

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Gastroenterología

Volumen 17, Número 2, Noviembre 2022

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

	Página		Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....	3		
Informes seleccionados			
Reseñas seleccionadas			
1 - Asociación entre el Esófago de Barrett y la Infección por <i>Helicobacter pylori</i>: Metanálisis <i>Ma S, Guo X, Qi X y col.</i> <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> 13:20406223221117971, Ago 2022.....	4	6 - Efectos de la Administración de Hierro por Vía Intravenosa luego de la Cirugía Hepática <i>Assouline B, Benoliel A, Schiffer E y col.</i> <i>Surgery</i> 170(3):813-821, Sep 2021.....	12
2 - El Sobrecrecimiento Bacteriano en el Intestino Delgado se Asocia con Recaidas Clínicas en Pacientes con Enfermedad de Crohn Inactiva: Estudio Retrospectivo de Cohorte <i>Wei J, Feng J, Wang F y col.</i> <i>Annals of Translational Medicine</i> 10(14):784, Jul 2022.....	6	7 - El Ácido Diaminopimélico es un Indicador de la Incidencia de Pancreatitis Aguda Grave <i>Jiao J, Liu J, Shang D y col.</i> <i>Frontiers in Cellular and Infection Microbiology</i> 12:838340, Jun 2022.....	14
3 - Efecto y Papel del Microbioma del Tracto Gastrointestinal en la Aparición de Enfermedades <i>Crnčević N, Hukić M, Avdić M y col.</i> <i>Diseases</i> 10(3):45, Jul 2022.....	7	Contacto directo	17
4 - Trastornos Intestinales Funcionales con Diarrea: Directrices Clínicas de la United European Gastroenterology and the European Society for Neurogastroenterology and Motility <i>Savarino E, Zingone F, Barbara G y col.</i> <i>United European Gastroenterology Journal</i> 10(6):556-584, Jul 2022.....	10	Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	18
Novedades seleccionadas		Conexiones Temáticas	
5 - Arritmias luego de la Cirugía del Tracto Gastrointestinal Superior <i>Rühlmann F, Tichelbäcker T, Gaedcke J y col.</i> <i>JAMA Network Open</i> 5(7):e2223225, Jul 2022.....	12	<i>Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:</i>	
		Especialidades	Artículos, números
		Anestesiología.....	6
		Atención Primaria	1
		Bioquímica.....	2, 6
		Cardiología.....	5
		Cirugía.....	2, 6
		Cuidados Intensivos	5
		Diagnóstico por Laboratorio	1, 2, 6
		Educación Médica	1, 2, 5
		Endocrinología y Metabolismo	6
		Epidemiología.....	1, 5
		Farmacología.....	3, 4, 6
		Geriatría.....	5
		Hematología.....	6
		Infectología.....	1-3, 7
		Medicina Interna.....	1-5, 6, 7
		Oncología.....	3
		Salud Pública.....	4, 7





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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 Martino†, 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:
www.siic.info

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Dirección Científica

Graciela B. Salis

Comité de expertos

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

Fuentes científicas

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

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 sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Asociación entre el Esófago de Barrett y la Infección por *Helicobacter pylori*: Metanálisis

Ma S, Guo X, Qi X y colaboradores

General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, China

[Association of Barrett's Esophagus with *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-analysis]

Therapeutic Advances in Chronic Disease

13:20406223221117971, Ago 2022

El esófago de Barrett es la única lesión precursora conocida del adenocarcinoma de esófago. Si bien la infección por Helicobacter pylori es un factor en las enfermedades del tracto gastrointestinal superior, su vinculación con el esófago de Barrett es discutida.

El reemplazo del epitelio escamoso del esófago por metaplasia intestinal especializada define al esófago de Barrett (EB), una lesión precursora del adenocarcinoma de esófago. El EB suele ser asintomático y solo se diagnostica por endoscopia. La edad mayor de 50 años, el sexo masculino, el hábito de fumar, la raza blanca, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el índice de masa corporal elevado y la hernia hiatal son factores conocidos de riesgo para el EB. La prevalencia de EB, en pacientes con ERGE, es de entre 10% y 15%.

La infección por *Helicobacter pylori*, una bacteria microaerofílica gramnegativa, es la causa más común de cáncer asociado con infección.

La infección por *H. pylori* constituye un factor de riesgo de úlceras gástricas y duodenales, linfoma del tejido linfoide asociado con la mucosa, linfoma no Hodgkin del estómago y adenocarcinoma de estómago. En cambio, la posible vinculación entre la infección por *H. pylori* y las enfermedades del esófago sigue siendo tema de controversia. En algunos estudios se sugirió que la infección sería un factor de riesgo de EB, mientras que otros grupos sugirieron un papel protector. En los metanálisis previos se incluyeron estudios en los cuales no todos los pacientes fueron sometidos a endoscopia, un aspecto que puede generar sobrestimaciones o subestimaciones de los efectos de la infección sobre el riesgo de EB. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión actualizada con metanálisis, con datos más recientes de estudios de h, fue analizar la correlación entre el EB y la infección por *H. pylori*.

Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Los artículos, publicados en cualquier idioma, se identificaron mediante búsquedas en Pubmed, Embase y la Cochrane Library. La última

búsqueda se realizó el 11 de noviembre de 2021. Se incluyeron estudios de observación (de casos y controles y transversales), en los cuales todos los participantes fueron sometidos a endoscopia del tracto gastrointestinal superior, y en los que se comparó la prevalencia de infección por *H. pylori* entre pacientes con EB y aquellos sin EB. La infección debía haber sido confirmada por histología, prueba rápida de la ureasa, cultivo, prueba de antígeno en heces o serología. Se tuvo en cuenta el año de publicación, el diseño del estudio, el número de participantes en cada grupo, la prevalencia de infección por *H. pylori* en cada grupo, los métodos aplicados para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, los criterios diagnósticos aplicados para el EB, el momento del diagnóstico de EB, la edad y el sexo de los pacientes con EB y sin EB (similares o no), la exclusión de paciente con antecedente de tratamiento de erradicación de *H. pylori*, la exclusión de pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el transcurso de al menos 2 semanas antes de la detección de infección por *H. pylori*, la prevalencia de infección por *H. pylori* en relación con la longitud de los segmentos de EB y el estado del gen asociado con la citotoxina A (*CagA*).

La calidad metodológica de los estudios de casos y controles se determinó con la Newcastle-Ottawa Scale, con dominios para la selección de estudios (4 puntos), la comparabilidad (2 puntos) y la exposición (3 puntos). El puntaje máximo posible es de 9 puntos; entre 0 y 3 puntos, entre 4 y 6 puntos y entre 7 y 9 puntos reflejan calidad baja, moderada y alta, respectivamente. La calidad de los estudios transversales se determinó con la Agency for Healthcare Research and Quality de 11 dominios; las puntuaciones de entre 0 y 3 puntos, de entre 4 y 7 puntos y de entre 8 y 11 puntos indican calidad leve, moderada y alta, respectivamente.

Mediante modelos de efectos aleatorios se estimaron los odds ratio (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se construyeron diagramas de árbol para la visualización de los OR de los estudios individuales. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con la Q de Cochrane y con el estadístico I^2 . Los valores de $I^2 > 50\%$ o de $p < 0.1$ indicaron heterogeneidad estadística significativa. Se realizaron análisis de sensibilidad con la exclusión de un estudio por vez, y análisis por subgrupos en relación con el diseño del ensayo (de casos y controles, o transversales), el año de publicación (antes o después de 2010), la región en la cual se llevó a cabo la investigación (Asia, Europa o América), el país (oriental u occidental), los métodos para la detección de *H. pylori* (histología, prueba rápida de la ureasa o

serología, respecto de dos o más pruebas diagnósticas), el tamaño de la muestra (< 10 000, en comparación con > 10 000 pacientes), el número de biopsias tomadas para la detección de *H. pylori* (una respecto de ≥ 2), los métodos utilizados para el diagnóstico del EB (metaplasia intestinal respecto de metaplasia columnar), el momento del diagnóstico de EB (reciente o previamente diagnosticado), la similitud de la edad y el sexo entre los pacientes con EB y sin EB, los participantes con antecedente de tratamiento de erradicación de la infección por *H. pylori* (excluidos o no excluidos) y la exclusión o no de los individuos que utilizaron IBP en el transcurso de 2 semanas como mínimo antes de la detección de infección por *H. pylori*. Se analizó la interacción por subgrupos y se incluyeron análisis de metarregresión. El sesgo de publicación se determinó con la prueba de Egger (los valores de $p < 0.1$ indicaron sesgo estadísticamente significativo de publicación). Se comparó la prevalencia de infección por *H. pylori* en relación con las distintas longitudes de EB (segmento largo, respecto de segmento corto) y el estado de *CagA* (positivo o negativo).

Resultados

La búsqueda permitió identificar 2422 estudios; 24, con 1 354 369 pacientes, fueron aptos para la revisión. En 2 de los ensayos las poblaciones fueron superpuestas, pero se analizaron variables diferentes. Un estudio con una muestra de mayor tamaño aportó datos para pacientes con EB de segmento largo; en otro trabajo se incluyó una muestra más reducida de pacientes y se comparó específicamente la prevalencia de infección por *H. pylori* en relación con las distintas longitudes del segmento de EB.

Catorce estudios fueron de casos y controles y 9 fueron transversales. Los trabajos se publicaron entre 1988 y 2020. Cinco investigaciones se llevaron a cabo en Asia, 11 en Europa y 7 en América. Entre los estudios de casos y controles, 8 y 6 fueron de calidad moderada y alta, respectivamente, mientras que entre los ensayos transversales, 3 y 6 tuvieron calidad moderada y alta, en el mismo orden.

El metanálisis con la totalidad de los pacientes reveló una prevalencia significativamente más baja de infección por *H. pylori* en los pacientes con EB, en comparación con aquellos sin EB (OR=0.53, IC 95%: 0.45 a 0.64; $p < 0.001$), con heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 79\%$; $p < 0.001$). En los análisis de sensibilidad, con la omisión de cada uno de los estudios, la heterogeneidad siguió siendo estadísticamente significativa.

De manera independiente del diseño del estudio, el año de publicación, la región, el país, los métodos aplicados para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, el tamaño de la muestra, el número de biopsias tomadas para la detección de *H. pylori*, los criterios diagnósticos para el EB, el momento del diagnóstico de EB, la similitud de los dos grupos en términos de la edad y el sexo, el antecedente de terapia de erradicación de ese microorganismo y el

uso de IBP, el metanálisis demostró una prevalencia significativamente reducida de infección por *H. pylori* en pacientes con EB, en comparación con aquellos sin EB. La interacción entre los subgrupos solo fue significativa en el análisis por subgrupos, en relación con el tamaño de la muestra ($p=0.002$).

El análisis de metarregresión no identificó una fuente de heterogeneidad. La prueba de Egger reveló evidencia significativa de sesgo de publicación ($p=0.043$).


En 7 estudios se comparó la prevalencia de infección por *H. pylori* en relación con el estado del gen *CagA*. Se comprobó prevalencia significativamente más baja de infección por *H. pylori* *CagA*-positivo en pacientes con EB, en comparación con aquellos sin EB (OR = 0.25; IC 95%: 0.15 a 0.44; $p=0.000$), sin heterogeneidad significativa ($I^2 = 42\%$; $p=0.111$). En cambio, la prevalencia de infección por *H. pylori* *CagA*-negativo fue similar en pacientes con EB y sin EB (OR = 1.22; IC 95%: 0.90 a 1.67; $p = 0.206$). La heterogeneidad no fue estadísticamente significativa ($I^2 = 0\%$; $p=0.881$).

En 4 trabajos se comparó la prevalencia de infección por *H. pylori* en función de la longitud del segmento de EB. Se comprobó una prevalencia significativamente más baja de infección en pacientes con EB de segmento largo, respecto de aquellos sin EB (OR = 0.39; IC 95%: 0.18 a 0.86; $p = 0.019$), con heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 66\%$; $p=0.033$). Por el contrario, la prevalencia de infección fue similar entre los sujetos con EB de segmento corto y los pacientes sin EB (OR = 0.73; IC 95%: 0.30 a 1.77; $p = 0.484$), con heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 76\%$; $p = 0.005$). No se realizó análisis de metarregresión para determinar la fuente de la heterogeneidad, ya que solo se incluyeron 4 estudios.

Conclusión

Los resultados del presente metanálisis sugieren que los pacientes con EB tienen prevalencia significativamente más baja de infección por *H. pylori*, en comparación con aquellos sin infección. Asimismo, el metanálisis de 7 estudios reveló una correlación inversa entre el EB y la infección por *H. pylori* *CagA*-positivo, mientras que el metanálisis de 4 investigaciones reveló una correlación inversa entre la infección por *H. pylori* y el EB de segmento largo. Por lo tanto, la infección por *H. pylori* se correlaciona de manera negativa con el EB. No obstante, se requieren más estudios prospectivos de cohorte de diseño adecuado para confirmar los hallazgos, y más investigaciones experimentales para dilucidar los posibles mecanismos involucrados en las asociaciones encontradas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/171657

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

2 - El Sobrecrecimiento Bacteriano en el Intestino Delgado se Asocia con Recaídas Clínicas en Pacientes con Enfermedad de Crohn Inactiva: Estudio Retrospectivo de Cohorte

Wei J, Feng J, Wang F y colaboradores

Jinling Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing; Southern Medical University, Guangzhou y otros centros participantes; China

[Small Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated with Clinical Relapse in Patients with Quiescent Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study]

Annals of Translational Medicine 10(14):1-11, Jul 2022

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es un síntoma de disbiosis intestinal microbiana, comúnmente observado en pacientes con enfermedad de Crohn. Esta alteración es uno de los factores predictivos independientes de recaídas clínicas.

La evolución clínica natural de la enfermedad de Crohn (EC), un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) persistente e irreversible, incluye remisiones y recaídas, que tienen lugar de manera impredecible y afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Hasta ahora no se han podido identificar marcadores clínicos, ambientales, microbianos, genéticos, endoscópicos, serológicos o fecales que sean útiles para predecir con confiabilidad el pronóstico de la EC. Sin embargo, en estudios recientes se sugirió que la disbiosis microbiana del intestino se vincula con el inicio y la evolución de la EC. En un ensayo previo que analizó la secuencia genómica del ARN ribosomal 16S en muestras de materia fecal, los cambios en el contenido de *Christensenellaceae*, *S24.7* y *Gemellaceae* predijeron exacerbaciones futuras en pacientes con EC.

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO [*small intestinal bacterial overgrowth*]) se caracteriza por la cantidad excesiva de bacterias en el intestino delgado, asociada con diversos trastornos gastrointestinales habituales en la disbiosis microbiana intestinal, entre ellos, diarrea, distensión, dolor gástrico y disminución del peso corporal.

El SIBO es frecuente en pacientes con EC; en un metanálisis reciente de 11 estudios, la incidencia de SIBO en pacientes con EC fue del 25.4%, 10 veces más alta que la de controles sin EII, posiblemente en relación con las alteraciones estructurales que se observan en pacientes con EC, como fístulas, estrecheces, daño de la válvula ileocecal y reducción de la movilidad intestinal.

Además, el SIBO se relaciona con niveles séricos elevados de endotoxina y con mayor síntesis de citoquinas y mediadores proinflamatorios, en respuesta a productos bacterianos. También, son frecuentes cambios inflamatorios microscópicos y macroscópicos. Es posible también que en pacientes con SIBO las toxinas bacterianas o los productos de la degradación bacteriana motiven una respuesta inmune que contribuye a la inflamación, al daño del intestino y al riesgo de exacerbaciones de la EC. Hasta ahora, sin embargo, en ningún estudio se analizó el valor pronóstico del SIBO en pacientes con EC, un aspecto que podría ayudar a mejorar el tratamiento de estos casos. El objetivo de esta

investigación fue determinar si el SIBO, detectado con la prueba de lactulosa en aire espirado (LBT [*lactulose breath test*]), podría ser útil para predecir recaídas clínicas en pacientes con EC quiescente. Para el estudio se siguieron las pautas STROBE.

Pacientes y métodos

Para el estudio retrospectivo de observación se analizaron pacientes de 18 años o más con EC inactiva, asistidos en el *General Hospital of Eastern Theater Command* entre 2016 y 2020. A partir de los registros del hospital se identificaron los pacientes con estas características que realizaron LBT con la finalidad de diagnosticar SIBO, entre enero de 2016 y junio de 2020. Todos los participantes estaban en remisión clínica desde un mes antes, como mínimo. La actividad de la EC se determinó con el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI); la enfermedad en remisión se estableció en los pacientes con menos de 150 puntos. Los participantes fueron seguidos durante 18 meses o hasta la aparición de recaídas.

El criterio principal de valoración fueron las recurrencias clínicas en el transcurso de 18 meses, definidas en presencia de más de 150 puntos en el CDAI, intensificación del tratamiento, cirugía por EC o progresión del comportamiento de la enfermedad, según la clasificación de Montreal.

Se tuvo en cuenta la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el estado de la EC (activa o en remisión), el tabaquismo, la localización de la enfermedad y su comportamiento, los síntomas, los antecedentes quirúrgicos, los tratamientos previos y actuales y las posibles enfermedades cónicas asociadas con la EC. Se consideraron marcadores de inflamación, los niveles de proteína C-reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular, el recuento de glóbulos blancos y plaquetas, y los niveles de hemoglobina, albúmina, interleuquina (IL) 6 y calprotectina fecal.

Se identificaron los pacientes que presentaron recaídas en el curso de los 18 meses de seguimiento, en función de los cambios en los puntajes del CDAI, los cambios en los fármacos para la EC, la cirugía relacionada con la EC y la progresión de la enfermedad según la clasificación de Montreal.

El método estándar para diagnosticar SIBO es el cultivo de muestras de intestino delgado, con detección de $\geq 10^3$ unidades formadoras de colonias por mililitro. Sin embargo, este procedimiento es invasivo, lleva tiempo y es costoso, de modo que en la práctica los cultivos han sido reemplazados por las pruebas en aire espirado, con valoración de la concentración de hidrógeno (H₂) o metano (CH₄), generados por la fermentación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos; el procedimiento no es invasivo, es simple y económico. La LBT se asocia con sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SIBO, de entre 31% y 68% y de entre 44% y 100%, respectivamente. Para la prueba, los pacientes ingirieron 10 g de lactulosa; las muestras recogidas cada 30 minutos durante 150 minutos se analizaron inmediatamente con cromatografía

para la determinación de los niveles de H₂ y de CH₄. El diagnóstico de SIBO se estableció con niveles de H₂ y de CH₄ a los 90 minutos de la ingesta de lactulosa ≥ 20 ppm y ≥ 12 ppm, respectivamente, con aumento de ambos gases ≥ 15 ppm, respecto de los valores basales.

Las diferencias entre los grupos se compararon con pruebas de la *t* para muestras independientes, con pruebas de la *U* de Mann-Whitney, con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. Mediante curvas de Kaplan-Meier se analizó el tiempo hasta las recurrencias y se estimó el valor pronóstico del SIBO. Mediante modelos proporcionales de Cox con ajuste según múltiples variables se identificaron los factores predictivos de recaídas clínicas. Las asociaciones se expresan como *hazard ratio* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se identificaron 73 pacientes con EC aptos para el estudio. Treinta y cuatro personas (46.6%) tuvieron SIBO. El 57.5% de los participantes eran hombres; en el momento de la LBT, la edad promedio fue de 26 años (entre 20 y 41.0 años).

La mediana de la duración de la enfermedad fue de 36.4 meses (entre 16.3 y 65.6); 53 pacientes (72.6%) no referían síntomas gastrointestinales, 17 (23.3%) tenían dolor abdominal leve y 4 (5.5%), distensión abdominal. En el 83.6% de los participantes no se habían realizado modificaciones de la medicación en los 3 meses previos al estudio. Las personas con SIBO y sin él fueron, en general, similares en relación con las características basales. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas, los fenotipos de la enfermedad, los tratamientos previos y al momento del estudio y los parámetros de laboratorio.

Valor del SIBO para la predicción de recaídas clínicas

Luego de una mediana de 16.4 meses en promedio, 27 de 73 pacientes (37%) tuvieron recaídas clínicas, con una mediana de tiempo hasta la recurrencia de 13.9 meses. El número acumulado de recaídas clínicas fue de 5 (6.8%), 12 (16.4%), 20 (27.4%) y 27 (37.0%) a los 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente.

En 10 pacientes con recaídas clínicas se identificó SIBO, en comparación con 17 con recaídas sin SIBO. El porcentaje de personas con recurrencia de la EC durante el período de seguimiento fue considerablemente más alto entre los pacientes con SIBO, en comparación con aquellos sin SIBO; la diferencia fue estadísticamente significativa a los 6 meses (26.5%, en comparación con 7.7%, $p = 0.031$) y a los 18 meses (50.0%, en comparación con 25.6%, $p = 0.032$).

Los pacientes con recaídas clínicas tuvieron con mayor frecuencia SIBO (63.0% respecto de 37.0%, $p = 0.032$), enfermedad penetrante (14.8% respecto de 0%, $p = 0.031$) y enfermedad perianal (59.3% respecto de 34.8%, $p = 0.042$), en comparación con el grupo que permaneció en remisión. Los niveles de PCR, calprotectina fecal e IL-6, así como la eritrosedimentación, estuvieron elevados en sujetos con EC y recaídas clínicas

($p = 0.0004$, $p = 0.001$, $p = 0.01$ y $p = 0.0004$, respectivamente), mientras que los niveles de hemoglobina estuvieron reducidos ($p = 0.048$).

Con la finalidad de analizar el riesgo de recaídas clínicas en relación con la presencia o ausencia de SIBO se construyeron curvas para los 18 meses de seguimiento. Según los resultados de la prueba de orden logarítmico, se registraron variaciones significativas en los índices de recaídas entre los pacientes con SIBO y aquellos sin SIBO ($p = 0.034$).

El modelo de Cox univariado reveló que el SIBO (HR = 2.27, IC 95%: 1.04 a 4.96; $p = 0.04$) y la enfermedad penetrante (HR = 4.15, IC 95%: 1.43 a 12.10; $p = 0.009$) se asociaron con mayor riesgo de recaída clínica. También se observaron correlaciones entre la recaída clínica, los niveles de PCR ($p = 0.002$), hemoglobina ($p = 0.02$), IL-6 ($p = 0.004$) y albúmina ($p = 0.038$), y con la eritrosedimentación ($p = 0.011$). En cambio, no se registraron asociaciones con la edad, el sexo, el taquismo, la localización de la enfermedad, el antecedente de resección intestinal, el tratamiento al momento del estudio o el previo.

En los modelos de Cox de variables múltiples, el SIBO (HR = 2.79; IC 95%: 1.20 a 6.51; $p = 0.017$) y la enfermedad penetrante (HR = 3.66; IC 95%: 1.06 a 12.63; $p = 0.040$) fueron los dos únicos factores asociados, de manera independiente, con el riesgo de recaídas clínicas.

Conclusión

Se confirmó una prevalencia más alta de SIBO en pacientes con recaídas clínicas de la EC; el SIBO fue un factor predictivo independiente de recurrencias clínicas, de modo que la detección de esta complicación podría ser importante en términos pronósticos.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/171661

3 - Efecto y Papel del Microbioma del Tracto Gastrointestinal en la Aparición de Enfermedades

Crnčević N, Hukić M, Avdić M y colaboradores

International Burch University; Center for Disease Control and Geohealth Studies, Sarajevo y otros centros participantes; Bosnia y Herzegovina

[Gastrointestinal Tract Microbiome Effect and Role in Disease Development]

Diseases 10(3):45, Jul 2022

El entorno dinámico del intestino delgado está involucrado tanto en la homeostasis general del huésped como en la aparición de diversas enfermedades y afecciones. Numerosos factores externos afectan el ambiente del intestino delgado.

La población y la composición de la microbiota cambian a lo largo del tracto gastrointestinal. Los géneros más abundantes en el intestino delgado son *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*

y *Streptococcus*. La composición de la microbiota intestinal y el entorno gastrointestinal se ven afectados por diversas enfermedades y medicamentos, la alimentación, el envejecimiento, el alcohol, el tabaco, la genética y el sexo, entre otros factores. El desequilibrio de la microbiota intestinal puede desencadenar enfermedades y cánceres. La microbiota del intestino delgado tiene un papel clave en el metabolismo del folato, la vitamina K, los aminoácidos y los carbohidratos. Además, proporciona protección a la mucosa intestinal. *Bacteroidetes* y *Firmicutes* representan más del 90% de todas las bacterias en el tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que el intestino delgado es un entorno dinámico que está involucrado en el funcionamiento de todo el organismo.

El propósito de la presente revisión fue analizar el efecto y el papel del entorno gastrointestinal en la aparición de enfermedades.

Impacto de la resistencia a los antibióticos en el medio ambiente del tracto gastrointestinal

La resistencia a los antibióticos es un problema de salud mundial. Los antibióticos afectan la diversidad del microbioma gastrointestinal, lo que puede provocar la pérdida de taxones esenciales, cambios en el metabolismo del huésped y estimular aún más la resistencia a los antibióticos en los taxones restantes. La cantidad total de bacterias en el tracto gastrointestinal, así como la proporción de *Bacteroidetes* a *Firmicutes* aumenta después del uso de antibióticos. Además, el uso excesivo de antibióticos también afecta el sistema inmunitario del huésped.

Detección de quórum y biopelículas en el tracto gastrointestinal

La detección de quórum cambia a medida que se modifica la densidad de la población bacteriana. La detección de quórum es un proceso mediante el cual las bacterias cambian la regulación de sus genes y numerosos procesos como conjugación, virulencia, formación de biopelículas, motilidad y simbiosis. Esto puede modificar el entorno gastrointestinal, favorecer el crecimiento bacteriano y alterar la diversidad general y el genotipo de la microbiota entérica. La detección de biopelículas maduras en el tracto gastrointestinal podría indicar daño tisular. Una mayor cantidad de *Escherichia coli* formando biopelículas se considera un signo temprano de colitis ulcerosa.

Producción de neurotransmisores en el tracto gastrointestinal

La microbiota intestinal está estrechamente vinculada con el sistema nervioso central y conforma, junto con el intestino, el eje microbiota-intestino-cerebro. El desequilibrio de la microbiota intestinal provocado

por factores externos o internos está asociado con enfermedades neurológicas como la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, el autismo, la enfermedad de Parkinson y la depresión. La microbiota de los pacientes con Alzheimer es diferente de las personas sanas y se caracteriza por menor abundancia de *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectale* y *Dialister*, y mayor abundancia de *Ruminococcus*, *Escherichia* y *Bacteroides*. Los estudios recientes indican que la microbiota intestinal puede producir neurotransmisores y ácidos grasos de cadena corta que regulan los procesos cognitivos en el cerebro. Además, puede generar sustancias que provocan inflamación del sistema nervioso central.

Un estudio en ratones indicó que la microbiota intestinal está asociada con mayor respuesta al estrés y cambios de comportamiento, que pueden revertirse mediante la recolonización.

Se ha demostrado que las bacterias patógenas como *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* pueden producir y responder a las catecolaminas. Además, la norepinefrina está presente en cantidades relativamente altas en la biomasa de numerosas especies bacterianas. Se considera que esta molécula se produce en los procesos de detección de quórum.

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en la aparición de enfermedades

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, [*small intestinal bacterial overgrowth*]) es un trastorno que provoca síntomas inespecíficos como dolor abdominal, hinchazón, malestar, fatiga y diarrea. El SIBO se caracteriza por la presencia de población bacteriana en el intestino delgado de más de 10^5 a 10^6 organismos/ml. La hipoclorhidria, la dismotilidad del intestino delgado, las anomalías anatómicas, las cirugías del tracto gastrointestinal y la inmunodeficiencia están asociadas con el SIBO.

Se ha notado mayor prevalencia de SIBO en pacientes con síndrome de intestino irritable, aunque esta asociación no es concluyente. Los estudios recientes indican que el SIBO se relaciona con la fibrosis quística y el retraso en el crecimiento. Los síntomas de la fibrosis quística, incluida la alteración en la eliminación de la mucosidad y la dismotilidad intestinal, aumentan la probabilidad de SIBO. El crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado a menudo está presente en niños con desnutrición crónica.

Los dos enfoques para tratar el SIBO son el tratamiento de cada afección predisponente por separado y el uso de antibióticos. La elección de la terapia con antibióticos puede ser difícil. Las tetraciclinas y posteriormente el metronidazol se usaron ampliamente en el pasado. Los estudios recientes indican que la rifaximina es eficaz para tratar el SIBO. Se ha informado que el uso de amoxicilina con ácido clavulánico y norfloxacin también es eficaz para tratar la diarrea del SIBO.

La recidiva del SIBO es frecuente y se estima que el 44% de los pacientes vuelve a experimentar los mismos síntomas después de 9 meses del tratamiento con antibióticos. En estos casos puede ser útil rotar diferentes antibióticos. Algunos pacientes necesitan seguir un régimen continuo de antibióticos.

La enfermedad celíaca es un trastorno digestivo e inmunológico inducido por el consumo de gluten que provoca anemia, fatiga, diarrea y pérdida de peso. La microbiota de los pacientes con enfermedad celíaca presenta diferencias en la abundancia y diversidad de algunos taxones bacterianos, en comparación con las personas sanas. En la fase activa de la enfermedad celíaca, los pacientes presentan mayor cantidad de miembros de *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria*, *Staphylococcaceae* y *Proteobacteria*. Además, se ha observado una abundancia reducida de miembros de la familia *Streptococcaceae* en pacientes con enfermedad celíaca activa y no activa. Estas diferencias se reducen después de un período largo de dieta sin gluten. Sin embargo, la microbiota del paciente no se restaura por completo. El genotipo de los bebés con riesgo de tener enfermedad celíaca influye en la composición de la microbiota intestinal temprana. Algunos autores señalan que existe una correlación entre los bebés nacidos por cesárea y la aparición de enfermedad celíaca.

El trastorno del espectro autista (TEA) incluye una amplia gama de trastornos del desarrollo cerebral. La diarrea, el dolor abdominal, la flatulencia, los gases y el estreñimiento se encuentran con frecuencia en pacientes con TEA. La composición de la microbiota intestinal en niños con TEA es significativamente diferente a la de los niños sanos. La microflora intestinal entérica de los niños con TEA se caracteriza por la reducción en la diversidad microbiana y el aumento en la microflora. Los pacientes con TEA presentan niveles elevados de lipopolisacáridos en sangre. Esto permite suponer una alteración del eje intestino-cerebro. Los cambios específicos en la microbiota intestinal son un factor de riesgo en personas que tienen predisposición genética al TEA. Además, se ha identificado una correlación entre la composición de la microbiota intestinal y la gravedad de los síntomas del autismo.

La enfermedad de Crohn (EC) es una afección inflamatoria del intestino caracterizada por dolor abdominal, úlceras intestinales, diarrea y calambres. Esta enfermedad está asociada con la disbiosis microbiana del tracto gastrointestinal. En general, la inflamación en pacientes con EC se produce en lugares con mayor cantidad de bacterias en el tracto gastrointestinal. Este tipo de inflamación se puede reducir con antibióticos y dieta elemental. Los pacientes con EC suelen tener mayor cantidad de *Mycobacterium avium* subespecie para tuberculosis. Se estima que este microorganismo es uno de los principales reguladores de la inflamación. Los hongos también tienen un papel esencial en la aparición de la EC. Algunas investigaciones informaron que

los pacientes con EC poseen un entorno fúngico único y una comunidad bacteriana menos diversa. El tratamiento de esta afección consiste en restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal mediante probióticos, prebióticos y simbióticos, y una dieta estricta.

La diabetes parece estar vinculada con el SIBO. La incidencia de SIBO es alta entre personas con diabetes tipo 2 y complicaciones asociadas. La diabetes también puede alterar la motilidad intestinal y el vaciado gástrico, lo que puede desencadenar SIBO. La composición de la microbiota intestinal de los pacientes diabéticos se caracteriza por menor abundancia de *Firmicutes*, *Bifidobacteria* y *Clostridium*, y mayor abundancia de beta-proteus y *Bacteroides*. Se ha observado una correlación positiva entre las proporciones de *Firmicutes/Clostridium* y *Bacteroides/Firmicutes* con los niveles de glucosa en sangre.

Cánceres de intestino delgado

Los cánceres de intestino delgado son muy raros, pero en los últimos años su incidencia aumentó, particularmente los tumores carcinoides en personas con enfermedad celíaca, síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis adenomatosa familiar y EC. Se estima que la obesidad, el tabaquismo y una dieta rica en carnes ahumadas o rojas aumentan el riesgo de cáncer de intestino delgado. La menor incidencia de cáncer de intestino delgado puede explicarse, en parte, por su fisiología y anatomía.

Los adenocarcinomas de intestino delgado suelen presentar síntomas inespecíficos similares a los del síndrome de intestino irritable. En el 66% de los casos con sarcomas de intestino delgado se forma una masa abdominal palpable. Estos sarcomas suelen ser agresivos y los pacientes tienen pronóstico adverso.

La infección por *H. pylori* se considera un factor de riesgo de adenocarcinomas gástricos. Se desconoce la proporción de adenomas que se convierten en adenocarcinomas en el intestino delgado. En general, los adenocarcinomas del intestino delgado se encuentran en el duodeno. La sensibilidad para detectar cánceres de intestino delgado en etapas tempranas se puede mejorar mediante el uso de enteroclis. Es imposible examinar a fondo el intestino delgado mediante endoscopia. La enteroscopia de doble globo es un método relativamente nuevo para estudiar el intestino delgado. Una de las formas más modernas de diagnosticar los cánceres de intestino delgado es mediante cápsula endoscópica inalámbrica.

Conclusiones

La composición de la microbiota gastrointestinal tiene un papel clave en la homeostasis de todo el organismo. El SIBO puede provocar la aparición de numerosas afecciones y enfermedades, como TEA, enfermedad celíaca, EC, diabetes y cánceres de intestino delgado.

4 - Trastornos Intestinales Funcionales con Diarrea: Directrices Clínicas de la *United European Gastroenterology* y la *European Society for Neurogastroenterology and Motility*

Savarino E, Zingone F, Barbara G y colaboradores

University of Padua, Padua; IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia y otros centros participantes

[*Functional Bowel Disorders with Diarrhoea: Clinical Guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility*]

United European Gastroenterology Journal 10(6):556-584, Jul 2022

Los trastornos gastrointestinales funcionales son afecciones crónicas que se caracterizan por síntomas gastrointestinales persistentes y recurrentes, como la diarrea.

Los trastornos gastrointestinales funcionales son afecciones caracterizadas por síntomas gastrointestinales persistentes y recurrentes. Los principales trastornos intestinales funcionales que se reconocen por la presencia de diarrea son el síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) y la diarrea funcional (DF). Estos se diferencian en la presencia y frecuencia de dolor abdominal. Sin embargo, no es sencillo distinguir el SII-D de la DF. Además, aún existen incertidumbres con respecto al diagnóstico y tratamiento de estas afecciones prevalentes. La presente directriz de la *United European Gastroenterology* (UEG) y la *European Society for Neurogastroenterology and Motility* (ESNM) aborda el diagnóstico y el tratamiento del SII-D y la DF.

Métodos

Un grupo de 30 expertos en gastroenterología, práctica general y motilidad gastrointestinal de la UEG y la ESNM conformó un comité que, mediante el proceso Delphi, elaboró declaraciones consensuadas sobre diferentes aspectos de los trastornos intestinales funcionales con diarrea. Se identificaron 31 preguntas clínicas que fueron respondidas mediante el proceso de paciente, intervención, control y resultado (PICO). Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía para cada pregunta, utilizando las bases de datos Medline, Embase y *Cochrane Library* hasta el 30 de diciembre de 2020. La calidad de las pruebas se evaluó mediante el enfoque *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*. Se consideró que se había llegado a un consenso cuando se alcanzó > 80% de acuerdo para las declaraciones y recomendaciones. Las recomendaciones se separaron en dos secciones: diagnóstico y tratamiento.

Resultados

Sección diagnóstico

El comité de expertos reconoce al SII-D y a la DF como dos afecciones potencialmente superpuestas.

Para el diagnóstico de SII-D y DF se recomienda un enfoque basado en los síntomas, en comparación con una estrategia diagnóstica de exclusión, pero es obligatoria una evaluación diagnóstica mínima debido a la cantidad de afecciones que causan diarrea crónica. En la mayoría de los pacientes se debe considerar un hemograma completo de rutina, proteína C-reactiva, electrolitos, pruebas de función tiroidea y calprotectina fecal. La presencia de características de alarma debe impulsar una investigación adicional. Para pacientes con síntomas persistentes, se pueden considerar análisis de heces, colonoscopia y pruebas de aliento.

Se reconoce que existe una relación entre el SII-D y los factores psicosociales, pero se cuenta con pocos datos sobre las características psicológicas de los pacientes con DF.

El comité recomienda interrogar a todos los pacientes con diarrea crónica sobre la incontinencia fecal. Esto es clave para identificar la incontinencia fecal, ya que los pacientes con diarrea crónica pueden no informar este síntoma por vergüenza y miedo.

El comité de expertos se manifiesta a favor de realizar análisis de sangre en pacientes con sospecha de SII-D o DF en ausencia de características de alarma, incluido un hemograma completo, proteína C-reactiva y pruebas serológicas, para descartar enfermedad celíaca.

Se recomienda la prueba de anticuerpos asociados con enfermedad celíaca en pacientes con sospecha de SII-D o DF para excluir la enfermedad celíaca. En los casos de serología positiva en pacientes adultos, se debe realizar endoscopia digestiva con biopsias duodenales.

No se recomienda el uso de pruebas de heces de rutina para patógenos entéricos en todos los pacientes con SII-D o DF. Estas se deben considerar en personas con diarrea crónica que viven o han viajado a países en vías de desarrollo, y en individuos con factores de riesgo de giardiasis. El comité recomienda la evaluación de calprotectina fecal en pacientes con sospecha de SII-D o DF para excluir la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

Los individuos con calprotectina positiva tienen 6 veces más probabilidades de presentar enfermedad inflamatoria intestinal.

La colonoscopia se recomienda en pacientes mayores de 50 años con sospecha de SII-D o DF, según los programas de detección de cáncer colorrectal, y en aquellos con características de alarma.

Se recomienda tomar biopsias de la mucosa del colon derecho e izquierdo en todos los pacientes que se someten a una colonoscopia por sospecha de SII-D o DF para descartar colitis microscópica.

El uso de endoscopia con cápsula de video se recomienda en pacientes con sospecha de SII-D o DF que tienen síntomas persistentemente graves o agravantes, o que presentan síntomas refractarios a la terapia clínica estándar, pero no de forma rutinaria.

El uso de enteroscopia asistida por dispositivo en pacientes con sospecha de SII-D o DF está reservado para lesiones específicas identificadas mediante imágenes del intestino delgado o endoscopia con

cápsula de video, que requieren una intervención diagnóstica o terapéutica endoscópica adicional.

No se recomiendan las pruebas de tránsito intestinal en pacientes con sospecha de SII-D o DF. Estas solo están indicadas en individuos en los que se sospecha de trastornos de la motilidad intestinal como causa de la diarrea. Tampoco se recomienda el uso de pruebas de aliento en personas con sospecha de SII-D o DF para identificar la malabsorción de carbohidratos. El comité de expertos recomienda considerar el diagnóstico de diarrea por ácidos biliares y pruebas con biomarcadores si están disponibles, o, de lo contrario, una prueba de tratamiento, en todos los pacientes con diarrea crónica inexplicable. Las recolecciones fecales de ácidos biliares totales o primarios también parecen ser útiles en estos casos.

No se recomiendan las pruebas diagnósticas de rutina para sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado en todos los pacientes con sospecha de SII-D o DF, ya que tienen especificidad y sensibilidad bajas. Dichas pruebas deben considerarse en casos seleccionados con fuerte sospecha clínica basada en la presencia de afecciones predisponentes (enfermedades de la motilidad gastrointestinal, alteraciones anatómicas, hipoclorhidria, inmunodeficiencia, signos de malabsorción). Tampoco se recomienda la prueba de microbiota en pacientes con SII-D o DF, ya que, en esta etapa, la relevancia clínica de las alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal sigue sin estar clara.

Sección tratamiento

Se recomienda el uso de agentes antiespasmódicos como el aceite de menta, la mebeverina, el bromuro de otilonio, el butilbromuro de hioscina, el bromuro de pinaverio y el citrato de alverina en pacientes con SII-D, pero no hay datos para la DF.

El comité de expertos recomienda el tratamiento antidiarreico con loperamida en pacientes con SII-D o DF. Se debe tener cierta precaución en el uso de loperamida en dosis altas, ya que puede inducir estreñimiento, dolor abdominal y prolongación del intervalo QTc. Se recomienda el uso de rifaximina en pacientes con SII-D, aunque el beneficio terapéutico sobre el placebo podría ser limitado. Hay pruebas limitadas de la eficacia de la rifaximina en el tratamiento de la DF. Este fármaco tiene efectos antibióticos, eubióticos y antiinflamatorios.

El comité de expertos se manifiesta a favor del uso de probióticos en pacientes con SII-D, ya que pueden aliviar los síntomas generales y la diarrea, pero no hay pruebas para la DF. No se recomienda el uso de mesalazina en individuos con SII-D o DF ya que no demostró ser superior a placebo para aliviar los síntomas.

El uso de secuestrantes de ácidos biliares, como colestiramina, colestipol y colesevelam, está recomendado en pacientes con diarrea por ácidos biliares comprobada. Si no se dispone de pruebas, se debe considerar efectuar una con un secuestrante de ácidos biliares en pacientes con diarrea crónica persistente e inexplicable.

El uso a corto plazo de una dieta reducida en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, [*fermentable oligo-, di-, and mono-saccharides and polyols*]) se recomienda en pacientes con SII-D cuando otras medidas han fracasado, pero no hay pruebas para la DF. La dieta reducida en FODMAP usada a largo plazo puede tener consecuencias negativas. Además, la complejidad de la dieta requiere la participación de nutricionistas experimentados.

No se recomienda indicar una dieta libre de gluten para pacientes con SII-D, pero no hay pruebas para la DF. El efecto de la restricción del gluten en el SII-D no está claro. Algunos estudios sugirieron que cualquier beneficio de una dieta sin gluten en el SII no está relacionado con el gluten en sí, sino con la disminución de los FODMAP.

El comité recomienda terapias psicológicas dirigidas al intestino como un tratamiento alternativo en pacientes con SII-D, pero no hay pruebas para la DF. El tipo y la duración de la terapia psicológica se basarán en la preferencia del paciente, el costo, la facilidad de uso y la presencia de contraindicaciones.

El trasplante de microbiota fecal no está recomendado en pacientes con SII-D o DF ya que no se ha comprobado su eficacia.

Se recomienda el uso de eluxadolina para el tratamiento de pacientes con SII-D, pero no hay pruebas para la DF. Este medicamento ha demostrado ser eficaz para tratar los síntomas del SII-D. Los eventos adversos más frecuentes con eluxadolina son náuseas, estreñimiento y dolor abdominal. El comité recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de pacientes con SII-D, pero no hay datos para la DF. Estos fármacos son eficaces para aliviar el dolor abdominal, pero tienen efecto antidiarreico limitado.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no están recomendados para el tratamiento de pacientes con SII-D y DF, ya que no se ha comprobado que alivien el dolor o la diarrea.

Se recomienda el uso de alosetrón, ondansetrón o ramosetrón en el tratamiento de pacientes con SII-D para aliviar los síntomas del SII, pero no hay datos para la DF. Estos fármacos han demostrado ser eficaces y seguros en pacientes con SII-D y, si bien no se han estudiado específicamente, también podrían ser útiles en individuos con DF.

Conclusiones

La aplicación de estas directrices consensuadas permitirá mejorar la identificación y el tratamiento de afecciones tan prevalentes y con un enorme impacto físico y mental como son el SII-D y la DF.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/171664

5 - Arritmias luego de la Cirugía del Tracto Gastrointestinal Superior

Rühlmann F, Tichelbäcker T, Gaedcke J y colaboradores

JAMA Network Open 5(7):e2223225 Jul 2022

Las mejoras en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados intensivos, así como las anestias más seguras, permiten que cada vez más pacientes, incluidos aquellos de edad avanzada, con múltiples comorbilidades o con enfermedad oncológica avanzada, puedan ser sometidos a diversos tipos de cirugía. Sin embargo, estos pacientes requieren un enfoque perioperatorio muy cuidadoso, ya que algunas complicaciones son particularmente comunes en el período posoperatorio inmediato. En particular, la fibrilación auricular (FA) de aparición en el período posquirúrgico, una complicación frecuente, representa un desafío clínico y terapéutico importante.

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la incidencia de FA posoperatoria es de entre el 20% y el 50%, y se asocia con riesgo entre 4 y 5 veces más alto de recurrencia en los 5 años siguientes. Asimismo, la FA posoperatoria es un factor importante de riesgo de accidente cerebrovascular tromboembólico e infarto agudo de miocardio y de mortalidad. Las infecciones, la hemorragia, las complicaciones renales, la inestabilidad hemodinámica, la prolongación de la internación y el aumento de la mortalidad intrahospitalaria son otras consecuencias de la FA posoperatoria.

La detección de FA en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCI) permite un tratamiento individualizado, con control de la frecuencia cardíaca (menos de 100 latidos por minuto en reposo) y del ritmo cardíaco (recuperación del ritmo sinusal) en el transcurso de las 48 horas posteriores a su aparición, en relación con los síntomas y el estado hemodinámico de los pacientes. De manera independiente del tratamiento indicado, la anticoagulación siempre debe ser tenida en cuenta.

El conocimiento preciso acerca de la incidencia, los factores de riesgo y las características de la FA luego de las cirugías no cardíacas permitiría adoptar estrategias perquirúrgicas específicas. Si bien en algunos estudios se analizó la incidencia de FA luego de la esofagectomía, la FA después de otras cirugías viscerales se ha evaluado mucho menos. Por lo tanto, los objetivos del presente estudio fueron determinar la incidencia de FA posoperatoria en pacientes en UCI, luego de cirugías del tracto gastrointestinal superior, identificar posibles factores de riesgo de FA y conocer las consecuencias en el mediano plazo y a largo plazo de la FA posoperatoria.

Para este estudio de cohorte se incluyeron 1210 pacientes sometidos a cirugía de esófago, estómago y páncreas en el *University Medical Center Göttingen* de Alemania, entre enero de 2012 y diciembre de 2018. El seguimiento se realizó entre febrero y mayo de 2020.

Se excluyeron pacientes con arritmias preexistentes o con marcapasos. Se identificaron los individuos que presentaron FA en el posoperatorio. Mediante modelos de regresión logística se analizaron las asociaciones entre las complicaciones quirúrgicas y la incidencia de FA posoperatoria, con *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

La mediana de edad de los 1210 pacientes (704 [58.2%] hombres) fue de 62 años. Se registraron arritmias posoperatorias en 100 sujetos (8.3%). La esofagectomía fue el procedimiento quirúrgico asociado con la mayor incidencia de FA posquirúrgica (del 45.5% en pacientes sometidos a resecciones esofágicas complejas, y del 17.1% en las esofagectomías toracoabdominales programadas). La FA posoperatoria se asoció con prolongación de la internación en UCI (23.4 días en los pacientes con FA posoperatoria, en comparación con 5.9 días en aquellos sin FA; $p < 0.001$).

Se identificaron 4 factores de riesgo de aparición de FA en el período perquirúrgico: la edad de los pacientes (OR = 1.06; IC 95%: 1.03 a 1.08; $p < 0.001$), las complicaciones quirúrgicas intraoperatorias (OR = 2.47; IC 95%: 1.29 a 4.74; $p = 0.006$), las infecciones (OR = 2.23; IC 95%: 1.31 a 3.80; $p = 0.003$) y la insuficiencia orgánica (OR = 4.01; IC 95%: 2.31 a 6.99; $p < 0.001$).

En los análisis multivariados, la FA posoperatoria (OR = 7.08; IC 95%: 2.75 a 18.23; $p < 0.001$) y la sepsis (OR = 10.98; IC 95%: 3.91 a 30.81; $p < 0.001$) se asociaron con la mortalidad intrahospitalaria. A una mediana de seguimiento de 19 meses, 20 de 74 pacientes (27%) con FA posoperatoria presentaron episodios recurrentes de FA, luego del alta.

Los resultados de este estudio de cohorte indican que la FA posoperatoria se asocia con prolongación de la internación en UCI y con aumento de la mortalidad intrahospitalaria, en pacientes sometidos a cirugías del tracto gastrointestinal superior. Además, la FA posoperatoria se relaciona con la recurrencia de episodios de FA y con FA permanente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/171399

6 - Efectos de la Administración de Hierro por Vía Intravenosa luego de la Cirugía Hepática

Assouline B, Benoliel A, Schiffer E y colaboradores

Surgery 170(3):813-821, Sep 2021

La incidencia de anemia en pacientes sometidos a cirugía es cercana al 80%, y constituye un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad; además, es causa de transfusiones alógenas de sangre (TAS). Según datos del *National Surgical Quality Improvement*

Program, la incidencia estimada de anemia quirúrgica, en pacientes sometidos a cirugía hepática mayor, es cercana al 32%.

La cirugía de hígado se acompaña de aumento del riesgo de hemorragia perioperatoria, en relación con el riesgo de disección vascular por la estructura hepática y los defectos de la coagulación. El riesgo de hemorragia se vincula con la magnitud, la localización y el tipo de resección.

En pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, la anemia obedece a múltiples factores; la anemia por deficiencia de hierro y la deficiencia funcional de hierro (DFH) son trastornos comunes, con incidencia de más de 40% en pacientes con enfermedad oncológica.

Según los resultados de un estudio realizado en España, el tratamiento proactivo de la deficiencia de hierro (DH) en las artroplastias mayores se asocia con riesgo reducido de necesidad de TAS, de infecciones y de mortalidad, y con internación de menor duración.

La deficiencia absoluta de hierro y la DFH se vinculan con eritropoyesis ineficaz. La DFH obedece al desequilibrio entre las demandas de hierro y los niveles séricos de hierro disponibles para una eritropoyesis eficaz. La DFH se observa en las enfermedades crónicas y se asocia con niveles séricos elevados de hepcidina, la principal hormona involucrada en la regulación del metabolismo del hierro. La hepcidina reduce las concentraciones circulantes de hierro al inducir la degradación de la ferroportina, un receptor de hierro en las células. La regulación de la hepcidina es compleja y depende de diversos factores, entre los que se destacan la concentración de mediadores de inflamación y de hierro, y la hipoxia. Sin embargo, su expresión después de la cirugía hepática no se conoce con precisión.

En pacientes sometidos a cirugía de hígado, el metabolismo del hierro está determinado esencialmente por dos mecanismos opuestos. En primer lugar, la inflamación sistémica se asocia con expresión excesiva de hepcidina y, por lo tanto, con reducción del hierro en la circulación. En segundo lugar, la síntesis de hepcidina se reduce como consecuencia de la disminución de la masa hepática. El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la administración de hierro por vía intravenosa sobre los niveles séricos de hemoglobina y sobre el hematocrito a los 7 días de la cirugía hepática. También se analizaron los efectos de la intervención sobre el estado corporal de hierro y, específicamente, sobre la cinética de expresión de hepcidina luego de la cirugía hepática.

El estudio HepciFer fue una investigación aleatorizada, controlada con placebo y a doble ciego, realizada en un único centro. Se incluyeron pacientes adultos que serían sometidos a cirugía hepática programada en los *Geneva University Hospitals*; el reclutamiento tuvo lugar entre el 9 de septiembre de 2015 y el 24 de agosto de 2016.

El umbral de hemoglobina para la indicación de transfusiones de glóbulos rojos fue de 7 g/dl, según las recomendaciones de la *American Association of Blood Banks*. Los participantes fueron aleatoriamente

asignados al tratamiento con carboximaltosa férrica (CMF), en dosis de 15 mg/kg (máximo de 1 g) o a placebo (igual volumen de solución fisiológica) por vía intravenosa, a las 4 horas de la cirugía. Se tuvo en cuenta el sexo, la edad, el estado físico según la *American Society of Anesthesiologists*, el tipo de cirugía, la técnica quirúrgica, el peso de las piezas quirúrgicas resecadas (mg), los resultados anatomopatológicos, la magnitud de la hemorragia intraoperatoria, la diuresis, la hidratación requerida, las TAS, la presencia o ausencia de infecciones posoperatorias, las complicaciones posoperatorias según la clasificación de Dindo-Clavien y la duración de la internación. Se tomaron muestras de sangre antes de la intervención y en los días 1, 3, 5 y 7 luego de la cirugía para la determinación de los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos blancos), del estado de hierro (niveles séricos de hierro, ferritina y receptor soluble de transferrina [sTfR, *soluble transferrin receptor*], saturación de transferrina [TSAT, *transferrin saturation*] e índice sTfR-ferritina), de los biomarcadores inflamatorios (proteína C-reactiva [PCR], niveles de interleuquina 6 [IL-6]), de la hepcidina y de los parámetros de fibrinólisis (niveles de dímero D y fibrinógeno).

La anemia se definió en presencia de niveles de hemoglobina < 13 g/dl o de hematocrito < 39% en los hombres, y < 12 g/dl o hematocrito < 36% en las mujeres. La DH se estableció en pacientes con niveles séricos de ferritina < 30 µg/l y TSAT < 0.2 (20%). La DFH se definió con niveles de ferritina > 100 µg/l y TSAT < 0.2 (20%). Los pacientes completaron cuestionarios de calidad de vida.

El criterio principal de valoración fueron los niveles séricos de hemoglobina y de hematocrito en el día 7 posterior a la cirugía. Los criterios secundarios de valoración fueron la diferencia promedio entre los grupos en la concentración de hepcidina y en los marcadores del estado de hierro luego de la cirugía, la duración de la internación y el número de pacientes con necesidad de TAS durante la internación.

Los criterios principales y secundarios de valoración se analizaron en la población por intención de tratamiento; el criterio principal también se analizó en la población por protocolo. Los datos faltantes se abordaron con el método de arrastre de la última observación.

Se calcularon las diferencias promedio (DP) sin ajuste entre los grupos, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); las comparaciones se realizaron con pruebas de la *t* de Student. Las complicaciones posoperatorias se definieron con el sistema de Dindo-Clavien, y se compararon con pruebas de chi al cuadrado o de Fisher, según el caso.

Se evaluaron 57 pacientes, 50 de los cuales fueron asignados a uno de los dos grupos (25 en el grupo de CMF y 25 en el grupo placebo).



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

No se registraron diferencias entre los grupos en relación con las características basales, el tipo de cirugía, los hallazgos en el análisis histopatológico, la incidencia de cirrosis y las complicaciones posquirúrgicas. El 77.6% de los participantes eran hombres; la edad promedio fue de 66 años, en tanto que el 98% tenía 2 puntos o más en la escala de la *American Society of Anesthesiologists*. El 12.2% de los pacientes tenía cirrosis; en el 94% de los casos, la cirugía hepática se realizó por enfermedad oncológica. El 94% de los participantes fue sometido a laparotomía.

No se registraron diferencias significativas entre los grupos en la administración de líquidos, la hemorragia y la necesidad de TAS durante el procedimiento quirúrgico.

Los valores promedio de hemoglobina y hematocrito fueron de 12.9 g/dl y de 39.5%, respectivamente. Debido a un valor extremo en el grupo de intervención, la concentración promedio de hepcidina fue significativamente más alta, en comparación con la del grupo control.

El estado de hierro, los marcadores de inflamación y los parámetros de la coagulación no difirieron entre los grupos.

La concentración promedio de hemoglobina, al día 7 de la cirugía, no difirió de manera significativa entre los dos grupos, en la población por intención de tratamiento ni en la población por protocolo. El valor promedio en el grupo de tratamiento activo y en el de placebo fue de 11.1 g/dl y de 10.4 g/dl, respectivamente (DP sin ajuste de +0.7; IC 95%: -0.3 a +1.7; $p = 0.173$).

El nivel del hematocrito no difirió significativamente entre los grupos al séptimo día de la cirugía, con valor promedio de 34% en el grupo de tratamiento activo, y de 31.8% en el grupo placebo (DP sin ajuste de +2.2; IC 95%: -0.5 a +4.8; $p = 0.107$). El análisis en la población por protocolo mostró un incremento significativo del hematocrito en el grupo de tratamiento activo, de +2.8% (IC 95%: -0.1 a 5.6; $p = 0.045$).

Los niveles de hepcidina fueron significativamente más altos en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo control, al día 7 de la cirugía (60.4 ng/l, en comparación con 20.7 ng/l, respectivamente; DP sin ajuste de +39.7 ng/l; IC 95%: +20.2 a +59.1; $p < 0.0001$).

Los valores máximos y la DP estimada más alta se observaron en el día 3 luego de la cirugía en el grupo de tratamiento activo, y en el día 1 en el grupo control.

La masa hepática extirpada, a juzgar por el tipo de cirugía (hepatectomía, lobectomía y segmentectomía) no se correlacionó con los niveles séricos de hepcidina. Por cada mg/l de aumento en la concentración de PCR se registró un incremento promedio de 0.3 ng/l en los niveles séricos de hepcidina (IC 95%: +0.1 a +0.4; $p < 0.0001$). Los niveles de IL-6 no difirieron entre los

grupos, en ningún momento de valoración; el valor máximo se alcanzó en el día 1 luego de la cirugía en los dos grupos.

Al séptimo día, el tratamiento con hierro por vía intravenosa se asoció con valores significativamente más altos de ferritina y de TSAT, y con valores más bajos de sTfR y del índice sTfR-ferritina, de modo que solo se observó DFH en el grupo control.

La duración de la internación y las TAS no difirieron de manera significativa entre los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de las complicaciones posoperatorias. No se dispuso de datos suficientes para valorar los efectos del tratamiento sobre la calidad de vida.

Se comprobó que ningún paciente sometido a cirugía hepática y tratado con CMF en el período posoperatorio inmediato presentó signos biológicos de DFH. Los niveles séricos de hepcidina permanecieron significativamente más altos en el período de observación en los pacientes del grupo de tratamiento activo, respecto de los sujetos del grupo control. Los biomarcadores inflamatorios, los índices de TAS y la duración de la internación fueron similares en los dos grupos.

En conclusión, aunque el tratamiento con CMF por vía intravenosa no se asoció con aumento significativo de los niveles de hemoglobina al séptimo día de la cirugía, el tratamiento con CMF en el período posoperatorio inmediato evitó la DFH, de modo que esta vía de administración sería la preferida en el período posoperatorio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/171659

7 - El Ácido Diaminopimélico es un Indicador de la Incidencia de Pancreatitis Aguda Grave

Jiao J, Liu J, Shang D y colaboradores

Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 12:838340, Jun 2022

La pancreatitis aguda grave (PAG) es una afección que puede provocar la muerte. Se ha observado que los pacientes con PAG presentan cambios en la microbiota intestinal que, a su vez, inducen complicaciones como la infección del tejido pancreático. Esto forma un círculo vicioso difícil de revertir que puede agravar aún más la enfermedad. En consecuencia, la microbiota intestinal tiene un papel clave en la progresión de la pancreatitis aguda (PA). La alteración en la activación del tripsinógeno dentro de las células acinares pancreáticas inicia la lesión pancreática, mientras que la inflamación pancreática persistente se vincula con patrones moleculares asociados con patógenos de bacterias translocadas. Algunos estudios indican que el ácido diaminopimélico (DAP, [*diaminopimelic acid*]) de los peptidoglucanos

de la pared celular de las bacterias tiene la capacidad de activar la respuesta inflamatoria mediante la activación de la vía de señalización dominio de unión y oligomerización de nucleótidos (NOD, [*nucleotide oligomerization and binding domain*])/proteína 2, que interactúa con el receptor (RIP2, [*receptor-interacting protein 2*]). Este proceso podría estar involucrado en la patogénesis y la aparición de la PA. El uso de antibióticos, como la neomicina, y de hierbas medicinales chinas, como el *qingyi keli*, para restaurar el equilibrio de la microecología intestinal y mantener la integridad de la barrera intestinal, permite frenar la inflamación y aliviar las lesiones extensas de la PA.

El objetivo de la presente investigación fue analizar el papel del DAP derivado de la microbiota intestinal en la vía de señalización NOD1/RIP2 y la progresión de la PA. Además, se evaluó el efecto del tratamiento con *qingyi keli* y neomicina para aliviar la PAG mediante la regulación del eje pancreático-microbiota intestinal.

El *Experimental Animal Center* de la *Dalian Medical University*, China, proporcionó los animales de experimentación (ratas macho). Además, se recolectaron muestras de suero de 153 sujetos, incluidos 97 pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos de PA, pareados por edad, sexo e índice de masa corporal con 56 adultos sanos, del Departamento de Cirugía de Emergencia Abdominal y Centro de Examen Físico del *First Affiliated Hospital* de la *Dalian Medical University*, China.

En ratas con PAG inducida por taurocolato de sodio se estableció el perfil de la estructura de la microbiota intestinal mediante secuenciación del gen del ARN ribosomal (ARNr) 16S, y se observaron los efectos reguladores de *qingyi keli* y neomicina. Las ratas se sacrificaron 24 h después del modelado y se recogieron muestras de sangre y tejidos de páncreas e intestino para análisis bioquímico e histopatológico, respectivamente. Se midieron las concentraciones de amilasa, lipasa, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interleuquina (IL)-1 beta, IL-6, procalcitonina y diaminoxidasa (DAO) en plasma. La expresión de las proteínas de la barrera intestinal y la vía de señalización NOD1 en el intestino y el páncreas se evaluó mediante *western blot*. Además, se empleó espectrometría de masas de triple cuadrupolo para medir los niveles de DAP en suero de ratas con PAG. Posteriormente, se verificaron los cambios en los niveles de DAP mediante muestras de suero de pacientes con PA de diferente gravedad (leve, moderada y grave, según los criterios revisados de la clasificación revisados de Atlanta). Por último, se llevaron a cabo experimentos con animales para explorar si la intervención con *qingyi keli* y neomicina podría aliviar la PAG mediante la regulación del eje pancreático-microbiota intestinal.

Se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple para el análisis de factores asociados con la gravedad en función de todas las características clínicas; el contenido de DAP y las variables significativas obtenidas se incluyeron en un nuevo modelo

para determinar la contribución del DAP sobre la gravedad. Se utilizó la curva ROC para evaluar la capacidad diagnóstica del DAP para la gravedad; además, se incluyeron la edad y el sexo para el ajuste de los análisis. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

La histopatología pancreática reveló vacuolización, hemorragia, necrosis e infiltración de células inflamatorias en ratas con PAG, en comparación con los animales sin PAG. Los puntajes patológicos pancreáticos fueron mayores y los niveles séricos de amilasa y lipasa estuvieron elevados. La histopatología intestinal demostró vellosidades escasas y acortadas, con disposición irregular, en el grupo de PAG. El nivel de DAO en suero fue elevado en el grupo de PAG, lo que indica aumento de la permeabilidad intestinal. Los resultados de la secuenciación demostraron que la estructura y la abundancia de la microflora intestinal en ratas con PAG cambiaron significativamente, con aumento de *Firmicutes*, *Helicobacteriaceae*, *Helicobacter* y *Lactobacillus*, y disminución de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Erysipelotrichaceae* y *Allobaculum*, en comparación con el grupo sin PAG.

Las ratas con PAG mostraron niveles elevados de TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta. Además, el nivel de expresión de NOD1 y RIP2, así como el nivel de fosforilación del factor de transcripción del factor nuclear kappa-beta (NF-kappaB) aumentaron significativamente en el grupo de PAG, en comparación con el grupo control, tanto en el páncreas como en el intestino. También, se detectaron signos que sugieren alteración de la barrera mucosa intestinal. El nivel de DAP en suero de las ratas con PAG fue significativamente mayor que el del grupo control ($p < 0.05$). Estos resultados indicaron que la vía de señalización NOD1/RIP2 activada por el DAP desempeñó un papel central en la respuesta inflamatoria sistémica de las ratas con PAG.

El análisis de sangre de los pacientes con PA reveló que la gravedad de la enfermedad era el único factor que afectaba el contenido de DAP en suero, entre 14 características clínicas ($p < 0.001$). El nivel de DAP de los pacientes con PAG fue superior al de los otros grupos ($p < 0.01$). No hubo diferencias en esta variable en los controles sanos, la PA leve y la PA moderada. El colesterol sérico y el DAP actuaron como factores de riesgo de PAG ($p < 0.001$). El análisis adicional sugirió que el DAP ($p < 0.01$) era un factor de riesgo independiente de PAG, y su interacción con el colesterol sérico ($p < 0.05$) también contribuía a la PAG. El análisis del nivel de DAP en suero para distinguir la gravedad de la PA, indicó que el DAP tiene el potencial de ser un indicador temprano de PAG, lo que implica que la microbiota intestinal está alterada y que los componentes bacterianos ingresan a la sangre.

Se observó que tanto el *qingyi keli* como la neomicina disminuyeron el daño pancreático, los niveles séricos de amilasa y lipasa, las lesiones intestinales asociadas con PAG y los factores inflamatorios plasmáticos en ratas con PAG. Es importante destacar que el nivel sérico de DAP

disminuyó en los grupos tratados con *qingyi keli* y neomicina. Estos resultados sugirieron que ambos tratamientos podrían inhibir la inflamación sistémica en ratas con PAG. La intervención con *qingyi keli* restauró la estructura de la microbiota intestinal alterada en las ratas con PAG. Los análisis indicaron que la microflora intestinal estaba alterada en los modelos de PAG y tendía a recuperarse con el tratamiento con *qingyi keli*. El efecto regulador de esta hierba medicinal fue leve y bidireccional, mientras que la neomicina pudo eliminar de forma directa las bacterias sensibles. Tanto la intervención con *qingyi keli* como con neomicina demostraron capacidad para inhibir la activación de la vía de señalización NOD1/RIP2 y sus efectores posteriores, tanto a nivel de proteína como de ARNm, en ratas con PAG. Los cambios en los niveles de DAP fueron congruentes con la expresión de la vía de señalización NOD1/RIP2. Estos resultados sugirieron que la regulación por aumento de NOD1/RIP2 en ratas con PAG podría deberse al aumento en los niveles séricos de DAP. Por lo tanto, el efecto beneficioso de la intervención con *qingyi keli* y neomicina para la PAG podría estar relacionado con la regulación del eje microbiota intestinal-DAP-señalización NOD1/RIP2.

Los resultados del presente estudio indican que la exacerbación de la PA se asocia con la activación de la señalización NOD1/RIP2-NF- κ B intestinal y pancreática dependiente del componente DAP de las bacterias intestinales que ingresa a la circulación. Además, se observó que el tratamiento con *qingyi keli* y neomicina restaura la microbiota intestinal, atenúa la activación de la vía NOD1 intestinal y pancreática y disminuye el nivel de DAP en suero de ratas con PAG. Los resultados clínicos demostraron que el nivel de DAP en sangre tiene el potencial de convertirse en un indicador de PAG en etapa inicial. La DAO secretada por las células epiteliales se considera un indicador de la permeabilidad del intestino, y el aumento de los niveles de DAO en el plasma de ratas con PAG sugiere una disfunción de la barrera intestinal después de la alteración estructural, lo que provoca reacciones inflamatorias. Tanto el *qingyi keli* como la neomicina podrían inhibir eficazmente la respuesta inflamatoria asociada con la PAG. El *qingyi keli* podría tener mejor papel protector en la función de barrera intestinal que la neomicina. Esta medicina tradicional china ha demostrado presentar numerosos efectos sobre la microflora intestinal. En este estudio se observó que la diversidad de la microbiota intestinal se redujo significativamente y que su estructura se alteró notablemente en ratas con PAG. El tratamiento con *qingyi keli* mejoró la diversidad de la microbiota y restableció la microbiota intestinal alterada a niveles casi normales. La neomicina inhibió de manera potente la abundancia de microbiota intestinal e influyó en gran medida en su estructura, pero era muy diferente de lo normal.

La PAG se asoció con cambios sincrónicos en la disbiosis de la microbiota intestinal, aumentos

en los niveles séricos de DAP y activación de la vía de señalización NOD1/RIP2/NF- κ B intestinal y pancreática. En la PAG aumenta la cantidad de bacterias que contienen DAP y este se libera en el sistema circulatorio, lo que activa la vía de señalización NOD1/RIP2 y agrava la pancreatitis. El alivio de la PAG provocado por el *qingyi keli* y la neomicina podría estar asociado con la restauración de la alteración de la microflora intestinal, la reducción del nivel de DAP en suero y la inhibición de la expresión de la vía de señalización NOD1/RIP2. La detección de DAP en sangre parece ser útil para detectar de manera temprana la PAG, lo que parece de gran importancia para el tratamiento y pronóstico de esta afección.

El DAP de la microbiota intestinal tiene un papel clave en la progresión de la PA. El eje microbiota intestinal-DAP-señalización NOD1/RIP2 participa en la progresión de la PA.

Los resultados del presente estudio indican que el nivel de DAP en sangre podría ser un indicador de la incidencia de PAG en una etapa temprana. Además, se observó que la administración oral de la medicina tradicional china *qingyi keli* por vía oral podría aliviar la PAG al regular el eje microbiota intestinal-pancreático.



+ Información adicional en

www.sicsalud.com/dato/resiic.php/171663

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 17 (2022) 18

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	Señale el enunciado correcto para la asociación entre el esófago de Barrett (EB) y la infección por <i>Helicobacter pylori</i> :	A) La infección se asocia positivamente con el EB. B) La prevalencia de infección es significativamente más baja en pacientes con EB. C) Existe una vinculación inversa entre la infección por <i>H. pylori</i> CagA-positivo y el EB. D) La infección se asocia inversamente con el EB de segmento largo. E) Las respuestas B, C y D son correctas.
2	¿Cuáles son los factores que predicen recaídas clínicas, en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva?	A) El sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado. B) La enfermedad con comportamiento penetrante. C) El antecedente de resección intestinal. D) El tabaquismo. E) Las respuestas A y B son correctas.
3	¿Qué trastorno está asociado con el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado?	A) El trastorno del espectro autista. B) La enfermedad celíaca. C) La enfermedad de Crohn. D) La diabetes y los cánceres de intestino delgado. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
4	¿Qué antiespasmódico se recomienda para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea?	A) El aceite de menta. B) La mebeverina. C) El bromuro de otilonio, el butilbromuro de hioscina y el bromuro de pinaverio. D) El citrato de alverina. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Las respuestas B, C y D son correctas.	En un metanálisis de 24 estudios, los pacientes con EB tuvieron prevalencia significativamente más baja de infección por <i>H. pylori</i> , en comparación con aquellos sin infección, y se observaron asociaciones inversas entre la infección por <i>H. pylori</i> CagA-positivo y el EB y el EB de segmento largo.	E
2	Las respuestas A y B son correctas.	En un estudio retrospectivo con pacientes con enfermedad de Crohn inactiva, el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado y la enfermedad con comportamiento penetrante fueron los únicos factores que predijeron, de manera independiente, el riesgo de recaídas clínicas.	E
3	Todas las respuestas anteriores son correctas.	El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado está asociado con el trastorno del espectro autista, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la diabetes y los cánceres de intestino delgado.	E
4	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Las directrices actuales recomiendan el uso de agentes antiespasmódicos como el aceite de pinaverio y el citrato de alverina para tratar el síndrome del intestino irritable con diarrea.	E