores.


Encefalopatía hepática

La EH tiene una morbimortalidad importante y se asocia con diversos grados de deterioro neuropsiquiátrico reversible, los cuales varían desde las alteraciones en la concentración, la coordinación y el sueño, hasta el coma profundo y los trastornos neuromusculares.

Los diagnósticos más frecuentes son la EH mínima y la manifiesta, y pueden afectar entre el 30% y el 70% de los pacientes con cirrosis. Tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida y la actividad diaria, y conlleva un riesgo elevado de progresión, internaciones y fallecimiento. Asimismo, la EH manifiesta puede observarse en el 30% al 45% de los pacientes con cirrosis y representa una de las causas principales de admisiones hospitalarias y gastos en el sistema de salud, y se la vincula con una baja tasa de supervivencia. La EH se ha relacionado con concentraciones elevadas de *Veillonellaceae* en la flora fecal, mientras que en la EH de tipo C (que ocurre en el contexto de cirrosis e hipertensión portal) se han detectado elevaciones de *Enterococcus*, *Villonella*, *Megasphaera* y *Burkholderia*, y disminuciones de *Roseburea* en la microbiota del colon sigmoide.

Si bien la fisiopatología de esta entidad no ha sido completamente aclarada, existen datos que sugieren que diversos factores contribuyen a su aparición, como la acumulación de toxinas derivadas del intestino, en especial del amoníaco producido por las bacterias, la inflamación y el estrés oxidativo.

Su tratamiento actual está basado en el control de potenciales factores precipitantes, como las infecciones o el sangrado gastrointestinal, y en la reducción de la producción y en la circulación de toxinas; por ello, se

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

utilizan estrategias terapéuticas destinadas a disminuir los niveles de amoníaco, cuyos valores se encuentran elevados en hasta el 80% de los pacientes por la incapacidad del hígado para convertirlo en glutamina, como el empleo de disacáridos no absorbibles como la lactulosa y el lactitol, y de antimicrobianos como neomicina y rifaximina para inhibir su producción. Es así que la combinación de lactulosa y rifaximina ha mostrado una mejoría significativa para revertir los episodios de EH y reducir la mortalidad, en comparación con el empleo de lactulosa como único tratamiento. Además, se recomienda la terapia profiláctica para evitar la recurrencia en los pacientes que ya han presentado un episodio previo de EH.

El empleo de rifaximina está avalado por datos concretos y firmes proporcionados por diversos estudios, y por su utilización en la práctica clínica, observándose que mejora de manera significativa los síntomas neuropsiquiátricos y reduce las concentraciones de amoníaco con mayor eficacia que otros agentes como la neomicina. En cuanto al deterioro cognitivo, en la EH por cirrosis ha demostrado mejorar el rendimiento en pruebas de memoria. El ensayo clínico controlado y aleatorizado más grande fue publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2010, y en el cual la rifaximina se asoció con una reducción del 58% y del 50% en el riesgo relativo de recurrencia de un episodio de EH manifiesta y de internaciones, respectivamente, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Además, tiene mejor tolerancia que la lactulosa, riesgo bajo de resistencia bacteriana y sus niveles plasmáticos son prácticamente nulos. Por ello, se avala la hipótesis de que el mecanismo primario de acción de este antibiótico involucra la modulación en la composición bacteriana de la microbiota intestinal al favorecer especies beneficiosas y podría, en parte, fundamentar su eficacia clínica al reducir las toxinas derivadas del intestino y de marcadores inflamatorios que contribuyen a la aparición de la EH.

Enfermedad diverticular

La ED es extremadamente frecuente en países occidentales, ya que se la puede encontrar en hasta dos tercios de las personas de edad avanzada, presenta síntomas como dolor abdominal o cambios en el ritmo evacuatorio en hasta el 20% de los pacientes y se asocia con complicaciones como la perforación de los divertículos. Es por ello que los datos sobre su tratamiento médico son escasos, debido a que es asintomática en la mayoría de los pacientes.

En la actualidad, se considera que la inflamación crónica de bajo grado, junto con alteraciones en la microbiota intestinal, son factores predisponentes para su aparición. Con frecuencia se ha especulado sobre el papel de la flora intestinal en esta alteración, debido a que los divertículos pueden favorecer el atrapamiento de las heces, el sobrecrecimiento bacteriano y la posible ruptura del revestimiento epitelial en personas con mayor predisposición, y aunque es escasa la información

que avala esta teoría, existen indicios indirectos como la asociación entre los divertículos del intestino delgado y el sobrecrecimiento bacteriano y la elevada incidencia de abscesos y de peritonitis bacteriana ante la presencia de diverticulosis, entre otros. Asimismo, se considera que la inflamación podría desempeñar un papel principal en la ED, debido a que se ha observado mayor concentración de macrófagos en el colon, en comparación con controles.

Para el tratamiento sintomático de la ED no complicada se han empleado probióticos, rifaximina y mesalazina. De hecho, se observó que los fármacos antimicrobianos reducen la producción de hidrógeno dependiente de la microbiota y el alivio de los síntomas vinculados con la presencia de gas en el lumen colónico, y hasta la fecha de esta publicación, señalan los autores, la rifaximina se mantiene como el mejor antibiótico tanto para los episodios sintomáticos que cursan de manera cíclica como para su prevención, a pesar de la limitada información sobre su empleo. Sin embargo, en el análisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados y estudios comparativos se halló que, en efecto, su uso reduce los síntomas de manera eficaz, en comparación con el placebo o el consumo de fibra, la frecuencia de complicaciones y la gravedad de esta afección. De hecho, existiría un efecto de tipo sinérgico entre el antibiótico y la dieta rica en fibras, ya que en un metanálisis que incluyó a 31 estudios se detectó un beneficio significativo luego del tratamiento combinado, al calcularse una tasa anual de diverticulitis aguda del 1.1%, en comparación con el 2.9% calculado en los pacientes que recibieron solo fibras ($p = 0.012$), por lo que se postula que el empleo combinado podría estar vinculado con la reducción en la producción de hidrógeno generado por la fermentación de las fibras por parte de la microbiota, según sugiere el estudio de D'Incà y colaboradores. Se necesitan estudios adicionales para determinar el papel que desempeña este antimicrobiano en la prevención de los episodios de diverticulitis aguda.

Síndrome de intestino irritable

El SII es uno de los trastornos funcionales del aparato digestivo más frecuentes, dado que su prevalencia se estima entre el 5% y el 15% en la población general, e impacta de manera negativa sobre la calidad de vida de los sujetos que lo padecen.


Su patogénesis no se conoce con exactitud, si bien varios estudios destacan su carácter multifactorial, entre los que se mencionan los factores psicológicos, la dieta, la hipersensibilidad visceral y las modificaciones en la composición de la microbiota, ya que la composición fecal de esta es diferente a la de controles sanos, e incluye menor diversidad de microorganismos. Por ejemplo, se observó una reducción significativa en la razón entre *Escherichia coli* y *Aeromonas*, además de un incremento en *Enterobacteriaceae* y de una disminución en gérmenes beneficiosos como *Lactobacillus* and *F. prausnitzii*. Otro mecanismo por el cual se propone a la microbiota como factor que contribuye a la patogénesis


del SII es el incremento en la permeabilidad de la pared intestinal, lo que provocaría mayor carga antigénica que estimularía el sistema inmunitario de la mucosa del intestino con liberación de histamina, serotonina e interferón gamma, entre otros, afectando la actividad del sistema nervioso entérico y la motilidad del músculo liso intestinal y aumentando la estimulación de fibras nerviosas que transmiten dolor al sistema nervioso central.

La rifaximina fue objeto de varios estudios para el SII, en los que observó una buena eficacia y tolerancia, con efectos perdurables luego del tratamiento. En un trabajo que incluyó pacientes con SII sin constipación, el empleo de 550 mg del antimicrobiano tres veces al día y durante 14 días, no se registraron alteraciones en los componentes principales de la microbiota, con un balance a favor de especies bacterianas más beneficiosas, como *F. prausnitzii*. El antibiótico fue también estudiado en dos ensayos clínicos aleatorizados, de fase III y de diseño idéntico, conocidos como TARGET 1 y 2, que incluyeron a 1260 pacientes con SII sin constipación, y en los cuales se observó una mejoría significativa en los síntomas generales de la enfermedad (40.7% contra 31.7% para placebo, $p < 0.001$) y en la distensión abdominal durante las dos primeras semanas posteriores al tratamiento (40.2% contra 30.3% para placebo; $p < 0.001$). Ambas mejorías se mantuvieron por al menos 12 semanas una vez finalizado la administración del antibiótico. En el estudio TARGET 3 se evaluó la seguridad y la eficacia de un tratamiento repetido en 2579 pacientes con SII y diarrea, quienes inicialmente respondieron a la administración de rifaximina y, debido a la reaparición de sus síntomas, se les indicó la repetición del esquema posológico. Se observaron mejorías en el dolor abdominal y en la consistencia de las heces en el 44.1% de los pacientes. Como dato a destacar, más del 30% de los participantes que respondieron al primer curso del antibiótico no presentó recaídas durante el seguimiento. Se lo considera un fármaco seguro, según los resultados de un metanálisis en el cual los efectos secundarios fueron, en su mayoría, leves y con una frecuencia similar a la determinada con el placebo, sin detectarse incrementos en las tasas de infecciones ni de efectos secundarios del tracto gastrointestinal.

Conclusión

La idea de que alteración en la microbiota intestinal (disbiosis) puede provocar enfermedades digestivas se ha vuelto más firme en los últimos años, comentan los autores, y se sugiere que el restablecimiento de su equilibrio (eubiosis) es una estrategia terapéutica eficaz. En su opinión, el empleo de rifaximina en las afecciones evaluadas ha demostrado ser seguro y eficaz.

 Información adicional en www.siicalud.com/dato/resiic.php/158441

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

3 - Valoración Crítica de los Criterios Roma IV: el Esófago Hipersensible Debe Permanecer en el Espectro de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Frazzoni L, Frazzoni M, Savarino E y colaboradores

University of Bologna, Bologna; Ospedale Baggiore, Módena; University of Padova, Padua, Italia

[Critical Appraisal of Rome IV Criteria: Hypersensitive Esophagus does Belong to Gastroesophageal Reflux Disease Spectrum]

Annals of Gastroenterology 31(1):1-7, Ene 2018

En opinión de los autores, los pacientes con esófago hipersensible deben considerarse dentro del espectro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y ser tratados de acuerdo con este diagnóstico.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se debe al reflujo del contenido gástrico al esófago, con la consiguiente aparición de síntomas o lesiones mucosas. Este síndrome se caracteriza por pirosis y regurgitación. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen la terapia de primera línea para la ERGE típica, con alta eficacia terapéutica para el alivio de la pirosis y la curación de la enfermedad por reflujo erosiva (ERE). La presencia de pirosis sin hallazgos endoscópicos y con pruebas de un vínculo directo entre los síntomas y el reflujo se denomina enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). Según los criterios Roma II, los pacientes con pirosis sin hallazgos endoscópicos se clasificaban como pirosis funcional (PF) o ERNE, de acuerdo con el tiempo de exposición ácida normal o patológica detectada en la pHmetría esofágica ambulatoria. En los criterios Roma III, la definición de la ERGE se amplió para incluir a los pacientes con esófago hipersensible (EH), definido por la relación probada entre la pirosis y los eventos de reflujo ácido de acuerdo con la pHmetría o el alivio de los síntomas con una prueba terapéutica con IBP. Los criterios Roma IV propusieron que el EH sea un diagnóstico separado de la ERGE y que se incluya dentro de los trastornos esofágicos funcionales, separado de la PF.

En este artículo, los autores hicieron una valoración crítica de los criterios Roma IV con respecto a la exclusión del EH del espectro de la ERGE.

El desafío diagnóstico de la ERGE

Todavía no se ha establecido cuál es el método de referencia para el diagnóstico de la ERGE, pero en la mayoría de los casos se requiere la pHmetría para documentarla de manera objetiva. Este estudio permite la determinación del porcentaje de tiempo total con un pH inferior a 4 y puede documentarse el tiempo de exposición al ácido (TEA): ante la alteración de los valores se confirma el diagnóstico de ERGE. No obstante, el TEA tiene limitaciones, como la alta variabilidad de los valores normales y los resultados falsos negativos en hasta el 30% de los pacientes con esofagitis por reflujo. Para superar estas limitaciones, se propusieron el índice sintomático (IS) y la probabilidad de asociación sintomática (PAS) para documentar

una relación de causa y efecto entre los episodios de reflujo ácido y los síntomas en los casos de pirosis con resultados negativos en la endoscopia y la pHmetría. Al respecto, se propusieron las categorías diagnósticas de EH o de hipersensibilidad al reflujo para los casos con resultados negativos en la pHmetría con IS o PAS positivos. Con el advenimiento de la impedanciometría, el IS y la PAS se utilizaron para demostrar el vínculo directo entre los episodios de reflujo no ácido y los síntomas y aumentar la probabilidad para el diagnóstico de ERGE. Los estudios con microscopia de luz y electrónica indicaron que la esofagitis microscópica se detecta mucho más frecuentemente en los pacientes con EH y se define por la positividad del IS y la PAS, respecto de los casos de PF. La impedanciometría también permite la valoración del número total de eventos de reflujo, de manera independiente del pH, que la terapia con IBP afecta escasamente. Con el uso de impedanciometría en el momento de recibir tratamiento con IBP se demostró que los episodios de reflujo ácido débil representan la mayoría de los eventos de reflujo y de los síntomas asociados con el reflujo en los casos con ERGE típica, refractaria a los IBP. El problema principal con los índices como el IS y la PAS es que dependen del paciente. La valoración del TEA, la PAS, el IS y el número total de eventos de reflujo representa el enfoque tradicional del análisis de impedanciometría. Los estudios que evaluaron los parámetros nuevos en la impedanciometría, como el índice de depuración química, principalmente la onda peristáltica posreflujo (OPPR) y la impedancia basal nocturna promedio (IBNP) indicaron un rendimiento diagnóstico superior a los parámetros convencionales como el TEA, el IS y la PAS y el número de eventos de reflujo. La disminución de los valores del índice OPRP reflejan la alteración en la depuración química, con el estasis consiguiente del reflujo dentro del esófago y la pérdida de la integridad mucosa, documentada por la reducción de los valores de la IBNP. Estos mecanismos parecen explicar el aumento de la percepción de los eventos de reflujo y la respuesta a los IBP en los pacientes con EH, lo que indica que realmente pertenecen al espectro de la ERGE y no al de los trastornos gastrointestinales funcionales.

Falencias de los criterios Roma IV

Según los autores, la falencia principal de los criterios Roma IV es que solo consideran a la exposición ácida en la interrelación entre la pirosis y la ERGE. Por ello, la ERNE se definió sobre la base solamente de un resultado alterado en el TEA, mientras que el EH, caracterizado por IS y PAS positivos y TEA normal, se consideró una enfermedad separada de la ERGE, pero incluido en el espectro de los trastornos esofágicos funcionales, a diferencia de los criterios Roma III. El comité para la elaboración de los criterios Roma IV estableció que la falta de respuesta a los IBP se considera un criterio diagnóstico importante para establecer que los síntomas no están relacionados con el reflujo gastroesofágico. Los autores señalan que

la experiencia clínica indica que la falta de respuesta a los IBP probablemente tenga un valor predictivo alto para el diagnóstico de ERGE, pero la medicina basada en la evidencia no recae en conceptos lógicos o la experiencia clínica. Diversos estudios contradijeron el concepto de hipersensibilidad visceral como el mecanismo dominante del EH. Además, la PF se superpone con la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable con más frecuencia que el EH y la ERNE. De hecho, el comité para los criterios Roma IV admitió que solo un estudio avaló la eficacia de los moduladores del dolor visceral en el EH. Según los autores, este comité omitió un ensayo reciente, controlado con placebo y aleatorizado, en el que la imipramina y el placebo fueron ineficaces por igual en el EH y la PF. Por el contrario, diversas investigaciones demostraron los resultados positivos con el tratamiento antirreflujo clínico o quirúrgico en el EH. Debido a la alta respuesta al placebo y su valor predictivo limitado, el comité para la elaboración de los criterios Roma IV criticó la supresión de la pirosis con los IBP como criterio diagnóstico para la ERGE en pacientes con pirosis sin hallazgos endoscópicos. Según los autores, ante los resultados negativos en las pruebas diagnósticas, a pesar de la respuesta de los síntomas característicos a la terapia específica, deben utilizarse métodos diagnósticos más eficientes, como el índice OPRP y la IBNP. Estos parámetros impedanciométricos nuevos permitieron identificar a la ERGE en pacientes con pirosis sin hallazgos endoscópicos, que consiguieron un alivio sintomático rápido con la terapia con IBP, la recurrencia tras su interrupción y la supresión sintomática al reiniciarla. En las investigaciones mencionadas, el índice OPRP y la IBNP resultaron alterados en la mayoría de los casos con pirosis y respuesta a los IBP, pero con TEA normal y PAS/IS negativos, con mejor predicción de la respuesta a los IBP que el TEA. De hecho, los investigadores consideran apropiada la inclusión de estos nuevos parámetros impedanciométricos como parte del algoritmo diagnóstico en pacientes con pirosis sin hallazgos endoscópicos.

El comité para la elaboración de los criterios Roma IV también indicó que el diagnóstico de EH requiere la exclusión de la esofagitis eosinofílica y los trastornos motores graves, lo que implica la necesidad de obtención de múltiples biopsias esofágicas y manometría de alta resolución.

Los autores del presente artículo indicaron que el comité para la elaboración de los criterios de Roma IV no consideró adecuadamente la gravedad del reflujo ácido leve en la patogénesis de la ERGE refractaria a los IBP ni la insuficiente precisión diagnóstica de la pHmetría convencional. Según los criterios Roma IV, los pacientes con pirosis sin hallazgos endoscópicos, refractarios a los IBP y con ERGE probada, deben clasificarse sobre la base de los resultados de impedanciometría con IBP. El análisis de la impedanciometría con IBP, basado solamente en el TEA, el IS y la PAS en la ERGE probada provocará una reclasificación de la mayoría de estos casos como PF, lo

que contradice el diagnóstico previo de ERGE basado en la pHmetría sin IBP.

Los autores señalan que el espectro de la ERGE incluye desde la ERNE a la ERE y el esófago de Barret y que el EH representa un subgrupo de ERNE. El EH se distingue de la PF por la alteración en la depuración química y la integridad de la mucosa, lo que explica la respuesta positiva al tratamiento antirreflujo clínico y quirúrgico. Así, los investigadores proponen un esquema de clasificación, basado en la evidencia, para los pacientes con pirosis sin hallazgos endoscópicos mediante la realización de impedanciometría con la inclusión de los parámetros convencionales y los nuevos. Ante un TEA normal, la alteración concomitante en el índice OPPR y la IBNP permite establecer el diagnóstico de EH, independientemente de la PAS/el IS o el número de eventos de reflujo.

Conclusión

Los autores consideran que en los casos con pirosis sin hallazgos endoscópicos debe realizarse impedanciometría con el análisis de los parámetros nuevos, como el índice OPPR y la IBNP, lo que permitiría la identificación de los casos de EH ante la alteración de estos parámetros, independientemente de la PAS/el IS. Por ello, según su opinión, los pacientes con EH deben considerarse dentro del espectro de la ERGE y tratarse de acuerdo con este diagnóstico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158447

4 - Progresión de las Características del Síndrome de Intestino Irritable durante un Período de 5 Años

Clevers E, Tack J, Van Oudenhove L y colaboradores

University of Leuven, Leuven, Bélgica

[Development of Irritable Bowel Syndrome Features over a 4-Year Period]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 16(8):1244-1251, Ago 2018

La gravedad de los síntomas gastrointestinales del síndrome de intestino irritable se relacionó sustancialmente con la ansiedad específica para los síntomas gastrointestinales, pero no con la ansiedad general, la depresión o los recursos para afrontar los síntomas gastrointestinales.

El síndrome de intestino irritable (SII) se considera un trastorno gastrointestinal (GI) funcional. Es un trastorno frecuente que se define por dolor abdominal crónico o recurrente asociado con hábitos evacuatorios alterados. El SII se vincula con síntomas psicológicos, con una prevalencia del 10%. La gravedad de los síntomas de SII fluctúa a lo largo del tiempo. Se encontró que las mejoras en la gravedad de los síntomas después de 3 meses predicen la mejoría después de un año y que la mejoría también puede predecirse por la ansiedad y la depresión iniciales. Los desenlaces clínicos del SII

a lo largo del tiempo son complejos y los estudios longitudinales son escasos e incongruentes, con un papel incierto de los hallazgos psicológicos. Los criterios de Roma IV consideran a los trastornos GI funcionales como trastornos en la interacción intestino-cerebro. Además, diversos trastornos psicológicos mostraron una asociación transversal con el SII, pero no se ha investigado su relación longitudinal con la gravedad de los síntomas del SII. Por último, los pacientes con SII constituyen un grupo heterogéneo. Los autores se propusieron evaluar las correlaciones intrapersonales con las características del SII, la progresión de los síntomas GI y la calidad de vida y los predictores de los cambios a lo largo del tiempo.

Métodos

Se utilizó una cohorte longitudinal sueca de 276 adultos de 18 años o más con SII, con trastornos GI funcionales. Durante la entrevista, se realizó la historia clínica, se recabó la información demográfica y el diagnóstico se efectuó según los criterios Roma II sobre la base de la presentación clínica y las investigaciones adicionales a juicio del gastroenterólogo. Los participantes completaron cuestionarios una vez por año durante 5 años sobre las características del SII (gravedad de los síntomas, calidad de vida, ansiedad general y específica para los síntomas GI, depresión y recursos para afrontar los síntomas).

En cuanto al análisis, se determinaron las correlaciones longitudinales intrapersonales de las características del SII, la progresión de los síntomas, la calidad de vida en los subgrupos de pacientes, la predicción de los cambios en la gravedad de los síntomas GI y la calidad de vida, con modelos que incluyeran las características psicológicas del SII.

Resultados

El 70% de los participantes de la cohorte fue de sexo femenino y la edad osciló entre 19 y 76 años (mediana 39 años). Todas las características del SII, excepto los recursos para afrontar los síntomas, mejoraron en toda la muestra con el tiempo y todos los hallazgos del SII tuvieron alguna variación intrapersonal.

La gravedad de los síntomas GI mostró una correlación significativa intrapersonal con la calidad de vida y la ansiedad específica para los síntomas GI. Por el contrario, la gravedad de los síntomas GI demostró correlaciones intrapersonales débiles con otras variables psicológicas (depresión, ansiedad general y los recursos para afrontar los síntomas).

La gravedad de los síntomas GI se dividió en 3 grupos que difirieron en la gravedad basal (leve, intermedia, grave), con 59, 119 y 36 pacientes, respectivamente. El grupo con síntomas GI graves no mejoró en promedio, mientras que sí lo hicieron los grupos con gravedad leve e intermedia. El grupo de síntomas GI graves se caracterizó por menor edad, más mujeres, menor número de pacientes con SII posinfeccioso, menor dolor rectal al inicio y peor puntaje basal para todas las características psicológicas del SII, excepto los recursos

para afrontar los síntomas. La calidad de vida también se dividió en 4 clases, según el nivel basal, en escasa, intermedia 1 y 2 y alta, con 24, 43, 73 y 67 pacientes con SII, respectivamente. No hubo diferencias a lo largo del tiempo. El grupo con peor calidad de vida tuvo el umbral más bajo al dolor rectal al inicio y los peores puntajes basales sobre todas las características psicológicas del SII.

La ansiedad específica para los síntomas GI predijo un cambio tanto en la gravedad de los síntomas GI y la calidad de vida un año más tarde. La calidad de vida también predijo un cambio en la ansiedad específica para los síntomas GI un año después. Sin embargo, los recursos para afrontar los síntomas GI, la ansiedad y la depresión general no predijeron un cambio en los desenlaces clínicos.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indicaron que la gravedad de los síntomas GI demostró correlaciones intrapersonales significativas con la ansiedad específica para los síntomas GI y la calidad de vida, pero no con otras características psicológicas del SII. La gravedad de los síntomas GI difirió según diferentes grupos. El grupo con la mayor gravedad de síntomas GI no mejoró en promedio durante el período de 5 años. Esta clase, en comparación con las clases con escasa o intermedia gravedad de los síntomas GI, presentó peores puntajes para diversos hallazgos psicológicos y menor umbral al dolor rectal, así como mayor porcentaje de mujeres y un menor número de pacientes con SII posinfeccioso. Previamente, se demostró que el bajo umbral al dolor rectal se asoció transversalmente con la mayor gravedad de los síntomas GI. La ansiedad específica para los síntomas GI predijo un incremento en la gravedad de dichos síntomas y una disminución en la calidad de vida, un año después.

La gravedad de los síntomas GI tuvo correlaciones intrapersonales longitudinales significativas con la calidad de vida y la ansiedad específica para los síntomas GI, mientras que solo mostró correlaciones débiles con otros hallazgos psicológicos del SII como la ansiedad general, la depresión y los recursos para afrontar los síntomas GI.

La ansiedad específica para los síntomas GI predijo un incremento en la gravedad de los síntomas GI y una disminución en la calidad de vida, un año después. Debido a que la ansiedad específica para los síntomas GI predijo los cambios intrapersonales en la gravedad de dichos síntomas y la calidad de vida, puede considerarse un objetivo terapéutico clave en los pacientes con SII. El tratamiento de elección para los pacientes con SII con ansiedad específica para los síntomas GI es la terapia cognitiva conductual.

La principal fortaleza de esta investigación es el análisis de una cohorte longitudinal con SII. Se encontraron correlaciones intrapersonales más que interpersonales. La limitación principal es que solo se tomó una evaluación por año y no se pudieron cuantificar las fluctuaciones dentro de un mismo año.

En conclusión, la gravedad de los síntomas GI puede describirse en diferentes clases. La gravedad de los síntomas GI se relacionó sustancialmente con la ansiedad específica para dichos síntomas, pero no con la ansiedad general, la depresión o los recursos para afrontar los síntomas GI. La ansiedad específica para los síntomas GI puede predecir un cambio en la gravedad de los síntomas GI y la calidad de vida, un año después. Los médicos deben estar atentos para detectar la ansiedad específica para los síntomas GI en los pacientes con SII, para realizar las derivaciones oportunas y encarar el tratamiento adecuado como la terapia cognitivo conductual.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158446

5 - Terapia Clínica de la Constipación: Opciones Potenciales de Tratamiento

Andresen V, Layer P

University of Hamburg, Hamburgo, Alemania

[*Medical Therapy of Constipation: Current Standards and Beyond*]

Visceral Medicine 34(2):123-127, Abr 2018

En este estudio se evaluaron los tratamientos estándares utilizados en la actualidad para el tratamiento de la constipación, así como las opciones potenciales de terapias futuras.

La constipación crónica es una enfermedad frecuente que afecta principalmente a las mujeres, con tasas de prevalencia que aumentan con la edad. En algunos países afecta a más del 15% de la población. En la actualidad, se reconoce que este trastorno es polisintomático y puede producirse por alteraciones primarias o secundarias de las funciones intestinales o la defecación. Los pacientes con constipación no solo tienen una menor calidad de vida, sino que también deben hacer frente al prejuicio que señala que su estilo de vida, como inadecuada alimentación, escasa ingesta de líquidos o falta de actividad física, ocasiona la enfermedad. Según los investigadores, con normas médicas y el diseño de terapias nuevas se pueden mejorar las estrategias de tratamiento y comprender la relevancia que tiene este trastorno en los pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar los tratamientos estándares actuales y las opciones potenciales de tratamientos futuros para la constipación.

Terapia clínica

Según el consenso *German S2K*, el tratamiento de la constipación debe tener un enfoque gradual: ciertos síntomas de la constipación leve o habitual mejoran con la evaluación y la modificación de diversos factores del estilo de vida, no así los de la constipación crónica o más intensa, en los que se debe evaluar la existencia de trastornos subyacentes de evacuación mediante los antecedentes y el examen funcional digital del recto,

entre otros estudios. Si el paciente tiene trastornos de evacuación se consideran las terapias para mejorar la defecación o la cirugía en casos de obstrucciones estructurales.

Los laxantes convencionales son la opción terapéutica siguiente en los casos de alteración en la motilidad. Según diversos estudios, el macrogol, entre los laxantes osmóticos, y el natriumpico sulfato picosulfato de sodio y el bisacodilo, entre los laxantes estimulantes, son los más eficaces y seguros. El uso correcto de los laxantes permite evitar el riesgo de deshidratación y las alteraciones electrolíticas, algunos de sus efectos adversos más graves. En casos de pacientes refractarios a esta terapéutica, se opta por aprovechar los diferentes mecanismos de acción de los agentes, mediante terapias combinadas con laxantes osmóticos y estimulantes.

Entre las terapias más modernas, la prucaloprida, un agonista selectivo del receptor 5-HT₄, estimula la motilidad gastrointestinal y, según diversos estudios, es eficaz en casos de constipación intensa refractaria a los laxantes y en la constipación crónica. Sus efectos adversos incluyen cefaleas, náuseas y diarrea, pero el agente no se asocia con efectos adversos cardíacos. La *European Medicines Agency* aprobó el uso de prucaloprida tanto en mujeres como en hombres en los que fracasa el tratamiento previo con laxantes. Los resultados de diversos ensayos sugirieron que la prucaloprida es eficaz y segura en el tratamiento de la constipación crónica. El velusetrag y la naronaprida, otros compuestos agonistas del receptor 5-HT₄, también demostraron ser eficaces en el tratamiento de la constipación crónica.

La linaclotida, un agonista selectivo de la guanilato ciclasa C (GC-C), ejerce propiedades secretorias y antinociceptivas viscerales, aumenta la frecuencia de las deposiciones y provoca deposiciones suaves, además de disminuir el dolor visceral. Según diversos estudios, la linaclotida provoca mejoras en los síntomas de la constipación, así como del dolor y la distensión abdominal, por lo que es eficaz en el tratamiento de la constipación crónica y el síndrome de intestino irritable con predominio de constipación (SII-C). La diarrea es su principal efecto adverso y su incidencia está asociada con la dosis; por ello, en los EE.UU. se comercializa en dosis bajas, de 72 µg. Sin embargo, en Europa está disponible en dosis de 290 µg, indicada solo para el SII-C. La plecanatida, otro agonista de la GC-C, es tan segura y eficaz como la linaclotida. En los EE.UU. fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del SII-C y la constipación crónica.

La lubiprostona, un activador del canal de cloruro, fue aprobada en varios países para el tratamiento de la constipación crónica y el SII-C. Este fármaco induce la secreción de agua y cloruro en la luz intestinal, lo que reduce la consistencia de las heces e incrementa el volumen y la velocidad del tránsito de las deposiciones. Según varios estudios, la lubiprostona es más eficaz que el placebo. Sus efectos adversos incluyen diarrea, náuseas y contracciones abdominales, entre otras.

Los opioides se emplean en el tratamiento del dolor crónico. Actúan a través de los receptores μ -opioides, ubicados tanto a nivel central como periférico. Su activación provoca los efectos adversos asociados con los opioides más clásicos, entre los que se destaca la constipación inducida por opioides (CIO). Los receptores opioides participan en la regulación entérica neural de la motilidad y la secreción intestinal, ocasionando la CIO, un trastorno grave en el contexto de la terapia con estos fármacos. La calidad de vida de estos pacientes se ve más afectada por la gravedad de la CIO que por el dolor principal; a su vez, la constipación no responde a la terapia convencional con laxantes. Con los tratamientos más actuales se busca reducir o prevenir los efectos adversos gastrointestinales de los opioides, que bloquean de forma selectiva los receptores μ -opioides intestinales sin alterar el efecto analgésico.

La naloxona de liberación prolongada (LP) para administración oral ejerce un efecto antagonista opioide sistémico limitado a los receptores μ -opioides intestinales. La combinación fija de naloxona de LP con oxycodona, disponible en la actualidad, permite aliviar el dolor y prevenir o reducir la CIO, pero se debe tener en cuenta la aplicación, las vías de administración, la dosificación y la función hepática. Los antagonistas que actúan sobre los receptores μ -opioides periféricos verdaderos (PAMORA [*peripherally acting μ -opioid antagonists*]) se combinan con todos los tipos y las vías de administración de los agentes analgésicos opioides. El naloxegol y la metilnaltrexona son los PAMORA disponibles en la actualidad en Europa, ambos son bien tolerados y tienen eficacia elevada; además, se pueden combinar con todos los regímenes opioides disponibles, sin importar las preferencias de las sustancias, las vías de administración o la dosificación. La naldemedina, un PAMORA nuevo, en ensayos clínicos demostró eficacia y tolerabilidad, por lo que fue aprobada por la FDA. Con los PAMORA se puede eliminar o mitigar la CIO en los síndromes de dolor crónico, pero este es el efecto adverso más frecuente y grave de la terapia crónica con opioides. Además, en los pacientes con cáncer tratados con opioides, el tratamiento eficaz de la CIO puede prolongar la supervivencia.

Evaluación del tratamiento deficiente

En la mayoría de los casos, los mismos pacientes tratan la constipación o consultan en la atención primaria; sin embargo, las tasas objetivas de tratamiento eficaz y las tasas subjetivas de satisfacción del paciente son bajas. Los pacientes con síntomas que no responden al tratamiento deben ser referidos a la atención secundaria. Según los investigadores, es necesario determinar los criterios del alivio inadecuado de la constipación, para apoyar y asegurar la derivación a un especialista y el inicio de una terapia clínica más intensa. La terapia de alivio inadecuada puede aportar una definición del tratamiento deficiente y será útil en la práctica clínica para evaluar la eficacia de la terapia y como un instrumento de ajuste estandarizado para los ensayos clínicos.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Gastroenterología



Ingresa a

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

6 - Síndrome de Intestino Irritable y Fatiga Crónica a los 10 Años de la Infección por *Giardia lamblia*

Litleskare S, Rortveit G, Wensaas K y colaboradores

Clinical Gastroenterology and Hepatology 16:1064-1072, 2018

En un estudio, la frecuencia estimada del síndrome de intestino irritable (SII), un trastorno gastrointestinal funcional, fue del 11.2%. La fatiga crónica (FC) es otro motivo habitual de consulta en atención primaria, con una prevalencia del 24%. Sin embargo, la fatiga ha sido más estudiada en el síndrome de fatiga crónica (SFC), un trastorno menos común.

El SII y la FC o el SFC comparten numerosos factores biológicos, y ambos trastornos se consideran funcionales. Aunque la etiología precisa de estas enfermedades no se conoce, ambas se han vinculado con el antecedente de infecciones. El SII posinfeccioso (SII-PI) aparece luego de enfermedad infecciosa gastrointestinal, en pacientes que han viajado al extranjero o como casos esporádicos; los índices de recuperación del SII-PI son variables según los estudios, pero los síntomas parecen persistir durante más tiempo luego de infecciones bacterianas que virales. En un estudio, la sintomatología del SII posterior a disentería bacteriana estuvo presente hasta 8 años después de la infección. Asimismo, la FC en el contexto del SFC es una complicación de las infecciones agudas bacterianas y virales.

En otoño de 2004 se produjo la contaminación del agua para consumo por *Giardia lamblia* en uno de los reservorios municipales de agua potable de Bergen, Noruega, probablemente como consecuencia de la ruptura de tuberías de alcantarillado. El brote fue uno de los más importantes registrados en ese país, con la documentación de 1252 pacientes con giardiasis confirmada por estudios de laboratorio. En un estudio previo se refirió una asociación entre la infección por *G. lamblia*, el SII y la FC 3 y 6 años después de la infección aguda.

El principal objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia y el riesgo de SII y FC 10 años después de la giardiasis aguda, respecto de un grupo control. También se analizaron los cambios en la frecuencia de los trastornos entre los 3 y 10 años y entre los 6 y 10 años y se estimaron la incidencia y los índices de recuperación y persistencia de SII y FC.

El estudio de diseño prospectivo abarcó 1252 pacientes (grupo con exposición [GE]) y un grupo control (GC) evaluados a los 3, 6 y 10 años de la infección confirmada por *G. lamblia*, como

consecuencia de la contaminación del agua potable en 2004. El GC estuvo integrado por 2504 pacientes de la misma localidad, comparables en edad y sexo. El porcentaje de mujeres fue más alto en el GE (61%; 764 de 1252). Los pacientes de menos de 18 años se excluyeron de los análisis.

El criterio principal de valoración fue la presencia de SII y FC, 10 años después de la infección en el GE y el GC y en los subgrupos de pacientes con SII grave, FC grave, SII más FC, solo SII y solo FC. Los cambios en la prevalencia de SII y FC entre los 3 y 10 años (para el SII y la FC únicamente) y entre los 6 y 10 años (para todos los subgrupos) fueron criterios secundarios de valoración.

El SII se definió sobre la base de los criterios de Roma III (dolor o malestar abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses, en asociación con 2 o más criterios adicionales, de inicio 6 meses o más antes del estudio); el SII se consideró grave cuando ocasionó limitaciones para la realización de las actividades cotidianas. Se consideraron los subgrupos de SII en función de los mismos criterios. La presencia de FC se determinó con el *Fatigue Questionnaire* de 13 preguntas, 11 de las cuales permiten conocer diferentes aspectos del síntoma. La gravedad de la FC se determinó con escalas de Likert de 4 puntos; el puntaje máximo posible fue de 33 puntos. La FC se estableció en presencia de un puntaje de 4 o más alto, en los enfermos con síntomas de 6 meses o más de duración. La FC grave se definió en los pacientes con puntaje total de 23 o más alto.

Se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión, entre ellos la edad, el sexo, el estado civil, el nivel educativo y la ocupación. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de Fisher, de *chi* al cuadrado o de la *t*, según el caso. Se estimaron los *odds ratios* (OR) de prevalencia, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las interacciones se analizaron con pruebas de Breslow-Day. Se calculó la fracción atribuible en el grupo expuesto (FAE). Los cambios en la prevalencia se conocieron con modelos de regresión logística binaria. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El índice de respuesta a los 10 años de seguimiento fue del 50% (592 de 1176) en el GE y del 30% (708 de 2330) en el GC.

La prevalencia de SII 10 años después del brote fue del 43% (248 de 576) en el GE y del 14% (94 de 685) en el GC, de modo que el OR ajustado por edad y sexo (ORa) para el SII fue de 4.74 en los pacientes expuestos a *G. lamblia* (IC 95%: 3.61 a 6.23). La FAE para el SII en el GE fue del 68% (IC 95%: 61% a 74%).

La prevalencia de FC fue del 26% (153 de 587) en el GE y del 11% (73 de 692) en el GC, con un ORa de 3.01 (IC 95%: 2.22 a 4.08). La FAE para la FC fue del 60% (IC 95%: 48% a 69%).

La prevalencia de SII fue del 44% (169 de 388) entre las mujeres y del 42% (79 de 188) en los hombres en el GE ($p = 0.79$). La prevalencia de SII en las mujeres del GC fue del 16% (71 de 446) y en los hombres, del 10% (23 de 239; $p = 0.03$). La prueba de interacción para la exposición y el sexo fue negativa ($p = 0.10$). El sexo no fue un factor de riesgo para la FC en ninguno de los grupos; la edad no fue un factor de riesgo para ninguna de las enfermedades, en ninguno de los grupos.

La disminución de la prevalencia del SII en el GE entre los 3 años (47%) y los 6 años (40%) tuvo un ORa para el cambio de 0.73 (IC 95%: 0.62 a 0.86). La reducción de la prevalencia del SII entre los 3 años (47%) y los 10 años (43%) tuvo un ORa de 0.75 (IC 95%: 0.63 a 0.90). No se observaron cambios entre los 6 y los 10 años. En el GC no se comprobaron cambios en la prevalencia de SII en ningún momento de valoración.

La prevalencia de FC en el GE disminuyó del 47% a los 3 años al 31% a los 6 años de la exposición, con un ORa para el cambio de 0.53 (IC 95%: 0.46 a 0.62); entre los 3 y 10 años, el ORa fue de 0.40 (IC 95%: 0.33 a 0.48), en tanto que el ORa para el cambio entre los 6 años (31%) y los 10 años (26%) fue de 0.74 (IC 95%: 0.61 a 0.90). En el GC no se registraron cambios en la prevalencia en ningún período. No se encontraron interacciones por edad o sexo en los cambios temporales para el SII o la FC.

Cada una de las variables de análisis (SII y FC) se analizaron en 3 momentos diferentes, con 8 trayectorias posibles ($n = 755$ para el SII y $n = 770$ para la FC) entre los sujetos que participaron en todos los seguimientos y sin datos faltantes.

El SII persistente fue más común en el GE (99 de 399, 25%), en comparación con el GC (6 de 356; 1.7%), con un ORa para el SII persistente en el GE de 19.3 (IC 95%: 8.3 a 44.7). Se registró FC persistente en 57 de 406 enfermos del GE (14%), en comparación con 3 de 364 sujetos del GC (0.82%), con un ORa de FC en el GE de 20.5 (IC 95%: 6.3 a 66.2).

La prevalencia de SII entre los 248 sujetos expuestos y evaluados a los 10 años de la infección fue del 11% para el subtipo con constipación predominante, del 44% para el SII con diarrea como síntoma predominante, del 38% para el subtipo mixto y del 7% para el grupo no tipificado. El subtipo de SII se mantuvo estable en 33 de 99 pacientes del GE con SII persistente (33%), en tanto que, en el resto, el subtipo varió entre los seguimientos.

Los hallazgos del presente estudio indican que la prevalencia y el riesgo de SII y FC después de la infección aguda por *G. lamblia* persisten elevados 10 años después. Si bien la frecuencia de SII disminuyó entre los 3 y 6 años de seguimiento y entre los 3 y 10 años posteriores a la exposición, no se registraron cambios importantes entre los 6 y 10 años. En cambio, la prevalencia de FC disminuyó gradualmente en el transcurso de los 10 años de seguimiento. No obstante, la infección por *G. lamblia* se asoció fuertemente con la persistencia de SII y FC.

Por su diseño, el presente trabajo brindó una excelente oportunidad para conocer la historia natural del SII y la FC luego de la exposición al parásito. Los índices de respuesta en el GE disminuyeron del 65% a los 3 años al 50% a los 10 años, de modo que no puede excluirse sesgo por selección. Sin embargo, incluso al considerar el peor escenario posible, con sesgo máximo en el GE, se comprobó una fuerte vinculación entre el SII, la FC y la exposición a *G. lamblia* 10 años antes, con OR de 1.7 y 1.3, respectivamente. Debido a que la prevalencia de SII y FC en el GC se mantuvo relativamente estable en los tres momentos de valoración, con niveles comparables a los de la población normal de Noruega, el riesgo de sesgo de selección en el GC puede considerarse sumamente improbable.

La prevalencia de SII a los 10 años de la exposición aguda fue elevada, del 43%, en comparación con lo referido en estudios anteriores, con seguimientos menos prolongados, que mostraron cifras del 7% al 36%. Este fenómeno podría obedecer, al menos en parte, al mejor diagnóstico de los trastornos gastrointestinales funcionales y al mejor reconocimiento de estas anomalías en la población. La detección del brote de giardiasis demoró un tiempo, motivo por el cual es posible que el tratamiento se haya retrasado en algunos enfermos, una situación que pudo haber aumentado el riesgo de aparición de SII-PI.

A los 8 años del brote de Walkerton con exposición a una mezcla de patógenos bacterianos, la frecuencia de SII-PI fue del 15.4%, y se ha sugerido que las bacterias confieren más riesgo de SII-PI que las infecciones gastrointestinales virales. Los hallazgos de la presente oportunidad sugieren que la infección por *G. lamblia* conferiría un pronóstico más desfavorable aún. La prevalencia de FC, en cambio, se redujo en el transcurso de los 10 años de seguimiento, de modo que la evolución sería más favorable en este caso. Incluso así, al igual que el SII, fue una complicación frecuente a largo plazo, luego de la infección parasitaria aguda. Los datos, sin duda, deben ser tenidos en cuenta por los profesionales cuando se brinda asistencia a pacientes que refieren síntomas compatibles con estas entidades y antecedentes de infecciones gastrointestinales.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/158442

7 - Episodios de Reflujo y Aumento de la Presión Arterial en Pacientes Hipertensos

Li Z, Ji F, Wang Z y colaboradores

Journal of Clinical Gastroenterology 52(8):685-690, Sep 2018

La frecuencia de hipertensión arterial (HTA) es elevada en todo el mundo y se estima que seguirá en ascenso en los próximos años. La obesidad y el sobrepeso y los trastornos del metabolismo de los lípidos y el ácido úrico constituyen factores importantes de riesgo de HTA

esencial. La obesidad, el sexo masculino y el consumo de alcohol son factores de riesgo compartidos por la HTA y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), una entidad también muy frecuente en los países desarrollados. De hecho, se estima que entre el 10% y el 20% de los adultos de los países occidentales tienen síntomas característicos de ERGE, como pirosis o regurgitación ácida, al menos una vez por semana.

La ERGE también puede asociarse con diversos síntomas extraesofágicos, entre ellos tos, laringitis, asma y erosiones dentarias, según reconoce la *Montreal Definition and Classification of GERD*. En un estudio en el cual se realizaron simultáneamente monitorización de la función esofágica y electrocardiografía se observó ERGE en el 40% de los pacientes con enfermedad coronaria (EC) confirmada en la angiografía. Sin embargo, los resultados de los estudios que analizaron las posibles asociaciones entre la ERGE y la enfermedad cardiovascular no han sido homogéneos.

La posibilidad de aplicar simultáneamente métodos para la monitorización de la presión arterial (PA) en 24 horas e impedanciometría con registro de pH esofágico de 24 horas permitiría analizar con mayor precisión la vinculación entre la ERGE y la enfermedad cardiovascular. Precisamente, el objetivo del presente estudio fue determinar si existe una relación entre la ERGE y los episodios de PA alta en pacientes con HTA esencial y conocer los efectos del tratamiento de corta duración con inhibidores de la secreción ácida.

Fueron evaluados 86 pacientes (49 hombres y 37 mujeres) de 53.8 años en promedio (30 a 80 años) con HTA esencial, asistidos en la *Cardiology Clinic* y el *Department of Gastroesophageal Reflux Disease* en el *First Affiliated Hospital* de la *Zhengzhou University*, Zhengzhou, China. Todos los participantes presentaban HTA leve a moderada, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, es decir PA sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg, PA diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg o antecedentes de tratamiento antihipertensivo. Se excluyeron los pacientes con HTA secundaria y los enfermos con daño de órganos blanco. Se estableció el diagnóstico de ERGE en los sujetos con síntomas típicos de la enfermedad, como pirosis y regurgitación, en combinación con hallazgos endoscópicos de esofagitis, o estudio anormal de pH, un puntaje de DeMeester ≥ 14.72 con correlación sintomática $\geq 50\%$, o > 73 episodios de reflujo por día durante la impedancia ambulatoria de 24 horas.

Los enfermos con síntomas sugestivos de esofagitis por reflujo fueron tratados durante 14 días con inhibidores de la bomba de protones (IBP). No se estudiaron los pacientes con hernias hiatales grandes o con síndrome de apnea del sueño. El reflujo patológico (RP), o sea aquel que se asoció con el inicio de los síntomas (pirosis, regurgitación, dolor precordial, entre otros), se estableció en presencia de una caída del pH esofágico a menos de 4 durante más de 5 minutos.

Todos los pacientes fueron sometidos a endoscopia, monitorización continua de la PA de 24 horas, impedancia esofágica y monitorización del pH esofágico de 24 horas; los enfermos debieron interrumpir el tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica durante 2 semanas como mínimo antes de los estudios. En cambio, la terapia antihipertensiva no se modificó.

La monitorización de la PA de 24 horas y la impedancia-monitorización del pH esofágico se realizaron al mismo tiempo.

Según los resultados de los estudios de Dobrzycki y colaboradores y de Lam y colaboradores, los episodios de PA alta inducidos por la ERGE se definieron en presencia de aumento de la PAS ≥ 140 mm Hg o de la PAD ≥ 90 mm Hg durante el episodio y hasta, al menos, 10 minutos posteriores al episodio de RP. A partir del registro ambulatorio continuo de la PA se tuvieron en cuenta la PA diurna, la PA nocturna, el promedio diurno de la PAS y la PAD y el porcentaje de caída de la PA nocturna; este último parámetro permitió la clasificación de los pacientes en "*dippers*" (aquellos con descenso de entre 10% y 20% en la PA nocturna) y "*nondippers*" (es decir, los pacientes con caída nocturna de la PA $< 10\%$). En el estudio de impedancia esofágica se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: tiempo total con pH < 4 , porcentaje de tiempo con pH < 4 en posición de pie, porcentaje de tiempo con pH < 4 en posición supina y número de episodios con pH < 4 .

Todos los eventos de PA alta durante los episodios de RP se consideraron dependientes de este en el tiempo. Se identificaron todos los pacientes que presentaron, al menos, un episodio de PA alta en respuesta al RP. Posteriormente, los pacientes recibieron tratamiento con omeprazol (20 mg dos veces por día) durante 14 días; luego, la valoración simultánea continua de pH y PA se repitió. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de la *U*, de la *t* o de *chi* al cuadrado, según el caso.

Entre los 86 pacientes con HTA, 38 enfermos (44.2%) presentaron ERGE; sin embargo, solo 24 sujetos presentaron, al menos, un episodio de PA alta dependiente en el tiempo de la aparición de RP. Entre los 38 pacientes con ERGE e HTA, 25 tuvieron primero síntomas de ERGE y la HTA apareció 1 a 10 años más tarde, y 13 pacientes presentaron inicialmente HTA, y la ERGE apareció entre 0.8 y 6 años después. La ERGE y la HTA tuvieron una duración promedio de 8.2 y 6.4 años, respectivamente. No se registraron diferencias en la edad promedio, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la prevalencia de tabaquismo y el uso de medicación antihipertensiva entre los pacientes con ERGE y los enfermos sin ERGE. El porcentaje de pacientes tratados con diferentes clases de fármacos antihipertensivos también fue similar en los dos grupos.

La incidencia de esofagitis fue significativamente más alta en el grupo de ERGE, en comparación con el grupo control. Se registraron 494 episodios de RP y 684 episodios de PA alta en los 38 pacientes con ERGE; 317 episodios de RP y 339 de PA alta ocurrieron



durante la noche, en tanto que 177 y 345 episodios, respectivamente, tuvieron lugar en horas del día. Los episodios de RP fueron significativamente más comunes durante la noche y en posición supina ($p = 0.003$) y ocurrieron, por lo general, alrededor de las 2:00 AM. No se observaron diferencias entre la incidencia de episodios de PA alta durante el día y la noche ($p = 0.934$), pero estuvieron significativamente aumentados en las primeras horas de la madrugada o de la mañana, respecto de los períodos restantes ($p < 0.05$).

Se observó una incidencia significativamente más alta de episodios de PA alta entre los pacientes con ERGE, en comparación con los enfermos sin ERGE (22.8 respecto de 14.82, respectivamente; $p = 0.016$). Los sujetos con ERGE también presentaron PA promedio sustancialmente mayor por la noche, en comparación con los pacientes sin ERGE ($p = 0.026$ para la PAS y $p = 0.020$ para la PAD). En cambio, la PA diurna y la PA promedio no difirieron significativamente entre los grupos con ERGE y sin ERGE.

Entre los 38 pacientes con ERGE e HTA se observó una correlación entre las frecuencias de PA alta y los episodios de RP en el período de 24 horas ($r^2 = 0.259$; $p = 0.011$). En 24 pacientes, al menos un episodio de PA alta coincidió en el tiempo con la aparición de RP (2 enfermos con un único episodio, y 22 sujetos con al menos 2 episodios). Se comprobó que 102 episodios de PA alta (14.9%) dependieron del RP.

Estos 24 pacientes recibieron tratamiento con omeprazol durante 14 días. El puntaje de DeMeester, el tiempo total con $\text{pH} < 4$ en ambas posiciones, el número de veces con disminución de pH a menos de 4, el número de episodios de RP y el número de episodios de PA alta en relación con el RP disminuyeron significativamente luego de 14 días de tratamiento con omeprazol ($p < 0.05$ en todos los casos). El tratamiento también ocasionó una reducción significativa de la PA; la PA promedio, la PA diurna y la PA nocturna fueron sustancialmente más bajas después del tratamiento ($p < 0.05$ en todos los casos).


La monitorización de la PA en 24 horas aporta información importante sobre la PA, ya que no está afectada por el fenómeno de la HTA de guardapolvo blanco, permite identificar la HTA oculta y detectar el grado de aumento de la PA o las variaciones a corto plazo y el ritmo circadiano. A su vez, la monitorización del pH esofágico en 24 horas y la impedancia esofágica son útiles para detectar no solo los episodios de reflujo, sino también aquellos de reflujo débilmente ácido o de reflujo no ácido.

El reflujo gastroesofágico (RGE) durante el sueño puede ser causa de complicaciones extraesofágicas, como ataques de asma y fibrosis pulmonar idiopática. En el presente estudio, los episodios de RGE fueron más frecuentes durante la noche, y especialmente en posición supina, probablemente en relación con la mayor actividad vagal por la noche, asociada con mayor secreción ácida gástrica, retraso del vaciamiento esofágico y disminución de la presión del esfínter esofágico inferior.

En el presente trabajo se constató una asociación significativa entre la HTA y la ERGE, posiblemente como consecuencia de factores de riesgo compartidos para ambas entidades; los episodios de RP se vincularon con aumento de la PAS y de la PAD. De hecho, entre los 684 episodios de PA alta en 38 enfermos con ERGE, el 14.9% de los primeros fue dependiente del RP.

La prueba de tratamiento con IBP representa una estrategia útil para el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos con ERGE. Según las recomendaciones vigentes, los IBP están indicados una vez por día en los enfermos con síntomas típicos de ERGE (regurgitación y pirosis), y dos veces por día en los pacientes con síntomas extraesofágicos, como ataques de asma y dolor precordial no cardíaco. En función de los resultados observados en el presente trabajo, los IBP podrían ser una terapia adyuvante válida en los pacientes con HTA esencial; de hecho, se comprobó que estos fármacos reducen la PAS y la PAD en los sujetos con ERGE y con HTA esencial.

Los resultados del presente estudio demuestran que parte de los episodios de reflujo se asocian con aumento de la PA. La terapia supresora ácida normalizó el pH esofágico y disminuyó significativamente los episodios de PA elevada, de modo que el tratamiento de la ERGE podría ser de utilidad para controlar la PA en los pacientes con HTA esencial. Se requieren estudios aleatorizados y controlados, a gran escala, para confirmar los hallazgos y determinar los mecanismos responsables de los efectos observados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158434

8 - Importancia de la Evaluación del Dolor en Pacientes Constipados

Bouchoucha M, Devroede G, Benamouzig R y colaboradores

Digestive Diseases and Sciences 63(7):1763-1773, Jul 2018

El dolor abdominal y la constipación son síntomas cuya asociación y prevalencia son frecuentes en la población general. Clásicamente, la constipación funcional era considerada un trastorno de la función colónica y anorrectal. No obstante, en estudios más recientes se aplicaron los criterios Roma II con el fin de distinguir entre el síndrome de intestino irritable (SII) con constipación (SII-C) y la constipación funcional. Este último cuadro es incluido entre los trastornos intestinales funcionales asociados con el SII, es descrito en forma individual o como uno de los trastornos anorrectales funcionales, como indicador de disfunción del suelo pelviano.

Según lo informado en estudios anteriores, el dolor abdominal podría asociarse con trastornos gastrointestinales (GI) sensitivos y motores. Además, se propuso una asociación entre la constipación dolorosa y la obtención de valores normales al evaluar el tiempo de tránsito colónico. En este caso, existe distensión

abdominal y sensación de evacuación incompleta. En cambio, los pacientes con constipación y dolor leve presentarían un aumento del tiempo de tránsito colónico. En un estudio más reciente efectuado en mujeres se halló una asociación entre la presencia de constipación dolorosa y un cuadro similar al SII. Este perfil clínico coincidió con la presencia de características como la urgencia urinaria, la afectación de la salud general, la presencia de síntomas somáticos y el antecedente de histerectomía. De todos modos, las conclusiones mencionadas no pueden considerarse definitivas.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar las características clínicas, psicológicas y fisiológicas de los pacientes con constipación funcional o SII-C. Asimismo, se comparó a los pacientes con constipación funcional dolorosa o asociada con dolor leve frente a aquellos con SII-C.

El estudio fue transversal e incluyó la comparación de grupos de pacientes con diferentes cuadros de constipación. Participaron 546 pacientes ambulatorios con constipación crónica refractaria, derivados a un servicio de neurogastroenterología del hospital Avicenne ubicado en Bobigny, Francia. Los motivos principales de consulta fueron la constipación, el dolor y la distensión abdominal. El cuadro tenía una evolución media de 18 ± 9 años. Ninguno de los participantes presentaba una etiología orgánica subyacente.

Los pacientes completaron el cuestionario estandarizado Roma III con el fin de identificar tanto el SII como el SII-C. También se definió el cuadro de constipación funcional, ante la ausencia de criterios completos para el diagnóstico de SII. También se evaluaron los síntomas urinarios y sexuales.

La aplicación de una escala de Likert tuvo el objetivo de evaluar las características de la diarrea, la constipación, la distensión y el dolor abdominal. La descripción de las heces tuvo lugar mediante la *Bristol Stool Form Scale*. Para evaluar el nivel de depresión, los pacientes completaron el *Beck Depression Inventory* (BDI II). La ansiedad fue evaluada mediante el *State Trait Anxiety Inventory* (STAI). El tiempo de tránsito colónico total y segmentario fue evaluado mediante el uso de marcadores radiopacos y el estudio de su posición con el correr de los días. Finalmente, los pacientes fueron evaluados mediante manometría anorrectal con el fin de definir las presiones de interés, el volumen rectal y la disineria del piso pelviano.

Los individuos con constipación fueron clasificados mediante los criterios Roma III de acuerdo con la presencia de SII-C o constipación funcional. Además, cada grupo se dividió según la intensidad del dolor abdominal para definir la presencia de constipación con dolor leve o constipación dolorosa. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS.

Un total de 245 y 301 pacientes presentaron SII-C y constipación funcional, respectivamente. De acuerdo con la intensidad sintomática, 316 participantes presentaron dolor leve, 80 de los cuales padecían SII-C. Los 230 pacientes restantes tuvieron dolor abdominal leve, 165 de los cuales padecían SII-C.

Los pacientes con SII-C presentaron un nivel mayor de probabilidad de ser mujeres, más síntomas esofágicos, un índice de masa corporal (IMC) algo inferior y una frecuencia superior de malestar posprandial y trastornos anorrectales, en comparación con los sujetos con constipación funcional. También se observó una asociación entre el SII-C y los síntomas urinarios, la depresión y la ansiedad. Estos pacientes presentaron una frecuencia mayor de constipación, diarrea, distensión y dolor abdominal en comparación con el grupo restante. El 67% de los pacientes con SII-C manifestaron constipación dolorosa. No se observaron diferencias entre ambos grupos al evaluar las características de las heces, los resultados de la manometría anorrectal y los valores correspondientes al tiempo de tránsito colónico.

Los individuos con SII-C y constipación dolorosa no difirieron frente a los pacientes con dicho síndrome que presentaban dolor leve, en términos demográficos, clínicos y psicológicos. No obstante, el nivel de constipación y distensión abdominal fue superior en el primer grupo. La constipación dolorosa tuvo lugar únicamente en el 22% de los pacientes con constipación funcional y se asoció con un aumento de la frecuencia de enfermedades del tracto digestivo alto. No se hallaron diferencias entre dichos pacientes y aquellos con constipación funcional con dolor leve. La constipación dolorosa se asoció con niveles superiores de depresión y ansiedad. La constipación funcional dolorosa se relacionó con niveles más elevados de constipación y distensión abdominal, así como con disminución del tiempo de tránsito en el colon ascendente, en comparación con los pacientes con constipación funcional con dolor leve. La función anal no difirió entre ambos grupos.

Los sujetos con SII-C y dolor leve presentaron una frecuencia superior de depresión, dolor torácico, distensión y dolor abdominal y dificultades asociadas con la defecación, en comparación con los pacientes con constipación funcional y dolor leve. No se observaron diferencias entre ambos grupos al evaluar el nivel de ansiedad. Tampoco se hallaron diferencias entre los grupos de pacientes con constipación dolorosa que presentaban SII-C o constipación funcional, con excepción de la intensidad de la distensión abdominal, que fue superior en el primer grupo.

La constipación dolorosa se asoció con una frecuencia superior de trastornos digestivos y extradigestivos. El riesgo fue significativo al considerar el dolor torácico, la disfagia, el síndrome de dolor epigástrico y el SII-C. Además, la constipación dolorosa se asoció con un nivel mayor de constipación, distensión abdominal, depresión y ansiedad, así como con un valor inferior correspondiente al tiempo de tránsito rectosigmoideo. En comparación con los pacientes con SII-C, aquellos con constipación dolorosa presentaron una frecuencia superior de dolor abdominal.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la constipación dolorosa es un cuadro más prevalente entre los pacientes con SII-C, en comparación con

los sujetos con constipación funcional. Además, la constipación dolorosa se asocia con aumento de la frecuencia de trastornos digestivos funcionales, distensión abdominal y ansiedad, así como de la intensidad de la constipación.

Existen coincidencias entre los pacientes con constipación funcional y aquellos con SII-C. De hecho, se informó la presencia de ambos cuadros en el mismo individuo en diferentes oportunidades. Es posible que ambos cuadros se incluyan en un continuo, aunque en la práctica clínica dicha distinción es habitual. Puede indicarse que los pacientes con constipación funcional y niveles elevados de dolor presentan características comparables frente a aquellos con SII-C.

Más allá del dolor abdominal, los pacientes con constipación presentan otros síntomas digestivos, como la distensión y las flatulencias. En cuanto al dolor, es un criterio principal para el diagnóstico del SII-C, en tanto que no se incluye en la definición de constipación funcional. Los datos disponibles acerca de la constipación dolorosa son limitados. No obstante, puede indicarse su vinculación con el SII-C y otros trastornos digestivos, lo cual indica un aumento de la disregulación visceral y del dolor en dichos pacientes.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que la intensidad del dolor fue evaluada de acuerdo con la descripción aportada por los pacientes. En segundo lugar, es posible que se hayan cometido errores de localización de los segmentos del tracto digestivo al efectuar los estudios con marcadores radiopacos. De todos modos, la evaluación sistemática del dolor abdominal permitió obtener información de utilidad para efectuar comparaciones entre los grupos.

La separación de los pacientes con constipación en dos grupos según el nivel de dolor abdominal resulta más adecuada frente a la clasificación de individuos con SII-C o constipación funcional.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158431

9 - Inhibidores de la Bomba de Protones y Biomarcadores Séricos de Inflamación, Resistencia a la Insulina, Riesgo Cardiovascular y Función Renal

Austin G, Weiskopf J, Czornog J

Journal of Clinical Gastroenterology 52(8):691-695, Sep 2018

Los posibles efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), en el contexto del tratamiento prolongado, han recibido mucha atención en los últimos años. De hecho, algunos estudios recientes sugirieron una vinculación entre el uso de IBP y la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica y la demencia, por mecanismos que todavía no se comprenden. Asimismo, aunque la obesidad, la resistencia a la insulina y los factores de riesgo cardiovascular contribuyen en la probabilidad

de aparición de estas tres enfermedades, la influencia de los IBP sobre estos factores tradicionales de riesgo tampoco se ha determinado.

Los pacientes con obesidad presentan con mayor frecuencia enfermedad por reflujo gastroesofágico, de modo que habitualmente son tratados con IBP. En un estudio reciente con datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), en una muestra representativa de los Estados Unidos, los autores observaron que el uso de IBP era más común entre los sujetos con obesidad y que estos fármacos se asocian con aumento de peso. Debido a que el empleo de IBP es un factor de riesgo de obesidad, independiente de la dieta y la actividad física, el tipo de vinculación entre los IBP y la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica y la demencia no se conoce. Tampoco se analizó la influencia de los IBP sobre los biomarcadores de inflamación, resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y función renal, de manera independiente del índice de masa corporal (IMC). De hecho, estas asociaciones solo fueron analizadas en unos pocos trabajos realizados con pacientes con diabetes tipo 2. En esos estudios, la utilización de IBP durante 12 semanas no se asoció con cambios significativos sobre el perfil de lípidos. Cabe destacar, sin embargo, que la hipergastrinemia asociada con el uso de IBP podría inducir un mejor control de la glucemia al promover la regeneración de las células beta. No obstante, las posibles propiedades antidiabéticas de los IBP todavía no se conocen con exactitud.

En el presente trabajo, los autores tuvieron por finalidad determinar la asociación entre el uso de IBP y los marcadores de riesgo cardiovascular, entre ellos los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) y homocisteína, y los biomarcadores de inflamación, resistencia a la insulina y función renal a partir de los datos del NHANES.

El NHANES es un programa del *National Center for Health Statistics* (NCHS), parte del *Centers for Disease Control and Prevention*. El programa NHANES se inició en la década del sesenta; desde 1999 se realizan estudios en ciclos de 2 años, con la información demográfica, socioeconómica y nutricional recogida, y con los hallazgos del examen físico al cual son sometidos todos los participantes del estudio. Para el presente trabajo se utilizó la información de 5189 adultos de 18 a 85 años, obtenida entre 2005 y 2006.

Los participantes se clasificaron en 4 categorías según el IMC: peso por debajo del normal (IMC < 18.5 kg/m²), peso normal (IMC de 18.5 a < 25 kg/m²), sobrepeso (IMC de 25 a < 30 kg/m²) y obesidad (IMC de 30 o más kg/m²).

Se tuvieron en cuenta los niveles en ayunas de glucosa, insulina, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), homocisteína, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL, respectivamente), apolipoproteína B (apoB), triglicéridos, PCR, urea, creatinina y ácido úrico. La resistencia a la insulina se conoció con el modelo de la homeostasis (HOMA-RI).

Se consideraron los fármacos utilizados, entre ellos los IBP, y diversos factores de confusión, entre ellos el tabaquismo y otros hábitos de vida; las asociaciones se establecieron con modelos de regresión lineal de variables múltiples.

Los pacientes que utilizaban IBP ($n = 383$) fueron de más edad ($p < 0.001$), por lo general caucásicos ($p < 0.001$) y tuvieron un IMC más alto ($p < 0.001$). La mediana de la duración de uso de IBP fue de 730 días, en tanto que la duración promedio fue de 1417 días. Los pacientes tratados con IBP también usaban otros 3 fármacos no relacionados con la supresión ácida gástrica ($p < 0.001$); con mayor frecuencia usaban fármacos para la diabetes ($p = 0.001$), la hipertensión arterial ($p < 0.001$), aspirina o antiinflamatorios no esteroides ($p = 0.012$) y drogas hipolipemiantes ($p < 0.001$). Los enfermos tratados con IBP refirieron, con menos frecuencia, consumo de tabaco o nicotina en los 5 días previos ($p = 0.016$).

En los modelos de variables únicas, los IBP se asociaron con niveles promedio más altos de apoB ($p = 0.035$), pero no de LDL ($p = 0.301$), colesterol total ($p = 0.328$), triglicéridos ($p = 0.114$) o HDL ($p = 0.052$). El uso de IBP se vinculó con niveles más altos de PCR ($p = 0.024$) y homocisteína ($p = 0.012$) y con valores más altos en el HOMA-RI ($p = 0.03$) y de HbA_{1c} ($p < 0.001$). En los modelos de variables únicas de función renal, el uso de IBP se asoció con niveles más altos de urea ($p = 0.001$), creatinina ($p = 0.011$) y ácido úrico ($p = 0.022$).

En los análisis de variables múltiples, el uso de IBP se asoció con niveles promedio significativamente más altos de LDL (125 mg/dl, en comparación con 113.3 mg/dl en los sujetos que no usaban IBP; $p = 0.006$) y apoB (107.7 mg/dl y 100.1 mg/dl, respectivamente, $p = 0.010$); los niveles de colesterol total fueron más altos, pero no de manera significativa. Asimismo, se registraron niveles más altos de triglicéridos y concentración más baja de HDL, pero ninguna de las diferencias fue significativa.

No se observaron diferencias significativas entre los sujetos que utilizaban o no IBP en la concentración promedio de PCR ($p = 0.52$), homocisteína ($p = 0.87$) o HbA_{1c} ($p = 0.39$), como tampoco en los valores del HOMA-RI ($p = 0.48$). La utilización de IBP se asoció con niveles significativamente más bajos de urea, ($p = 0.008$), pero no modificó de manera importante la concentración de creatinina y ácido úrico.

En comparación con los sujetos de peso normal, el sobrepeso se asoció con diferencias significativas para todas las variables analizadas, con excepción de los niveles de homocisteína ($p = 0.49$). Específicamente, el sobrepeso se vinculó de manera independiente con niveles promedio significativamente más altos de colesterol total en ayunas ($p < 0.001$), LDL

($p < 0.001$), apoB ($p < 0.001$) y triglicéridos ($p < 0.001$), y con valores promedio más bajos de HDL ($p < 0.001$). El sobrepeso también se asoció con valores promedio significativamente más altos de HbA_{1c} ($p < 0.001$), HOMA-RI ($p < 0.001$) y PCR ($p < 0.001$). El sobrepeso se vinculó con valores promedio significativamente más elevados de creatinina ($p = 0.02$) y ácido úrico ($p < 0.001$), pero con concentración promedio más baja de urea ($p = 0.001$).

La obesidad se relacionó con diferencias significativas para todas las variables analizadas, con excepción de la creatinina y la homocisteína. La obesidad se asoció, de manera independiente, con valores promedio significativamente más altos de colesterol total en ayunas ($p < 0.001$) y LDL ($p < 0.001$), apoB ($p < 0.001$) y triglicéridos ($p < 0.001$) y con niveles más bajos de HDL ($p < 0.001$). La obesidad se acompañó de valores promedio significativamente más altos de HbA_{1c} ($p < 0.001$), HOMA-RI ($p < 0.001$) y PCR ($p < 0.001$). Asimismo, la obesidad se vinculó con niveles significativamente más altos de ácido úrico ($p < 0.001$), pero con concentración más baja de urea ($p = 0.046$).

Estudios recientes sugirieron una vinculación entre el uso de IBP y el riesgo aumentado de enfermedad renal crónica y demencia. Por este motivo, en el presente estudio se analizaron los posibles efectos de estos fármacos sobre los niveles séricos de biomarcadores de inflamación, resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y función renal, a partir de la información proporcionada por la base de datos del NHANES, para una población representativa de los adultos norteamericanos.

Con excepción de la concentración de LDL y apoB, los IBP no indujeron cambios clínicamente importantes en ninguno de los restantes biomarcadores. En cambio, el IMC aumentado, asociado con la utilización de IBP, se vinculó de manera independiente con diferencias clínicamente significativas en prácticamente todos los marcadores analizados. Las diferencias entre el presente estudio y trabajos anteriores podrían tener que ver, precisamente, con el hecho de que en esta investigación se efectuaron los ajustes correspondientes según el IMC, las comorbilidades asociadas con la obesidad, los tratamientos para estas enfermedades y otros aspectos de la conducta relacionados con la salud.

Los resultados del presente ensayo sugieren una asociación, fuerte e independiente, entre la obesidad y casi todos los biomarcadores estudiados, incluso después de tener en cuenta las enfermedades que aparecen en simultáneo con la obesidad.

La utilización de IBP se asoció con niveles significativamente más altos de LDL y apoB, en comparación con la falta de uso de estas drogas; sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones no se conoce. Si bien el IMC se correlacionó fuertemente con efectos negativos sobre todos los parámetros lipídicos, la vinculación entre el uso de IBP se mantuvo independiente, incluso después de tener en cuenta el IMC, la utilización de fármacos hipolipemiantes y otros

factores de confusión, entre ellos la dieta, el hábito de fumar y la actividad física.

El diseño transversal del NHANES representa una limitación importante; además, aunque los niveles de LDL y apoB representan factores de riesgo de enfermedad renal crónica y demencia, es posible que existan otros factores de confusión, no analizados en la presente investigación.

En una amplia cohorte representativa de la población de los Estados Unidos, el uso de IBP no se asoció con diferencias clínicamente significativas en los niveles séricos de biomarcadores de inflamación, resistencia a la insulina y función renal. Si bien los IBP se vincularon con niveles más altos de LDL y apoB, es improbable que este fenómeno explique las asociaciones referidas con anterioridad entre el uso de IBP y el riesgo de enfermedad cardiovascular, demencia y enfermedad renal crónica. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para establecer conclusiones firmes al respecto. Cabe destacar que los pacientes que utilizan IBP suelen ser obesos, presentan comorbilidades asociadas con la obesidad y tienen otros hábitos no favorables de estilo de vida; todos estos factores deben ser tenidos en cuenta cuando se analizan las posibles vinculaciones entre el uso de IBP y el riesgo de enfermedades específicas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158436

10 - Supresores de la Secreción Ácida, Esófago de Barrett y Adenocarcinoma de Esófago

Tan M, El Serag H, Yu G, Thrift A

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 48:1-9, Jun 2018

En comparación con la población general, el riesgo de adenocarcinoma de esófago (ACE) es 11 veces más alto en los pacientes con esófago de Barrett (EB). Debido a que el ACE se asocia con cociente elevado para la mortalidad, respecto de la incidencia, en los últimos años se ha prestado atención especial a la posible prevención farmacológica para retrasar o reducir la progresión del EB a ACE. En diversos estudios, el uso de aspirina, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y estatinas se asoció con reducción del riesgo de progresión a ACE en enfermos con EB.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antagonistas de los receptores 2 de histamina (antiH₂) son los fármacos más comúnmente utilizados en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); ambos disminuyen la exposición de la mucosa esofágica al ácido y la bilis y podrían suprimir la progresión de la inflamación a cáncer. Sin embargo, también se sugirió que la hipergastrinemia vinculada con el uso crónico de IBP podría inducir la sobre expresión de la ciclooxygenasa 2, proliferación celular y carcinogénesis, en pacientes con EB. Por el momento, por lo tanto, los efectos independientes de los supresores ácidos sobre

el riesgo de ACE en los enfermos con EB no se conocen con precisión.

En un metanálisis de 2013 con 7 trabajos de observación, el uso de IBP redujo en 71% el riesgo de progresión a ACE o displasia de alto grado en los enfermos con EB. Sin embargo, en un metanálisis posterior con la inclusión de otros dos estudios, la asociación se atenuó y dejó de ser significativa. Cabe destacar, no obstante, la heterogeneidad considerable entre los trabajos y la poca cantidad de artículos en los cuales se realizó el ajuste correspondiente en relación con el uso simultáneo de antiH₂, aspirina/AINE y estatinas, y los factores conocidos de riesgo de ACE.

El presente estudio anidado de casos y controles de los Estados Unidos, realizado en una amplia cohorte nacional de veteranos con EB, tuvo por objetivo conocer los efectos independientes de los IBP y los antiH₂ sobre el riesgo de ACE.

Se utilizaron los datos aportados por la *Veterans Affairs Corporate Data Warehouse* (VA CDW) entre 2004 y 2009. El diagnóstico de EB se basó en la presencia de, por lo menos, un registro de la enfermedad según la *International Classification of Diseases*, en combinación con una endoscopia como mínimo en el transcurso del año del diagnóstico inicial de EB.

Se evaluaron los pacientes con diagnóstico de ACE luego del diagnóstico de EB; se tuvieron en cuenta la fecha en la cual se efectuó el diagnóstico endoscópico e histopatológico de ACE; no se consideraron los casos de displasia de alto grado, pero sí los de adenocarcinoma intramucoso. La variable de interés fue la exposición a fármacos en el período previo al diagnóstico de ACE. Los casos fueron los pacientes con EB que presentaron posteriormente ACE, en tanto que los controles (n = 3 por cada caso) fueron enfermos con EB sin diagnóstico de ACE. Para los análisis finales, la muestra abarcó solo pacientes y controles con asistencia (consulta clínica y utilización de productos de farmacia) en el sistema desde, por lo menos, 12 meses antes del momento del diagnóstico de ACE, con, al menos, un control clínico por año durante el seguimiento y con permanencia en el sistema de salud desde un año o más antes del diagnóstico de EB. Se tuvieron en cuenta la edad en el momento del diagnóstico de EB, la etnia y la raza, el índice de masa corporal (IMC), el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el puntaje de comorbilidades de Deyo, el diagnóstico de ERGE antes de la detección de EB y el número de esofagogastroduodenoscopias (EGD) realizadas después del diagnóstico de EB hasta la detección de ACE en los casos, así como la fecha comparable en los controles. Se aplicaron puntajes de propensión (por densidad de incidencia y año de diagnóstico) y se evaluó la utilización de IBP, antiH₂, AINE, aspirina y estatinas. Para el omeprazol (el IBP más usado) y la ranitidina (el antiH₂ más utilizado) se calculó la dosis diaria definida (DDD). Los casos y controles se compararon con pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, según el caso. La probabilidad (*odds ratios* [OR]) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de progresión

de EB a ACE se estimó con modelos de regresión logística condicional. Se consideró la duración del tratamiento con IBP y antiH₂ y la DDD (omeprazol para los IBP: 20 mg o menos, 20 a 40 mg y más de 40 mg, y ranitidina para los antiH₂: 150 mg o menos y más de 150 mg).

A partir de 29 536 pacientes con EB se identificaron 466 casos de ACE; para una densidad comparable de incidencia se analizaron 378 casos de ACE y 1012 controles con EB, pero sin progresión a ACE. Luego de las restricciones señaladas con anterioridad, las muestras finales estuvieron integradas por 300 casos y 798 controles, en su mayoría caucásicos. La edad promedio en el momento del diagnóstico de EB fue de 64.8 años; la obesidad o sobrepeso y el tabaquismo fueron más comunes entre los casos, en comparación con los controles.

El uso de IBP fue menos común entre los casos respecto de los controles (90% y 94.5%, respectivamente; $p = 0.01$); además, la frecuencia de uso durante más de 18 meses fue menor en los casos que en los controles (48% y 53.8% en ese orden; $p = 0.04$). En el modelo sin ajuste, el uso de IBP se asoció con 49% menos riesgo de progresión del EB a ACE (OR sin ajuste = 0.51; IC 95%: 0.31 a 0.83). En los modelos finales de variables múltiples, con ajuste según el uso de estatinas, AINE, aspirina y antiH₂, el uso de IBP se mantuvo asociado con un riesgo más bajo de ACE en los enfermos con EB (OR = 0.59; IC 95%: 0.35 a 0.99). No se encontraron indicios de una relación entre la dosis y la respuesta, con la duración del tratamiento con IBP (p para la tendencia = 0.45).

Un porcentaje más alto de controles, respecto de casos, utilizó omeprazol en dosis altas (20 a 40 mg, o más de 40 mg; 53.3% y 14.7%, en ese orden; $p < 0.01$). En el modelo de variables múltiples, la dosis diaria baja de IBP (< 20 mg) se asoció con riesgo aumentado de ACE (OR = 1.64; IC 95%: 1.0 a 2.69), mientras que las dosis más altas se vincularon fuertemente con menor riesgo de ACE (20 a 40 mg, OR = 0.20; IC 95%: 0.11 a 0.36; más de 40 mg, OR = 0.11, IC 95%: 0.04 a 0.36).

La frecuencia de uso de antiH₂ fue menor entre los casos (19.7%), en comparación con los controles (25.7%; $p = 0.04$). Además, menos casos que controles (4% y 5.4%, respectivamente) utilizaron antiH₂ durante más de 18 meses ($p = 0.02$). En el modelo sin ajuste, el uso de antiH₂ se asoció con 30% menos riesgo de progresión a ACE (OR = 0.70; IC 95%: 0.50 a 0.97). En el modelo de variables múltiples, la utilización de antiH₂ persistió asociada con menor riesgo de evolución de EB a ACE (OR = 0.70; IC 95%: 0.50 a 0.99). Tampoco se observó relación dosis-respuesta con el uso más prolongado de estos fármacos (p para la interacción = 0.47).

La ranitidina (el antiH₂ más comúnmente utilizado) fue usada por el 19.3% de los casos y el 25.2% de los controles. Las dosis más bajas de ranitidina se vincularon con riesgo aumentado de ACE (150 mg o menos, OR = 3.0; IC 95%: 1.84 a 4.9); en cambio, se detectó una relación inversa con las dosis más altas (más de 150 mg, OR = 0.17; IC 95%: 0.09 a 0.32).

Si bien los pacientes que utilizaron IBP o antiH₂ con estatinas o aspirina/AINE tendieron a tener menos riesgo de progresión a ACE, en comparación con los sujetos que solo usaron IBP o antiH₂, los IC 95% se superpusieron considerablemente y el índice de sinergia no reveló interacción adicional.

En un análisis de sensibilidad se consideraron las drogas utilizadas desde 2 años antes del diagnóstico de EB hasta 3 meses antes del diagnóstico de ACE; la protección asociada con el uso de IBP y antiH₂ persistió (OR = 0.63; IC 95%: 0.36 a 1.08, y OR = 0.69; IC 95%: 0.48 a 0.99, respectivamente).

En el presente estudio anidado de casos y controles se observó una relación inversa entre el uso de IBP y antiH₂ y el riesgo de progresión de EB a ACE. En comparación con los pacientes que no usaron estas medicaciones, los enfermos que usaron IBP tuvieron 40% menos riesgo de progresión, y los pacientes que recibieron antiH₂ presentaron 30% menos probabilidad de progresión de EB a ACE; los efectos protectores persistieron incluso después de considerar la utilización de otros fármacos, entre ellos estatinas, aspirina y AINE. La protección fue particularmente pronunciada entre los enfermos que recibieron dosis altas de IBP o antiH₂; en cambio, no se observaron indicios de que el riesgo de ACE disminuyera de manera lineal con la exposición a IBP o antiH₂ de mayor duración.

En un estudio nacional previo con enfermos del mismo registro, los autores no encontraron efectos sustanciales de los IBP sobre la probabilidad de progresión de EB a ACE. En el presente trabajo, en cambio, se evaluó una cohorte más contemporánea de pacientes y se incluyeron más casos de ACE. Además, se tuvo en cuenta el uso de medicación en el año previo al diagnóstico de EB. De hecho, esta enfermedad es asintomática y el momento del diagnóstico no representa el momento de inicio.

En conclusión, el uso de IBP y antiH₂ se asocia con 41% y 30% menos riesgo de progresión de EB a ACE, respectivamente, luego de considerar diversos factores de confusión, entre ellos la utilización de estatinas, aspirina y AINE. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos aleatorizados para comprender con exactitud el papel de la supresión ácida sobre las variables clínicas de valoración o los biomarcadores intermedios de riesgo.

 + Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/158437

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	¿Qué características de los pacientes con constipación crónica deben tenerse en cuenta para indicar un abordaje quirúrgico?	A) La falta de respuesta a varios de los tratamientos laxantes disponibles. B) La presencia de tránsito lento comprobado. C) La afectación considerable de la calidad de vida. D) Ninguna de las anteriores. E) A, B y C son correctas.
2	¿Cuál de estas afirmaciones es incorrecta sobre la encefalopatía hepática (EH), el síndrome de intestino irritable (SII) y la enfermedad diverticular (ED)?	A) La EH puede ocurrir como consecuencia de insuficiencia hepática. B) La gran mayoría de las personas con ED presenta complicaciones. C) El SII afecta la calidad de vida de los pacientes. D) La microbiota intestinal desempeña diversas funciones y forma parte del llamado eje cerebro-intestinal. E) Todas las opciones son incorrectas.
3	¿Cuáles son las características del síndrome de enfermedad por reflujo gastroesofágico?	A) Pirosis. B) Regurgitación. C) Lesiones mucosas. D) Los inhibidores de la bomba de protones constituyen la terapia de primera línea. E) Todas son correctas.
4	¿Con qué se asocia el síndrome de intestino irritable?	A) Con hipertensión arterial. B) Con síntomas psicológicos. C) Con diabetes. D) Con enfermedades autoinmunes. E) Con hipotiroidismo.
5	¿Cuál es el fármaco indicado para el tratamiento de la constipación inducida por opioides?	A) El naloxegol. B) La metilnaltrexona. C) La naldemedina. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A, B y C son correctas.	En pacientes con constipación crónica que no responden a varios de los tratamientos laxantes disponibles y presentan tránsito lento comprobado y una afectación considerable de la calidad de vida, puede ser útil la aplicación de un abordaje quirúrgico.	E
2	La gran mayoría de las personas con ED presenta complicaciones.	La ED puede permanecer asintomática y sin tratamiento durante muchos años en la mayoría de los pacientes.	B
3	Todas son correctas.	La enfermedad por reflujo gastroesofágico se debe al reflujo del contenido gástrico al esófago, con la consiguiente aparición de síntomas o lesiones mucosas. El síndrome de enfermedad por reflujo gastroesofágico se caracteriza por pirosis y regurgitación. Los inhibidores de la bomba de protones constituyen la terapia de primera línea para la enfermedad por reflujo gastroesofágico típica.	E
4	Con síntomas psicológicos.	El síndrome de intestino irritable se asocia con síntomas psicológicos.	B
5	Todas las respuestas anteriores son correctas	Los antagonistas que actúan sobre los μ -opioides periféricos verdaderos (PAMORA), como la naldemedina, la metilnaltrexona y el naloxegol, eliminan o mitigan la constipación inducida por opioides en los síndromes de dolor crónico.	D