

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Gastroenterología

Volumen 18, Número 2, Mayo 2024

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

	Página
Consejo Superior, Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)	3
Comité de Expertos	3
Fuentes científicas	3
Informes seleccionados	
Reseñas seleccionadas	
1 - Comprensión del Papel del Ácido Ursodesoxicólico y el Microbioma Intestinal en la Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico: Evidencia y Perspectivas Actuales <i>Mao Q, Lin B, Xu M y col.</i> <i>Frontiers in Pharmacology</i> 15(1371574):1-16, Mar 2024	4
2 - Papel del Eje Microbiota-Intestino-Corazón entre los Ácidos Biliares y la Enfermedad Cardiovascular <i>Zhang Z, Lv T, Liu Z y col.</i> <i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i> 174(116567):1-13, May 2024	5
3 - Recomendaciones de Buena Práctica Clínica para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Revisión de Expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología <i>Valdovinos Díaz M, Amieva-Balmori M, Arenas-Martínez J y col.</i> <i>Revista de Gastroenterología de México</i> 89(1):121-143, Ene 2024	7
4 - Eficacia de la Mesalamina en Pacientes con Colitis Ulcerosa: Una Revisión Sistemática <i>Santos Y, Jaramillo A</i> <i>Cureus</i> 15(8):1-7, Ago 2023	9
Novedades seleccionadas	
5 - Síntomas Somáticos en Pacientes con Constipación Funcional <i>Zhao Z, Bai B, Yang B y col.</i> <i>BMC Psychiatry</i> 24(1):1-12, Feb 2024	11
6 - Ácido Ursodesoxicólico en la Hiperbilirrubinemia no Conjugada Prolongada en Neonatos Amamantados <i>Ozdemir A, Kurtoglu S, Halis H, Bastug O</i> <i>Nigerian Journal of Clinical Practice</i> 26(9):1226-1233, Sep 2023	13
7 - Biomarcadores Inflamatorios, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Enfermedades Gastrointestinales no Malignas <i>Zhou S, Sun Q, Wu J y col.</i> <i>Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2024(1266139):1-12, Mar 2024	14
Contacto directo	17
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas	18

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
Atención Primaria	3, 5-7
Bioquímica	6, 7
Cardiología	2
Cirugía	3
Diagnóstico por Laboratorio	6, 7
Educación Médica	3, 5-7
Endocrinología y Metabolismo	1-3, 6
Epidemiología	3, 5, 7
Farmacología	1-4, 6
Genética Humana	7
Geriatría	3, 5
Gerontopsiquiatría	5
Hematología	6
Infectología	1
Medicina Familiar	3, 5, 7
Medicina Farmacéutica	3, 4, 6
Medicina Interna	3-7
Neurología	6
Nutrición	3
Obstetricia y Ginecología	3, 6
Otorrinolaringología	3
Pediatría	6
Psiquiatría Clínica de Adultos	5
Salud Mental	5
Toxicología	3





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

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 Pediatrica
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 Pediatría
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)Ciencia - 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 - Comprensión del Papel del Ácido Ursodesoxicólico y el Microbioma Intestinal en la Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico: Evidencia y Perspectivas Actuales

Mao Q, Lin B, Xu M y colaboradores

Zhejiang University, Hangzhou, China

[Understanding the Role of Ursodeoxycholic Acid and Gut Microbiome in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives]

Frontiers in Pharmacology 15(1371574):1-16, Mar 2024

Investigaciones recientes muestran que los ácidos biliares, en particular el ácido ursodesoxicólico, y el microbioma intestinal tienen un papel clave en la aparición de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un trastorno hepático crónico, frecuente y con prevalencia en aumento. Se estima que afecta del 20% al 30% de la población mundial y se asocia con el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes. Además, es una de las principales causas de trasplante hepático. El espectro de la EHGNA abarca la esteatosis simple, la esteatohepatitis no alcohólica, la fibrosis hepática avanzada, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. La etiología de esta enfermedad es compleja y se cree que los factores que contribuyen a su aparición y progresión son múltiples y actúan de forma simultánea.

Estudios recientes muestran que la microbiota intestinal y los ácidos biliares están implicados en la EHGNA, y esto abre un nuevo abanico de blancos terapéuticos. La disbiosis intestinal provoca alteraciones en la barrera intestinal y producción de metabolitos, como los ácidos biliares y el etanol. A su vez, los ácidos biliares están involucrados en el metabolismo y la fisiopatología hepática y tienen la capacidad de influir sobre la microbiota intestinal. Los pacientes con EHGNA presentan características en la microbiota intestinal y los ácidos biliares que las distinguen de los sujetos sanos. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es un ácido biliar secundario hidrofílico, con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antifibróticas, que se utiliza para el tratamiento de las enfermedades hepáticas colestásicas y muestra potencial terapéutico en la EHGNA. Esto último se atribuye a la capacidad para influir de forma directa e indirecta en el microbioma intestinal.

Este artículo resume la interacción entre el microbioma intestinal, el AUDC y la EHGNA. Además, se discuten las implicaciones de esta interacción en el abordaje de la EHGNA.

Patrones de microbioma intestinal y EHGNA

La microbiota intestinal de los pacientes con EHGNA tiene una composición y diversidad características y distintivas de disbiosis que contribuyen a la progresión de la enfermedad. Se caracteriza por la abundancia de bacterias gramnegativas (filo Proteobacteria, los géneros *Prevotella* y *Bacteroides* y *Escherichia shigella*), la disminución de la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes con tendencia a una mayor abundancia de Bacteroidetes y una menor abundancia de Firmicutes (bacterias beneficiosas para la salud), y el aumento de Lachnospiraceae. Las bacterias gramnegativas que predominan son productoras de lipopolisacáridos que generan un estado proinflamatorio. Además, los estudios muestran que cada etapa de la EHGNA tiene una microbiota intestinal con características particulares, con aumento de bacterias perjudiciales para la salud hepática a medida que avanza y agrava la enfermedad. Esto puede servir para diagnosticar y predecir el pronóstico de la EHGNA, pero se justifica investigación adicional.

Influencia del AUDC en el microbioma intestinal en la EHGNA

Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el hígado a partir de colesterol y, posteriormente, son transformados en ácidos biliares secundarios por la microbiota intestinal. El AUDC es un ácido biliar secundario que se sintetiza a partir del ácido quenodesoxicólico. Es considerado el más hidrofílico y menos tóxico de su clase y presenta efectos beneficiosos para la salud. El microbioma intestinal es fundamental para la síntesis de AUDC y ambos tienen una correlación positiva. Se ha observado que el AUDC y sus formas conjugadas pueden regular la composición del microbioma intestinal y restaurar la homeostasis. La administración de AUDC tiende a normalizar la relación Firmicutes/Bacteroidetes, eleva la abundancia de bacterias beneficiosas para la salud, evita la colonización de bacterias patógenas y modula la respuesta inmunitaria e inflamatoria. Estos cambios se vinculan con eubiosis intestinal, pero aún no hay pruebas sólidas. También se ha informado que puede modular el metabolismo de los ácidos biliares a través de sus efectos sobre la microbiota intestinal y favorecer la síntesis de ácidos biliares conjugados y no la de ácidos biliares no conjugados.



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

Posibles mecanismos del AUDC en la EHGNA

Los sujetos con EHGNA presentan alteraciones en los niveles de ácidos biliares, con disminución de ácidos biliares no conjugados y AUDC, y aumento de ácidos biliares séricos totales, ácidos biliares secundarios, ácidos desoxicólicos y conjugados de quenodesoxicólico. El AUDC confiere protección hepática, pero aún no está claro su papel en la EHGNA. Los mecanismos por los cuales el AUDC puede mitigar la EHGNA incluyen la regulación del metabolismo de aminoácidos, lípidos y glucosa; la supresión de la apoptosis y la mejora de la autofagia; la restauración y el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes por medio de la mejora de la función mitocondrial (propiedad antioxidante); la relajación de los vasos alrededor del hígado al alterar los perfiles de ácidos biliares y la inhibición de la angiogénesis, que mejora la circulación enterohepática; la modulación de la fibrosis (propiedades antifibróticas); la regulación de las células de Kupffer para modular la respuesta inflamatoria (propiedades antiinflamatorias) y los efectos directos e indirectos sobre el receptor X farnesoide y el receptor 5 acoplado a la proteína G de Takeda para controlar la cantidad de ácidos biliares. Toda esta información proviene de ensayos experimentales, y los resultados son alentadores y justifican investigación adicional.

Blanco terapéutico del eje AUDC-microbioma intestinal para la EHGNA

La administración de AUDC muestra eficacia y seguridad para mejorar la función hepática en pacientes con EHGNA, que se pone de manifiesto en cambios en los biomarcadores, pero no se ha comprobado clínicamente que provoque modificaciones histológicas. En la actualidad, el tratamiento con AUDC se utiliza de forma complementaria para atenuar la EHGNA y evitar que progrese a fibrosis grave. Algunos estudios muestran que el AUDC y sus derivados pueden restaurar de forma parcial la disbiosis intestinal inducida por la EHGNA y reparar la integridad de la barrera intestinal. Se ha informado que el ácido tauroursodesoxicólico inhibe la inflamación intestinal y la ruptura de la barrera intestinal en modelos de ratones con EHGNA. El ácido norursodesoxicólico mejora la función hepática, pero parece remodelar el microbioma intestinal, según un estudio. En la actualidad, una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable son los pilares del tratamiento de la EHGNA. El papel preponderante que tiene el AUDC y la microbiota intestinal en la EHGNA lo posiciona como un nuevo blanco terapéutico. Se han propuesto diversos enfoques dirigidos al eje AUDC-microbiota intestinal, incluidos la terapia dietética, los probióticos y prebióticos, y el trasplante de microbiota fecal. Estos enfoques buscan restaurar el equilibrio y la diversidad de la microbiota intestinal y favorecer la síntesis de AUDC. En conjunto, esto lleva a un estado de eubiosis que se asocia con homeostasis hepática

y es beneficioso para aliviar y evitar el progreso de la EHGNA.

Discusión

La EHGNA es un problema de salud pública y cuenta con limitadas opciones terapéuticas. La dieta occidental es uno de los principales impulsores del aumento de la prevalencia de esta afección. Los ácidos biliares y el microbioma intestinal tienen un papel clave en la EHGNA. El AUDC proporciona protección hepática y actúa sobre la microbiota intestinal. Además, las investigaciones recientes destacan su potencial terapéutico en la EHGNA. Sin embargo, aún quedan muchas dudas acerca de esto y la investigación al respecto es limitada y no arroja resultados concluyentes. El tratamiento con AUDC provoca cambios hepáticos que se observan claramente en marcadores bioquímicos, pero no así en hallazgos histológicos. La incongruencia en los estudios que analizaron el efecto del AUDC en pacientes con EHGNA puede estar vinculada con cuestiones metodológicas. La evidencia actual al respecto es inadecuada y no categórica. La eubiosis intestinal puede ser un blanco terapéutico en la EHGNA, y para lograr esto se ha propuesto la terapia dietética, los probióticos y el trasplante de materia fecal. Se necesitan estudios adicionales para determinar la eficacia clínica y los mecanismos específicos subyacentes en la relación entre el AUDC y el microbioma intestinal en la EHGNA.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/174721

2 - Papel del Eje Microbiota-Intestino-Corazón entre los Ácidos Biliares y la Enfermedad Cardiovascular

Zhang Z, Lv T, Liu Z y colaboradores

Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing, China

[Role of the Microbiota-Gut-Heart Axis between Bile Acids and Cardiovascular Disease]

Biomedicine & Pharmacotherapy 174(116567):1-13, May 2024

El eje microbiota-intestino-corazón tiene un papel clave en la relación de las enfermedades cardiovasculares con los ácidos biliares.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) tienen una prevalencia elevada y son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. La etiología y progresión de estas enfermedades son complejas y se asocian con factores conductuales, psicosociales, ambientales y biológicos. La microbiota intestinal (MI) y los metabolitos derivados tienen una relación estrecha con las ECV y participan en la homeostasis cardiovascular, la reparación cardíaca posinfarto, el crecimiento de la trombosis y la regulación de la presión arterial. La MI tiene la capacidad de regular los receptores adrenérgicos

y viceversa. Los ácidos biliares (AB) también están involucrados en las ECV, y dependiendo de su afinidad por el agua y concentración, pueden tener efectos cardiotóxicos o cardioprotectores. La eubiosis intestinal contribuye a la homeostasis cardíaca. El desequilibrio de la MI tiene el efecto contrario y puede desencadenar y empeorar las ECV. La estrecha relación que existe entre todos estos factores se denomina eje microbiota-intestino-corazón. Este artículo describe la relación entre los AB, las ECV y el eje microbiota-intestino-corazón. Además, se proponen nuevas estrategias terapéuticas para las ECV basadas en esta relación.

Ácidos biliares y sus receptores

Los AB se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se almacenan en la vesícula biliar. Estas sustancias participan en el metabolismo de los lípidos y el colesterol, el flujo biliar y diversas vías de señalización celular. Los AB hidrófobos tienen efectos cardiotóxicos y su aumento en sangre se asocia con insuficiencia cardíaca (IC), disfunción cardíaca, arritmia e hipertrofia cardíaca. Por el contrario, los AB hidrófilos muestran propiedades cardioprotectoras que pueden contrarrestar los efectos perjudiciales causados por el aumento del nivel de AB. El ácido ursodesoxicólico es el AB más hidrófilo y se ha demostrado que previene las arritmias, mejora el flujo sanguíneo y protege contra la lesión por reperfusión. El desequilibrio entre los AB primarios y secundarios también tiene consecuencias adversas para la salud cardíaca. Estudios de laboratorio muestran que la exposición a AB hidrófobos provoca daño a las mitocondrias cardíacas y altera el cronotropismo.

Los receptores de AB se encuentran en la vesícula biliar, el íleon, el colon, el corazón, el cerebro y el tejido adiposo. Se dividen en dos grupos: los receptores nucleares y los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por su sigla en inglés). Los receptores nucleares incluyen los receptores X farnesoide (FXR, por su sigla en inglés), los receptores X de pregnano (PXR, por su sigla en inglés), los receptores de vitamina D y los receptores X hepáticos (LXR, por su sigla en inglés), mientras que los GPCR incluyen el receptor 5 acoplado a la proteína G de Takeda (TGR5, por su sigla en inglés), los receptores muscarínicos y los receptores S1P.

Los FXR son activados principalmente por AB hidrófobos, tienen funciones antiaterogénicas y mejoran los perfiles lipídicos e influyen en la tensión vascular. Además, regulan la homeostasis de los AB, el gasto energético, la inflamación, y el metabolismo de la glucosa y el colesterol. Los PXR se ligan al AB hidrófobo ácido litocólico y regulan el metabolismo lipídico y energético; su activación previene la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, junto con los PXR participan en la eliminación de la toxicidad inducida por AB. La activación del receptor de vitamina D protege a las células de un mayor daño en la lesión hepática colestásica, ya que inhibe la transcripción de CYP7A1 en hepatocitos. La expresión de este receptor en los miocitos es fundamental para la

función cardíaca normal y su ausencia se asocia con ECV. Los LXR son antiaterogénicos y contribuyen a la homeostasis del colesterol y AB. Se activan por oxisteroles endógenos y derivados oxidados del colesterol, lo que promueve la actividad de CYP7A1. El TGR5 tiene funciones antiaterogénicas y su activación por el ácido taurolitocólico suprime la inflamación y reduce la formación de placas de ateroma en el corazón. Los receptores muscarínicos están involucrados en la regulación de la frecuencia cardíaca, así como la contractilidad y el ritmo miocárdicos. La activación de los receptores S1P brinda protección a los miocardiocitos durante la lesión por isquemia/reperfusión.

Eje microbiota-intestino-corazón

El eje microbiota-intestino-corazón sirve de nexo entre la disbiosis intestinal y las ECV. Las bacterias intestinales pueden regular la síntesis y biotransformación de los AB. El desequilibrio en la MI favorece el crecimiento de bacterias que aumentan los niveles de AB y producen metabolitos tóxicos que conducen a hipertensión, aterosclerosis, angina de pecho inestable e IC. El exceso de AB altera la función y el metabolismo de los miocardiocitos, las células endoteliales vasculares y las células del músculo liso vascular, disminuye el cronotropismo y el inotropismo, y aumenta el riesgo de arritmias. La disbiosis intestinal también se asocia con alteración en la barrera intestinal, que facilita la entrada de toxinas a la sangre y genera un estado inflamatorio que promueve y agrava las ECV. Por el contrario, la eubiosis intestinal permite la producción de compuestos fundamentales para la homeostasis cardíaca, como por ejemplo los ácidos grasos de cadena corta. Asimismo, los AB tienen propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras con capacidad para regular la composición de la MI. La dieta es un factor clave entre la relación de la MI y los AB. La obstrucción biliar genera un estado de desequilibrio del microbioma intestinal con consecuencias adversas para la salud.

El equilibrio entre la MI, los AB y la dieta influye en la susceptibilidad a la enfermedad y el fenotipo cardiometabólico.

Asociación entre los AB y la MI

La obstrucción del flujo biliar favorece la proliferación bacteriana y la aparición de lesiones en la mucosa del intestino delgado, lo que provoca translocación bacteriana, en particular en el hígado, pulmón y bazo, e infección sistémica.

Según estudios, esto puede inhibirse mediante la administración de AB. Los FXR tienen un papel clave en la protección del intestino delgado distal de la invasión bacteriana; asimismo, los agonistas de este receptor pueden prevenir el deterioro epitelial y la translocación bacteriana en pacientes con deterioro del flujo biliar. Se ha demostrado que los AB tienen la capacidad para modular de forma directa e indirecta el crecimiento bacteriano intestinal y la ecología microbiana.

La MI participa del metabolismo primario y secundario de los AB y puede inhibir la síntesis de estos en el hígado. Además, se ha demostrado que influye en la composición de los AB en varias partes de la circulación enterohepática, en particular en los compartimentos con mayor número de bacterias.

Papel de la MI y sus metabolitos en las ECV

Algunos estudios muestran que la MI y sus metabolitos están relacionados con diversas ECV, incluida la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la enfermedad coronaria y la IC. La composición de la MI de los pacientes con hipertensión arterial es diferente de las personas sanas, y se caracteriza por la escasa diversidad y menor abundancia de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y mayor abundancia de bacterias gramnegativas. Se ha detectado la presencia de bacterias intestinales dentro de lesiones ateroscleróticas, y los AB pueden acelerar la progresión de la aterosclerosis. La MI de los pacientes con enfermedad coronaria se caracteriza por la menor abundancia de bacterias del filo Bacteroidetes y la mayor abundancia de bacterias del filo Firmicutes. La aparición y la progresión de la angina de pecho inestable y de la IC están influenciadas por la MI.

Se ha postulado que la IC puede provocar alteraciones en la mucosa intestinal que, a su vez, son responsables de la inflamación sistémica característica de la IC. Los metabolitos derivados del intestino también tienen un papel importante y se encuentran en niveles elevados en pacientes con IC.

Estrategia para las ECV asociadas con los AB

La conexión bidireccional entre la microbiota, del intestino y el corazón permite probar nuevas estrategias terapéuticas para las ECV. Para regular la MI y sus metabolitos se pueden usar probióticos, prebióticos y el trasplante de microbiota fecal. La dieta también puede utilizarse para reducir el riesgo de problemas cardiovasculares y favorecer el estado de eubiosis intestinal.

El ácido ursodesoxicólico es un AB hidrofílico que presenta propiedades cardioprotectoras, reduce los niveles de colesterol y tiene efectos antiinflamatorios y vasodilatadores. Además, contrarresta los efectos perjudiciales de los niveles elevados de AB. Algunos estudios destacan su potencial terapéutico en la IC y las arritmias ventriculares vinculadas con la colestasis intrahepática del embarazo.

Ciertas investigaciones muestran que la administración de ácido tauroursodesoxicólico puede revertir las alteraciones cardiometabólicas inducidas por una dieta rica en grasas y mitigar los aneurismas de la aorta abdominal. El uso de agonistas de los FXR podría ser útil por sus efectos antiateroscleróticos. La activación de este receptor modula la inflamación, así como el metabolismo de los lípidos, la glucosa y los AB en el hígado y el sistema cardiovascular.

Conclusiones

Los AB tienen una relación estrecha con las ECV y actúan principalmente a través del eje microbiota-intestino-corazón. La MI tiene la capacidad de producir metabolitos que actúan sobre el corazón, y en estado de disbiosis son cardiotoxicos; por el contrario, en eubiosis son cardioprotectores.

El eje microbiota-intestino-corazón es un nuevo blanco terapéutico de las ECV. En este sentido, los tratamientos que pueden ser viables incluyen la modificación de la MI, el trasplante de microbiota fecal, la regulación de la dieta y el uso racional de los AB y sus objetivos. Se debe priorizar el tratamiento personalizado y las terapias combinadas y no dirigidas a un único objetivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174724

3 - Recomendaciones de Buena Práctica Clínica para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Revisión de Expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Valdovinos Díaz M, Amieva-Balmori M, Arenas-Martínez J y colaboradores

Hospital Médica Sur; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México, y otros centros participantes


[Good Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. An Expert Review from the Asociación Mexicana de Gastroenterología]

Revista de Gastroenterología de México 89(1):121-143, Ene 2024

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es muy prevalente en la población general. Se resumen las 27 recomendaciones de buena práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento personalizado de esta entidad clínica, establecidas por un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Se estima que 1 de cada 5 adultos de la población general tiene enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), asociada con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y con compromiso sustancial de la calidad de vida. La evaluación diagnóstica adecuada permite identificar el fenotipo de ERGE e indicar tratamiento personalizado.

El objetivo de esta revisión fue establecer recomendaciones de buena práctica clínica para el gastroenterólogo y el médico general, basadas en evidencia científica reciente discutida por un grupo de expertos en ERGE de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), a partir de la revisión de los artículos publicados en los últimos 20 años.

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

Reconocimiento de los síntomas típicos, los síntomas extraesofágicos y las complicaciones de la ERGE

La ERGE surge cuando el ascenso del contenido gástrico provoca síntomas o complicaciones que afectan la calidad de vida de los pacientes. Las pruebas objetivas (pH esofágico) y la demostración endoscópica de lesiones esofágicas o esofagitis confirman el reflujo gastroesofágico. Las manifestaciones clínicas de la ERGE se clasifican en síndromes esofágicos y síndromes extraesofágicos. Los primeros se subdividen en síndromes sintomáticos y síndromes con lesiones mucosas. Los síndromes sintomáticos incluyen el dolor torácico debido a reflujo y la ERGE no erosiva (ERNE). Los síndromes con lesiones de la mucosa consisten en esofagitis erosiva (EE), estenosis, esófago de Barrett (EB) y adenocarcinoma de esófago (ACE).

Hay tres presentaciones fenotípicas de la ERGE; la ERNE es el fenotipo más frecuente, presente en el 60% al 70% de los pacientes, seguido del fenotipo de EE en un 30% de los casos, y del EB en un 6% a 8% de los pacientes. El 50% de todos los sujetos con acidez de estómago y endoscopia normal tienen un tiempo anormal de exposición al ácido y pertenecen al grupo de pacientes con ERNE. El 50% restante tiene tiempo normal de exposición al ácido, con trastornos funcionales esofágicos: pirosis funcional (60%) e hipersensibilidad por reflujo (40%). Los síndromes extraesofágicos se clasifican en aquellos con asociación establecida (tos, laringitis, asma y erosiones dentales) y aquellos con posible asociación (fibrosis pulmonar, otitis media, sinusitis y laringitis).

Epidemiología y fisiopatología

La ERGE es una enfermedad frecuente, con una prevalencia variable a nivel mundial, pero estimada en un 20% en la población general. En Asia, sin embargo, la prevalencia es de menos del 5%. Asimismo, la evidencia sugiere un aumento en la prevalencia desde 1995, particularmente en América del Norte y Asia. La obesidad y el tabaquismo son factores importantes de riesgo de ERGE. No se ha encontrado una correlación firme entre los síntomas de ERGE y la presencia de *H. pylori* o la respuesta al tratamiento de erradicación.

La fisiopatología de la ERGE es multifactorial. Los factores que favorecen el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago consisten en la alteración de la barrera antirreflujo, las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, la presencia de hernia hiatal, la sensibilidad esofágica y ciertos factores gástricos, entre otros.

Recomendaciones

Síntomas típicos y manifestaciones extraesofágicas

La presencia de síntomas típicos, como pirosis y regurgitación, o de manifestaciones extraesofágicas,

como tos, laringitis, asma bronquial o erosiones dentales, sugiere la posibilidad de ERGE y debe motivar una evaluación diagnóstica adecuada.

Complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Las estrecheces, el sangrado gastrointestinal, el EB y el ACE son complicaciones de la ERGE y deben sospecharse en poblaciones con factores de riesgo, como síntomas de más de 5 años de evolución, obesidad, sexo masculino, edad superior a 50 años y tabaquismo.

Uso racional de las pruebas diagnósticas; prueba con inhibidores de la bomba de protones

En pacientes con pirosis y regurgitación, sin síntomas de alarma, se recomienda una prueba con inhibidores de la bomba de protones (IBP), en dosis estándar, durante dos a cuatro semanas y, en casos de dolor torácico no cardíaco, durante cuatro a ocho semanas.

En pacientes con manifestaciones extraesofágicas y síntomas típicos de ERGE se recomienda el uso de IBP en doble dosis durante 12 semanas. En individuos con síntomas extraesofágicos, sin síntomas típicos de ERGE, se recomienda la realización de pruebas diagnósticas objetivas.

Endoscopia

Se recomienda la endoscopia diagnóstica en pacientes con síntomas de alarma o riesgo de EB, en sujetos que no responden al uso de IBP y en aquellos que presentan recurrencia sintomática al suspender el tratamiento con IBP o con antagonistas ácidos competitivos con potasio (P-CAB, por su sigla en inglés).

Medición del reflujo gastroesofágico: medición de pH e impedancia, cápsula inalámbrica, impedancia de la mucosa

En pacientes sin signos de ERGE en la endoscopia y con síntomas refractarios a la terapia antisecretora, se recomienda la monitorización del pH con cápsula inalámbrica o prueba de impedancia del pH, en ausencia de tratamiento. En pacientes con signos previos de ERGE en la endoscopia y síntomas refractarios está recomendada la evaluación con prueba de impedancia/pH en el contexto del tratamiento.

Esofagograma

No se recomienda el esofagograma para diagnosticar ERGE.

Manometría esofágica

No se recomienda la manometría esofágica de alta resolución para el diagnóstico de la ERGE. Sin embargo, esta prueba es indispensable para la evaluación preoperatoria de los pacientes que pueden ser sometidos a cirugía antirreflujo.

Pruebas diagnósticas en pacientes con manifestaciones extraesofágicas

En individuos con manifestaciones extraesofágicas sin síntomas típicos, se recomienda la prueba de impedancia/pH sin IBP ni P-CAB. No se recomienda la endoscopia o la laringoscopia para diagnosticar ERGE en pacientes con manifestaciones extraesofágicas.

Modificaciones de estilo de vida

En todos los pacientes con ERGE se deben recomendar modificaciones en los hábitos de vida, como la pérdida de peso en aquellos con sobrepeso u obesidad, cenar temprano, la elevación de la cabecera de la cama, dormir del lado izquierdo y dejar de fumar. Los alimentos y bebidas que se asocian con síntomas de reflujo incluyen alimentos ácidos, frutas cítricas, comidas picantes, alimentos ricos en grasas, café, bebidas carbonatadas y bebidas alcohólicas, entre otros.

Tratamiento con IBP

Los IBP son fármacos de elección para el tratamiento del ERGE. La dosis estándar se utiliza durante cuatro semanas en la ERNE y durante ocho semanas en la EE. En la esofagitis grave (clasificación C o D de Los Ángeles) se recomienda el uso de dosis doble de IBP durante ocho semanas. Se recomiendan IBP de liberación retardada (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol, ilaprazol), IBP de liberación dual retardada (dexlansoprazol) e IBP de liberación inmediata (omeprazol-bicarbonato de sodio) en la dosis estándar durante cuatro semanas en la ERNE y ocho semanas en la EE. En casos de esofagitis grave (clasificación C y D) se debe utilizar una dosis doble de IBP de liberación retardada durante ocho semanas.

Se recomienda la terapia a demanda en la ERNE y en la esofagitis leve (clasificación A y B) y el uso continuo de IBP en la esofagitis grave (C y D), ya que se consideran los regímenes más eficaces para el tratamiento de mantenimiento de la ERGE. Se recomienda emplear la dosis mínima necesaria para controlar los síntomas y mantener la cicatrización de la esofagitis.

Tratamiento con P-CAB

Los P-CAB (revaprazan, vonoprazan, tegoprazan, fexuprazan y tegoprazan) son fármacos de elección para el tratamiento del ERGE. Se recomienda una dosis estándar durante cuatro semanas en la ERNE y durante ocho semanas en la EE, tanto en formas leves como graves. Como tratamiento de mantenimiento, a demanda o continuo puede indicarse la mitad de la dosis de P-CAB.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/174731

4 - Eficacia de la Mesalamina en Pacientes con Colitis Ulcerosa: Una Revisión Sistemática

Santos Y, Jaramillo A

The Sleep Lab of Hawaii, Kaneohe, EE.UU.; Universidad Estatal de Guayaquil, Machala, Ecuador

[Effectiveness of Mesalamine in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review]

Cureus 15(8):1-7, Ago 2023

La colitis ulcerosa es un trastorno inflamatorio intestinal complejo y difícil de tratar. La revisión sistemática de estudios disponibles hasta la fecha destaca el papel preponderante de la mesalamina en el abordaje de esta enfermedad.

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal que provoca molestias estomacales, hemorragia rectal y alteraciones en la consistencia y frecuencia de las heces. Además, predispone al cáncer de colon. La carga genética y la microbiota intestinal tienen un papel fundamental en la CU. La tasa de prevalencia de esta afección varía de manera considerable entre los países y es más alta en Estados Unidos y Europa que en América del Sur y Asia. Esta diferencia se asocia con el grado de desarrollo de dichas naciones. Los casos de CU están aumentando de forma rápida en los países menos desarrollados debido al uso indiscriminado de antibióticos, los efectos de la urbanización sobre la dieta y la contaminación ambiental. Estos factores provocan alteraciones en la microbiota intestinal y, en individuos con predisposición genética, desencadenan CU.

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), también conocido como mesalamina, es el tratamiento de primera elección en la CU leve a moderada y tiene probada eficacia y seguridad. Se considera más seguro que la sulfasalazina y sus efectos secundarios más frecuentes son artralgia, mialgia, flatulencia, dolor de estómago, náuseas, diarrea y dolores de cabeza. Este medicamento viene en diferentes presentaciones y puede administrarse por vía oral, tópica o ambas.

El objetivo de esta investigación fue revisar la eficacia y seguridad de la mesalamina en el tratamiento de la CU. Además, se analizó si los efectos dependen de la dosis y la presentación.

Métodos

Esta revisión sistemática se adhirió a las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*. La búsqueda bibliográfica se realizó el 1 de julio de 2023 en las bases de datos PubMed, Google Scholar y *Cochrane Library*. Se incluyeron trabajos que analizaron la eficacia del 5-ASA en pacientes con CU y que habían sido publicados en los últimos 5 años. La selección de artículos incluidos fue controlada por investigadores independientes. La calidad de dichos estudios se evaluó con la *Assessment of Multiple Systematic Reviews* y la herramienta *Cochrane Risk of Bias*.

Resultados y discusión

Se identificaron un total de 20 809 artículos en las bases de datos consultadas, de los cuales 10 se incluyeron en esta revisión.

Un estudio controlado y aleatorizado con 726 pacientes con CU leve a moderada tratados con 5-ASA, mostró que 436 de estos lograron mejoría endoscópica en la semana 8, lo cual se asoció con una disminución del 50% en los niveles de calprotectina fecal. Esto indica que la capacidad de respuesta endoscópica, en particular después de un tratamiento biológico, está relacionada con los cambios en la calprotectina fecal. En consecuencia, se ha propuesto usar este parámetro como indicador de mejoría endoscópica. Es importante destacar que alcanzar la mejoría endoscópica en este contexto es un objetivo difícil, costoso y estresante, y en la actualidad no existen métodos precisos y no invasivos para su predicción.

Otro estudio concluyó que la mesalamina de liberación prolongada, en dosis de 2.25 a 3 g/día, es útil para causar remisión clínica o compuesta de la CU después de 8 semanas, con eficacia mayor que el placebo y similar a otras formulaciones de 5-ASA para el tratamiento de inducción y mantenimiento. Barberio y colaboradores informaron que la terapia combinada con 5-ASA oral y 5-ASA en crema fue el enfoque más eficaz para la recurrencia de la CU; la mesalamina en dosis alta también demostró ser útil en estos casos. La formulación tópica fue la terapia más eficaz para la proctitis y la proctosigmoiditis. Las dosis altas de mesalamina oral fueron significativamente más eficaces que las dosis estándar y bajas para la remisión clínica y endoscópica. Además, el 5-ASA fue seguro y bien tolerado, independientemente del régimen.

El metanálisis de Tian y colaboradores destaca la necesidad de terapias para abordar la CU, y propone el uso de mesalamina en combinación con probióticos ya que es un enfoque eficaz y seguro.

Una revisión sistemática de 15 estudios apoya el uso de formulaciones orales de 5-ASA para tratar la CU activa de leve a moderada. Se observó que la mesalamina oral es eficaz para inducir la remisión y la mejoría clínica, respecto del placebo, y las formulaciones de 5-ASA oral una vez al día y el 5-ASA oral tradicional fueron igualmente seguros. Los eventos adversos más frecuentes fueron el agravamiento de la CU, las cefaleas, y los síntomas gastrointestinales, como flatulencia, dolor de estómago, náuseas y diarrea; estos fueron de intensidad leve a moderada.

Por último, en pacientes con CU moderada a grave la formulación de liberación retardada de mesalamina y hialuronato de sodio no mostró superioridad estadística respecto del placebo, en lo referido a la

respuesta clínica y endoscópica, pero disminuyó la calprotectina fecal y mejoró la calidad de vida. Esto, sumado a su perfil de seguridad favorable, destaca su potencial terapéutico y justifica la investigación adicional.

Conclusiones

Los estudios que evaluaron la eficacia de la mesalamina en pacientes con CU muestran resultados diferentes. Se ha observado que tiene eficacia significativa para la remisión clínica confirmada por endoscopia y la disminución de la calprotectina fecal. El perfil de seguridad es favorable, y los efectos adversos son poco frecuentes y tienden a ser leves a moderados. No se encontraron diferencias notorias en los resultados entre la administración de 5-ASA en distintas dosis o en diferentes momentos del día, en estudios efectuados de 8 semanas y 12 meses. La formulación tópica es la más eficaz en pacientes con proctitis y proctosigmoiditis. En conjunto, esto destaca el papel preponderante de la mesalamina en el abordaje de la CU. Sin embargo, se justifica investigación adicional para determinar cuál es enfoque terapéutico más adecuado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174729

5 - Síntomas Somáticos en Pacientes con Constipación Funcional

Zhao Z, Bai B, Yang B y colaboradores

BMC Psychiatry 24(1):1-12, Feb 2024

Las evacuaciones intestinales difíciles o poco frecuentes, la defecación dolorosa o la sensación de evacuación incompleta de las heces son las principales características de la constipación funcional (CF), un trastorno con una prevalencia global estimada del 14%. El sexo femenino, la edad avanzada, el estado socioeconómico bajo y la falta de ejercicio físico son algunos de los factores que predisponen a la CF; este cuadro se asocia además con diversos problemas físicos y mentales, y ejerce efectos deletéreos sobre la salud y la calidad de vida. A través del eje cerebro-intestino, las enfermedades mentales, como la ansiedad y la depresión, también afectan la función gastrointestinal. Además de ser un factor predictivo importante de molestias gastrointestinales, los síntomas somáticos se asocian con disminución de la calidad de vida, limitaciones funcionales, aumento en el uso de servicios médicos y ausentismo. Investigaciones anteriores mostraron que la mayoría de los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) presentan comorbilidades somáticas. Asimismo, en un estudio, la puntuación media de somatización en niños con constipación fue considerablemente mayor que la del grupo control. Sin embargo, aún no se han investigado las características de los pacientes con CF con síntomas somáticos, motivo por el cual el objetivo de este estudio fue indagar acerca de las características psicológicas de los pacientes con CF. Específicamente se analizaron las diferencias en la presentación clínica entre pacientes con CF con alta gravedad de síntomas somáticos (*somatic symptom severity* [SSS], SOM+), respecto de aquellos sin síntomas somáticos (SOM-), incluidos los datos demográficos y clínicos, los trastornos mentales o psicológicos y los síntomas de constipación, luego del ajuste por posibles factores de confusión. También se analizaron los factores de riesgo relacionados con SOM+ entre estas variables psicológicas y relacionadas con la enfermedad.

El estudio transversal se llevó a cabo entre julio de 2021 y julio de 2022, con el reclutamiento de 593 pacientes con CF del Hospital Xijing afiliado a la Cuarta Universidad Médica Militar. La CF se diagnosticó según los criterios de Roma IV. Se tuvieron en cuenta el sexo, la edad, el nivel educativo, el estado civil y las comorbilidades, entre otros factores. Los exámenes de imágenes se realizaron en pacientes con indicaciones precisas, para excluir cualquier enfermedad orgánica del colon. Se inscribió una muestra de gran tamaño para minimizar el sesgo de selección y aumentar la generalización de los hallazgos. Se incluyeron pacientes de entre 18 y

80 años, con diagnóstico confirmado de CF según los criterios de Roma IV. Para evaluar el malestar psicológico de los pacientes se adoptaron los siguientes cuestionarios: *Patient Health Questionnaire somatic symptom severity scale* (PHQ-15), *Patient Health Questionnaire-depression scale* (PHQ-9), *Generalized Anxiety Disorder 7-item* (GAD-7), *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QOL) y *Knowles Eccersley Scott Symptom Score* (KESS). Los valores de corte para el PHQ-9 y el GAD-7 fueron ≥ 10 puntos.

Se identificaron cinco fuentes de estrés haciendo referencia a la pregunta número 12 del PHQ, en combinación con prácticas clínicas: estrés de pareja, estrés de los padres, estrés laboral y escolar, estrés de pares y eventos perjudiciales sucedidos recientemente. Los factores estresantes anteriores se analizaron mediante entrevista para evaluar la principal fuente de estrés en los últimos años.

Se evaluaron anomalías funcionales y anatómicas como causas posibles de la CF. La presión rectal se midió con manometría anorrectal. La acalasia del esfínter anal interno se diagnosticó por la ausencia de reflejo recto-esfinteriano en el contexto de la insuflación del balón rectal y la presencia de una actividad rítmica pronunciada.

El tiempo de tránsito colónico (TTC) se midió mediante la técnica de Metcalf. El límite superior normal para el tiempo total de tránsito colónico se estableció en ≤ 70 h para las mujeres y ≤ 60 h para los hombres. Los pacientes con una puntuación alta del PHQ-15 se clasificaron en el grupo SOM+ (síntomas somáticos positivos), mientras que aquellos con una puntuación baja del PHQ-15 se incluyeron en el grupo SOM- (síntomas somáticos negativos). Las correlaciones entre la SSS y las variables clínicas se evaluaron con el coeficiente de correlación de Pearson. Mediante regresión logística multivariada se identificaron los factores de riesgo independientes de SSS. Se realizó un análisis de multicolinealidad para evaluar las relaciones entre las variables independientes. Se utilizó la prueba de chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas entre subgrupos. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

En el estudio participaron 594 pacientes con CF. La edad promedio de estos fue de 46 años, y 421 (70.9%) de ellos eran mujeres. La mayoría de los pacientes (220, 77.5%) estaban casados. Pocos individuos fueron diagnosticados con hipertensión arterial (58, 9.9%) y diabetes (33, 5.9%). El número de sujetos sin síntomas somáticos y con síntomas somáticos fue comparable (298, 55.6% frente a 238, 44.5%). Las medianas de las puntuaciones para el PHQ-15, el PHQ-9, la PAC-QOL y el KESS fueron

de 9, 7, 54 y 17, respectivamente. La mayoría de los pacientes no informaron estrés (489, 82.5%) ni eventos estresantes (513, 86.8%). Sin embargo, un número considerable de participantes refirieron trastornos del sueño (277, 46.9%) y reducción del interés (260, 44%). El resultado del tratamiento anterior de la mayoría de los pacientes con CF fue insatisfactorio, con 186 casos ineficaces (36.7%), 302 casos eficaces a corto plazo (59.6%) y solo 19 casos eficaces (3.3%). El descenso perineal (81.9%), la invaginación rectal (81.1%), la presión rectal anormal (57.6%), el TTC anormal (49.5%), el rectocele anterior (48.8%), la hernia del suelo pélvico (29.2%), la acalasia del esfínter anal interno (9.4%), la disinergia del suelo pélvico (5.4%) y la hipertrofia del músculo puborrectal (5%) fueron las anomalías funcionales o anatómicas comórbidas más frecuentes en los pacientes con CF.

Un total de 303 (56.64%) de 536 participantes con CF que completaron los cuestionarios refirieron al menos un trastorno físico. La prevalencia de depresión, ansiedad y síntomas somáticos fue de 58.8%, 56.8% y 78.3%, respectivamente. Entre estos pacientes, 97 (32%) tuvieron los trastornos al mismo tiempo, mientras que 17 (5.6%) tuvieron resultados positivos únicamente para la depresión, 20 (6.6%) para la ansiedad y 79 (26.1%) para los síntomas somáticos.

Los síntomas somáticos se clasificaron en SOM+ y SOM- según el PHQ-15, con un valor de corte de 10; se analizó el posible vínculo entre los síntomas somáticos y otros factores clínicos. En primer lugar, se evaluaron las diferencias en las características clínicas generales y los parámetros relacionados con el estrés entre los grupos SOM- y SOM+. La proporción de mujeres, de pacientes con eventos estresantes, de sujetos con educación inferior a la secundaria, de pacientes con trastornos del sueño y de enfermos con reducción del interés fueron sustancialmente mayores ($p < 0.05$) entre los participantes con SOM+. De manera similar, las puntuaciones GAD-7, PHQ-15, PHQ-9 y PAC-QOL de los pacientes SOM+ fueron considerablemente más altas que las de aquellos SOM- ($p < 0.05$). El estudio de los parámetros asociados con la constipación reveló que los individuos con SOM+ tuvieron una puntuación KESS más alta, rectocele anterior más grave y menor proporción de acalasia del esfínter anal interno ($p < 0.05$). No se observaron diferencias significativas entre dos grupos en la distribución de otras anomalías anatómicas.

Mediante análisis por subgrupos se analizó la distribución de los síntomas somáticos entre diversos subgrupos de pacientes con CF. Los individuos del grupo SOM- estuvieron más representados en los siguientes subgrupos: hombres ($p < 0.001$), pacientes de entre 18 y 30 y de entre 30 y 45 años ($p < 0.05$), sujetos con CF de duración inferior a 18 meses ($p = 0.044$), pacientes sin estrés ($p = 0.007$), individuos sin interés reducido ($p < 0.001$), pacientes

sin trastornos del sueño ($p < 0.001$) y sujetos con puntuaciones más bajas del KESS ($p < 0.001$) y la PAC-QOL ($p < 0.001$). Además, la prevalencia de SOM- fue notablemente elevada entre los participantes con puntuaciones negativas del PHQ-9 y del GAD-7, en comparación con aquellos con puntuaciones positivas ($p < 0.001$). En conjunto, la evidencia indicó firmemente una asociación significativa entre la ausencia de síntomas somáticos y la mayoría de los subgrupos analizados. Por el contrario, el subgrupo SOM+ estuvo más estrechamente relacionado con los síntomas mentales.

El análisis de correlación de Spearman reveló relaciones positivas sustanciales ($p < 0.05$) entre los síntomas somáticos (PHQ-15) y la puntuación de los cuestionarios KESS, GAD-7, PHQ-9 y PAC-QOL. Entre ellas, el coeficiente de correlación entre PHQ-9 y PHQ-15 fue de 0.647. Las variables que presentaron un coeficiente de correlación superior a 0.4 incluyeron la GAD-7 ($r = 0.498$) y la PAC-QOL ($r = 0.403$). Los coeficientes de correlación del KESS y del rectocele anterior fueron inferiores a 0.4.

El análisis de regresión logística de los síntomas somáticos no indicó ninguna multicolinealidad significativa entre las variables. En los modelos con ajuste según las variables sociodemográficas, fisiológicas y psicológicas pertinentes, el análisis de regresión logística binaria demostró una asociación significativa entre los síntomas somáticos (SOM+) y la depresión (PHQ-9, OR = 7.02, $p = 0.003$), la ansiedad (GAD-7, OR = 7.18, $p = 0.004$) y la constipación (KESS, OR = 16.8, $p = 0.002$).

Se estudió la relación entre los factores estresantes psicosociales comunes y los síntomas somáticos, incluido el estrés de pares, los malos acontecimientos, el estrés de la pareja, el estrés de los padres y el estrés laboral. Los pacientes con estrés de pareja, estrés de los padres y estrés laboral tuvieron puntajes del PHQ-15 significativamente más altos que aquellos sin estrés ($p < 0.05$).

Los síntomas de la CF están francamente afectados por síntomas mentales y somáticos. Los hallazgos indicaron una heterogeneidad pronunciada entre los pacientes con CF y SOM+ o SOM-; los individuos con síntomas somáticos tuvieron síntomas más graves de constipación, ansiedad y depresión; los resultados ponen de manifiesto la importancia de considerar los síntomas somáticos en el diagnóstico y el tratamiento de la CF. En estudios futuros se deberán investigar los sistemas neurobiopsicosociales subyacentes en las vinculaciones entre los síntomas somáticos y la CF.



6 - Ácido Ursodesoxicólico en la Hiperbilirrubinemia no Conjugada Prolongada en Neonatos Amamantados

Ozdemir A, Kurtoglu S, Halis H, Bastug O

Nigerian Journal of Clinical Practice 26(9):1226-1233, Sep 2023

Las principales etapas del metabolismo de la bilirrubina incluyen la síntesis, el transporte en el plasma, la captación hepática, la conjugación hepática, la excreción en la bilis y la reabsorción intestinal. Los niveles séricos aumentados de bilirrubina se asocian con ictericia. La ictericia prolongada en neonatos es la persistencia de la ictericia después de 21 días en prematuros, y después de 14 días en recién nacidos a término (bilirrubina > 10 mg/dl). La prevalencia de ictericia prolongada es cercana al 15% entre todos los recién nacidos y hasta del 40% en los neonatos alimentados con leche materna; en la mayoría de los casos no existe ninguna causa subyacente. Se dispone de diferentes fármacos para el tratamiento de la ictericia neonatal. El fenobarbital es un agente antiepiléptico utilizado para el tratamiento de la ictericia prolongada, pero no se indica de manera rutinaria para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada neonatal debido a los efectos adversos, entre ellos sedación y anomalías del desarrollo neurológico. Asimismo, estudios experimentales con modelos murinos mostraron que el fenobarbital reduce el metabolismo oxidativo de la bilirrubina no conjugada y puede asociarse con mayor neurotoxicidad. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) se indica ampliamente para el tratamiento de las enfermedades hepáticas colestásicas; el fármaco es bien tolerado en pacientes pediátricos. Además de la fototerapia para el tratamiento de la bilirrubinemia indirecta, el AUDC podría utilizarse como terapia adyuvante. En este contexto, es muy importante que el AUDC acorte la duración de la fototerapia y de la internación, con la finalidad de reducir los riesgos y las complicaciones vinculados con la permanencia en el hospital. Los resultados de un estudio sugieren que los neonatos alimentados con fórmulas con caseína hidrolizada que inhiben la beta glucuronidasa tienen niveles más bajos de ictericia que los alimentados con fórmula de rutina o leche materna. El AUDC es un ácido biliar bien tolerado que previene la reabsorción de bilirrubina en el intestino. Este ácido ayuda a mejorar la secreción de bilis endógena y ejerce propiedades neuroprotectoras y hepatoprotectoras mediante sus efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos y antioxidantes. Por lo tanto, el uso de AUDC surge prometedor como alternativa a otros fármacos para el tratamiento de la ictericia prolongada, con superioridad en cuanto a efectos adversos. En un metanálisis de seis estudios con 880 recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal, el AUDC acortó la duración de la fototerapia en aproximadamente 20 horas, un hallazgo clínicamente relevante que beneficiaría a los pacientes y sus familias. En ese metanálisis, el AUDC se indicó

en dosis de 10 mg/kg dos veces por día. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del AUDC para el tratamiento de pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada prolongada, amamantados, y sin ningún factor etiológico.

El estudio tuvo un diseño a doble ciego controlado y aleatorizado; se analizaron 47 recién nacidos a término que fueron remitidos a la clínica ambulatoria de neonatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Erciyes (Turquía) debido a ictericia prolongada, es decir nivel de bilirrubina total superior a 10 mg/dl en un recién nacido a término, a los 14 días del parto. Se obtuvieron datos prenatales, natales y posnatales detallados de los padres; se conocieron los tipos de sangre de las madres y de los neonatos, la edad posnatal, el antecedente de fototerapia o de recambio de sangre, el estado de lactancia de los recién nacidos y el número de deposiciones de los neonatos. Se consideraron los datos del laboratorio de rutina (hemograma completo, frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, tipo de sangre de madres y neonatos, prueba de Coombs directa, bilirrubina total y directa, aspartato transaminasa sérica [AST], alanina transaminasa sérica [ALT], marcadores de infección viral y pruebas de función tiroidea). Se determinaron los niveles de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; en pacientes con niveles de bilirrubina sérica total superiores a 10 mg/dl se realizaron análisis de orina, urocultivo y valoración de proteína C-reactiva para evaluación de posible sepsis. Los neonatos fueron asignados a AUDC o placebo; los pacientes tratados con AUDC recibieron 10 mg/kg/día en dos tomas, durante 7 días. Se midieron los niveles de bilirrubina, el peso corporal y los niveles de enzimas hepáticas a los días 4 y 7 después del tratamiento, y se consideraron las deposiciones. En los pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta prolongada se determinaron la tasa de reducción de bilirrubina, los efectos secundarios y la duración de la ictericia, una semana después del tratamiento con AUDC. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para revisar la distribución normal de los datos. Para la comparación de los datos de los grupos de estudio y control se utilizó la prueba de la *t* para muestras independientes (datos con distribución normal), o la prueba de la *U* de Mann-Whitney (datos sin distribución normal). Se compararon los niveles de bilirrubina total y bilirrubina directa en el momento del ingreso y a los 7 y 14 días del tratamiento con AUDC. Se utilizó la prueba ANOVA unidireccional para mediciones repetidas; en presencia de al menos una diferencia sin distribución normal se utilizó la prueba de Friedman. Se compararon los niveles previos y posteriores al tratamiento de ALT, AST y gamma glutamil transferasa (GGT) en ambos grupos. Los valores de *p* inferior a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Se realizó análisis ROC; para determinar los valores de corte se utilizó el método de Youden. Para los análisis finales se incluyeron 47 pacientes amamantados, sin ninguna causa etiológica subyacente; se incluyeron aleatoriamente 27 neonatos en el grupo

de estudio y 20 pacientes en el grupo control.

Se compararon los niveles de bilirrubina, enzimas hepáticas, el recuento diario de deposiciones y los parámetros del hemograma de pacientes con ictericia prolongada que recibieron o no tratamiento con AUDC, en el momento de la derivación y durante los seguimientos. Los niveles de bilirrubina total y directa fueron similares en ambos grupos en el momento de la derivación ($p = 0.84$; $p = 0.77$, respectivamente); sin embargo, el nivel de bilirrubina total del grupo de AUDC fue significativamente menor en los días 7 y 14 ($p < 0.001$).

La comparación de los niveles de bilirrubina total en pacientes que recibieron tratamiento con AUDC según los días reveló una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles antes del tratamiento, los niveles en los días 4 a 7 y en el día 14 ($p < 0.001$); se detectó una diferencia significativa entre los niveles antes del tratamiento y en el día 14 ($p = 0.002$). El número de deposiciones por día fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento con AUDC, en comparación con aquellos que no recibieron AUDC ($p = 0.03$); se observó un aumento estadísticamente significativo después del tratamiento en comparación con las valoraciones previas a este ($p < 0.001$). Los niveles de bilirrubina total disminuyeron gradualmente en el transcurso de los días en los grupos tratado y no tratado con AUDC ($p < 0.001$ frente a $p = 0.002$); en el grupo de tratamiento de AUDC, la disminución fue estadísticamente significativa en los días 7 y 14 ($p < 0.001$). La cantidad de deposiciones fueron de 4.81 y 4.05 en los grupos de tratamiento con AUDC y control, respectivamente ($p = 0.03$). El número de deposiciones aumentó de manera significativa en el grupo de tratamiento con AUDC, en comparación con el grupo control (6.14 respecto de 4.10; $p < 0.001$). No se detectaron efectos adversos.

El umbral óptimo para los niveles de AST después del tratamiento con AUDC por ictericia prolongada fue de 21 U/l, asociado con una especificidad del 88.9%, una sensibilidad del 45% y un área bajo la curva de 0.666 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.500 a 0.833). Por lo tanto, se consideró que el nivel de AST < 21 U/l después del tratamiento con AUDC es un indicador de eficacia en pacientes con ictericia prolongada; de hecho, la disminución de los valores de AST después del tratamiento con AUDC fue un factor predictivo del efecto del fármaco ($p = 0.04$).

La ictericia prolongada es uno de los problemas más comunes durante el período neonatal. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento con AUDC en recién nacidos con hiperbilirrubinemia no conjugada prolongada. Se evaluaron 47 pacientes alimentados con leche materna y seguidos en consulta externa por ictericia prolongada sin ningún factor etiológico subyacente; en 27 de ellos se administró

AUDC en dosis de 10 mg/kg/día durante 7 días, mientras que en el grupo control se analizaron 20 recién nacidos diagnosticados con ictericia prolongada con las mismas características, no tratados con AUDC. Los resultados de la investigación sugieren que el tratamiento con AUDC puede inducir una reducción eficiente en los niveles de bilirrubina total y puede reducir el período de seguimiento clínico ambulatorio. Es posible que los niveles de AST se puedan utilizar para evaluar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, se necesitan estudios a mayor escala para establecer el papel del tratamiento rutinario con AUDC en neonatos con ictericia prolongada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174726

7 - Biomarcadores Inflamatorios, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Enfermedades Gastrointestinales no Malignas

Zhou S, Sun Q, Wu J y colaboradores

Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology
2024(1266139):1-12, Mar 2024

El síndrome de intestino irritable (SII), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la pancreatitis aguda, la enfermedad celíaca y la colelitiasis son algunos ejemplos de enfermedades no malignas del sistema digestivo (ENMSD). Las ENMSD se asocian con morbilidad sustancial, y con consecuencias clínicas y sociales muy importantes, motivos por los cuales los factores de riesgo deben ser conocidos con precisión. Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado una fuerte correlación entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y las ENMSD. La EII, es decir, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), son trastornos crónicos y recurrentes del tracto gastrointestinal; se estima que alrededor del 0.46% de los adultos en Estados Unidos han tenido EII. Además de los síntomas gastrointestinales, muchos pacientes con EII refieren, también, manifestaciones extraintestinales. Diversos estudios sugirieron que los pacientes con EII tienen mayor riesgo de ENMSD, probablemente en relación con el estado inflamatorio persistente y la activación inmunitaria asociada con la EII. Por ejemplo, en un metanálisis, los pacientes con EII tuvieron un riesgo 3.96 veces más alto de presentar enfermedad celíaca, en comparación con la población general. Asimismo, la EII conlleva mayor riesgo de colelitiasis, y en un estudio multicéntrico, las personas con EII fueron más propensas a presentar pancreatitis aguda. Cabe destacar, sin embargo, que muchos agentes utilizados para el tratamiento de la EII, como los salicilatos, la azatioprina, la 6-mercaptopurina y los glucocorticoides, pueden inducir ENMSD. La evidencia sobre la relación entre la EII y el riesgo de ENMSD sigue siendo contradictoria y limitada.

La aleatorización mendeliana (AM), una técnica emergente en la investigación médica, se ha utilizado para evaluar las relaciones causales entre exposiciones específicas y resultados mediante el empleo de las variaciones genéticas como variables instrumentales (VI). La AM es muy eficaz para atenuar los efectos de factores comunes de confusión y los sesgos por causalidad inversa que se encuentran en los estudios tradicionales de observación. Como las variantes genéticas son heredadas aleatoriamente por la descendencia durante la meiosis y la concepción, la AM funciona con principios similares a los de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), considerados los estudios estándar para establecer relaciones causales. Por sus ventajas, la AM se ha convertido en un método epidemiológico fundamental para inferir causalidad cuando los ECA no son factibles. En este contexto, los objetivos de este estudio fueron analizar los vínculos potenciales entre la EII y los marcadores inflamatorios clínicos, incluida la interleuquina (IL)-6, la proteína C-reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por su sigla en inglés), por medio de AM univariada (AMUV), y determinar si estos marcadores inflamatorios actúan como mediadores potenciales en las asociaciones entre la EII y las ENMSD.

Para el estudio de AM se aplicó un procedimiento integral, bajo la suposición de que las VI están estrechamente relacionadas con la EII, de que las VI deben ser independientes de posibles factores de confusión, y de que las VI no deberían ser relevantes para las ENMSD, a menos que se trate de EII. En un primer paso se evaluó el posible vínculo entre la susceptibilidad genética a la EII y las ENMSD mediante análisis de AMUV. Para conocer los mecanismos potenciales se evaluó la asociación entre la EII y biomarcadores inflamatorios clínicamente comunes. Con posterioridad, se realizó AMMV para investigar el papel mediador de los factores inflamatorios en la relación entre la susceptibilidad genética a la EII y las ENMSD. Solo se utilizaron datos de estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por su sigla en inglés). Las estadísticas resumidas para la EII se obtuvieron de un metanálisis de GWAS en el que participaron 59 957 individuos, principalmente de ascendencia europea. Este conjunto de datos incluyó 12 194 pacientes con EC y 12 366 con CU. Todos los casos de este estudio fueron diagnosticados mediante evaluaciones radiológicas, endoscópicas e histopatológicas y con los criterios de diagnóstico clínico de EII.

Los datos estadísticos para la pancreatitis aguda, la colelitiasis y el SII se obtuvieron del registro *FinnGen*; todos los participantes eran de ascendencia europea. Las estadísticas para la IL-6 se obtuvieron del consorcio *Systematic and Combined Analysis of Olink Proteins* (SCALLOP), que incluyó a 21 758 participantes de ascendencia europea. El metanálisis de GWAS para la PCR abarcó a 204 402 individuos europeos, en tanto que para el TNF- α , los datos

derivaron de un GWAS (n = 3454). Solo se analizaron los polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) que demostraron significación a nivel de genoma completo, es decir con valor de $p < 5 \times 10^{-8}$. Se evaluó el desequilibrio de ligamiento (DL, $r^2 > 0.01$) entre los SNP seleccionados para identificar los SNP independientes como VI. Se excluyeron los SNP palindrómicos. Los coeficientes beta y de error estándar (EE) de estos SNP se evaluaron mediante las probabilidades de EII transformadas logarítmicamente. Para la AMUV se utilizó el método de ponderación por varianza inversa (IVW, por su sigla en inglés), como método principal de análisis. La elección del modelo analítico dependió de la presencia o ausencia de heterogeneidad en el análisis de sensibilidad. En presencia de heterogeneidad se seleccionó el método IVW de efectos aleatorios, mientras que en ausencia de heterogeneidad se optó por el método IVW de efectos fijos. Para reforzar la inferencia causal se realizaron análisis complementarios con varios modelos de AM, incluido el puntaje de perfil ajustado robusto (RAPS, por su sigla en inglés), el análisis de la mediana ponderada, la estimación de máxima verosimilitud, el método de AM-Egger y la sumatoria residual de pleiotropía (AM-PRESSO). Cada uno de estos métodos analíticos se seleccionó en función de su capacidad para producir estimaciones causales imparciales. Para evaluar la asociación entre la EII y las ENMSD se consideró significativa una relación causal con umbral de $p < 0.0125$ (con corrección de Bonferroni, 0.05 para 4 resultados). La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba Q de Cochran. La pleiotropía horizontal se detectó por intercepción AM-Egger. Mediante AMMV se determinó si las asociaciones observadas estaban influenciadas por marcadores inflamatorios utilizados comúnmente en la clínica. De esta forma fue posible analizar el efecto total de la EII sobre las ENMSD, con estimaciones del efecto directo y del efecto indirecto, mediado por los marcadores inflamatorios.

Se observó una asociación entre la susceptibilidad a la CU y mayor riesgo de SII y pancreatitis aguda. Además, la IL-6 ejerció un papel mediador en estas correlaciones; la susceptibilidad genética a la EC se vinculó con mayor riesgo de enfermedad celíaca. La estadística F para todos las VI fue superior a 10, de modo que es poco probable que la confiabilidad de los resultados se haya visto afectada por sesgo instrumental.

De acuerdo con el análisis de AMUV, la susceptibilidad genética a la CU se asoció fuertemente con alto riesgo de SII (*odds ratio* [OR] = 1.07; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.03 a 1.11; $p < 0.002$) y de pancreatitis aguda (OR = 1.08; IC 95%: 1.03 a 1.13; $p = 0.002$), pero no de colelitiasis (OR = 1.01; IC 95%: 0.97 a 1.04; $p = 0.42$), de enfermedad celíaca (OR = 1.10; IC 95%: 0.95 a 1.29; $p = 0.20$) o de ERGE (OR = 1.01; IC 95%: 1.02 a 1.03; $p = 0.04$).


Las estimaciones causales obtenidas de los diferentes modelos estadísticos de AM fueron en general concordantes, con excepción de la AM-Egger que produjo estimaciones causales de menor precisión. En la mayoría de los casos, la AM-Egger no proporcionó poder estadístico suficiente. No se encontraron valores atípicos mediante el análisis AM-PRESSO para el SII y la pancreatitis aguda, un hallazgo que avala la fortaleza de los resultados. La Q de Cochran no reveló heterogeneidad en el análisis de la asociación entre la CU y la pancreatitis aguda, el SII y la ERGE; por lo tanto, se utilizó el método IVW de efectos fijos. En cambio, se detectó heterogeneidad en la asociación entre la CU y la colelitiasis, de modo que se aplicó el modelo de efectos aleatorios. Las intersecciones de AM-Egger revelaron pleiotropía horizontal débil. Además, el método de exclusión individual sugirió que los resultados de la estimación causal no estaban mediados por un solo SNP.

La susceptibilidad genética a la EC se relacionó con riesgo elevado de enfermedad celíaca (OR = 1.14; IC 95%: 1.03 a 1.25; $p = 0.01$), pero no con otras ENMSD. En términos de los marcadores inflamatorios, la susceptibilidad genética a la CU se asoció con niveles elevados de IL-6 y PCR. La AM-PRESSO detectó la presencia de valores atípicos en el análisis de PCR y la correlación varió después de eliminar estos valores. Por lo tanto, para garantizar la confiabilidad de los resultados, la PCR no se incluyó en el análisis posterior de mediación. Se observó heterogeneidad en el análisis de IL-6, aunque no pleiotropía horizontal. Después de eliminar los valores atípicos identificados en la AM-PRESSO, las correlaciones se mantuvieron firmes. No se observó vinculación entre la susceptibilidad genética a la CU y el TNF- α , y no hubo evidencia de que la susceptibilidad genética a la EC se asociara con los niveles de IL-6, PCR y TNF- α .

El efecto negativo de la susceptibilidad genética a la CU en la pancreatitis aguda (OR = 1.07; IC 95% = 1.02 a 1.11; $p = 0.002$) que se observó en la AMUV disminuyó después del ajuste por los niveles de IL-6 anticipados genéticamente, mediante el análisis de AM de variables múltiples (AMVM). Además, la asociación entre la CU y el SII (OR = 1.07; IC 95%: 1.02 a 1.10; $p < 0.001$) solo cambió ligeramente en el análisis AMVM.

Aunque algunos estudios de observación mostraron una correlación positiva entre la EII y el riesgo de ENMSD, aún no se ha establecido claramente una relación causal definitiva. En el presente estudio se aplicó AM para investigar la posible asociación causal entre la susceptibilidad genética a la EII y las ENMSD. La evidencia en conjunto sugiere que la CU se vincula con un riesgo elevado de pancreatitis aguda y de SII, y que la IL-6 puede ser la responsable en el primer

caso. La EC se asoció con mayor riesgo de aparición de enfermedad celíaca. Por lo tanto, los programas de seguimiento proactivo podrían ser particularmente útiles para evaluar el riesgo de enfermedades gastrointestinales en pacientes con CU, en especial aquellos con niveles elevados de IL-6. Además, la presencia de pancreatitis aguda y SII debería motivar la exclusión de CU. Por último, la consideración de la enfermedad celíaca es esencial en el abordaje terapéutico de los pacientes con EC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/174727

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 18 (2024) 18

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cinco 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 es el ácido ursodesoxicólico?	A) Un ácido biliar secundario hidrofílico. B) Un ácido biliar primario. C) Un ácido biliar secundario hidrofóbico. D) Un ácido biliar secundario tóxico. E) Ninguna es correcta.
2	¿Qué enfermedad cardiovascular está relacionada con la composición de la microbiota intestinal y sus metabolitos?	A) La hipertensión arterial. B) La aterosclerosis. C) La enfermedad coronaria. D) La insuficiencia cardíaca. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
3	Señale el enunciado correcto para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en embarazadas:	A) La ERGE es frecuente durante el embarazo. B) En embarazadas con ERGE se recomienda el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). C) Los IBP están clasificados como medicamentos de categoría B, con excepción del omeprazol, que está clasificado como categoría C. D) En embarazadas con ERGE se recomienda el tratamiento con antagonistas de los receptores 2 de histamina. E) A, B y C son correctos.
4	¿Cuáles son los síntomas de la colitis ulcerosa?	A) Molestias estomacales. B) Hemorragia rectal. C) Alteraciones en la consistencia y frecuencia de las heces. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Un ácido biliar secundario hidrofílico.	El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar secundario hidrofílico.	A
2	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la composición de la microbiota intestinal y sus metabolitos son la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca.	E
3	A, B y C son correctos.	En embarazadas con ERGE se recomienda el tratamiento con IBP en dosis estándar para el control sintomático.	E
4	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Los síntomas de la colitis ulcerosa incluyen molestias estomacales, hemorragia rectal, y alteraciones en la consistencia y frecuencia de las heces.	D