ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA
Vol 54 Nº2 año 2024
ISSN: 2469-1119

EDITORIAL

111 "Que el alimento sea tu medicina": el dilema de la falta de acceso a la terapia alimentaria en enfermedad celíaca
Francisco Echague, M. Inés Pinto-Sánchez

SECCIÓN EVIDENCIAS

115 El futuro de los ensayos clínicos
Walter Masson

REVISIÓN

119 Impacto de los P-CABs en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido: una revisión de la evidencia
José M. Remes-Troche, José Luis Vargas-Basurto, Luis Valdovinos-García

IMAGEN DEL NÚMERO

139 Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina
Omar Daniel Cortés-Enríquez, Claudia Vanessa Tapia-Fonseca, Julio César Riojas-Robles, Laura Patricia Raya-Garza, Karla Guadalupe Rodríguez-Alvarado

MANUSCRITOS ORIGINALES

141 Monitoreo de los niveles séricos de Infliximab y anticuerpos anti-infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad de Buenos Aires, Argentina
Eugenia Micheletti,Cristina Eichhorn, Mariela Antoniska, Franco García, Laura Pérez, Christian Weyersberg, Mónica Contreras

147 Factores de riesgo asociados a colecistitis aguda gangrenosa
Carlos Alberto Córdova-Velázquez, Jesús Arenas-Osuna, Saraí Betsabé Jiménez Robles, Omar González Méndez, Enrique Jesús Rodríguez Espino

153 Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en un hospital general de Argentina
Leonardo García Allende, Jorge Laborda Molteni, Nora Fuentes, Eugenio Federico Tonn

160 Guía colombiana para el uso de probióticos en patologías pediátricas
Fernando Alonso Medina Monroy, Andrés Felipe Galindo Ángel, Michelle Higuera Carrillo, Juan Pablo Riveros López, Johon Francisco Garcés Camacho, Otto Gerardo Calderón-Guerrero, María Elizabeth Becerra, Germán Enrique Silva Sarmiento, Hugo Laignelet, Francisco Javier Sosa Giraldo, Ana María Jiménez Fadul, Jhon Camacho-Cruz

CASOS CLÍNICOS

192 Hernia inguinal de contenido inusual: divertículo de Meckel. Reporte de caso
Ana Araujo Daza, Juan Bautista Rolla, Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Martín Canavesi, Mateo Santillán, Víctor Nebil Larrañaga

196 Liquen amiloide generalizado asociado a colangitis biliar primaria: reporte de caso
Edwin Jesús Pardo Escalera, Astrid Dzoara Fuentes Cruz, José Cruz Mendoza Torres

202 Colitis linfocítica inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico: reporte de caso
Gustavo Javier Tagliaferro, María Soledad Arcucci, Verónica Beatriz Busoni, Marina Orsi

SOLUCIÓN DEL CASO

208 Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina
Omar Daniel Cortés-Enríquez, Claudia Vanessa Tapia-Fonseca, Julio César Riojas-Robles, Laura Patricia Raya-Garza, Karla Guadalupe Rodríguez-Alvarado

SAGE Sociedad Argentina de Gastroenterología
Órgano oficial
SGU Sociedad de Gastroenterología del Uruguay

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

Jorge A. Olmos

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

EDITORES ASOCIADOS

Mercedes Manresa

Instituto de Gastroenterología Salim, Salta Capital. Curso de investigación, bioinformática y bioestadística. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires, CABA

María Marta Piskorz

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

Juan Pablo Stefanolo

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

Rodolfo Pizarro

Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica, CABA

Los integrantes del Comité Editorial acreditan formación en Edición y Corrección de Publicaciones Científicas. Universidad de Valencia, España
Para la evaluación y preparación de los manuscritos, se siguen los requerimientos del COPE y el ICMJE.

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS

Marcelo Vela - Mayo Clinic, Arizona, USA.

EDITORES ASOCIADOS

Alberto Caminero - Inés Pinto-Sánchez

Instituto de Investigación de enfermedades digestivas Farncombe Family. Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario Canadá.

SECRETARIA
Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN
Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL
Carlos Daniel Casuscelli

CORRECTORES
María Nochteff Avendaño / Esperanza Janeiro / Gabriela Churla

PUBLICIDAD
Establecer contacto con: Secretaría Revista Acta: actasage@gmail.com
o Sociedad Argentina de Gastroenterología: sagesecretaria@gmail.com
Tel.: 4816-9396/9391

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES

/actagastro

/ACTA_Gastro

/actagastro

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

SAGE
Sociedad Argentina de Gastroenterología

SGU Sociedad de Gastroenterología del Uruguay

COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2024

PRESIDENTE
Marcelo Thomé

VICEPRESIDENTE
Alejandro Nieponice

SECRETARIA
Silvina Goncálves

PROSECRETARIA
Marina Cariello

TESORERO
Gabriel Ahumarán

PROTESORERO
Andrés Rocca

VOCALES TITULARES
Walter Insaurralde
Patricia González
Cecilia Carraro

VOCALES SUPLENTES
Joaquín Agotegaray
Evelin Crocci
Irma Bauer

CONSULTOR EXPRESIDENTE
Alfredo E. Currás

EXPRESIDENTES
Fabio Nachman
Edgardo Smecuol
Jorge Olmos
Ubaldo Gualdrini
Sonia Niveloni

COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2024

PRESIDENTE
Alberto Sanguinetti

1er VICEPRESIDENTE
Virginia González

2er VICEPRESIDENTE
Virginia López

SECRETARIA
Yéssica Pontet

TESORERO
Pablo Lecuona

SECRETARIA DE ACTAS
Ignacio Moratorio

ENCARGADO DE ASUNTOS INTERNACIONALES
Carolina Olano

ENCARGADO DE PROGRAMACIÓN NACIONAL
Nicolás González

VOCALES
Carla Bianchi
Martín Oricchio

Suplentes preferenciales
Ximena Pazos
Ximena Gil
Leticia Pagani

COMISIÓN FISCAL
Miembros titulares
Susana Kohen
Adriana Raggio
María Cristina Dacoll

Suplentes preferenciales
Carmen Aguiar
Daniel Taullard
Beatríz Iade

REVISORES NACIONALES

Ana Adet
Valentina Araya
Fernando Barreyro
Sandra Basso
Maricel Bellicoso
Axel Beskow
Claudia Bestani
Román Bigliardi
Jorge Bosch
Maximiliano Bun
Fernando Cairo
Federico Cassella
Juan Pablo Campana
María C. Cañero Velasco
Marcela Carballido
Cecilia Carraro
Mariano Cartier
Cecilio Cerisoli
Karina Collia
Luis Colombato
Mónica Contreras
Florencia Costa
Andrea Curia
Cecilia Curvale
Jorge Daruich
Juan Andrés De Paula
Judith Doweck
Lucila Facio
José L. Fernández
Estanislao Gómez
Andrea González
Ramiro González Sueyro
Verónica Gorodner
Ubaldo Gualdrini
Silvia Gutiérrez
Mauricio Guzmán
Hui Jer Hwang
Nadia Kujta
Matías Lafage
Oscar Laudanno
Mariano Loureiro
Carlos Miguel Lumi
Manuel Mahler
Mercedes Manresa
Eduardo Mauriño
Ezequiel Matías Mauro
Dolores Matoso
Lucas McCormack
Guillermo Mendez
Daniela Milito
Alejandro Moreira
María Laura Moreno
Fabio Nachman
Adrián Narvaez
Alejandro Nieponice
Juan Manuel O'Connor
Juan Ignacio Olmos
Agostina Pascual Russo
Analía Verónica Pasqua
Florencia Pollarsky
Margarita Ramonet
Alejandro Rey
Ana Rocca
Andrés Ruf
Judith Cohen Sabban
José María Sanguinetti
Brian Santos
Fran Schlottmann
Alberto Seehaus
Edgardo Smecuol
Luis Soifer
Silvia Susana Soler
Eduardo Sosa
Juan Spina
Hugo Tanno
María del Carmen Toca
Lucio Uranga
Carlos Vaccaro
María Inés Vaccaro
Amanda Varela
Mariano Villarroel
Mariano Volpacchio
Marta Wagener
Daniel Wainstein
Andrés Wonaga
Florencia Yamasato
David Zagalsky
Natalia Zamora
Hugo Zandalazini
Cecilia Zubiri

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos
Henry Cohen
Nicolás González
Angel Lanas
Xavier Llor
Natalie Nabon
Carolina Olano
Julio Carlos Pereira Lima
Mario Reis Alvares da Silva
José M. Remes-Troche
Arnoldo Riquelme
Carlos Robles Medrana
Roque Saenz
Asadur Jorge Tchekmedyian
Marcelo Vela
Elena Verdú

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual Nº 231736

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores.

Edita: Sociedad Argentina de Gastroenterología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ISSN 2469 -1119

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

EDITORIAL

"Que el alimento sea tu medicina": el dilema de la falta de acceso a la terapia alimentaria en enfermedad celíaca 111
Francisco Echague, M. Inés Pinto-Sánchez

SECCIÓN EVIDENCIAS

El futuro de los ensayos clínicos 115
Walter Masson

REVISIÓN

Impacto de los P-CABs en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido: una revisión de la evidencia 119
José M. Remes-Troche, José Luis Vargas-Basurto, Luis Valdovinos-García

IMAGEN DEL NÚMERO

Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina 139
Omar Daniel Cortés-Enríquez, Claudia Vanessa Tapia-Fonseca, Julio César Riojas-Robles, Laura Patricia Raya-Garza, Karla Guadalupe Rodríguez-Alvarado

MANUSCRITOS ORIGINALES

Monitoreo de los niveles séricos de Infliximab y anticuerpos anti-infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad de Buenos Aires, Argentina 141
Eugenia Micheletti,Cristina Eichhorn, Mariela Antoniska, Franco García, Laura Pérez, Christian Weyersberg, Mónica Contreras

Factores de riesgo asociados a colecistitis aguda gangrenosa 147
Carlos Alberto Córdova-Velázquez, Jesús Arenas-Osuna, Saraí Betsabé Jiménez Robles, Omar González Méndez, Enrique Jesús Rodríguez Espino

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en un hospital general de Argentina 153
Leonardo García Allende, Jorge Laborda Molteni, Nora Fuentes, Eugenio Federico Tonn

Guía colombiana para el uso de probióticos en patologías pediátricas 160
Fernando Alonso Medina Monroy, Andrés Felipe Galindo Ángel, Michelle Higuera Carrillo, Juan Pablo Riveros López, Johon Francisco Garcés Camacho, Otto Gerardo Calderón-Guerrero, María Elizabeth Becerra, Germán Enrique Silva Sarmiento, Hugo Laignelet, Francisco Javier Sosa Giraldo, Ana María Jiménez Fadul, Jhon Camacho-Cruz

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

CASOS CLÍNICOS

Hernia inguinal de contenido inusual: divertículo de Meckel. Reporte de caso **192**
Ana Araujo Daza, Juan Bautista Rolla, Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Martín Canavesi, Mateo Santillán, Víctor Nebil Larrañaga

Liquen amiloide generalizado asociado a colangitis biliar primaria: reporte de caso **196**
Edwin Jesús Pardo Escalera, Astrid Dzoara Fuentes Cruz, José Cruz Mendoza Torres

Colitis linfocítica inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico: reporte de caso **202**
Gustavo Javier Tagliaferro, María Soledad Arcucci, Verónica Beatriz Busoni, Marina Orsi

SOLUCIÓN DEL CASO

Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina **208**
Omar Daniel Cortés-Enríquez, Claudia Vanessa Tapia-Fonseca, Julio César Riojas-Robles, Laura Patricia Raya-Garza, Karla Guadalupe Rodríguez-Alvarado

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

EDITORIAL

"Let Food Be Your Medicine": the Dilemma of Lack of Access to Food Therapy in Celiac Diseasea 113
Francisco Echague, M. Inés Pinto-Sánchez

EVIDENCE SECTION

The Future of Clinical Trials 117
Walter Masson

REVIEW

Impact of P-CABs in the Treatment of Acid-related Diseases: an Evidence Review 119
José M. Remes-Troche, José Luis Vargas-Basurto, Luis Valdovinos-García

IMAGE OF THE ISSUE

Duodenal Bowel Obstruction in a Teenage Female Patient 139
Omar Daniel Cortés-Enríquez, Claudia Vanessa Tapia-Fonseca, Julio César Riojas-Robles, Laura Patricia Raya-Garza, Karla Guadalupe Rodríguez- Alvarado

ORIGINAL ARTICLES

Monitoring Serum Levels of Infliximab and Anti-Infliximab Antibodies in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: Experience in a High Complexity Pediatric Hospital in Buenos Aires, Argentina 141
Eugenia Micheletti,Cristina Eichhorn, Mariela Antoniska, Franco García, Laura Pérez, Christian Weyersberg, Mónica Contreras

Risk Factors Associated with Acute Gangrenous Cholecystitis 147
Carlos Alberto Córdova-Velázquez, Jesús Arenas-Osuna, Saraí Betsabé Jiménez Robles, Omar González Méndez, Enrique Jesús Rodríguez Espino

Prevalence of *Helicobacter pylori* in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery in a Hospital in Argentina 153
Leonardo García Allende, Jorge Laborda Molteni, Nora Fuentes, Eugenio Federico Tonn

Colombian Guideline for the Use of Probiotics in Pediatric Diseases 160
Fernando Alonso Medina Monroy, Andrés Felipe Galindo Ángel, Michelle Higuera Carrillo, Juan Pablo Riveros López, Johon Francisco Garcés Camacho, Otto Gerardo Calderón-Guerrero, María Elizabeth Becerra, Germán Enrique Silva Sarmiento, Hugo Laignelet, Francisco Javier Sosa Giraldo, Ana María Jiménez Fadul, Jhon Camacho-Cruz

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

CASE REPORTS

Inguinal Hernia with Unusual Content: Meckel's Diverticulum. A Case Report 192
Ana Araujo Daza, Juan Bautista Rolla, Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Martín Canavesi, Mateo Santillán, Víctor Nebil Larrañaga

Generalized Amyloid Lichen Associated with Primary Biliary Cholangitis: A Case Report 196
Edwin Jesús Pardo Escalera, Astrid Dzoara Fuentes Cruz, José Cruz Mendoza Torres

Valproic Acid-Induced Lymphocytic Colitis in a Pediatric Patient: A Case report 202
Gustavo Javier Tagliaferro, María Soledad Arcucci, Verónica Beatriz Busoni, Marina Orsi

SOLUTION OF THE CASE

Duodenal Bowel Obstruction in a Teenage Female Patient 208
Omar Daniel Cortés-Enríquez, Claudia Vanessa Tapia-Fonseca, Julio César Riojas-Robles, Laura Patricia Raya-Garza, Karla Guadalupe Rodríguez- Alvarado

"Que el alimento sea tu medicina": el dilema de la falta de acceso a la terapia alimentaria en enfermedad celíaca

Francisco Echague · M. Inés Pinto-Sánchez

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canadá.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):111-112

Recibido: 12/05/2024 / Aceptado: 24/06/2024 / Publicado online el 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.415

Presentación del caso

La enfermedad celíaca (EC) es la única patología autoinmune en la cual se conoce el principal desencadenante: el gluten.[1] Es así que la adherencia a una estricta dieta libre de gluten (DLG) es esencial en las personas con EC para la recuperación de la mucosa intestinal, el alivio sintomático y la reducción del riesgo de complicaciones como anemia ferropénica, fracturas osteoporóticas y cáncer de intestino delgado.[2] Sin embargo, el estricto cumplimiento de la DLG puede dificultarse debido a desafíos sociales y sobre todo por los altos costos de los alimentos libres de gluten.[3] Estudios en diferentes poblaciones en Norte América y Europa reportan un costo entre 4 y 5 veces mayor en los alimentos libres de gluten comparado aquellos que contienen gluten.[4] Esto es particularmente problemático para quienes dependen de estos alimentos para mantener su salud, como en el caso de la EC. Más aún, el apoyo económico de los diferentes sistemas de gobierno para subsidiar los costos de la DLG es variable y dependiente de cada país y región. Frecuentemente este reembolso o apoyo económico es insuficiente, sobre todo para aquellas personas con ingresos medios o bajos, creando desigualdades en el acceso al tratamiento.[3] Como resultado, la falta de acceso a los alimentos libres de gluten (ALG) determina una disminución en la adherencia a la DLG,[5] lo cual puede explicar en parte la persistencia de síntomas luego de iniciado el tratamiento, al menos en una proporción de los pacientes celíacos.

Un estudio multicéntrico recientemente publicado en esta revista,[6] analizó por primera vez el costo y la disponibilidad de varios ALG en diferentes poblaciones de Argentina, evaluando su composición nutricional y su relación con la adherencia al tratamiento de la EC. En este estudio se observó que el costo de la canasta básica de la persona con EC es casi 70% superior a la canasta básica general, relacionado a un incremento del 250% en el costo de los ALG sustitutivos comparado a sus homólogos con gluten. Más aún, los ALG presentaron un déficit de macronutrientes y micronutrientes importantes, con un 39% menos de proteínas y un 68% menos de fibra, como también disminución de hierro y vitaminas del complejo B, en comparación con sus homólogos con gluten. Otro aspecto importante evaluado en este estudio fue la disponibilidad de ALG, la cual fue significativamente menor

Correspondencia: *M. Ines Pinto-Sanchez*
Correo electrónico: pintosm@mcmaster.ca

en almacenes comparado con supermercados o dietéticas. Consecuentemente, uno cada 4 (25%) de los pacientes celíacos encuestados reportaron que el costo influye en la adherencia a la DLG.

Este estudio confirma el problema que ocasiona la falta de acceso a los alimentos, particularmente en la EC, en la cual el alimento es la medicina. Para los pacientes celíacos, el acceso a la DLG es necesario para el buen control de su enfermedad, de sus síntomas y prevenir complicaciones. La falta de acceso a DLG determina una selección de alimentos ricos en calorías y pobres en nutrientes, el cual es un patrón dietético reconocido como poco saludable asociado con el síndrome metabólico y aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular.[4] Es así como una DLG de inadecuada calidad nutricional conduce a mayores tasas de sobrepeso y obesidad,[7] y a complicaciones metabólicas, incluida la enfermedad del hígado graso, que es cada vez más frecuente en celíacos.[8] La composición de la DLG y la selección de alimentos contribuyen en gran parte a este problema. Es más, los ALG ultraprocesados tienen un alto contenido de grasas, azúcar y aditivos, lo cual se asocian a incremento en la inflamación,[9,10] agravando el problema más allá del control de la EC y sus complicaciones.

Los resultados de González y col.[6] nos permite identificar puntos críticos del tratamiento clínico-nutricional en la EC, y abordar estos aspectos es importante para un adecuado manejo y seguimiento de los pacientes con EC. La frase tan citada de Hipócrates "Que el alimento sea tu medicina y la medicina sea tu alimento", que data desde el año 400 a.c. nunca ha sido más relevante, aunque no siempre posible, especialmente en el celíaco. La falta de acceso a la DLG relacionado al alto costo de los ALG es uno de los problemas principales a abordar, ya que esto impactará tanto en la adherencia al tratamiento, como en la selección de alimentos, ambos aspectos cruciales en el manejo de la EC y en la prevención de complicaciones clínicas, nutricionales y metabólicas.

Financiamiento. *M. Inés Pinto-Sánchez recibió una beca de AFP Gastroenterology Division and HAHSO AFP Innovation grant Project # HAH-22-002, JACampbell award from Celiac Canada y una beca de Educación financiada por Takeda.*

Conflicto de interés. *Francisco Echague no reporta conflictos de interés. MIPS recibió honorarios de consultoría de Takeda y financiación de investigación de ProventBio no relacionados a esta editorial.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Echague F y Pinto-Sánchez M I. "Que el alimento sea tu medicina": el dilema de la falta de acceso a la terapia alimentaria en enfermedad celíaca. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):111-112. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.415*

Referencias

1. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. Lancet 2022;399(10344):2413-26.
2. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, *et al.* Current and emerging therapies for coeliac disease. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2020 Nov 20;1-15.
3. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, *et al.* Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;29(2):104-10.
4. Babio N, Lladó Bellette N, Besora-Moreno M, *et al.* A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market. Nutr Hosp. 2020 Aug 27;37(4):814-822.
5. Hall N. J., Rubin G., Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with celiac disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:315-330.
6. Gonzalez A, Temprano MP, Costa F *et al.* Costo, disponibilidad y valor nutricional de los alimentos libres de gluten en Argentina. Su relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Estudio multicéntrico Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):257-264.
7. Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition Assessment and Management in Celiac Disease. Gastroenterology. 2024 Jun;167(1):116-131.e1.
8. Aggarwal N, Agarwal A, Alarouri H, Dwarakanathan V, Dang S, Ahuja V, Makharia GK. Patients with Celiac Disease Have High Prevalence of Fatty Liver and Metabolic Syndrome. Dig Dis Sci. 2024 Apr 25.
9. Moubarac JC. Ultra-processed foods in Canada: consumption, impact on diet quality and policy implications. In: Montreal: TRANSNUT, University of Montreal; 2017.
10. Narula N, Chang NH, Mohammad D, Wong ECL, Anan-thakrishnan AN, Chan SSM, Carbonnel F, Meyer A. Food Processing and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023;21:2483-2495.e2481. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.012

"Let Food Be Your Medicine": the Dilemma of Lack of Access to Food Therapy in Celiac Disease

Francisco Echague · M. Inés Pinto-Sánchez

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):113-114

Received: 12/05/2024 / Accepted: 24/06/2024 / Published online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.415

Case Presentation

Celiac disease (CD) is the only autoimmune condition in which the main trigger is known: gluten.[1] Thus, adherence to a strict gluten-free diet (GFD) is essential in people with CD for the recovery of the intestinal mucosa, symptomatic relief, and reduction of the risk of complications such as iron deficiency anemia, osteoporotic fractures, and intestinal cancer.[2] However, strict compliance with the GFD can be challenging due to social challenges and primarily due to the high cost of gluten-free foods.[3] Studies in different populations in North America and Europe report a price between 4 to 5 folds higher for gluten-free foods than those containing gluten.[4] This is particularly problematic for those who rely on these foods to maintain their health, as with CD.

Furthermore, the different government systems' financial support to subsidize the GFD's costs is variable and dependent on each country and region. Frequently, this reimbursement or financial support is insufficient, especially for those people with medium or low income, creating inequalities in access to treatment.[3] As a result, the lack of access to gluten-free foods (GFF) determines a decrease in adherence to the GFD,[5] which may partly explain the persistence of symptoms after starting treatment, at least in a proportion of patients with CD.

A multicenter study recently published in this journal[6] analyzed the cost and availability of various GFF in different populations in Argentina for the first time, evaluating their nutritional composition and its relationship with adherence to CD treatment. In this study, the cost of the basic basket of the person with CD was almost 70% higher than the general basic basket, which is related to a 250% increase in the cost of substitute GFF compared to their counterparts with gluten. Furthermore, GFF presented a deficiency of essential macronutrients and micronutrients, with 39% less protein and 68% less fibre and a decrease in iron and B complex vitamins compared to their counterparts with gluten. Another critical aspect evaluated in this study was the availability of GFF, which was significantly lower in stores than in supermarkets or health food stores. Consequently, one in four (25%) of CD patients surveyed reported that the high cost of GFF influences their adherence to GFD.

This study confirms the problem caused by lack of access to food, particularly in CD, in which food is their medicine. For celiac patients, access to GFD is necessary

Correspondence: *M. Ines Pinto-Sanchez*
Mail: pintosm@mcmaster.ca

for adequate control of their disease and its symptoms and to prevent complications. Lack of access to GFD determines a selection of foods rich in calories and poor in nutrients, a dietary pattern recognized as unhealthy and associated with metabolic syndrome and increased risk of cardiovascular disease.[4] This is how a GFD of inadequate nutritional quality may lead to higher rates of overweight and obesity[7] and to metabolic complications, including fatty liver disease, which is increasingly common in celiac patients.[8] The composition of the GFD and food selection largely contribute to this problem. Furthermore, ultra-processed GFF have a high content of fats, sugar and additives, which are associated with increased inflammation,[9,10] aggravating the issue beyond the control of CD and its complications.

The results of González *et al.*[6] allow us to identify critical points of the clinical and nutritional treatment in CD, and addressing these aspects is essential for adequate management and follow-up of CD patients. Hippocrates' often-quoted phrase, "Let food be thy medicine and medicine be thy food," has never been more relevant, but unfortunately, it is not always possible, especially in celiac patients. There is an urgent need to address the lack of access to GFD related to the high cost of GFD since this will impact treatment adherence and food selection, both crucial aspects in managing CD and preventing clinical, nutritional and metabolic complications.

Funding. *M. Inés Pinto-Sánchez received a grant from AFP Gastroenterology Division and HAHSO AFP Innovation grant Project # HAH-22-002, JACampbell award from Celiac Canada and an Education grant funded by Takeda.*

Conflict of interest. *Francisco Echague does not report conflicts of interest. MIPS received consulting fees from Takeda and research funding from ProventBio unrelated to this editorial.*

Copyright

© 2024 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: *Echague F and Pinto-Sánchez M I. "Let food be your medicine": the dilemma of lack of access to food therapy in celiac disease. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):113-114. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.415*

References

1. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. Lancet 2022;399(10344):2413-26.
2. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, *et al.* Current and emerging therapies for coeliac disease. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2020 Nov 20;1-15.
3. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, *et al.* Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;29(2):104-10.
4. Babio N, Lladó Bellette N, Besora-Moreno M, *et al.* A comparison of the nutritional profile and price of gluten-free products and their gluten-containing counterparts available in the Spanish market. Nutr Hosp. 2020 Aug 27;37(4):814-822.
5. Hall N. J., Rubin G., Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with celiac disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:315-330.
6. Gonzalez A, Temprano MP, Costa F *et al.* Costo, disponibilidad y valor nutricional de los alimentos libres de gluten en Argentina. Su relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Estudio multicéntrico Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):257-264.
7. Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition Assessment and Management in Celiac Disease. Gastroenterology. 2024 Jun;167(1):116-131.e1.
8. Aggarwal N, Agarwal A, Alarouri H, Dwarakanathan V, Dang S, Ahuja V, Makharia GK. Patients with Celiac Disease Have High Prevalence of Fatty Liver and Metabolic Syndrome. Dig Dis Sci. 2024 Apr 25.
9. Moubarac JC. Ultra-processed foods in Canada: consumption, impact on diet quality and policy implications. In: Montreal: TRANSNUT, University of Montreal; 2017.
10. Narula N, Chang NH, Mohammad D, Wong ECL, Anan-thakrishnan AN, Chan SSM, Carbonnel F, Meyer A. Food Processing and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023;21:2483-2495.e2481. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.012

El futuro de los ensayos clínicos

Walter Masson

Jefe Prevención Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):115-116

Recibido: 23/05/2024 / Aceptado:19/06/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.418

Los ensayos clínicos representan el más alto nivel de evidencia para la toma de decisiones médicas, tal como se indica en las guías clínicas bajo la recomendación de clase I. Sin embargo, estos estudios presentan ciertas limitaciones, como el tiempo y los costos requeridos, la dificultad para obtener muestras de algunas poblaciones y las barreras éticas. Para acelerar el desarrollo de nuevos fármacos, es esencial contar con una definición clara de biomarcadores pronósticos o predictivos y con criterios de valoración bien establecidos. Además, las limitaciones de personal pueden obstaculizar el progreso de los ensayos clínicos.

Por este motivo, y con el avance de nuevas metodologías, la digitalización de la información y la inteligencia artificial (IA) favorecerán un cambio en la estructura del diseño de los ensayos clínicos, así como en su generalización. El mundo de los ensayos clínicos está en plena transformación, tanto en la conducción de los estudios como en la generación de diferentes tratamientos.

El futuro de los diseños y la metodología

Se requieren estrategias de investigación innovadoras para aumentar la participación de los pacientes y producir evidencia de la más alta calidad que permita la rápida traducción de diagnósticos y terapias desde entornos de investigación a entornos clínicos para mejorar la salud de la población. La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha acelerado el desarrollo de ensayos clínicos de próxima generación, obligándolos a centrarse más en el paciente.

Los estudios futuros estarán basados en IA, aprendizaje automático y redes neuronales profundas para mejorar el descubrimiento de fármacos, la interpretación de imágenes, la racionalización de los datos de los registros médicos electrónicos y la mejora del flujo de trabajo de los ensayos. Estos estudios también se adaptarán a los avances recientes en inmunología y medicina de precisión. Los protocolos maestros, que comprenden subestudios como estudios generales, estudios de canasta, estudios de plataforma y ensayos observacionales maestros, se utilizarán para mejorar el diseño de ensayos clínicos.

Los estudios clínicos futuros serán más descentralizados y virtualizados, y comprenderán criterios de valoración digitalizados para un seguimiento más realista y estandarizado de las experiencias del paciente en el mundo real. Los ensayos pragmáticos son una aproximación a este enfoque y permitirán el monitoreo remoto.

Correspondencia: *Walter Masson*
Correo electrónico: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Otra característica de los futuros ensayos es la capacidad de responder a múltiples preguntas de investigación mediante técnicas avanzadas como el *big data* y la IA. Actualmente, los criterios de valoración pueden ser multidimensionales y abarcar resultados metabólicos, cardiovasculares y renales en un solo estudio, y pueden combinarse con resultados centrados en el paciente mediante técnicas como el *win ratio*. Por lo tanto, es importante utilizar nuevos diseños que permitan la integración con los registros de salud pública, utilizando estudios aleatorizados basados en registros y datos fiables de los registros clínicos electrónicos.

Los criterios de valoración que incluyan bienestar, calidad de vida y duración de la estadía hospitalaria pueden proporcionar información sustancial más allá de la morbimortalidad, y así mejorar el cuidado de los pacientes, especialmente de aquellos con una corta expectativa de vida, donde la calidad es más importante que la cantidad.

Otro punto a considerar es el avance de los biomarcadores y los estudios de imágenes asociados a la IA, donde esta información mejorará la inclusión de pacientes en los estudios y el enfoque en subgrupos específicos que se beneficiarían de una terapia en particular o de un objeto de investigación. Es decir, pasaremos de diseños de estudios «de un solo órgano» a un enfoque multiorgánico, con el entrecruzamiento de información de diferentes sistemas. Un ejemplo de esto es el síndrome metabólico, donde interactúan el corazón, el riñón, el microbioma, el hígado y el cerebro.

Por otro lado, el avance de los sensores y dispositivos portátiles permite la recolección de datos y el monitoreo remoto, lo cual representa otro punto de mejora en la eficiencia de los estudios en el futuro. Todas estas consideraciones sobre el avance de la tecnología deben tener un sustento fundamental: la confiabilidad y calidad de los datos disponibles. Sin ello, persistirá el sesgo de inclusión, y los resultados y su generalización se verán seriamente afectados.

En conclusión, el avance de la tecnología, que favorecerá una inclusión menos restrictiva de la población, un enfoque centrado en el paciente, diseños más pragmáticos e identificación de subgrupos como objetivo de investigación, mejorará la calidad de la evidencia con mayor eficiencia en la generalización y en la gestión de poblaciones hasta ahora excluidas de los ensayos clínicos.

Los puntos centrales del futuro de los ensayos clínicos podrían ser resumidos en:

- Centrados en el paciente.
- Utilización de tecnología y estudios descentralizados para reducir y simplificar la carga de trabajo.
- Mejora en la exactitud de los datos mediante la incorporación de bases electrónicas más parametrizadas y confiables.
- Mayor disponibilidad y calidad de datos del mundo real.
- Énfasis en la experiencia del paciente.
- Agilización, adaptación y flexibilización del diseño de estudios (diseños híbridos) para adaptarse a los cambios de contexto.
- Mayor eficiencia en la infraestructura de la investigación clínica, incluyendo telemedicina, captura de datos electrónicos y monitoreo remoto.

Propiedad intelectual. *El autor declara que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en la institución a la cual pertenece.*

Financiamiento. *El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Masson W. El futuro de los ensayos clínicos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):115-116. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.418*

Referencias

Zanna dF, Pitt B. The Future of Clinical Trials. Circulation 2024; 149:1783-1785.

Subbiah V. The next generation of evidence based medicine. Nature Medicine 2023;29:49-58.

Hernandez AF, Lindsell CJ. The Future of Clinical Trials: Artificial to Augmented to Applied Intelligence. JAMA 2023;330:2061-2063.

The Future of Clinical Trials

Walter Masson

Chief of Cardiovascular Prevention, Hospital Italiano.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):117-118

Received: 23/05/2024 / Accepted: 19/06/2024 / Published online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.418

Clinical trials represent the highest level of evidence for medical decision-making, as indicated in clinical guidelines under the class I recommendation. However, these studies present limitations, such as the time and costs required, difficulty obtaining samples from some populations, and ethical barriers. A clear definition of prognostic or predictive biomarkers and well-established endpoints are essential to accelerate the development of new drugs. In addition, personnel limitations can hinder the progress of clinical trials.

For this reason, and with the advance of new methodologies, the digitalization of information and artificial intelligence (AI) will favor a change in the structure of the design of clinical trials, as well as in their generalization. The world of clinical trials is in full transformation, both in the conduct of studies and in the development of different treatments.

The Future of Design and Methodology

Innovative research strategies are required to increase patient engagement and produce the highest quality evidence, enabling rapid translation of diagnostics and therapies from research to clinical settings to improve population health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has accelerated the development of next-generation clinical trials, forcing trials to become more patient-centered.

Future studies will rely on AI, machine learning and deep neural networks to improve drug discovery, image interpretation, streamlining electronic medical record data and improving trial workflow. These studies will also accommodate recent advances in immunology and precision medicine. Master protocols, comprising sub-studies such as general studies, basket studies, platform studies and master observational trials, will be used to improve clinical trial design.

Future clinical trials will be more decentralized and virtualized and will comprise digitized endpoints for more realistic and standardized monitoring of real-world patient experiences. Pragmatic trials are one step towards this approach and will enable remote monitoring.

Correspondence: *Walter Masson*
Mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Another feature of future trials is the ability to answer multiple research questions using advanced techniques such as big data and AI. Currently, endpoints can be multidimensional, spanning metabolic, cardiovascular and renal outcomes in a single study, and combined with patient-centered outcomes using techniques such as win ratio. It is therefore important to use new designs that allow integration with public health registries, using randomized studies based on reliable registry and electronic clinical record data.

Endpoints including well-being, quality of life, and length of hospital stay may provide substantial information beyond morbidity and mortality, improving patient care, especially in those with a short life expectancy, where quality is more important than quantity.

Another point to consider is the advancement of biomarkers and imaging studies associated with AI, where this information will improve the inclusion of patients in studies and the focus on specific subgroups that would benefit from a particular therapeutics or research target. That is, we will move from "single organ" study designs to a multi-organ approach, with cross-linking of information from different systems. An example of this is metabolic syndrome, where the heart, kidney, microbiome, liver and brain interact.

On the other hand, the advance of sensors and portable devices allows data collection and remote monitoring, which represents another point of improvement in the efficiency of studies in the future. All these considerations on the advancement of technology must have a fundamental basis: the reliability and quality of the available data. Otherwise, inclusion bias will persist, and the results and their generalization will be seriously affected.

In conclusion, the advance of technology, which will favor a less restrictive inclusion of the population, a patient-centered approach, more pragmatic designs and the identification of subgroups as research targets, will improve the quality of evidence with greater efficiency in generalization and in the management of populations yet excluded from clinical trials.

The focal points of the future of clinical trials could be summarized as:

- Patient-centered.
- Use of technology and decentralized studies to reduce and simplify the workload.
- Improved data accuracy by incorporating the most parameterized and reliable electronic databases.
- Increased availability and quality of real-world data.
- Emphasis on patient experience.
- Streamlining, adapting and making study design more flexible (hybrid designs) to adapt to changing contexts.
- Increased efficiency in clinical research infrastructure, including telemedicine, electronic data capture and remote monitoring.

Intellectual property. *The author declares that the data in the manuscript is original and were prepared at his belonging institution.*

Funding. *The author declares that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *The author declares that he has no conflicts of interest related to this article.*

Copyright

© 2024 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: *Masson W. The Future of Clinical Trials. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):117-118. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.418*

References

Zanna dF, Pitt B. The Future of Clinical Trials Circulation 2024; 149:1783-1785.

Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. Nature Medicine 2023;29:49-58.

Hernandez AF, Lindsell CJ. The Future of Clinical Trials: Artificial to Augmented to Applied Intelligence. JAMA 2023;330:2061-2063.

Impacto de los P-CABs en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido: una revisión de la evidencia

José M. Remes-Troche[1] · **José Luis Vargas-Basurto**[1] · **Luis Valdovinos-García**[2]

[1] *Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.*
[2] *Departamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):119-138

Recibido: 06/05/2024 / Aceptado: 05/06/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.414

Resumen

Los bloqueadores ácidos competitivos de potasio (P-CABs), como vonoprazan, fexuprazan, tegoprazan y revaprazan, representan una clase innovadora de medicamentos diseñados para tratar afecciones relacionadas con la secreción de ácido gástrico, incluida la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la infección por Helicobacter pylori (Hp) y la enfermedad ulcerosa péptica. Estos fármacos actúan inhibiendo de manera reversible y competitiva la bomba de protones H+/K+-ATPasa, lo cual les permite suprimir la producción de ácido gástrico de forma más efectiva y con una rapidez superior en comparación con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) tradicionales. Además, estos fármacos no se ven interferidos por la enzima CYP2C19 y su efecto es independiente de la ingesta de alimentos, lo que les confiere ventajas sobre la mayoría de los IBP. Los estudios clínicos han demostrado que los P-CABs son superiores a los IBP en el manejo de la ERGE erosiva severa, y no inferiores en los grados leves y en la enfermedad no erosiva. Por otra parte, los P-CABs ofrecen tasas de erradicación de Hp no inferiores y, en algunos casos, superiores a las de los IBP, en los tratamientos de primera línea, pero no en los de segunda. En conclusión, los P-CABs emergen como alternativas prometedoras en el manejo de trastornos gastrointestinales ácido-dependientes.

Palabras claves. *P-CAB, IBP, enfermedades relacionadas con el ácido, secreción de ácido gástrico, fexuprazan, tegoprazan, vonoprazan, revaprazan.*

Impact of P-CABs in the Treatment of Acid-related Diseases: an Evidence Review

Summary

Potassium competitive acid blockers (P-CABs), such as vonoprazan, fexuprazan, tegoprazan and revaprazan are an innovative class of drugs designed to treat conditions related to gastric acid secretion, including gastroesophageal reflux disease (GERD), Helicobacter pylori (Hp) infection and peptic ulcer disease. These drugs work by reversibly and

Correspondencia: *José M. Remes-Troche*
Correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com

competitively inhibiting the H+/K+-ATPase proton pump, which allows them to suppress gastric acid production more effectively and faster than traditional proton pump inhibitors (PPIs). In addition, these drugs are not affected by the CYP2C19 enzyme and their effect is independent of food intake, giving them advantages over most PPIs. Clinical studies have shown that P-CABs are superior to PPIs in treating severe erosive GERD and non-inferior in mild and non-erosive disease. In addition, P-CABs offer non-inferior and in some cases superior Hp eradication rates to PPIs in first-line treatment, but not in second-line treatment. In conclusion, P-CABs are emerging as promising alternatives in the treatment of acid-dependent gastrointestinal disorders.

Keywords. *P-CAB, PPI, acid-related diseases, gastric acid secretion, fexuprazan, tegoprazan, vonoprazan, revaprazan.*

Abreviaturas

P-CAB: Bloqueador competitivo de los canales de potasio.
ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
IBP: Inhibidor de bomba de protones.
IC: Intervalo de confianza.
CCK2R: Receptor de colecistoquinina 2.
ECL: Células similares a las enterocromafines.
H2R: Receptor de histamina H2.
HCI: Ácido clorhídrico.
ACh: Acetilcolina.
H+: Iones de hidrógeno
K+: Potasio.
CYP: Citocromo.
Hp: Helicobacter pylori.
EE: Esofagitis erosiva.
ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.

Introducción

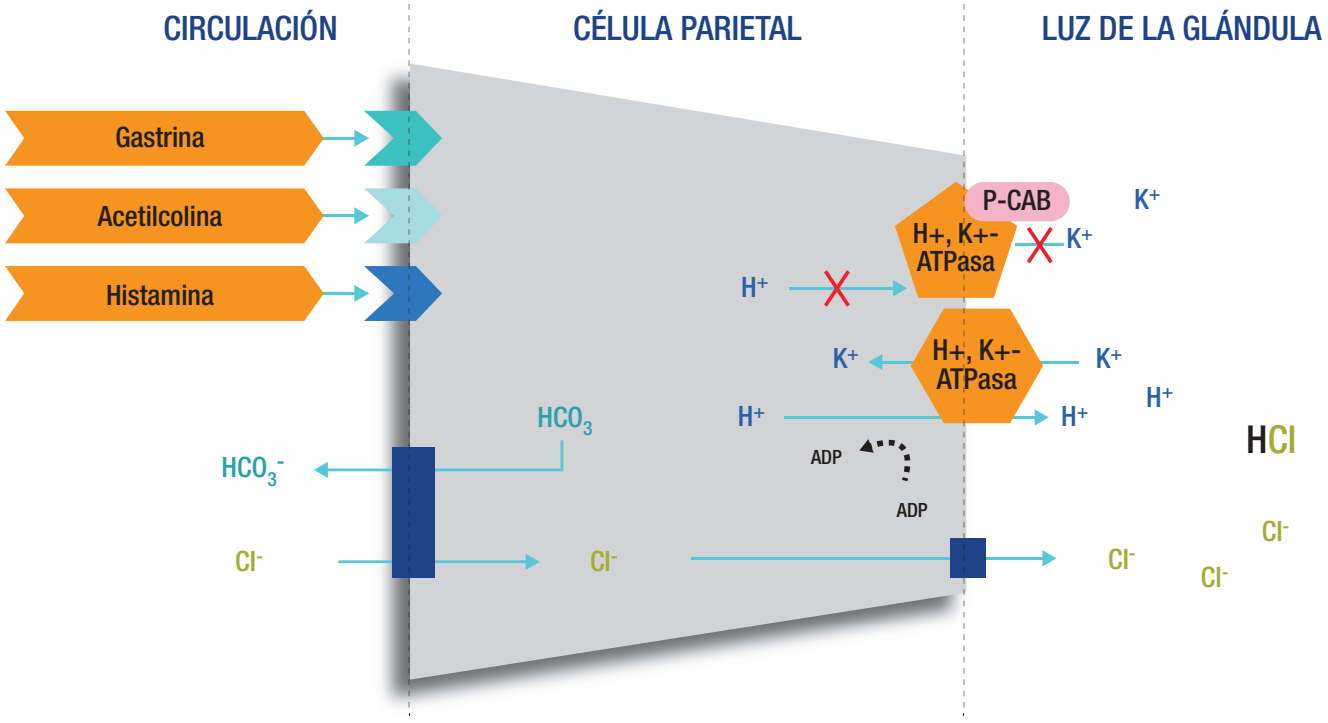
Los bloqueadores ácidos competitivos de potasio (P-CABs) representan una clase innovadora de medicamentos utilizados para tratar las enfermedades relacionadas con la secreción de ácido gástrico, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la enfermedad ulcerosa péptica. La relevancia clínica de estas enfermedades radica en su alta prevalencia en la población y su cronicidad, haciendo imperativo un manejo terapéutico enfocado en la supresión efectiva del ácido gástrico. Con el avance de la farmacología, se han introducido diversos medicamentos destinados a mitigar estas afecciones, subrayando la importancia de comprender a fondo la fisiología detrás de la secreción gástrica para aprovechar al máximo su potencial terapéutico. A diferencia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), que requieren un ambiente ácido para activarse y forman un enlace covalente irreversible con la H+/K+-ATPasa, los P-CABs actúan de manera diferente. Se unen de forma reversible y competitiva al sitio activo de la H+/K+-ATPasa, lo que les permite inhibir la acción de la bomba de protones de manera inmediata y directa, independientemente del pH del entorno. Esta característica proporciona una inhibición más rápida del ácido gástrico y puede ofrecer una recuperación más ágil de la función estomacal una vez que se suspende el tratamiento.[1]

Secreción del ácido gástrico

La secreción de ácido gástrico está mediada por distintos mecanismos, los cuales se complementan y refuerzan entre sí para optimizar la producción de ácido. La ingesta de alimentos activa las células G para liberar gastrina en el sistema circulatorio. Esta hormona estimula el receptor de colecistoquinina 2 (CCK2R) de las células similares a las enterocromafines (ECL) y estimula directamente a las células parietales. La estimulación de CCK2R en las células ECL promueve la producción y liberación de histamina. La histamina, a su vez, actúa de manera paracrina sobre los receptores H2 (H2R) en las células parietales, lo que promueve la producción de ácido clorhídrico (HCl) por parte de las células parietales mediante la bomba H+, K+-ATPasa. Paralelamente, la ingesta de comida activa reflejos neurales que activan el nervio vago, el cual libera acetilcolina (ACh). La acetilcolina interactúa con los receptores muscarínicos M3 en las células parietales, fomentando así la producción adicional de ácido clorhídrico (Figura 1).[2-4] La producción de ácido gástrico por las células parietales ocurre a través de un proceso de intercambio iónico, en el cual los iones de hidrógeno (H+) dentro de la célula se intercambian por iones de potasio (K+) en el lumen, utilizando la bomba de H+, K+-ATPasa. Esta bomba transporta los protones del citoplasma hacia afuera, contra un gradiente de concentración, mientras introduce iones de potasio desde el exterior hacia el interior de la célula. Este mecanismo conlleva a un intercambio iónico que mantiene la neutralidad eléctrica. Durante el funcionamiento de la bomba H+, K+-ATPasa, un sistema de transporte de membrana que intercambia iones cloruro (Cl–) por bi-

carbonato (HCO3–) compensa el desplazamiento de los iones H+, liberando bicarbonato al plasma y atrayendo un ion cloruro al citoplasma, lo que permite mantener una secreción de ácido gástrico sin alterar el equilibrio eléctrico.[3-5] Cabe resaltar que las células parietales conservan una producción de ácido en un nivel constante y basal, aún en ausencia de estímulos. Dicha producción basal de ácido constituye cerca del 10% de la capacidad total de la célula parietal para generar ácido cuando se encuentra en estado de máxima estimulación.[4]

Figura 1. *Secreción del ácido gástrico y su inhibición por parte de los P-CABs*

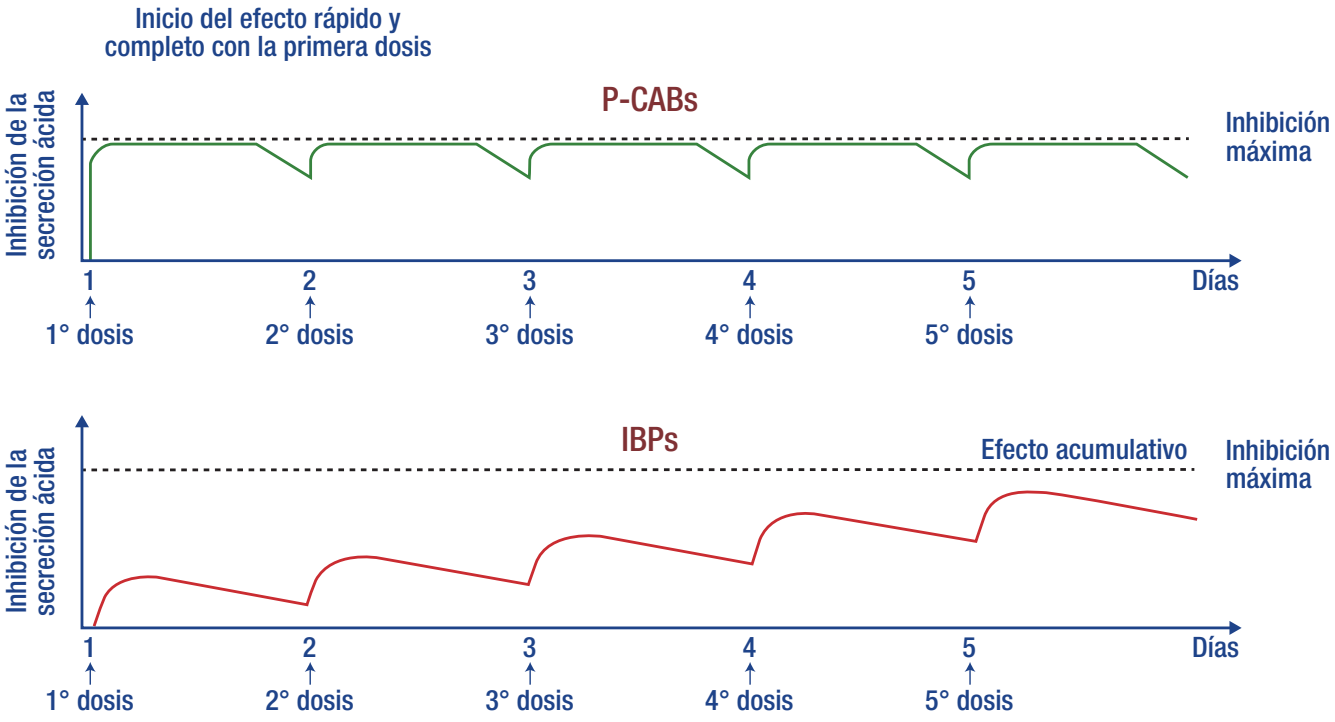


Nota: Los bloqueadores de ácido competitivos de potasio inhiben la H+/K+-ATPasa gástrica al unirse iónicamente a la enzima y previenen la activación adicional por el K+.

Terapia antisecretora. El papel de los IBP

Hasta el advenimiento de los P-CABs, los IBP fueron considerados el estándar de oro como terapia antisecretora. Estos actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H+, K+-ATPasa, bloqueando de este modo la secreción de ácido gástrico. Tras su absorción, los IBP son excretados en el canalículo de las células parietales gástricas y convertidos en su forma activa, la sulfenamida, en ambientes altamente ácidos.[6] Esta forma activa se une a través de un enlace covalente e irreversible a las bombas de protones activas expuestas en el canalículo. A pesar de esta inhibición irreversible, la supresión del ácido inducida por los IBP puede ser temporal, ya que aproximadamente el 20% de las bombas de protones gástricas se sintetizan cada 24 horas. Dado que los IBP tienen una vida media breve en la sangre, de apenas 1 a 3 horas, esto implica que una sola dosis de IBP puede no ser suficiente para alcanzar la máxima inhibición del ácido gástrico. Por tanto, podrían necesitarse entre 3 y 5 días de tratamiento continuo para lograr una supresión efectiva del ácido (Figura 2).[1,5-7] Por consiguiente, se recomienda la administración de los IBP antes del desayuno para evitar interacciones con la comida que puedan disminuir su efectividad.[6] Además, la mayoría de los IBP se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 2C19, enzima que presenta un apreciable polimorfismo genético entre la población. Lo que significa que la dosificación estándar podría causar efectos adversos en personas con metabolismo lento mediado por CYP2C19.[1,5]

Figura 2. *Curso temporal de la inhibición ácida por bloqueadores de canales de potasio e inhibidores de la bomba de protones: simulación por computadora*



Nota: Adaptado de la referencia.[7]

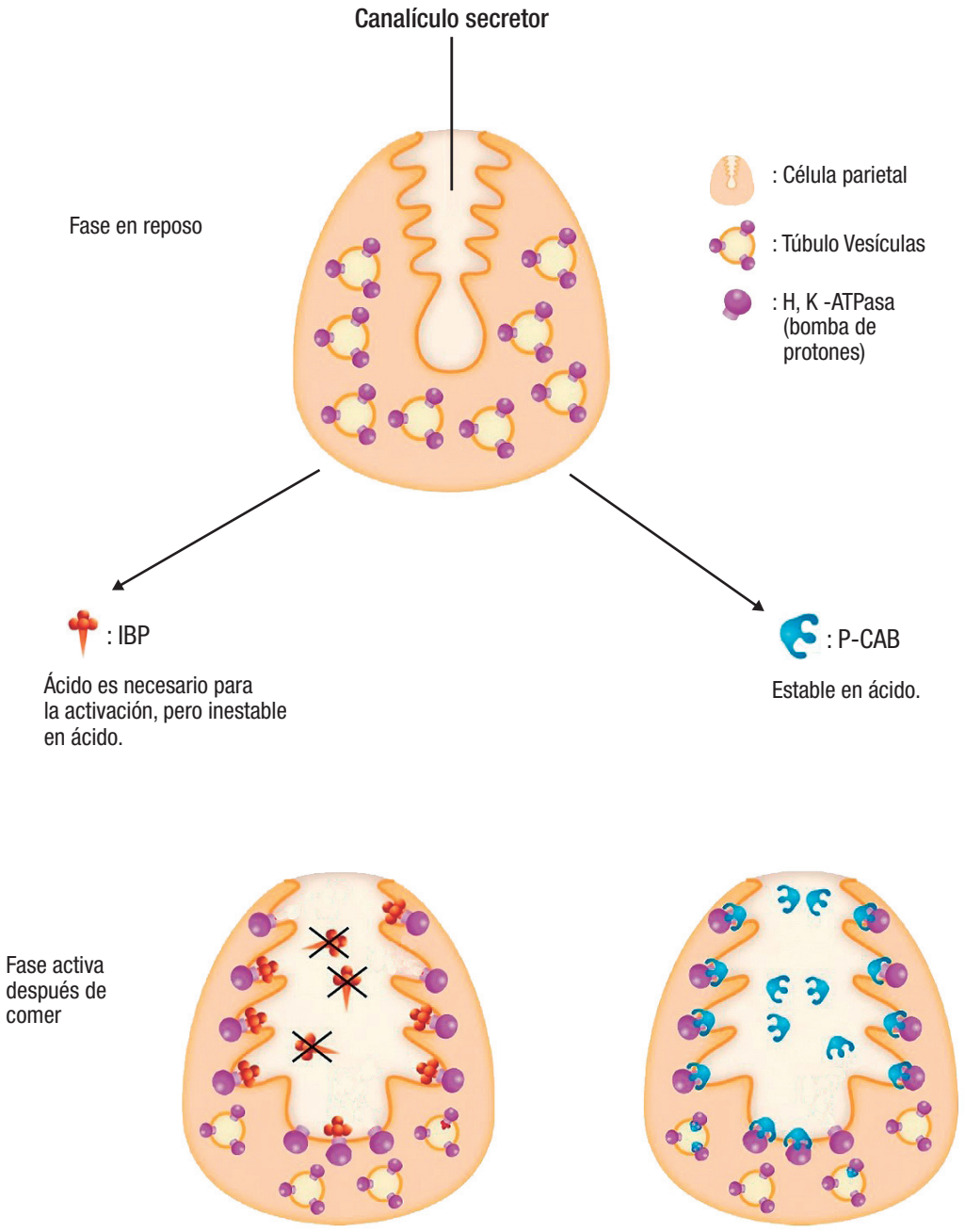
P-CABs. Una nueva clase terapéutica

Los P-CABs representan una clase innovadora de medicamentos utilizados para tratar las enfermedades relacionadas con la secreción de ácido gástrico, para esto debemos comprender que el ion de potasio desempeña un papel esencial en la activación de la enzima H+/K+-ATPasa gástrica, siendo indispensable para su correcto funcionamiento. Cuando la enzima entra en contacto con el líquido luminal rico en K+, está capacitada para iniciar el intercambio de iones H+ por K+. Debido a esta función crítica en la elaboración de ácido gástrico, el K+ se considera un objetivo para los inhibidores de ácido, ya que los medicamentos que disputan el sitio de unión de K+ poseen la capacidad de inhibir la secreción de ácido.[7-9]

Los P-CABs son bases de naturaleza lipófila débil, con una estabilidad de pH limitada y altos valores de pKa. Estas propiedades les permiten acumularse en entornos ácidos, donde se unen de manera competitiva y reversible al sitio de unión de potasio en la ATPasa, bloqueando así el acceso del K+ a este punto crítico.[7,10] En el entorno ácido de los canalículos de las células parietales, con un pH cercano a 1, un P-CAB con un pKa de 6,0 puede alcanzar concentraciones hasta 100.000 veces superiores a las encontradas en el plasma, que tiene un pH de 7,4. Al ingresar a estos canalículos ácidos, los P-CABs se protonan de inmediato, acumulándose en concentraciones mucho mayores que los IBP, ya que los compuestos protonados poseen una menor permeabilidad a través de las membranas comparados con los no iónicos, lo que les permite inhibir efectivamente la H+,K+-ATPasa (Figura 3).[11,12]

A diferencia de los IBP que requieren transformarse en una forma activa en presencia de entornos ácidos, los P-CABs pueden inhibir la bomba de protones directamente, sin la necesidad de una activación previa por el ácido. Además, tienen la ventaja de poder unirse tanto a las formas activas como inactivas de la ATPasa.[7,10] Por lo tanto, se espera que la supresión ácida conseguida por los P-CABs sea más uniforme y esté menos influenciada por la producción de nuevas bombas de protones en las células parietales (Tabla 1).[13] Esto resulta en la obtención rápida del máximo efecto supresor y en una prolongación del tiempo de acción, siempre y cuando se establezcan las condiciones farmacocinéticas apropiadas.[8,10,11]

Figura 3. *Comparación de mecanismos de acción de los IBPs vs. P-CABs*



Nota: Las ATPasas H+, K+ se encuentran en las tubulovesículas durante el estado de reposo y migran hacia la membrana apical del canalículo secretor en el estado activo, que se induce por la ingesta de alimentos. Los IBPs, una vez activados dentro del canalículo secretor, se descomponen rápidamente. Su forma activa se une de manera covalente con la H+, K+-ATPasa. Por otro lado, los P-CABs se mantienen estables en el ácido del canalículo secretor y forman una unión no covalente con la H+, K+-ATPasa, con una muy baja tasa de disociación, lo que permite inhibir de manera prolongada las ATPasas H+, K+ recién expuestas. En la fase de reposo, los P-CABs son estables en condiciones ácidas, a diferencia de los IBPS que necesitan acidez para su activación pero resultan inestables en tales ambientes. Este análisis destaca cómo los P-CABs proporcionan una inhibición más duradera en comparación con los IBPs, especialmente después de la ingesta de comida, momento en el cual las ATPasas H+, K+ se activan. Adaptado de la referencia.[12]

Tabla 1. *P-CABs e IBPs: Principales diferencias en el mecanismo de acción*

P-CABs	IBPs
Actúa directamente (después de la protonación) sobre la enzima H+, K+-ATPasa.	Requiere transformación a la forma activa, sulfenamida.
Superconcentrados en el espacio ácido de la célula parietal (100.000 veces que en el plasma).	Concentrados en el espacio ácido de la célula parietal mayor (1.000 veces mayor que en el plasma).
Los P-CABs se unen competitivamente al sitio de unión de K+ o a la H+,K+-ATPasa.	La sulfenamida se une covalentemente a la H+, K+-ATPasa.
Unión reversible a la bomba de protones.	Unión irreversible a la bomba de protones.
Duración del efecto relacionada con la vida media del fármaco en plasma.	Duración del efecto relacionada con la vida media del complejo sulfenamida-enzima.
Efecto completo desde la primera dosis.	Efecto completo después de dosis repetidas.
Actividad antisecretora independiente de las comidas.	Actividad antisecretora dependiente de las comidas.
PK no afectada por polimorfismo genético.	PK afectada por polimorfismo genético.

Adaptado de la referencia.[13]

Aplicaciones clínicas de los P-CABs

La clase P-CAB, en constante evolución, incluye fexuprazan, keverprazan, revaprazan, tegoprazan y vonoprazan, y otros en desarrollo, como linaprazan y zastaprazan. Vonoprazan, el más estudiado, fue aprobado en 2015[14,15] para tratar enfermedades relacionadas con el ácido (Tabla 2). Tegoprazan fue aprobado en Corea del Sur en 2019. En mayo de 2022, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó regímenes de tratamiento para *Helicobacter pylori* (Hp) que contienen vonoprazan, y se aceptó la presentación de vonoprazan para el tratamiento de la esofagitis erosiva (EE). Actualmente, en Latinoamérica, fexuprazan, vonoprazan y tegoprazan han recibido la autorización de la autoridad sanitaria para su comercialización en países como Brasil, México y Colombia, entre otros. En los Estados Unidos hasta ahora solo ha sido autorizado el vonoprazan.

Tabla 2. *Indicaciones terapéuticas para el uso de P-CABs*

Indicaciones	Posibles indicaciones en estudio
• Esofagitis erosiva.	• Esofagitis eosinofílica.
• Enfermedad por reflujo no erosiva.	• Esófago de Barret.
• Erradicación de *Helicobacter pylori.*	• Dispepsia no ulcerosa.
• Tratamiento y profilaxis de la úlcera péptica.	• Sangrado gastrointestinal no varicoso.
	• Uso en embarazo o lactancia.

A continuación, se mencionan los principales P-CABs y la evidencia clínica al respecto:

1. Vonoprazan

Vonoprazan, anteriormente conocido como TAK-438, es un derivado de pirrol, una estructura química diferente del resto de los P-CABs. Posee un pKa alcalino de 9,06, y muestra una alta capacidad para acumularse en áreas ácidas, como lo son los canalículos intracelulares de las células parietales.[14,15] En la Tabla 3 podemos observar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de vonoprazan y diferentes P-CABs (a la dosis más alta probada).[16]

Al igual que otros P-CABs, vonoprazan demuestra afinidad tanto por las células parietales activas como inactivas, pero con una particularidad: se acumula en mayor medida en las glándulas gástricas en estado de reposo que en las activas. Esta acumulación en reposo podría explicarse debido a su rápido inicio de acción, en comparación con el lansoprazol. Vonoprazan ha mostrado una acumulación selectiva en la mucosa del cuerpo gástrico, especialmente en las células parietales, según se evidencia en estudios de autorradiografía.[14,17,18] Se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima en 2 h, pero la vida media plasmática fue mucho más larga: aproximadamente 7 h con 20 mg de vonoprazan en ayunas[14] Vonoprazan es metabolizado en el hígado principalmente por la enzima CYP3A4, resultando en los compuestos M-I y M-III, indicando un camino metabólico distinto

en comparación con los IBP. Aunque otras enzimas como CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 también juegan un papel en el metabolismo de vonoprazan, su contribución es menor. Los compuestos M-I-G y M-II-G se identifican como productos conjugados con ácido glucurónico de M-I y M-II, respectivamente.[14,19]

Durante los ensayos clínicos, no se observaron eventos adversos emergentes del tratamiento graves relacionados con el medicamento.[20] En el referido ensayo de fase III, el perfil de seguridad de vonoprazan en la fase de mantenimiento hasta las 52 semanas fue similar al de lansoprazol.[14,21] Es importante mencionar que la frecuencia de resultados anormales en las pruebas de función hepática en los grupos tratados con vonoprazan fue similar a la observada en el grupo de lansoprazol. No se observó un aumento en la toxicidad hepática durante la fase de largo plazo del estudio en ninguno de los grupos de vonoprazan, de 10 o 20 mg.[14,21]

La coprescripción de vonoprazan con medicamentos como atazanavir o rilpivirina está contraindicada debido a que la absorción de estos últimos puede reducirse por la influencia del ácido gástrico. Como vonoprazan inhibe la secreción de ácido de manera más intensa que los IBP, se observa un incremento en los niveles de gastrina sérica superior al que se registra con el uso de IBP.[14] Este aspecto es particularmente relevante en estudios de carcinogenicidad en animales que emplearon dosis de vonoprazan considerablemente altas (de 5 mg/kg en ratas a 6 mg/kg en ratones) durante dos años, resultando en una mayor incidencia de tumores endocrinos gástricos en roedores.[19] Dado que se conoce la predisposición de los roedores a desarrollar este tipo de tumores con la supresión ácida ya sea por antagonistas de los H2R o IBP, la interpretación de estos resultados debe hacerse con precaución, especialmente la alteración en la microbiota debido al uso a largo plazo de vonoprazan o de cualquier P-CAB, resultado de la disminución de la protección que brinda el ácido gástrico.[14]

Tabla 3. *Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los P-CABs aprobados en Latinoamérica (a la dosis más alta probada)*

Fármaco (régimen)	Vonoprazan (40 mg diario)	Tegoprazan (200 mg diario)	Fexuprazan (160 mg diario)
Clase química	Sulfonil pirrol	Benzimidazol	Pirrol
Pka	9,06	5,1	8,4
Tmax, h	1,5 (0,75-3,0)	1,8 (1,0-4,0)	2,75 (1,5-5,0)
Vida media, h	6,1 ± 1,1	7,1 ± 2,2	9,1 ± 1,2
24 h pH > 4 mantenido en tiempo, %-día 1	85,3 ± 8,3	76,8 ± 10,4	91,3 ± 4,1
Indicaciones con evidencia	ERGE, EE, *H. Pylori*	ERGE, EE, *H. Pylori*	ERGE, EE
Compañía	Takeda	Raqualia	Daewoong

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, **EE:** Esofagitis erosiva. Adaptado de la referencia.[16]

1.1 Vonoprazan en ERGE

Desde su disponibilidad en el mercado, se han realizado múltiples ensayos clínicos que han demostrado que vonoprazan es superior a los IBP en el manejo de la ERGE erosiva severa (grados D y C de la clasificación de Los Ángeles), y similar en su eficacia en el manejo de ERGE leve y la enfermedad no erosiva (NERD). En la Tabla 4 se resumen los estudios más relevantes al uso de vonoprazan en ERGE (Tabla 4).[21-44] Recientemente Fass y col. reportaron el primer estudio que demuestra la eficacia de vonoprazan como terapia a demanda, demostrando que se puede obtener alivio de la pirosis dentro de las 3 horas y sostenido por 24 horas con este esquema.[41]

Tabla 4. *Estudios que han utilizado vonoprazan en el tratamiento de ERGE*

Autor (año)	n=	Fenotipo ERGE/ Indicación	Esquema vonoprazan	Esquema comparador PCAB/IBP/Placebo	Duración	Porcentaje de éxito		Comentario
						vonoprazan	PCAB/IBP/ Placebo	
Ashida (2015) (22)	703	EE	VPZ 5 mg VPZ 10 mg VPZ 20 mg VPZ 40 mg	LPZ 30 mg	8 semanas	96,5% 95,5% 96,5% 97,0%	95,5%	No inferioridad en la curación de EE. Efectos adversos similares.
Ashida (2016) (21)	401	EE	VPZ 20 mg	LPZ 30 mg	8 semanas	99,0%	95,5%	No inferioridad en la curación de EE. Efectos adversos similares.
Ashida (2018) (23)	607	EE	VPZ 10 mg VPZ 20 mg	LPZ 15 mg	8 semanas	5,1% 2,0%	16,8%	Menor recurrencia de EE. Efectos adversos similares.
Chen (2018) (24)	276	EE	VPZ 20 mg	LPZ 30 mg	8 semanas	92,0%	89,0%	No inferioridad en la curación de EE. Efectos adversos similares.
Xiao (2020) (25)	481	EE	VPZ 20 mg	LPZ 30 mg	8 semanas	92,4%	91,3%	No inferioridad en la curación de EE. Efectos adversos similares.
Okanobu (2021)(26)	73	EE	VPZ 10 mg	VPZ 20 mg	4 semanas	94,4%	94,6%	Eficacia similar. Efectos adversos no reportados.
Haruma (2023) (27)	166	EE	VPZ 10 mg	LPZ 15 mg	260 semanas	100%	100%	No inferioridad en el mantenimiento, efectos adversos similares, mayor nivel de gastrina con VPZ.
Laine (2023) (28)	1024	EE	VPZ 20 mg	LPZ 30 mg	8 semanas	92,9%	84,6%	No inferior y superior en la curación de EE. Efectos adversos similares.
Laine (2023) (28)	893	EE	VPZ 10 mg VPZ 20 mg	LPZ 30 mg	24 semanas	79,2% 80,7%	72,0%	No inferior en el mantenimiento de la curación de EE. Efectos adversos similares.
Sakurai (2019) (29)	60	ERGE	VPZ 20 mg	EPZ 20 mg	4 semanas	81,8%	88,8%	Eficacia evaluada por resolución de síntomas. Efectos adversos similares.
Oshima (2019) (30)	32	Alivio inicial de pirosis en EE	VPZ 20 mg	LPZ 30 mg	2 semanas	31,3%	12,5%	Eficacia evaluada al día 1 de tratamiento por resolución de síntomas. Efectos adversos no registrados.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; **EE:** Esofagitis erosiva; **ERNE:** Enfermedad por reflujo no erosiva; **EPZ:** Esomeprazol; **LPZ:** Lansoprazol; **RPZ:** Rabeprazol; **VPZ:** Vonoprazan.

Tabla 4. *Estudios que han utilizado vonoprazan en el tratamiento de ERGE (continuación)*

Autor (año)	n=	Fenotipo ERGE/ Indicación	Esquema vonoprazan	Esquema comparador PCAB/IBP/Placebo	Duración	Porcentaje de éxito		Comentario
						vonoprazan	PCAB/IBP/ Placebo	
Mizuno (2017) (31)	43	EE resistente a IBP	VPZ 10 mg	No comparador	24 semanas	86,0%	----	Mantenimiento de la curación de EE ($p < 0,001$).
Iwakiri (2017) (32)	19	EE Resistente a IBP	VPZ 20 mg	VPZ 40 mg	8 semanas	60,0%	71,4%	Eficacia superior en esquema de 40 mg. Efectos adversos similares.
Hoshino (2017) (33)	24	EE resistente a IBP	VPZ 20 mg	No comparador	4 semanas	87,5%	----	Eficacia demostrada en curación de EE. Efectos adversos no registrados.
Yamashita (2017) (34)	8	EE resistente a IBP	VPZ 20 mg	No comparador	4 semanas	87,5%	----	Eficacia demostrada en curación de EE. Efectos adversos no registrados.
Tanabe(2019) (35)	16	EE resistente a IBP	VPZ 10 mg	No comparador	52 semanas	93,8%	----	Eficacia demostrada en mantenimiento de la curación. Efectos adversos no demostrados.
Mizuno (2020) (36)	50	EE resistente a IBP	VPZ 10 mg	No comparador	48 semanas	86,0%	----	Mantenimiento de la curación de EE.
Ochiai (2021) (37)	30	EE resistente a IBP post Esofaguectomía	VPZ 20 mg	EPZ 20 mg LPZ 30 mg RPZ 20 mg	8 semanas	68,8%	7,1%	Superioridad en la curación de EE. ($p = 0,001$). Efectos adversos similares.
Hamada (2021) (38)	73	ERGE resistente a IBP	VPZ 20 mg	EPZ 20 mg LPZ 30 mg RPZ 20 mg RPZ 10 mg	8 semanas	92,3%	38,4%	Tiempo de mantenimiento del pH gástrico > 4 del superior ($p < 0,01$).
Kinoshita (2016) (39)	827	ERNE	VPZ 10 mg VPZ 20 mg	Placebo	4 semanas	10,3% 12,0%	7,4%	Mediana de proporción de días sin pirosis, estadísticamente no significativo ($p = 0,2310$).
Shinozaki (2021) (40)	60	ERNE y EE	VPZ 10 mg	No comparador	52 semanas	45,0 %	13,0%	Requerimiento de tratamiento adicional mayor en ERNE ($p = 0,107$).
Fass (2023) (41))	207	ERNE	VPZ 10 mg VPZ 20 mg VPZ 40 mg	Placebo	10 semanas	56,0% 60,6% 70,%	27,3%	Alivio de pirosis dentro de 3 horas y sostenido por 24 horas. Tratamiento a libre demanda.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; **EE:** Esofagitis erosiva; **ERNE:** Enfermedad por reflujo no erosiva; **EPZ:** Esomeprazol; **LPZ:** Lansoprazol; **RPZ:** Rabeprazol; **VPZ:** Vonoprazan.

Tabla 4. *Estudios que han utilizado vonoprazan en el tratamiento de ERGE (continuación)*

Autor (año)	n=	Fenotipo ERGE/ Indicación	Esquema vonoprazan	Esquema comparador PCAB/IBP/Placebo	Duración	Porcentaje de éxito		Comentario
						vonoprazan	PCAB/IBP/ Placebo	
Gotoh(2020) (42)	25	ERNE	VPZ 10 mg	No comparador	24 semanas	72,0%	----	Mejoría de síntoma superior. Efectos adversos leves.
Abe (2021) (43)	10	ERNE resistente a IBP	VPZ 20 mg	RPZ 20 mg	4 semanas	91,3%	80,3%	El 91,3% de todos los episodios de reflujo fueron causados por reflujo débilmente ácido.
Kagami (2022) (44)	25	ERNE resistente a IBP	VPZ 20 mg	No comparador	4 semanas	90,0%	----	El 90% de todos los episodios de reflujo fueron causados por reflujo débilmente ácido.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; **EE:** Esofagitis erosiva; **ERNE:** Enfermedad por reflujo no erosiva; **EPZ:** Esomeprazol; **LPZ:** Lansoprazol; **RPZ:** Rabeprazol; **VPZ:** Vonoprazan.

1.2 Vonoprazan para erradicar H. pylori

Considerando las propiedades farmacocinéticas de los P-CABs, recientemente se ha propuesto que el uso de estos fármacos puede mantener más rápido y de forma más potente el pH intragástrico por arriba de 6, favoreciendo así la erradicación de *H. pylori.* Así pues, ya existen regímenes descritos en la literatura (principalmente en Asia) que incorporan P-CABs.

Murakami y col. llevaron a cabo un estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, para comparar la tasa de erradicación de *H. pylori* utilizando vonoprazan frente a los IBP en pacientes con úlceras gastroduodenales.[45] En este estudio, el grupo tratado con vonoprazan 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 200 mg o 400 mg, dos veces al día durante 7 días, alcanzó una tasa de erradicación del 92,6% IC del 95%, (89,2%-95,2%), mientras que el grupo tratado con lansoprazol 30 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 200 mg o 400 mg, dos veces al día durante 7 días, obtuvo una tasa del 75,9% (95% IC, 70,9%-80,5%). Esto demostró la no inferioridad del tratamiento comparado con lansoprazol en el efecto terapéutico sobre la erradicación de *H. pylori.* Casi todos los estudios indicaron que la tasa de erradicación con vonoprazan superaba la obtenida con los IBPs.[45,46] Wiliam y col. realizaron un ensayo controlado aleatorizado de fase 3 en los Estados Unidos y Europa, con 1046 pacientes sin tratamiento previo con infección por *H. pylori.* Fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a terapia dual de vonoprazan (20 mg de vonoprazan dos veces al día; 1 g de amoxicilina tres veces al día) o terapia triple en doble ciego dos veces al día (vonoprazan 20 mg o lansoprazol 30 mg; 1 g de amoxicilina; 500 mg de claritromicina) durante 14 días. En todos los pacientes, las terapias triple y dual con vonoprazan fueron superiores a la terapia triple con lansoprazol (80,8% y 77,2%, respectivamente, frente a 68,5%, diferencia 12,3%; 95% IC, 5,7-18,8; p < 001; diferencia 8,7%; 95% IC, 1,9-15,4; p = 013).[47] En un análisis sistemático llevado a cabo por Jung y col., que incluyó a 10.644 pacientes distribuidos en diez estudios, se observó que la tasa de erradicación de *H. pylori* mediante análisis de intención de tratar alcanzó el 88,1% (IC del 95%, 86,1%-89,9%) en aquellos sometidos a terapia triple con vonoprazan, frente a un 72,8% (IC del 95%, 71,0%-75,4%) en los tratados con terapia triple basada en IBPs, evidenciando una superioridad de vonoprazan sobre los IBP (razón de riesgo combinada [IC del 95% = 1,19 (1,15-1,24)].[48] Adicionalmente, Dong y colaboradores efectuaron un metaanálisis de catorce estudios con 14.636 pacientes, hallando que la relación de posibilidades de éxito en la erradicación con vonoprazan comparado con los IBP fue de 2,44 (IC del 95%, 1,99-2,99).[49]

2. Tegoprazan

Tegoprazan, anteriormente conocido como CJ-12420 y desarrollado por RaQualia Pharma junto con CJ HealthCare, marca un avance significativo en la categoría de medicamentos bloqueadores ácidos competitivos de potasio (P-CAB).[50] Este compuesto, un derivado del benzimidazol, se caracteriza por su potente y rápida acción antisecretora. Actúa inhibiendo de manera reversible la bomba de protones mediante una interacción competitiva con el sitio de unión al potasio en la enzima, eliminando la necesidad de una activación previa por ácido.[51] Este mecanismo permite al fármaco bloquear tanto las formas activas como inactivas de la bomba de protones, lo que resulta en una inhibición inmediata y sostenida de la secreción de ácido gástrico, ofreciendo así un alivio eficaz y duradero.[52,53]

Tegoprazan ha demostrado tener perfiles farmacocinéticos lineales, con efectos farmacodinámicos que varían según la dosis administrada, abarcando un espectro de 50 a 400 mg.[7,10,54] En estudios realizados en adultos sanos, las dosis de tegoprazan de 50, 100, 200 o 400 mg alcanzaron la concentración máxima en plasma aproximadamente a la hora, con variaciones entre 0,5 y 1,5 horas, y presentaron una vida media de eliminación de entre 3,65 y 5,39 horas.[10,11] El metabolismo principal del fármaco ocurre en el hígado, con una excreción urinaria mínima.[54] Este medicamento se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 hasta convertirse en su metabolito M1 (tegoprazan desmetilado).[11,53-55] Debido a esto, existe la posibilidad de interacciones con fármacos que suprimen este sistema enzimático. Un caso representativo en estudios *in vitro* es el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, el cual ha mostrado reducir de manera notable el metabolismo del tegoprazan en experimentos con microsomas hepáticos humanos. Sin embargo, se ha reportado que otros inhibidores del CYP no tienen un impacto significativo en la depuración metabólica del tegoprazan. La evidencia disponible indica que la exposición sistémica al tegoprazan se incrementa al ser administrado junto con claritromicina, un conocido inhibidor del CYP3A4. Esto implica que la administración simultánea de tegoprazan y determinados inhibidores del CYP3A4 podría necesitar una revisión en la dosificación o una vigilancia más rigurosa para evitar posibles reacciones adversas o una disminución en la efectividad del tratamiento.[54]

La solubilidad del fármaco es de 0,7 mg/mL a un pH de 3, pero disminuye a 0,02 mg/mL a un pH de 6,8. Basándose en simulaciones hechas con ChemAxon, se estima que la solubilidad de tegoprazan podría incrementarse hasta 223 mg/mL en un entorno de pH 1. Esto sugiere que la alimentación, variaciones en el pH gástrico y las dosis repetidas del medicamento pueden influir notablemente en cómo se distribuye y actúa tegoprazan en el organismo.[53] A diferencia de los IBP tradicionales, tegoprazan ofrece una vida media prolongada y capacidad de unión reversible, lo que se traduce en una inhibición más efectiva de la secreción ácida nocturna.[53] Adicionalmente, se ha reportado que la depuración aparente y el volumen de distribución de tegoprazan son de aproximadamente 17,6 L/h y 107,9 L, respectivamente.[54]

No se han reportado efectos adversos graves en los estudios de administración múltiple de tegoprazan.[1] Mediante un análisis de cohortes realizado con datos de gran escala que abarcó a cincuenta millones de personas en Corea, se determinó que el tegoprazan no provocó un incremento en la hepatotoxicidad comparado con los IBPs. El riesgo relativo asociado al uso de tegoprazan en comparación con el dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol fue de 0,73, con un intervalo de confianza del 95% de 0,72 a 0,75.[56]

2.1. Tegoprazan en ERGE

En el caso de tegoprazan se han descrito varios estudios al respecto, los cuales se mencionan a continuación. Shin y col.[57] llevaron a cabo un estudio para evaluar si tegoprazan era no inferior a lansoprazol en el tratamiento de pacientes con EE. En ese estudio participaron 218 pacientes coreanos con EE confirmada endoscópicamente, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir tegoprazan 50 mg o lansoprazol 30 mg durante 2 o 4 semanas. Los resultados mostraron que las tasas de curación acumuladas a la semana 4 para tegoprazan 50 mg y lansoprazol 30 mg fueron del 94,2% (98/104) y 86,2% (94/109), respectivamente, con un IC del 95% para la diferencia de 0,12-15,86, y un valor de $p < 0,00001$ en la prueba de puntuación de no inferioridad. Además, las tasas de curación a la semana 2 fueron del 87,5% (91/104) para tegoprazan y del 82,6% (90/109) para lansoprazol, con un IC del 95% para la diferencia de -4,61 a 14,48, y un valor de $p < 0,0011$. Esto demostró la no inferioridad de tegoprazan 50 mg con lansoprazol 30 mg en el tratamiento de la EE. Por otra parte, Lee y col.[58] observaron tasas de curación similares a las 8 semanas, con un 98,9% tanto para dosis de 50 mg como de 100 mg de tegoprazan, y esomeprazol de 40 mg. En el caso de la terapia de mantenimiento para EE leve (grado A y B), tegoprazan es comparable con las dosis estándares de IBP (como lan-

soprazol), pero es superior en el caso del mantenimiento de las EE más graves (C-D).[59]

Kim J y col.[60] realizaron un estudio en el que, además de la remisión endoscópica, evaluaron los síntomas nocturnos y trastornos del sueño. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tegoprazan 50 mg o esomeprazol 40 mg durante 2 semanas. El enfoque principal de su estudio fue determinar el tiempo hasta alcanzar el primer intervalo sin acidez nocturna, y se comparó además el porcentaje de días sin acidez nocturna entre ambos grupos. En el estudio se observó que el intervalo hasta la primera noche sin acidez fue más breve en el grupo tratado con tegoprazan, en comparación con el grupo de esomeprazol, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística (1,5 días vs. 3 días, p = 0,151). De manera similar, el porcentaje de noches sin acidez fue mayor en el grupo tratado con tegoprazan (57,8% vs. 43,1%, p = 0,107).[61] Estos resultados son similares a los reportados en un estudio previo realizado por Han y col.[61] en el que evaluaron la farmacodinámica del tegoprazan en comparación con el dexlansoprazol, en lo que respecta al control del ácido nocturno en sujetos sanos. En este estudio se administró tegoprazan en dosis de 50, 100 o 200 mg, o dexlansoprazol de 60 mg. Los autores reportaron que todos los grupos tratados con tegoprazan alcanzaron un pH medio ≥ 4 en un lapso de 2 horas, en contraste con el grupo de dexlansoprazol, que tardó 7 horas posadministración para alcanzar el mismo nivel de pH. En otro estudio en voluntarios sanos, también se demostró que tegoprazan produce una supresión del ácido nocturno más rápida, potente y bien sostenida en comparación con vonoprazan o esomeprazol, cuando se administró por la noche con un porcentaje de tiempo a pH ≥ 4: 66,0% para tegoprazan vs. 60,5% para vonoprazan, p = 0.30 y 66,0% para tegoprazan vs. 36,1% para esomeprazol, p < 0.0001.[62]

Con respecto a la variante no-erosiva de la ERGE, el fenotipo más difícil de tratar, en un estudio realizado por Kim y col.[63] en el que se compararon 50 mg o 100 mg de tegoprazan contra placebo durante 4 semanas, se demostró que el 42,5% (45/106), el 48,5% (48/99) y el 24,2% (24/99) de los pacientes mostraron una resolución completa de los síntomas, respectivamente. Ambas dosis de tegoprazan mostraron una eficacia superior que el placebo (p = 0,0058 y p = 0,0004, respectivamente). Las tasas de resolución completa de la pirosis y las proporciones de días sin acidez (como otros resultados de eficacia) fueron significativamente mayores en ambos grupos de tegoprazan que en el grupo de placebo.

2.2 Tegoprazan para erradicar H. pylori

Desde su disponibilidad en el mercado y hasta la fecha, se han realizado ocho ensayos clínicos controlados, utilizando diversos regímenes, que incluyen tegoprazan para erradicar *H. pylori* (Tabla 5).[64-71] En resumen, se ha demostrado que, en regímenes de 7, 10 o 14 días, los esquemas que incluyen tegoprazan no son inferiores (e incluso llegan a ser superiores) cuando se compara con IBP como lansoprazol o rabeprazol.[64-71] Se demuestra también que los eventos adversos son similares y que los esquemas cuádruples o concomitantes tiene tasas de erradicación muy aceptables, que son superiores al 85%.

3. Fexuprazan

Fexuprazan, anteriormente conocido como DWP 14012, es un derivado de primidina desarrollado por Daewoong. Este fármaco es administrado vía oral y se elimina principalmente a través de vías no renales. Su metabolismo está liderado por la enzima CYP3A4, que no es polimórfica, y en menor medida por CYP2B6, CYP2D6 y CYP2C19.[72,73] Tras su administración, la concentración máxima en plasma se alcanza entre 1,5-5 horas y posee una vida media plasmática de aproximadamente 9 horas. Su excreción urinaria es mínima, entre el 1% y el 3%, lo que evidencia su eliminación primordialmente no renal. Es importante señalar que la concentración plasmática de fexuprazan no se ve afectada significativamente por una dieta alta en grasas, en comparación con su toma en ayunas, y no se observó una acumulación relevante del medicamento tras administrar fexuprazan diariamente durante 7 días.[74,75]

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios que se han realizado incluyeron mareos, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, diarrea y prurito.[76,77] Fexuprazan 40 mg ha demostrado la no inferioridad a esomeprazol 40 mg en la curación de esofagitis erosiva en la semana 8 en distintos ensayos clínicos.[76,78] Jung Jin Oh y col. evaluaron la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria y la exposición sistémica a la aspirina en coadministración con fexuprazan, y reportaron que la exposición sistémica de fexuprazan disminuyó hasta un 20% por la coadministración de aspirina, concluyendo que no hay interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas clínicamente relevantes entre la aspirina y fexuprazan. Este hallazgo sugiere el potencial de fexuprazan para la prevención de complicaciones gastrointestinales inducidas por aspirina, sirviendo de base para optimizar su aplicación terapéutica con aspirina.[79]

Tabla 5. *Estudios que han utilizado tegoprazan en el esquema de erradicación de Helicobacter pylori*

Autor (año)	n=	Esquema con PCAB	Esquema comparador IBP/PCAB	Duración	Porcentaje de erradicación		Comentario
					P-CAB	IBP/PCAB	
Park (2023) (64)	854	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	40/80 mg esomeprazol / bicarbonato de sodio bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	14 días	85,5%	87,8%	Eficacia similar, pero mayores efectos adversos con esomeprazol/bicarbonato (diarrea 9% vs 21%).
Kwon (2023) (65)	84	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid 500 mg metronidazol bid	No comparador	10 días	96,2%	----	66% de los participantes tuvieron respuesta a pesar de resistencia a antibióticos (26% a claritromicina, 41% a metronidazol).
Kim (2023) (66)	217	50 mg tegoprazan bid 500 mg tetracycline qid 500 mg metronidazol tid 300 mg subcitrato de bismuto qid	30 mg lansoprazol bid 500 mgs tetracycline qid 500 mg metronidazol tid 300 mg subcitrato de bismuto qid	14 días	90,2%	82,4%	No-inferioridad, diferencia a favor de P-CAB ($p = 0,0003$), similares eventos adversos.
Jung (2023) (67)	677	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	20 mg rabeprazol bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	14 días	83,4%	83,1%	Eficacia similar, no diferencia en eventos adversos.
Park (2022) (68)	928	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid 500 mg metronidazol bid	14 días triple esquema 10 días cuádruple esquema	84,5%	91,1%	Mayor eficacia en el esquema concomitante, pero también mayor eventos adversos (29% vs, 45%).
Jung (2022) (69)	948	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	7 días vs. 14 días	70,5%	80,1%	Más eficaz el tratamiento durante 14 días.
Choi (2022) (70)	350	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	30 mg lansoprazol bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid	7 días	69,3%	67,3%	No inferioridad entre regímenes.
Kim (2021) (71)	381	50 mg tegoprazan bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid 300 mg subcitrato de bismuto qid	30 mg lansoprazol bid 1,000 mg amoxicilina bid 500 mg claritromicina bid 300 mg subcitrato de bismuto qid	7 días	88,3%	82,8%	No superioridad, (valor de $p = 0,121$).

IBP: Inhibidor de la bomba de protones, **P-CAB:** Bloqueadores ácidos competitivos del potasio, **bid:** Dos veces al día, tid: Tres veces al día, **qid:** Cuatro veces al día.

3.1. Fexuprazan en ERGE

Al ser el más reciente P-CAB, la evidencia para sus indicaciones clínicas empieza a reportarse. Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de fase III, comparó 40 mg de fexuprazan o 40 mg de esomeprazol una vez al día durante 4 a 8 semanas en pacientes con EE.[80] De un total de 332 sujetos, las tasas de curación de los grupos de fexuprazan y esomeprazol a las 8 semanas fueron del 88,5 % (146/165) y 89,0% (145/163). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las tasas de curación de EE a las 4 semanas, las respuestas a los síntomas y los cambios en GERD-HRQL. La incidencia de EA relacionados con el fármaco fue del 19,4 % (32/165) en el grupo de fexuprazan y del 19,6% (32/163) en el grupo de esomeprazol. Así, pues, este estudio demostró una eficacia no inferior de fexuprazan a esomeprazol en el tratamiento de EE. Resultados similares habían sido reportados por Lee y col en Korea,[81] en un ensayo en el que demostraron que fexuprazan no fue inferior a esomeprazol con respecto a la tasa de curación en la semana 8

(99,1% [106/107] frente a 99,1% [110/111]) en pacientes con EE. No hubo diferencias entre los grupos en la tasa de curación de EE en la semana 4 (90,3 % [93/103] frente a 88,5 % [92/104]), respuestas a los síntomas y evaluaciones de calidad. vida. Además, los niveles séricos de gastrina en las semanas 4 y 8 y los efectos secundarios relacionados con el fármaco no difirieron significativamente entre los grupos.

3.2. Fexuprazan en H. pylori

Hasta el momento no hay estudios que demuestren el uso de fexuprazan en el tratamiento para la erradicación de *H. pylori.* Sin embargo, fexuprazan ha demostrado ser más efectivo que el placebo en el tratamiento de gastritis agudas o crónicas que presentaban una o más erosiones gástricas en la endoscopía, con una mejoría a las dos semanas del 57,8% (59/102), 65,7% (67/102) y 40,6% (39/96) tras recibir fexuprazan 20 mg, fexuprazan 10 mg y placebo, respectivamente.[82]

4. Revaprazan

Revaprazan, previamente conocido como YH1885, es un fármaco desarrollado por YUHAN Pharmaceutical, derivado de la pirimidina. De igual forma que los demás P-CABs, actúa inhibiendo de manera reversible la bomba de protones mediante una interacción competitiva con el sitio de unión al potasio en la enzima, cuenta con una concentración máxima en plasma de 2.1 ± 1 h y una vida media en plasma de 2.4 ± 0.2 h.[83,84] Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de la supresión acida del fármaco no ha mostrado ser similar a la del resto de los P-CABs. En un estudio comparativo, tras administrar una dosis única, el porcentaje de tiempo con un pH superior o igual a 4 fue mayor en el caso de tegoprazan que en el de revaprazan (54,5% frente a 25,1%). Después de administrar varias dosis, el porcentaje de tiempo con un pH > 4 continuó siendo mayor para tegoprazan en comparación con revaprazan (68,2% frente a 25,3%). Además, durante un período de 12 horas nocturnas, el porcentaje de tiempo con un pH superior o igual a 4 para tegoprazan superó al de revaprazan (71,8% frente a 31,9%).[85]

Debido a la limitada capacidad de lograr una supresión ácida eficaz, se han llevado a cabo diversos estudios con reformulaciones y cambios en el vehículo de administración del fármaco.[86,87] Sin embargo, estas alternativas solo han demostrado evidencia en la farmacocinética del fármaco *in vitro*, pero no en la farmacodinámica. Por esta razón y porque no han demostrado evidencia de mejora en la supresión ácida, los autores de este trabajo consideramos que esto ha desalentado la realización de investigaciones adicionales con este medicamento.

5. Keverprazan

Keverprazan, anteriormente conocido como carenoprazan, representa una innovación en los P-CABs. Este fármaco ha sido desarrollado por Jiangsu Carephar Pharmaceutical y se basa en la estructura de vonoprazan, aprovechando un estudio detallado de sus relaciones estructura-actividad para optimizar su eficacia y perfil farmacocinético. Se caracteriza por una rápida absorción, alcanzando su concentración máxima en plasma (Tmax) a las 1,5 horas tras su administración. Su vida media de eliminación varía entre 6,23 y 6,75 horas cuando se administra a una dosis de 20 mg, y su principal metabolito identificado es el M9. Keverprazan ha demostrado ser altamente efectivo en la supresión de la acidez gástrica. Evaluado mediante el porcentaje de tiempo en que el pH gástrico se mantiene superior a 5 durante las primeras 24 horas tras la administración, las dosis de 20 mg y 40 mg de keverprazan alcanzaron porcentajes de 84,4% y 84,5%, respectivamente; y a los 7 días después de la administración continuada del medicamento, mostraron una mejora notable, con tasas de 97,4% para la dosis de 20 mg y 100,0% para la dosis de 40 mg.[88,89]

Keverprazan ha demostrado no inferioridad respecto de lansoprazol en la curación de úlceras duodenales. Los resultados a las 4 semanas mostraron que keverprazan 20 mg alcanzó una tasa de curación del 86,8% (144/166), mientras que lansoprazol 30 mg obtuvo una tasa del 85,6% (143/167). A las 6 semanas, las tasas de curación aumentaron a 98,2% (163/166) para keverprazan y a 97,6% (163/167) para lansoprazol.[90] En un ensayo clínico previo realizado por Tan y col. se evaluó la eficacia en la curación de úlceras duodenales, demostrando que las tasas de curación a las 4 semanas fueron del 87,27% para keverprazan 20 mg, 90,16% para keverprazan 30 mg, y 79,69% para lansoprazol 30 mg. A las 6 semanas, los resultados fueron aún más favorables, con tasas del 96,36%, 98,36% y 92,19%, respectivamente.[91]

Chen y col. llevaron a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de fase III, para evaluar la eficacia de keverprazan en comparación con lansoprazol en la curación de la EE. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 20 mg de keverprazan o 30 mg de lansoprazol, ambos administrados una vez al día durante un período de tratamiento que varió entre 4 y 8 semanas. De un total de 221 pacientes, las tasas de curación de EO a las 8 semanas fueron del 99,1% (110/111 pacientes) para el grupo tratado con keverprazan, en comparación con el 92,7% (102/110) para el grupo tratado con lansoprazol. La no inferioridad de keverprazan frente a lansoprazol fue demostrada con diferencias estadísti-

camente significativas (6,1% [IC 95%: 1,1%-11,2%], p = 0,018). No se reportaron eventos adversos graves con el uso de keverprazan.[92] Estos estudios ofrecen una base sólida como evidencia del uso de keverprazan en la curación de úlceras duodenales y de esofagitis erosiva, mostrando tasas de curación superiores a lansoprazol, especialmente a dosis más altas.

6. Zastaprazan

Zastaprazan también conocido como JP-1366 C es un nuevo P-CAB desarrollado por Jeil Pharmaceutical. Recientemente, Hwang y col. evaluaron la eficacia de zastaprazan en sujetos sanos. El estudio cuantificó la supresión del ácido gástrico mediante el porcentaje de tiempo en que el pH gástrico se mantenía > 4. Los resultados revelaron que zastaprazan mostraba una mejora dosis-dependiente en la supresión ácida: las dosis de 20 mg y 40 mg alcanzaron porcentajes de 85,19% y 91,84%, respectivamente. Estos resultados fueron significativamente superiores al esomeprazol 40 mg, el cual solo alcanzó un 72,06%. Con base en los resultados del fenotipado de reacción *in vitro* de zastaprazan utilizando isoformas de CYP recombinantes humanas, se ha sugerido que CYP3A4 y CYP3A5 son las principales enzimas metabólicas de este fármaco. Zastaprazan se absorbe en 2 horas y se elimina con una vida media de 6 a 10 horas. El perfil de seguridad y tolerabilidad de zastaprazan también fue evaluado, demostrando ser bien tolerado, sin cambios clínicamente significativos en las evaluaciones realizadas.[93] Este fármaco muestra un gran potencial como una nueva opción terapéutica dentro de este grupo farmacológico, empero es crucial la realización de más ensayos clínicos que evalúen su efectividad y seguridad en las distintas enfermedades relacionadas al ácido.

Conclusión

Los P-CABs, incluidos vonoprazan, fexuprazan, tegoprazan, revaprazan, keverprazan y zastaprazan ofrecen una estrategia terapéutica avanzada para tratar trastornos gastrointestinales relacionados con el ácido. Al inhibir de manera reversible y competitiva la bomba de protones H+/K+-ATPasa, estos medicamentos han mostrado no inferioridad y, en ocasiones, superioridad en eficacia y rapidez en relación con los IBP tradicionales. Podrían considerarse alternativas prometedoras para el manejo de enfermedades ácido-dependientes.

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Remes-Troche J M, Vargas-Basurto J L y Valdovinos-García L. Impacto de los P-Cabs en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido: una revisión de la evidencia. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):119-138. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.414*

Referencias

1. He J, Cao G, Yu J, Wang J, Cheng N, Wu J, *et al.* Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Ascending and Multiple Oral Doses of Tegoprazan in Healthy Chinese Subjects. Clin Drug Investig [Internet]. 2021;41(1):89-97. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s40261-020-00986-4
2. Chen D, Hagen SJ, Boyce M, Zhao C. Neuroendocrine mechanism of gastric acid secretion: Historical perspectives and recent developments in physiology and pharmacology. J Neuroendocrinol [Internet]. 2023;35(11). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13305
3. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. Physiol Rev [Internet]. 2020;100(2):573-602. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00016.2019
4. Ramsay PT, Carr A. Gastric Acid and Digestive Physiology. Surgical Clinics of North America [Internet]. 2011;91(5):977-82. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610911000740
5. Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, Mateos-Pérez G, Abdo-Francis JM, Tawil J, Olguín-Ramírez C, *et al.* In search of the grail: A race for acid suppression. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2019;84(3):344-56. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090619300722
6. Han S, Choi HY, Kim YH, Nam JY, Kim B, Song GS, *et al.* Effect of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Oral Dose of Tegoprazan. Clin Ther [Internet]. 2021;43(8):1371-80. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014929182100237X

7. Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? Curr Treat Options Gastroenterol [Internet]. 2018;16(4):570-90. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s11938-018-0206-y
8. Leowattana W, Leowattana T. Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2022;28(28):3608-19. Disponible en: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v28/i28/3608.htm
9. Kim TH. Role of potassium-competitive acid blockers in eradication of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Intern Med [Internet]. 2023;38(4):451-3. Disponible en: http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2023.250
10. Han S, Choi HY, Kim YH, Nam JY, Kim B, Song GS, *et al.* Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019;50(7):751-9. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15438
11. Hwang JG, Yoo H, Lee JW, Song GS, Lee S, Kim MG. Comparison of pharmacokinetic characteristics of two Tegoprazan (CJ-12420) formulations in healthy male subjects. Transl Clin Pharmacol [Internet]. 2019;27(2):80. Disponible en: https://tcpharm.org/DOIx.php?id=10.12793/tcp.2019.27.2.80
12. Oshima T, Miwa H. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. J Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2018;24(3):334-44. Disponible en: http://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm18029
13. Scarpignato C, Hunt RH. The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Curr Opin Gastroenterol [Internet]. 2019;35(4):344-55. Disponible en: https://journals.lww.com/00001574201907000-00014
14. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. Therap Adv Gastroenterol [Internet]. 2018;11:1756283X1774577. Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X17745776
15. Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O, *et al.* Characterization of a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker of the Gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1 H -pyrrol-3-yl]-N -methylmethanamine Monofumarate (TAK-438). Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics [Internet]. 2011;339(2):412-20. Disponible en: http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.111.185314
16. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: potassium-competitive acid blockers for acid-related diseases-tegoprazan, a new kid on the block. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019;50(8):960-2. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15480
17. Matsukawa J, Kogame A, Tagawa Y, Inatomi N. Radiographic Localization Study of a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan, in the Rat Gastric Mucosa. Dig Dis Sci [Internet]. 2016;61(7):1888-94. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4100-y
18. Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. A Study Comparing the Antisecretory Effect of TAK-438, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, with Lansoprazole in Animals. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics [Internet]. 2011;337(3):797-804. Disponible en: http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.111.179556
19. Echizen H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2016;55(4):409-18. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s40262-015-0326-7
20. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, *et al.* Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of <scp>TAK</scp> -438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2015;41(7):636-48. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13121
21. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, *et al.* Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet 2016;43(2):240-51. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13461
22. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, *et al.* Randomised clinical trial: a doseranging study of vonoprazan, a novel potassiumcompetitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2015;42(6):685-95. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13331
23. Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, *et al.* Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. World J Gastroenterol [Internet]. 2018;24(14):1550-61. Disponible en: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i14/1550.htm
24. Chen M, Dai N, Fei G, Chong CF, Funao N, Zhang S. UEG Week 2018 Poster Presentations. United European Gastroenterol J [Internet]. 2018;6(S8). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/2050640618792819
25. Xiao Y, Zhang S, Dai N, Fei G, Goh KL, Chun HJ, *et al.* Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. Gut [Internet]. 2020;69(2):224-30. Disponible en: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2019-318365
26. Okanobu H, Kohno T, Mouri R, Hatsushika Y, Yamashita Y, Miyaki E, *et al.* Efficacy of vonoprazan 10 mg compared with 20 mg for the initial treatment in patients with erosive esophagitis: a randomized pilot study. Esophagus [Internet]. 2021;18(3):669-75. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s10388-020-00798-7
27. Haruma K, Kinoshita Y, Yao T, Kushima R, Akiyama J, Aoyama N, *et al.* Randomised clinical trial: 3-year interim analysis results of the VISION trial to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive oesophagitis. BMC Gastroenterol [Internet]. 2023;23(1):139. Disponible en: https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-023-02772-w

28. Laine L, DeVault K, Katz P, Mitev S, Lowe J, Hunt B, *et al.* Vonoprazan Versus Lansoprazole for Healing and Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis: A Randomized Trial. Gastroenterology [Internet]. 2023;164(1):61-71. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508522011635
29. Sakurai K, Suda H, Fujie S, Takeichi T, Okuda A, Murao T, *et al.* Short-Term Symptomatic Relief in Gastroesophageal Reflux Disease: A Comparative Study of Esomeprazole and Vonoprazan. Dig Dis Sci [Internet]. 2019;64(3):815-22. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s10620-018-5365-0
30. Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, *et al.* Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019;49(2):140-6. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15062
31. Mizuno H, Yamada K, Minouchi K, Kamiyamamoto S, Hinoue Y. Efficacy of vonoprazan for 24-week maintenance therapy of patients with healed reflux esophagitis refractory to proton pump inhibitors. Biomed Rep [Internet]. 2017;8(2):148-55. Disponible en: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2017.1035
32. Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Kudou K, Nishimura A, *et al.* A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. Therap Adv Gastroenterol [Internet]. 2017;10(6):439-51. Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X17705329
33. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, *et al.* Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. Digestion [Internet]. 2017;95(2):156-61. Disponible en: https://www.karger.com/Article/FullText/456072
34. Yamashita H, Kanamori A, Kano C, Hashimura H, Matsumoto K, Tsujimae M, *et al.* The Effects of Switching to Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, on Gastric Acidity and Reflux Patterns in Patients with Erosive Esophagitis Refractory to Proton Pump Inhibitors. Digestion [Internet]. 2017;96(1):52-9. Disponible en: https://www.karger.com/Article/FullText/478255
35. Tanabe T, Hoshino S, Kawami N, Hoshikawa Y, Hanada Y, Takenouchi N, *et al.* Efficacy of long-term maintenance therapy with 10-mg vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. Esophagus [Internet]. 2019;16(4):377-81. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s10388-019-00676-x
36. Mizuno H, Nishino M, Yamada K, Kamiyamamoto S, Hinoue Y. Efficacy of Vonoprazan for 48-Week Maintenance Therapy of Patients with Healed Reflux Esophagitis. Digestion [Internet]. 2020;101(4):411-21. Disponible en: https://karger.com/doi/10.1159/000500399
37. Ochiai Y, Iizuka T, Hoshihara Y, Suzuki Y, Hayasaka J, Nomura K, *et al.* Efficacy of Vonoprazan for Refractory Reflux Esophagitis after Esophagectomy. Digestive Diseases [Internet]. 2021;39(6):569-76. Disponible en: https://www.karger.com/Article/FullText/515146
38. Hamada S, Ihara E, Ikeda H, Muta K, Ogino H, Chinen T, *et al.* Clinical Characterization of Vonoprazan-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. Digestion [Internet]. 2021;102(2):197-204. Disponible en: https://karger.com/doi/10.1159/000503340
39. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T, *et al.* Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. Current Therapeutic Research [Internet]. 2016;81-82:1-7. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011393X1630100X
40. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Miura Y, Lefor A, Yamamoto H. Longterm vonoprazan therapy is effective for controlling symptomatic proton pump inhibitorresistant gastroesophageal reflux disease. Biomed Rep [Internet]. 2021;14(3):32. Disponible en: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2021.1408
41. Fass R, Vaezi M, Sharma P, Yadlapati R, Hunt B, Harris T, *et al.* Randomised clinical trial: Efficacy and safety of on-demand vonoprazan versus placebo for non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2023;58(10):1016-27. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.17728
42. Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, Nakaya T, Noguchi C, Kagawa K, *et al.* Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. Medicine [Internet]. 2020;99(11):e19520. Disponible en: https://journals.lww.com/10.1097/MD.0000000000019520
43. Abe Y, Koike T, Saito M, Okata T, Nakagawa K, Hatta W, *et al.* The Ameliorating Effect of Switching to Vonoprazan: A Novel Potassium-Competitive Acid Blocker in Patients with Proton Pump Inhibitor Refractory Non-Erosive Reflux Disease. Digestion [Internet]. 2021;102(3):480-8. Disponible en: https://karger.com/doi/10.1159/000506152
44. Kawami N, Hoshino S, Hoshikawa Y, Tanabe T, Koeda M, Momma E, *et al.* Determinants of reflux perception in patients with non-erosive reflux disease who have reflux-related symptoms on potassium-competitive acid blocker therapy. Esophagus [Internet]. 2022;19(2):367-73. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s10388-021-00889-z
45. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut [Internet]. 2016;65(9):1439-46. Disponible en: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-311304
46. Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* ; Eradication. Internal Medicine [Internet]. 2020;59(2):153-61. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/59/2/59_2521-18/_article
47. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. Gastroenterology [Internet]. 2022;163(3):608-19. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508522006096

48. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2017;46(2):106-14. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.14130
49. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. Review: A Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Is superiority an illusion? Helicobacter [Internet]. 2017;22(6). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hel.12438
50. Kim DK, Lee KH, Kim S jun, Kim SJ, Lee SJ, Park CH, *et al*. Effects of Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, on Rat Models of Gastric Acid-Related Disease. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics [Internet]. 2019;369(3):318-27. Disponible en: http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.118.254904
51. Tanaka S, Morita M, Yamagishi T, Madapally HV, Hayashida K, Khandelia H, *et al.* Structural Basis for Binding of Potassium-Competitive Acid Blockers to the Gastric Proton Pump. J Med Chem [Internet]. 2022;65(11):7843-53. Disponible en: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.2c00338
52. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, Lee SW, Kwon JG, Lee DH, *et al.* Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2021;54(4):402-11. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16477
53. Jeong HC, Kim MG, Wei Z, Lee KR, Lee J, Song IS, *et al.* Integration of a Physiologically Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Model for Tegoprazan and Its Metabolite: Application for Predicting Food Effect and Intragastric pH Alterations. Pharmaceutics [Internet]. 2022;14(6):1298. Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4923/14/6/1298
54. Yoon DY, Lee S, Jang IJ, Kim M, Lee H, Kim S, *et al.* Prediction of Drug-Drug Interaction Potential of Tegoprazan Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation. Pharmaceutics [Internet].2021;13(9):1489. Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1489
55. Jeon JY, Kim SY, Moon SJ, Oh K, Lee J, Kim B, *et al.* Pharmacokinetic Interactions between Tegoprazan and Metronidazole/Tetracycline/Bismuth and Safety Assessment in Healthy Korean Male Subjects. Clin Ther [Internet]. 2021;43(4):722-34. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291821000539
56. Kim MG, Im YJ, Lee JH, Kim EY, Yeom SW, Kim JS. Comparison of hepatotoxicity of tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, with proton pump inhibitors using real-world data: A nationwide cohort study. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2023;9. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1076356/full
57. Shin CM, Choi SC, Cho JW, Kim SY, Lee OJ, Kim DH, *et al.* 941 COMPARISON OF TEGOPRAZAN AND LANSOPRAZOLE IN PATIENTS WITH EROSIVE ESOPHAGITIS: A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-COMPARATOR PHASE 4 TRIAL. Gastroenterology [Internet]. 2023;164(6):S-204. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852301449X
58. Lee KJ, Son BK, Kim GH, Jung H, Jung H, Chung I, *et al.* Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019;49(7):864-72. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15185
59. Cho YK, Kim JH, Kim H, Kim T, Oh J, Choi SC, *et al.* Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2023;57(1):72-80. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.17255
60. Kim JS, Seo SI, Kang SH, Lee SK, Kim AR, Park HW, *et al.* Effects of Tegoprazan Versus Esomeprazole on Nighttime Heartburn and Sleep Quality in Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial. J Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2023;29(1):58-64. Disponible en: http://www.jnmjournal.org/journal/view.html?-doi=10.5056/jnm22104
61. Han S, Choi HY, Kim YH, Choi S, Kim S, Nam JY, *et al.* Comparison of Pharmacodynamics between Tegoprazan and Dexlansoprazole Regarding Nocturnal Acid Breakthrough: A Randomized Crossover Study. Gut Liver [Internet]. 2023;17(1):92-9. Disponible en: http://gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl220050
62. Yang E, Kim S, Kim B, Kim B, Kim Y, Park SS, *et al.* Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2022;88(7):3288-96. Disponible en: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15268
63. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, Lee SW, Kwon JG, Lee DH, *et al.* Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2021;54(4):402-11. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16477
64. Park CH, Park JH, Jung YS. Comparative Efficacy of Tegoprazan vs Esomeprazole/Sodium Bicarbonate for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2023;14(11):e00632. Disponible en: https://journals.lww.com/10.14309/ctg.0000000000000632
65. Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee DW, Park JH, Bae HJ. Ten-day tegoprazan-based concomitant therapy as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. Korean J Intern Med [Internet]. 2023;38(4):493-503. Disponible en: http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2022.345
66. Kim JS, Ko W, Chung J, Kim TH. Efficacy of tegoprazan-based bismuth quadruple therapy compared with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, active-controlled study. Helicobacter [Internet]. 2023;28(3). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hel.12977
67. Jung YS, Kim S, Kim HY, Noh SJ, Park JH, Sohn C Il, *et al.* Efficacy and Tolerability of 14-Day Tegoprazan- versus Rabeprazole-Based Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori*: A Real-World Evidence Study. Gut Liver [Internet]. 2023;17(5):711-21. Disponible en: http://gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl220218
68. Park CH, Song MJ, Jung BW, Park JH, Jung YS. Comparative Efficacy of 14-Day Tegoprazan-Based Triple vs. 10-Day Tegoprazan-Based Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. J Pers Med [Internet]. 2022;12(11):1918. Disponible en: https://www.mdpi.com/2075-4426/12/11/1918

69. Jung YS, Kim S, Kim H, Noh SJ, Park JH, Park CH. 7-day *versus* 14-day tegoprazan-based triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection: Real-world evidence. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022;37(10):1911-8. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.15939
70. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, Kim J Il, Moon JS, Lim YJ, *et al.* Triple Therapy-Based on Tegoprazan, a New Potassium-Competitive Acid Blocker, for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Phase III, Clinical Trial. Gut Liver [Internet]. 2022;16(4):535-46. Disponible en: http://gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl220055
71. Kim JY, Lee SY, Kim H, Kim JH, Sung IK, Park HS. Efficacy of Seven-Day Potassium-Competitive Acid Blocker-Based First-Line *Helicobacter Pylori* Eradication Therapy Administered with Bismuth. Yonsei Med J [Internet]. 2021;62(8):708. Disponible en: https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2021.62.8.708
72. Sunwoo J, Oh J, Moon SJ, Ji SC, Lee SH, Yu K -S., *et al.* Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of DWP 14012, a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2018;48(2):206-18. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.14818
73. Jeong YS, Kim MS, Lee N, Lee A, Chae YJ, Chung SJ, *et al.* Development of Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Orally Administered Fexuprazan in Humans. Pharmaceutics [Internet]. 2021;13(6):813. Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4923/13/6/813
74. Shin W, Yang AY, Park H, Lee H, Yoo H, Kim A. A Comparative Pharmacokinetic Study of Fexuprazan 10 mg: Demonstrating Bioequivalence with the Reference Formulation and Evaluating Steady State. Pharmaceuticals [Internet]. 2023;16(8):1141. Disponible en: https://www.mdpi.com/1424-8247/16/8/1141
75. Ramani A, Merchant A, Cash BD. Review of the clinical development of fexuprazan for gastroesophageal reflux–related disease. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2023;79(8):1023-9. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s00228-023-03521-4
76. Lee KN, Lee OY, Chun HJ, Kim J Il, Kim SK, Lee SW, *et al.* Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of fexuprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis. World J Gastroenterol [Internet]. 2022;28(44):6294-309. Disponible en: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v28/i44/6294.htm
77. Hwang JG, Jeon I, Park SA, Lee A, Yu K, Jang I, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of DWP14012 (fexuprazan) in healthy subjects with different ethnicities. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2020;52(11-12):1648-57. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16131
78. Zhuang Q, Liao A, He Q, Liu C, Zheng C, Li X, *et al.* The efficacy and safety of fexuprazan in treating erosive esophagitis: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024;39(4):658-66. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.16471
79. Oh J, Yang E, Jang IJ, Lee H, Yoo H, Chung JY, *et al.* Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug Interactions between Fexuprazan, a Novel Potassium-Competitive Inhibitor, and Aspirin, in Healthy Subjects. Pharmaceutics [Internet]. 2023;15(2):549. Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/549
80. Zhuang Q, Liao A, He Q, Liu C, Zheng C, Li X, *et al.* The efficacy and safety of fexuprazan in treating erosive esophagitis: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024;39(4):658-66. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.16471
81. Lee KN, Lee OY, Chun HJ, Kim J Il, Kim SK, Lee SW, *et al.* Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of fexuprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis. World J Gastroenterol [Internet]. 2022;28(44):6294-309. Disponible en: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v28/i44/6294.htm
82. Kim GH, Choi MG, Kim J Il, Lee ST, Chun HJ, Lee KL, *et al.* Efficacy and Safety of Fexuprazan in Patients with Acute or Chronic Gastritis. Gut Liver [Internet]. 2023;17(6):884-93. Disponible en: http://gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl220457
83. Yu K, Bae K, Shon J, Cho J, Yi S, Chung J, *et al.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of a Novel Proton Pump Inhibitor, YH1885, in Healthy Volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. 2004;44(1):73-82. Disponible en: https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270003261321
84. Kim H, Park S, Cheung D, Cho Y, Kim J, Kim S, *et al.* Clinical trial: Inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010;25(10):1618-25. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2010.06408.x
85. Sunwoo J, Ji SC, Oh J, Ban MS, Nam JY, Kim B, *et al.* Pharmacodynamics of tegoprazan and revaprazan after single and multiple oral doses in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2020;52(11-12):1640-7. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16121
86. Park JH, Cho JH, Kim DS, Kim JS, Din FU, Kim JO, *et al.* Revaprazan-loaded surface-modified solid dispersion: physicochemical characterization and *in vivo* evaluation. Pharm Dev Technol [Internet]. 2019;24(6):788-93. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2019.1597114
87. Kim JS, Park JH, Jeong SC, Kim DS, Yousaf AM, Din FU, *et al.* Novel revaprazan-loaded gelatin microsphere with enhanced drug solubility and oral bioavailability. J Microencapsul [Internet]. 2018;35(5):421-7. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02652048.2018.1515997
88. Zhou S, Xie L, Zhou C, Wang L, Chen J, Ding S, *et al.* Keverprazan, a novel potassium-competitive acid blocker: Multiple oral doses safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. Clin Transl Sci [Internet]. 2023;16(10):1911-22. Disponible en: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.13598

89. Zhou S, Xie L, Zhou C, Zhao Y, Wang L, Ding S, *et al.* Keverprazan, a novel potassium-competitive acid blocker: Single ascending dose safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. European Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2023;190:106578. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098723002087
90. Tan N di, Miao X pu, Liao A jun, Liu C xia, Wu H, Chen H hui, *et al.* Efficacy and Safety of Keverprazan Compared with Lansoprazole in the Treatment of Duodenal Ulcer: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2023;14(7):e00602. Disponible en: https://journals.lww.com/10.14309/ctg.0000000000000602
91. Tan N, Liu X, Liu C, Li S, Chen H, Li X, *et al.* Efficacy of keverprazan for duodenal ulcer: A phase II randomized, double-blind, parallel-controlled trial. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022;37(11):2060-6. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.16000
92. Chen S, Liu D, Chen H, Liao A, Li F, Liu C, *et al.* The efficacy and safety of keverprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, in treating erosive oesophagitis: a phase III, randomised, double-blind multicentre study. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2022;55(12):1524-33. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16959
93. Hwang I, Ji SC, Oh J, Kim H, Cha H, Kim J, *et al.* Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of zastaprazan (JP-1366), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2023;57(7):763-72. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.17406

Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina

Omar Daniel Cortés-Enríquez[1] · Claudia Vanessa Tapia-Fonseca[1] · Julio César Riojas-Robles[2] · Laura Patricia Raya-Garza[3] · Karla Guadalupe Rodríguez-Alvarado[3]

[1] Servicio de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad Nº 25. Centro Médico Nacional Noreste. Instituto Mexicano del Seguro Social.
[2] Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Zona con Medicina Familiar Nº 6. Instituto Mexicano del Seguro Social.
[3] Servicio de Cirugía Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad Nº 25. Centro Médico Nacional Noreste. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):139-140

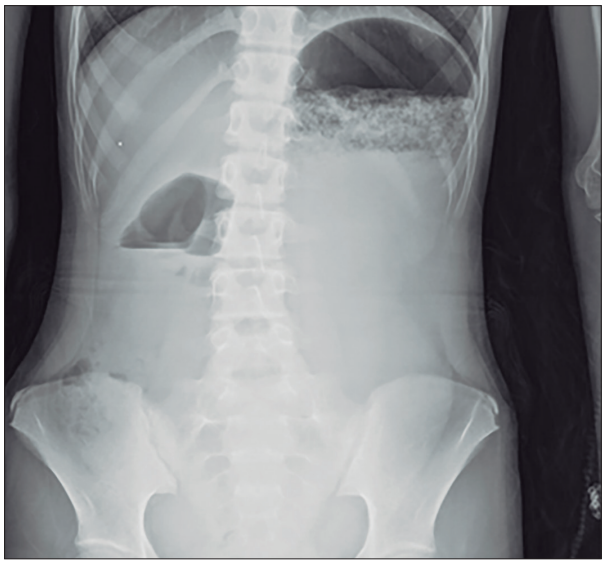
Recibido: 21/05/2024 / Aceptado: 23/06/2024 / Publicado online el 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.417

Presentación del caso

Se trata de una paciente de sexo femenino de 11 años, sin antecedentes de importancia. Inició el padecimiento cinco días previo a su ingreso, al presentar dolor abdominal de predominio en epigastrio acompañado de vómito de contenido alimentario hasta en ocho ocasiones, sin otros acompañantes ni atenuantes. La madre refirió que la paciente presentaba una disminución en la ingesta de alimentos de dos años de evolución, refiriendo que comía porciones más pequeñas que antes.

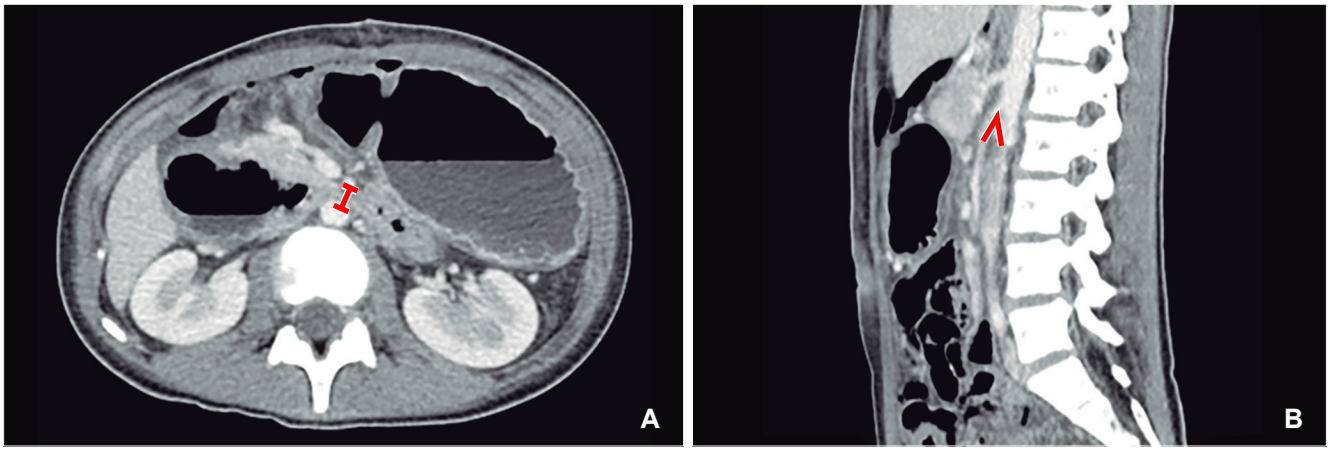
Al ingreso se encontró a una paciente con facies de dolor, con distensión abdominal importante y un índice de masa corporal de 16,8 kg/m^2 (bajo peso). Se colocó una sonda nasogástrica que mostró un drenaje de abundante contenido biliar. Dentro de sus estudios de laboratorio de ingreso se destacaron leucocitosis (15,3 x10^3/µL), elevación discreta de azoados (urea: 56,8 mg/dL, BUN: 26,51 mg/dL), hipocloremia (93,7 mmol/L) e hiperamilasemia (102 U/L). Se realizó una radiografía directa de abdomen (Figura 1) y, luego, se solicitó una tomografía axial computarizada con contraste (Figura 2).

Figura 1. *Radiografía inicial de la paciente. Se observa la presencia de un signo de "doble burbuja" sugestivo de obstrucción duodenal*



Correspondencia:*: Omar Daniel Cortes-Enriquez*
Correo electrónico: omardcortes@outlook.com

Figura 2. *Tomografía computarizada contrastada*



A: Se aprecia una distancia aortomesentérica disminuida. **B:** Se muestra la disminución significativa del ángulo aortomesentérico.

¿Cuál es su diagnóstico?
Solución del caso en la página 208

Monitoreo de los niveles séricos de Infliximab y anticuerpos anti-infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad de Buenos Aires, Argentina

Eugenia Micheletti[1] · Cristina Eichhorn[1] · Mariela Antoniska[1] · Franco García[2] · Laura Pérez[3] · Christian Weyersberg[1] · Mónica Contreras[1]

[1] Servicio de Gastroenterología.
[2] Servicio de Farmacia.
[3] Servicio de Laboratorio de Inmunologia.
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):141-146

Recibido: 26/03/2024 / Aceptado: 28/05/2024 / Publicado online el 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.405

Resumen

Introducción. *El infliximab es la droga más utilizada en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. La monitorización de sus niveles es el mejor predictor de respuesta al tratamiento instituido y es un recurso importante para optimizar su uso, dado que la pérdida de respuesta primaria o secundaria es un factor a tener en cuenta, sobre todo en pediatría donde las opciones terapéuticas son limitadas.* ***Objetivo.*** *Evaluar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal los niveles séricos de infliximab y los anticuerpos antidroga durante la inducción y el mantenimiento, así como también su relación con las diferentes variables que pueden alterar el clearance de la droga.* ***Materiales y métodos.*** *Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional, realizado desde octubre 2021 hasta febrero 2023. La población se dividió en 2 grupos: el Grupo A conformado por los pacientes en inducción (determinaciones en semanas 12 a 15) y el Grupo B que agrupó a los pacientes en mantenimiento (determinaciones inmediatamente previas a la siguiente infusión del fármaco). Se estimaron como adecuados los niveles en sangre entre 3-7 ug/ml y los anticuerpos antidroga > 10 AU/ml fueron considerados elevados.* ***Resultados.*** *Se incluyeron 58 pacientes, el 81,03% (n=47) con enfermedad de Crohn y el 18,9% (n=11) con colitis ulcerosa. En el Grupo A el 20.6% se debió optimizar el tratamiento y el 19% mostró una pérdida de la respuesta primaria, mientras que en el Grupo B el 64.4% tuvo pérdida de respuesta secundaria y se pudo determinar el mecanismo subyacente a la misma, siendo inmunogénico en más del 30% de los pacientes.* ***Conclusión.*** *Conocer los niveles de infliximab y de los anticuerpos antidroga es una herramienta útil, que en nuestra experiencia cambió el curso del manejo de los pacientes, permitiendo un seguimiento y tratamiento individualizado.*

Palabras claves. *Monitoreo proactivo, anticuerpos antifármaco, monitoreo reactivo.*

Correspondencia: *Eugenia Micheletti*
Correo electrónico: maeugeniamch@gmail.com

Monitoring Serum Levels of Infliximab and Anti-Infliximab Antibodies in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: Experience in a High Complexity Pediatric Hospital in Buenos Aires, Argentina

Summary

Introduction. *Infliximab is the most widely used drug in the treatment of patients with inflammatory bowel disease in pediatrics. Monitoring its levels is the best predictor of response to treatment and is an important resource to optimize its use, since loss of primary or secondary response is a factor to consider, especially in pediatrics where therapeutic options are limited.* ***Aim.*** *to evaluate in patients with inflammatory bowel disease the serum levels of infliximab and anti-drug antibodies during induction and maintenance, as well as their relationship with the different variables that may alter the clearance of the drug.* ***Material and Methods.*** *Prospective, descriptive, longitudinal, observational study, from October 2021 to February 2023. The population was divided into 2 groups: Group A was composed of patients in induction (determinations in weeks 12-15), and Group B was composed of patients in maintenance (determinations immediately before the next drug infusion). Blood levels between 3-7 ug/ml were considered adequate and anti-drug antibodies > 10 AU/ml were considered elevated.* ***Results.*** *Fifty-eight patients were included, 81.03% (n=47) with Crohn's disease and 18.9% (n=11) with ulcerative colitis. In Group A 20.6% needed treatment optimization and 19% showed loss of primary response, while in Group B , 64.4% showed loss of secondary response and the underlying mechanism of response could be determined, being immunogenic in more than 30% of patients.* ***Conclusion.*** *Knowing the levels of infliximab and anti-drug antibodies is a useful tool that in our experience has changed the course of patient management, allowing individualized follow-up and treatment.*

Keywords. *Therapeutic drug monitoring, antidrug antibody, proactive TDM, reactive TDM.*

Abreviaturas

anti-TNF: Fármacos anti factor de necrosis tumoral.
EII: Enfermedades inflamatorias intestinales.
IFX: Infliximab.
TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa.
TDM: Therapeutic Drug Monitoring.
ATI: Anticuerpos antidroga.
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
IMC: Índice de masa corporal.
VEOIBD: Enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo muy temprano.
PCR: Proteína C Reactiva.

Introducción

El desarrollo de las terapias biológicas y específicamente de los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) han modificado el pronóstico de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII).

El infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal IgG1 contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que ha demostrado ser efectivo para inducir y mantener la remisión en la enfermedad.[1] Si bien ha revolucionado el tratamiento de la misma, entre 20 y 30% de los pacientes son refractarios al tratamiento, es decir que tienen pérdida de respuesta primaria, y más del 40% pierden la respuesta en la etapa de mantenimiento, es decir que presentan pérdida de la respuesta secundaria.[2]

La monitorización terapéutica, o *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) según sus siglas en inglés, es una estrategia de tratamiento individualizada basada en evaluaciones sistemáticas de las concentraciones séricas del fármaco, que ha sido propuesta como una herramienta clínica para optimizar la eficacia, la seguridad del paciente y el alto costo del uso de infliximab.[3] Puede ayudar además a comprender el mecanismo subyacente a la pérdida de respuesta y guiar el enfoque del tratamiento.

Se considera una respuesta adecuada al tratamiento cuando el índice de actividad clínica desciende ≥ 20 puntos con respecto al nivel basal al iniciar el tratamiento. Los mecanismos subyacentes a la falta de respuesta son multifactoriales e incluyen características de la enfermedad (fenotipo, ubicación, gravedad), estrategia de tratamiento (régimen de dosificación) y factores relacionados con el fármaco (farmacocinética, farmacodinamia o inmunogenicidad).

La falla del tratamiento anti-TNF puede ser el resultado de una baja concentración de la droga dada por una dosis inadecuada o debido a un clearence acelerado, es decir, mecanismos farmacocinéticos; o estar presente debido a mecanismos farmacodinámicos, como la formación de anticuerpos antidroga (ATI), mediado por el sistema inmunitario, con concentraciones séricas del fármaco adecuados, hecho que se da en 10 a 60% de los pacientes tratados con infliximab.[4] Además, los altos niveles de anticuerpos antidroga pueden influir en la farmacocinética y disminuir así sus concentraciones séricas, pudiendo

asociarse también con efectos secundarios graves, como reacciones de hipersensibilidad, como la anafilaxia, que se produce hasta en un 10% de los pacientes.[4]

Se demostró que el uso combinado de inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato previene la formación de estos anticuerpos, dando una mejor respuesta terapéutica. Es de suma importancia optimizar el tratamiento en los niños en los que la EII suele ser más extensa y agresiva, con posibles complicaciones graves, como impacto en el crecimiento, la pubertad, la nutrición, la salud ósea y el riesgo acumulativo a largo plazo de complicaciones y discapacidad, a todo lo cual se suma que las opciones de tratamiento son limitadas.[5]

Varios factores parecen predecir la pérdida de respuesta primaria, como un índice de masa corporal alto, enfermedad grave, presencia de anticuerpos y ausencia de un inmunomodulador concomitante, hipoalbuminemia o anemia y comportamiento fibroestenótico, cirugía previa y mayor tiempo de evolución de la enfermedad.[6]

La presencia de una carga inflamatoria significativa, asociada a un rápido consumo de fármacos anti-TNF, y un bajo nivel de albúmina que conduce a la pérdida del fármaco a través de las heces, dan como resultado un mayor aclaramiento del fármaco y menores concentraciones séricas del anti-TNF, predisponiendo al desarrollo de anticuerpos antidrogas.[7]

El objetivo del estudio fue conocer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal los niveles séricos de infliximab y los anticuerpos antidroga durante la inducción y el mantenimiento, y su relación con diferentes variables que pueden alterar el *clearance* de la droga.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional llevado a cabo desde octubre 2021 hasta febrero 2023. Se incluyeron 58 pacientes de 0 a 18 años en tratamiento con infliximab (IFX), a quienes se les realizó un monitoreo de niveles séricos y anticuerpos mediante la técnica de ELISA. La población de estudio incluyó a pacientes con EII (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) en seguimiento por el consultorio de Colitis del Hospital Garrahan. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: *Grupo A*, en inducción (determinaciones en semana 12-15) y *Grupo B*, en mantenimiento (determinaciones previas inmediatamente a la siguiente infusión del fármaco). Se estimaron los niveles en sangre como adecuados si estaban entre 3-7 ug/ml y los anticuerpos antidroga (ATI) > 10 AU/ml fueron considerados elevados. Todos los datos fueron registrados en una base de datos confeccionada para tal fin y analizados. Se utilizó Chi-cuadrado o test de Fisher, según correspondiera, para las variables categóricas, y test-t / KW-Wilcoxon para las variables numéricas.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" respetando los principios de la Declaración de Helsinki. Asimismo, se contó con el consentimiento de los pacientes para la publicación de los datos recolectados.

Resultados

Se realizaron 67 determinaciones en 58 pacientes, con una edad comprendida entre 0 a 18 años (mediana de edad de 12 años), de los cuales el 50% (n=29) eran de sexo masculino, siendo más frecuente la enfermedad de Crohn 81,03% (n=47) que la colitis ulcerosa 18,9% (n=11).

En la TABLA 1 se resumen los datos demográficos de la muestra.

Tabla 1. *Características demográficas y clínicas*

	Grupo A INDUCCIÓN	Grupo B MANTENIMIENTO
Pacientes	25	33
Determinaciones	25	42
Sexo (M / F)	12 (48%) / 13 (52%)	17 (51.5%) / 16 (48.5%)
Edad en años (mediana)	12 (RIC 2-18)	12 (RIC 1-18)
Fenotipo (EC / CU)	22 / 3	25 / 8
VEOIBD	14 (56%)	17 (51%)
Enfermedad de Crohn	22 (88%)	25 (75,7%)
Localización L2	10 (45%)	13 (52%)
Comportamiento B1	20 (90%)	24 (96%)
Colitis Ulcerosa	3 (12%)	8 (24,2%)
Extensión E4	2 (66%)	5 (62,5%)
Tiempo de evolución al inicio de IFX (mediana)	1,5 (RIC 0-14)	1 (RIC 1-10)
Inicio precoz IFX (< 2 años)	14 (56%)	22 (66%)
IMC (mediana)	17,1 (RIC 13,1-26,3)	16,4 (RIC 12,4-26,1)
Biosimilar	14 (56%)	11 (26%)
Dosis optimizada	12 (48%)	26 (61,9%)
Inmunomodulador	13 (52%)	28 (66,6%)

Dentro del *Grupo A* se incluyeron 25 pacientes a los que se realizaron 25 determinaciones. En este grupo hubo predomino del sexo femenino (52%; n=13), la mediana de edad fue de 12 años y el fenotipo predominante fue enfermedad de Crohn: 88% (n=22). El 56% (n=14) tenía diagnóstico de VEOIBD (*"Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease"* - "Enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo muy temprano"). La mediana de IMC para esta muestra fue de 17,1 kg/m^2.

En aquellos pacientes con enfermedad de Crohn la localización más frecuente fue la colónica con un 45% (n=10) y el comportamiento inflamatorio (no fistulizante no estenosante) en el 90% (n=20). La extensión más frecuente fue la pancolitis en 66% (n=2) y con compromiso severo también en el 66% (n=2). Estos casos tenían diagnóstico de colitis ulcerosa.

En este grupo, la mediana de tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento biológico con IFX fue de 1,5 años; el 56% de estos pacientes (n=14) recibió IFX de manera precoz (dentro de los 2 años del diagnóstico).

Treinta y tres pacientes formaron parte del *Grupo B*, y se les realizaron 42 determinaciones. Predominó el sexo masculino: 51% (n=17) y presentaron una mediana de edad de 12 años. El fenotipo predominante fue la enfermedad de Crohn en 75,7% de los casos (n=25), de los cuales el 51% (n=17) eran VEOIBD. La mediana de IMC para estos pacientes fue de 16,4 kg/m^2.

Según las determinaciones realizadas, en aquellos pacientes con Enfermedad de Crohn, la localización más frecuente fue la colónica (52%; n=13) y se encontró comportamiento inflamatorio en el 96% (n=24). En la colitis ulcerosa, la extensión más frecuente fue la pancolitis (62,5%; n=5) y severa, también en el 62,5% de los casos (n=5).

En ese grupo la mediana de tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio de IFX fue un año, y el 66% de estos pacientes (n=22) inició el tratamiento con IFX de manera precoz.

En la inducción, el 56% de los casos (n=14) recibió una droga biosimilar y en el 44% (n=11) se utilizó la droga innovadora. El 48% (n=12) recibieron dosis optimizada: 33,3% (n=4) en frecuencia, el 33,3% (n=4) en dosis, y 33,3% (n=4) en ambas, mientras que 52% (n=13) utilizaron la dosis estándar. El 52% (n=13) recibió tratamiento combinado con un inmunomodulador: 61,3% (n=8) azatioprina, 30,7% (n=4) 6-mercaptopurina y 4% (n=1) metotrexate.

Según las determinaciones realizadas durante el mantenimiento, el 26% (n=11) de los pacientes se encontraba utilizando un biosimilar y el 73% (n=31) la droga innovadora. De estos últimos, el 61,9% (n=26) se encontraban optimizados y el 38,09% (n=16) utilizaban dosis estándar. El 66,6% (n=28) recibían terapia combinada, correspondiendo 71,4% (n=20) a azatioprina, 21,5% (n=6) 6-mercaptopurina y 7,1% (n=2) a metotrexate.

En ambos grupos, se analizaron las variables relacionadas con el *clearance* acelerado de la droga resumidas en Tabla 2, como el sexo masculino (p 0.06), PCR elevada (PCR > 5 mg/l) (p 0.85), hipoalbuminemia (albúmina < 3,5 g/dl) (p 0.10), el inicio precoz del tratamiento con IFX (inicio < 2 años) (p 0.65), y número de deposiciones aumentadas (catarsis > 4 al día) (p 0.42), con niveles bajos de IFX (< 3 ug/ml), sin hallar asociaciones estadísticamente significativas.

Tabla 2. *Variables relacionadas con el clearance de la droga*

	Niveles óptimos (> 3 ug/ml)	Niveles subterapéuticos (< 3 ug/ml)	*p* valor
Varones	24	10	0,06
PCR > 5 mg/l	11	8	0,85
Albúmina < 3,5 g/dl	3	6	0,10
Inicio IFX < 2 años	9	5	0,65
Catarsis > 4 al día	8	3	0,42
IMC < 18,5	20	22	0,01
VEOIBD	19	19	0,01

En cambio, con otras variables también relacionadas con el *clearance* acelerado de la droga se halló una asociación estadísticamente significativa con los niveles bajos de IFX. Esto ocurrió con el IMC bajo (< 18,5 kg/m^2) (p 0.01) y los casos con VEOIBD (p 0.01).

En lo que respecta a los niveles séricos de IFX, la mediana en el *Grupo A*, es decir durante la inducción, fue de 14 ug/ml (RIC 0-45) y para el *Grupo B*, es decir para aquellos en mantenimiento, fue de 4 ug/ml (RIC 0.6-45).

En cuanto a los niveles de anticuerpos, la mediana para el *Grupo A* fue de 1 AU/ml (RIC 0-32), y para el *Grupo B* de 0,98 AU/ml (RIC 0-252).

En aquellos que se encontraban en terapia combinada, tanto en el *Grupo A* como en el *Grupo B*, no hubo diferencias significativas en cuanto a los niveles de IFX y la presencia de anticuerpos, en relación a los que no tenían un fármaco inmunomodulador asociado.

De acuerdo a los resultados obtenidos sobre los niveles de IFX y la presencia de anticuerpos, en el *Grupo A* el 60,3% fueron respondedores, el 20,6% debió optimizar y el 19% tuvo pérdida de respuesta primaria. En el *Grupo B*, el 64,4% de los pacientes tuvieron pérdida de respuesta secundaria, de éstos, en un 75,9% fue debido a un mecanismo farmacocinético, es decir concentraciones subterapéuticas, y el 24,1% debido a mecanismo farmacodinámico, es decir con concentraciones adecuadas. Dentro de este último grupo, un 31,9% fueron no respondedores debido a un mecanismo inmunológico (ATI > 10 AU/ml).

En ambos grupos, la respuesta clínica global fue del 60%, con remisión clínica en el 12% de los pacientes, mientras que el 28% fueron no respondedores.

Discusión

Este es el primer trabajo sobre la monitorización terapéutica en EII en Argentina. Hasta hace relativamente poco tiempo, el manejo de estos pacientes consistía en modificar de manera empírica el tratamiento, ya sea optimizando el fármaco (aumentando la dosis y/o acortando la frecuencia de administración), o cambiando a otro anti-TNF u otro biológico con diferente mecanismo de acción. Actualmente esta herramienta permite realizar un seguimiento y tratamiento individualizado, optimizando el uso de IFX, ya que se trata de la única alternativa aprobada en pediatría en nuestro medio.

Nuestra cohorte de pacientes en tratamiento con dicha droga eran predominantemente pacientes adolescentes con enfermedad de Crohn de tipo colónico sin diferencias significativas entre ambos sexos, aunque aproximadamente la mitad de ellos habían debutado de manera precoz con la enfermedad (VEOIBD). En los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa, el compromiso pancolónico fue el más frecuentemente reportado. Dichos datos se correlacionan con lo descripto en la bibliografía.[8]

Tanto en el grupo de inducción como en el grupo de mantenimiento más del 50% de los pacientes iniciaron el tratamiento con anti-TNF antes de los 2 años del diagnóstico.

El *Grupo A* en su mayoría inició el tratamiento con un biosimilar a dosis estándar, a diferencia del *Grupo B*, donde predominantemente los niños recibían droga innovadora a dosis optimizada. En ambos grupos, más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento en terapia combinada, siendo la azatioprina el inmunomodulador más utilizado. Si bien existen estudios que han demostrado el beneficio de los inmunomoduladores en la farmacocinética e inmunogenicidad del IFX,[9] no encontramos dicha asociación en nuestra muestra.

Tanto en la inducción como en el mantenimiento, sí encontramos asociación estadística entre los niveles de droga y el IMC bajo (< 18,5 kg/m^2), así como niveles bajos entre los pacientes VEOIBD, lo cual coincide con lo reportado,[10] y debe ser tenido en cuenta a la hora de ajustar la dosis de IFX.

En el seguimiento de esta enfermedad, el hecho de poder contar con dosajes de los niveles de IFX y la presencia de anticuerpos antidroga, nos permitió adecuar el tratamiento en un gran porcentaje de pacientes. Es importante considerar que los niveles de droga en sangre son dinámicos, dependiendo de la etapa de intervención (inducción versus mantenimiento), los objetivos del tratamiento (remisión clínica o endoscópica vs. histológica) y el comportamiento de la enfermedad (enfermedad luminal vs. perianal). En este trabajo se estimó (de manera arbitraria según los primeros reportes en la bibliografía)[11] que los niveles en sangre eran adecuados entre 3-7 ug/ml, mientras que los anticuerpos antidroga (ATI) > 10 AU/ml fueron considerados elevados. En el *Grupo A*, si bien la mayoría de los pacientes tenían niveles en sangre adecuados (mediana de 14 ug/ml), el 20,6% debió optimizar y en el 19% se determinó pérdida de respuesta primaria, mientras que en el *Grupo B*, el 64,4% tuvo pérdida de respuesta secundaria, y se pudo determinar el mecanismo subyacente a la misma, siendo inmunogénico en más del 30% de los pacientes. Dichos porcentajes coinciden con lo publicado en la bibliografía en el seguimiento durante el tratamiento con IFX en estos pacientes.[12]

Dentro de las limitantes con las que nos encontramos durante el trabajo, estuvo la imposibilidad de evaluar la remisión mucosa en todos los pacientes considerados respondedores con niveles adecuados de droga en sangre y sin presencia de anticuerpos antidroga; tampoco fue posible realizar endoscopias en todos aquellos pacientes en los que se hicieron modificaciones terapéuticas según los resultados obtenidos.

Si bien esta herramienta surge como una estrategia que permite optimizar el tratamiento de manera proactiva, actualmente no existen en la bibliografía recomendaciones en cuanto a en qué pacientes y en qué momentos utilizarla.

Conclusión

La posibilidad de medir los niveles de IFX y anticuerpos antidroga es una herramienta útil, considerando la heterogeneidad de los pacientes pediátricos. Este instrumento nos permitió realizar un seguimiento individuali-

zado, garantizando el control de la enfermedad en muchos pacientes, priorizando el beneficio del monitoreo frente a los costos, y teniendo en cuenta, además, que las opciones terapéuticas en pediatría son limitadas.

Asumir la falta de respuesta sin monitoreo implica optar por tratamientos alternativos, lo que supone un reto cuando las opciones son actualmente limitadas. Poder conocer el mecanismo al cual se debe la falta de respuesta nos permite poder adecuar el tratamiento en un gran número de pacientes, optimizando los recursos.

Consentimiento para la publicación. *Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.*

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Micheletti E, Eichhorn C, Antoniska M y col. Monitoreo de los niveles séricos de Infliximab y anticuerpos anti-infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad de Buenos Aires, Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):141-146. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.405*

Referencias

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths A, *et al.* "STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD"; Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583.
2. Breton J, Kastl A, Conrad M, Baldassano R. "Positioning Biologic Therapies in the Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease", Gastroenterol Hepatol (N Y). 2020 Aug;16(8):400-414.
3. Van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher J, *et al.* "The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update". J Crohns Colitis. 2020 Oct 7:jjaa161.
4. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen K, Olsen I, Sandanger Ø, Gehin J, *et al.* "Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with inflix imab: study protocol for a randomised, controlled, open, paral lel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study)". Trials. 2020 Jan 6;21(1):13.
5. Turner D, Ruemmele F, Orlanski-Meyer E, Griffiths A, De Carpi J, Bronsky J, *et al.* "Management of Paediatric Ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-Based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition". J Pedi atr Gastroenterol Nutr. (2018) 67:257-91.
6. Vande Casteele N, Feagan B, Wolf D, Pop A, Yassine M, Horst S, *et al.* "Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice". Inflamm Bowel Dis.2021 Jul 27; 27(8):1346-1355.
7. Kaija-Leena Kolho, *et al.* "Therapeutic Drug Monitoring and Outcome of Infliximab Therapy in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease", Front. Pediatr., Volume 8 - 2020.
8. Turner D, Ruemmele F, Orlanski-Meyer E, Griffiths A, De Carpi J, Bronsky J, *et al.* "Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-Based Consensus Guideline rom the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition". J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2018) 67:292-310.
9. Quera R, Moreno M, Simian D, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, *et al.* "Utilidad de la monitorización terapéutica de infliximab en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal". Rev. méd. Chile. 2018 Nov;146(11):1241-1251.
10. Akshay Kapoor and Eileen Crowley, "Advances in Therapeutic Drug Monitoring in Biologic Therapies for Pediatric Inflammatory Bowel Disease", Front. Pediatr., Volume 9 - 2021, 2021.
11. Pinto País I, Espinheira E, and Amil Días J. "Optimizing Antitumor Necrosis Factor Treatment in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Therapeutic Drug Monitoring", May, 2020; 71:12-18.
12. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen K, Olsen I, Sandanger Ø, Gehin J, *et al.* "Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomised, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study)". Trials. 2020 Jan 6;21(1):13.

Factores de riesgo asociados a colecistitis aguda gangrenosa

Carlos Alberto Córdova-Velázquez · Jesús Arenas-Osuna · Saraí Betsabé Jiménez Robles · Omar González Méndez · Enrique Jesús Rodríguez Espino

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret". Departamento de Cirugía General.
Ciudad de México, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):147-152

Recibido: 18/03/2024 / Aceptado: 21/06/2024 / Publicado online el 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.402

Resumen

Introducción. *La colecistitis aguda gangrenosa es una complicación severa de la colecistitis aguda, de difícil diagnóstico prequirúrgico.* ***Objetivo.*** *Evaluar factores de riesgo asociados a colecistitis aguda gangrenosa.* ***Material y métodos.*** *Estudio caso-control, retrospectivo, observacional y analítico de pacientes con colecistitis aguda gangrenosa, diagnosticados entre enero de 2017 y enero de 2022. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el diagnóstico anatomopatológico: colecistitis aguda gangrenosa (casos) y colecistitis aguda no gangrenosa (controles).* ***Resultados.*** *Se incluyeron un total de 159 pacientes, 40 casos y 119 controles. La edad media en los casos fue 51,2 años y en los controles 48 años. En el análisis multivariado se observó que el nivel de plaquetas menor a 275.000/mm^3 (OR 8,21 IC95% 1,62-41,62, p = 0,01), la presencia de fiebre (OR 19,68, IC95% 3,93-98,42, p = 0,000) y el antecedente patológico de diabetes (OR 6,94, IC95% 1,21-39,85, p = 0,03) se asociaron de manera independiente con colecistitis aguda gangrenosa.* ***Conclusiones.*** *En nuestra población, el nivel de plaquetas menor a 275.000/ mm^3, la presencia de fiebre y el antecedente patológico de diabetes fueron factores de riesgo para colecistitis aguda gangrenosa.*

Palabras claves. *Colecistitis aguda, colecistectomía, colecistitis gangrenosa.*

Risk Factors Associated with Acute Gangrenous Cholecystitis

Summary

Introduction. *Acute gangrenous cholecystitis is a serious complication of acute cholecystitis, which is difficult to diagnose preoperatively. Aim. To assess risk factors associated with acute gangrenous cholecystitis.* ***Material and Methods.*** *Case-control, retrospective, observational and analytical study of patients with acute cholecystitis, diagnosed*

Correspondencia: *Córdova Velázquez Carlos Alberto*
Correo electrónico: albertcordova@hotmail.es

between January 2017 and January 2022. Patients were divided into two groups according to anatomopathologic diagnosis: acute gangrenous cholecystitis (cases) and acute non-gangrenous cholecystitis (controls). ***Results.*** *A total of 159 patients were included, 40 cases and 119 controls. The mean age was 51.2 years in cases and 48 years in controls. Multivariate analysis showed that platelet count less than 275,000/mm^3 (OR 8.21, 95% CI 1.62-41.62, p = 0.01), presence of fever (OR 19.68, 95% CI 3.93-98.42, p = 0.000) and the pathologic history of diabetes (OR 6.94, 95% CI 1.21-39.85, p = 0.03) were independently associated with acute gangrenous cholecystitis.* ***Conclusions.*** *In our population, the platelet counts level is less than 275,000/mm^3, tand he presence of fever and a pathological history of diabetes were risk factors for acute gangrenous cholecystitis.*

Keywords. *Acute cholecystitis, cholecystectomy, gangrenous cholecystitis.*

Abreviaturas

CAG: Colecistitis aguda gangrenosa.

CANG: Colecistitis aguda no gangrenosa.

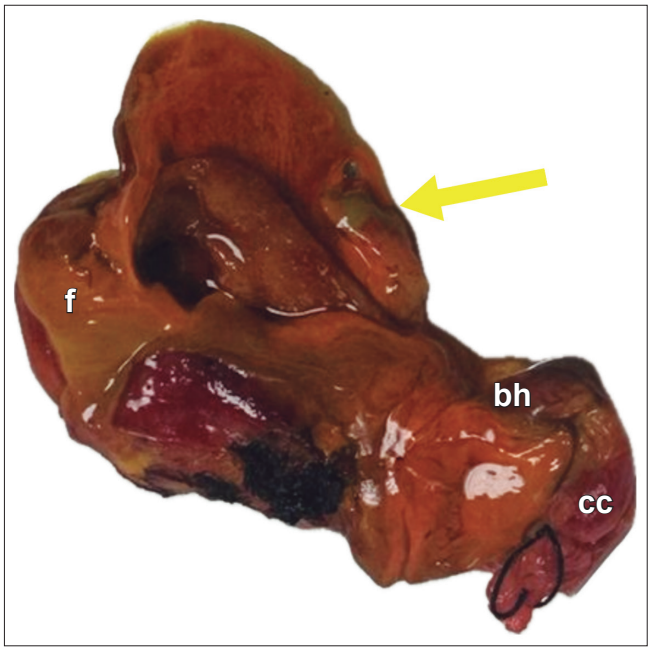
CL: Colecistectomía laparoscópica.

Introducción

La colecistitis aguda gangrenosa (CAG) es una complicación grave de la colecistitis aguda, de difícil diagnóstico prequirúrgico. Su prevalencia varía del 2% al 20% de todos los casos de colecistitis aguda. Se ha asociado con edad avanzada, diabetes, obesidad y mayor mortalidad. Los pacientes suelen presentar dolor en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho, acompañado de náuseas y vómitos.[1] Existen signos de respuesta inflamatoria como fiebre, leucocitosis y aumento de la proteína C reactiva.[2] El principal factor etiológico demostrado en la CAG es el compromiso vascular secundario a una lesión epitelial que produce necrosis y gangrena (Figura 1). En la anatomía patológica se observan trombosis vascular, oclusión y necrosis transmural focal o difusa. Numerosos autores han sugerido que la presencia de ateroesclerosis o enfermedad microvascular en los pacientes diabéticos puede favorecer la transformación gangrenosa.[3,4]

El objetivo del presente trabajo es evaluar factores de riesgo asociados a CAG.

Figura 1. *Colecistitis aguda gangrenosa*



Nota: Perforación vesicular (flecha), fondo (f), bolsa de Hartmann (bh), conducto cístico (cc). (Imagen obtenida de nuestro hospital).

Materiales y métodos

Se condujo un estudio retrospectivo de casos y controles, analítico y observacional. Fueron incluidos hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de colecistitis aguda según los criterios de Tokio 2018. Se seleccionaron pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico en el periodo comprendido entre 2017 y 2022 en el departamento de Cirugía General del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza". Los pacientes se dividieron en dos grupos según los resultados del estudio anatomatológico: CAG y colecistitis aguda no gangrenosa (CANG), los cuales se consideraron como casos y controles, respectivamente. Los estudios por imágenes evaluados fueron ultrasonido de hígado y vías biliares y/o tomografía abdominal con contraste, en los que se midió el grosor de la pared vesicular. Se evaluaron y se compararon las siguientes variables: edad, peso, talla, IMC, comorbilidades, fiebre, ictericia, sepsis, irritación peritoneal, engrosamiento de la pared vesicular, lito enclavado, colección perivesicular, enfisema y parámetros de laboratorio.

Análisis de datos:

Las variables categóricas se reportaron según frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se informaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartilo, según correspondiera. Para comparar las variables categóricas se realizó chi-

cuadrado o test de Fisher y para las variables cuantitativas, test de Student o Mann Whitney según correspondiera. Para evaluar la presencia de factores asociados se realizó un modelo de regresión logística con la presencia de CAG como variable dependiente. Como variables independientes se utilizaron las que resultaron estadísticamente significativas (p < 0,05) en el análisis bivariado: edad, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, fiebre, sepsis, irritación peritoneal, engrosamiento de la pared vesicular, lito enclavado, colección perivesicular, enfisema, hemoglobina, plaquetas menores a 275.000/ml, leucocitos mayores a 10000/ml, bilirrubina total mayor a 1.9 mg/dl, AST mayor a 95UI/l.

Declaraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

Resultados

Se incluyeron un total de 159 participantes, con una edad media de 49 +/- 10 años, los cuales se dividieron en casos y controles según los resultados de la anatomía patológica. El 25,2% (n=40) pertenecían al grupo casos (CAG) y el 74,8% (n=119) al grupo control (CANG). Del total de los pacientes, el 52,2% (n=83) eran hombres y el 47,8% (n=76) mujeres. De acuerdo con las comorbilidades diagnosticadas, el 42,1% (n=67) de la población estudiada presentaba el antecedente de diabetes mellitus, el 42,1% (n=67) tenía diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, 4,4% (n=7) presentaban enfermedad cardiovascular, 4,4% (n=7) EPOC, 1,3% (n=2) accidente cerebral vascular, 17,6% (n=28) infección por SARS COV-2 y 19,5% (n=31) antecedente de tabaquismo.

En la Tabla 1 se describen los signos y síntomas de presentación.

En el 5,7% (n=9) de los pacientes se utilizó cirugía abierta; en contraste, en el 94,3% (n=150) se realizó cirugía laparoscópica. Un 2,5% (n=4) presentó bilioperitoneo mientras que en el 1,3% (n=2) se observó la presencia de sangrado posterior a la cirugía.

En las Tablas 2 y 3 se describe el análisis bivariado de los pacientes con CAG y CANG. Los pacientes con CAG presentaron, en relación a los pacientes con CANG, menor nivel de hemoglobina (p = 0,001) y de plaquetas (p = 0,0001) y mayor nivel de leucocitos (p = 0,003), bilirrubina total (p = 0,01), bilirrubina directa (p = 0,002), AST (p = 0,03) y creatinina (p = 0,002). Además, se observó una mayor proporción de diabetes mellitus (p = 0,008), hipertensión arterial (p = 0,02), enfermedad cardiovascular (p = 0,004), infección por SARS COV-2 (p = 0,004), tabaquismo (p = 0,001), fiebre (p = 0,001), ictericia (p = 0,001), sepsis (p = 0,001), irritación peritoneal (p = 0,001), lito enclavado (p = 0,001), colección perivesicular (p = 0,001) y enfisema (p = 0,001).

Tabla 1. *Descripción de signos y síntomas*

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Fiebre	52	32,7
Ictericia	11	6,9
Sepsis	10	6,3
Irritación peritoneal	34	21,4
Engrosamiento de pared	79	49,7
Lito enclavado	8	5
Colección perivesicular	7	4,4
Enfisema	8	5

Tabla 2. *Variables cuantitativas. Diferencias entre grupos*

	Casos n=40	Controles n=119	*p*
Edad*	51,2 (12,1)	48 (9)	0,16
Peso*	72,9 (8,6)	73,6 (7,8)	0,61
Talla+	1,69	1,68	0,4
IMC+	26,5	26,1	0,6
Hemoglobina+	11,4	12,2	0,001
Hematocrito+	36	38	0,28
Plaquetas*	274,1 (111)	294 (65)	0,0001
Albumina+	3,8	3,7	0,9
Proteínas totales*	7,2 (0,65)	7,3 (1,09)	0,30
Leucocitos+	12450	9100	0,003
Neutrófilos*	76,5 (9)	73,8 (8,7)	0,7
Bilirrubina total+	1,9	1,8	0,01
Bilirrubina directa+	1,2	0,96	0,002
Bilirrubina indirecta+	0,8	0,8	0,28
ALT+	24	26	0,9
AST+	53	47	0,03
Creatinina+	0,9	0,75	0,002

* Distribución normal (media y DE) prueba estadística: t de Student.
\+ Distribución no normal (mediana y RIC) prueba estadística: U Mann Whitney.

Tabla 3. *Variables categóricas. Diferencias entre grupos*

	Casos n=40	Controles n=119	OR	*p*
Diabetes Mellitus+	24 (60%)	43 (36%)	2,6 (1,2 - 5,5)	0,008
Hipertensión Arterial+	23 (57%)	44 (37%)	2,3 (1,1 - 4,7)	0,02
Enfermedad Cardiovascular*	5 (12%)	2 (2%)	8,3 (1,5 - 44,9)	0,004
EPOC*	3 (7%)	4 (3%)	2,3 (0,4 - 10,8)	0,27
Infección por Sars Cov-2+	13 (32%)	15 (12%)	3,3 (1,4 - 7,8)	0,004
Tabaquismo+	15 (37%)	16 (13%)	3,8 (1,6 - 8,8)	0,001
Fiebre+	32 (80%)	20 (17%)	19,8 (7,9 - 49,2)	0,001
Ictericia*	9 (22%)	2 (2%)	16,4 (3,3 - 79,9)	0,001
Sepsis*	8 (20%)	2 (2%)	14,6 (2,9 - 72,2)	0,001
Irritación Peritoneal+	22 (55%)	12 (10%)	10,8 (4,5 - 25,8)	0,001
Engrosamiento de Pared > 5mm+	23 (57%)	56 (47%)	1,5 (0,7 - 3,1)	0,2
Lito Enclavado*	7 (17%)	1 (1%)	48,5 (5,6 -41,9)	0,001
Colección Perivesicular*	6 (1%)	1 (1%)	20,8 (2,4 - 17,8)	0,001
Enfisema*	7 (17%)	1 (1%)	25 (2,9 - 21)	0,001

* Prueba exacta de Fisher. + chi-cuadrado.

En el análisis multivariado se observó que el nivel de plaquetas menor a 275.000/mm (OR 8,21 IC95% 1,62-41,62, p = 0.01), la presencia de fiebre (OR 19,68, IC95% 3,93-98,42, p = 0.000) y de diabetes (OR 6,94, IC95% 1,21-39,85, p = 0,03) se asociaron de manera independiente con CAG.

Discusión

La CAG es una forma avanzada de colecistitis aguda que se caracteriza por presentar compromiso vascular y posterior necrosis total del espesor de la pared de la vesícula biliar. Un estudio que evaluó la utilidad de la relación neutrófilos – linfocitos como indicador de pronóstico y predictor de CAG, concluyó que un valor ≥ 3 se asoció significativamente con CAG.[5,6,7] Otro estudio sugiere que el nivel de la procalcitonina podría ser un parámetro útil en la evaluación de la gravedad de la colecistitis aguda.[8] Fagan y colaboradores demostraron en sus series que los casos en los que los pacientes eran mayores de 51 años, tenían historia de diabetes y un recuento de glóbulos blancos mayor de 15.000 tuvieron mayor riesgo de desarrollar CAG, por lo que debían ser intervenidos con urgencia.[9] En la tomografía axial computarizada abdominal la CAG puede verse como engrosamiento irregular de la pared de la vesícula biliar, signo de borde interrumpido, aumento de la densidad de la grasa, tejido alrededor de la vesícula biliar, gas en la luz o pared de la vesícula biliar, estructuras membranosas dentro de la luz (flap intraluminal o membrana intraluminal) y absceso perivesicular.[10]

El manejo médico de la colecistitis aguda, particularmente en los casos de CAG, está asociado con una tasa de fracaso muy alta por lo que "La regla dorada de 72 horas" se ha propuesto como apropiada para la colecistectomía laparoscópica (CL) durante la fase aguda. Actualmente, la CL es el tratamiento ideal para la CAG y la CANG. La CAG presenta un gran incremento de la morbimortalidad.[11] Endo y colaboradores[12] realizaron en el año 2014 un estudio retrospectivo en el que evaluaron un total de 129 pacientes con colecistitis severa e identificaron los siguientes factores de riesgo: tiempo de cirugía (p < 0,005), edad mayor a 50 años (OR 2,3), razón de neutrófilos y linfocitos > 3 (OR 1,8) e ingreso por urgencias (OR 1,76). Algunos autores han señalado que la edad avanzada, los antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias y la leucocitosis se asociaron con un mayor riesgo de CAG.[13,14] Al igual que en nuestro análisis, Kohga y colaboradores[15] y, posteriormente, Aydin y colaboradores[16] identificaron a la diabetes y a la fiebre como factores de riesgo para desarrollar CAG.[16]

En nuestro trabajo identificamos, además que un nivel de plaquetas menor a 275.000/mm se asocia de forma independiente con CAG.

Una revisión de la literatura de CAG describe que esta entidad ocurre hasta en un 70% en los pacientes mayores de 50 años, y que la presencia de fluido pericolecístico y/o engrosamiento de la pared de la vesícula biliar son factores predictores preoperatorios de CAG.[17]

Dado el aumento de la morbilidad y mortalidad asociado con la CAG, cuando se sospecha esta condición se sugiere la colecistectomía inmediata.[18, 19] Desafortunadamente, el diagnóstico preoperatorio de CAG es difícil y, a menudo, solo se considera después del deterioro de un paciente con sospecha de colecistitis simple o no complicada.[20,21,22] Chen y colaboradores han documentado que la necrosis de la pared vesicular desemboca en la perforación de la pared, absceso pe-

rivesicular o peritonitis biliar.[23] La mortalidad en esta patología ha sido documentada entre el 15% y el 50% de los casos.[24]

La CAG se asocia con una mayor significativamente con una mayor morbimortalidad en comparación con la colecistitis aguda no complicada.[25,26,27]

Por lo anterior, es importante verificar los antecedentes patológicos y clínicos del paciente para realizar un diagnóstico oportuno, disminuir el riesgo de complicaciones y disminuir los días de estancia hospitalaria.

Esta entidad continúa siendo un desafío para el cirujano, por lo que la utilización de escalas predictivas de CAG puede resultar de mucha utilidad para una oportuna intervención quirúrgica.

De acuerdo con los resultados obtenidos, existen diferentes variables que se encuentran asociadas al desarrollo de CAG, por lo cual es recomendable que sean valoradas en todos los pacientes con colecistitis aguda.

Conclusión

La CAG es una complicación poco frecuente pero severa de la colecistitis aguda. Su diagnóstico prequirúrgico es difícil, por lo que resulta de importancia identificar factores de riesgo que permitan una detección precoz y un tratamiento oportuno, con el fin de reducir su morbimortalidad. En nuestra población, el nivel de plaquetas menor a 275.000/mm^3, la presencia de fiebre y el antecedente patológico de diabetes fueron factores de riesgo independientes para CAG. Se requiere la realización de estudios prospectivos con mayor número de pacientes para confirmar nuestros hallazgos.

Consentimiento para la publicación. *Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.*

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Córdova-Velázquez C A, Arenas-Osuna J, Jiménez Robles S B y col. Factores de riesgo asociados a colecistitis aguda gangrenosa. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):147-152. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.402*

Referencias

1. Gomes CA, Soares C, Di Saverio S, Sartelli M, *et al.* Gangrenous cholecystitis in male patients: A study of prevalence and predictive risk factors. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2019 Feb;23(1):34-40. DOI: 10.14701/ahbps.2019.23.1.34
2. Yokoe M, Hata J, Takada T, *et al.* Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Jan; 25(1):41-54. DOI: 10.1002/jhbp.515
3. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, *et al.* Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Jan;25(1):55-72. DOI: 10.1002/jhbp.516
4. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, *et al.* Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):15-26. DOI: 10.1007/s00534-006-1152-y
5. Lee SK, Lee SC, Park JW, *et al.* The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. BMC Surg. 2014 Nov 27; 14:1-7. DOI: 10.1186/1471-2482-14-100
6. Beliaev AM, Angelo N, Booth M, *et al.* Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis. J Surg Res. 2017 Mar; 209:93-101. DOI: 10.1016/j.jss.2016.09.034
7. Wevers KP, van Westreenen HL, Patijn GA. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013 Apr;23(2):163-6. DOI: 10.1097/SLE.0b013e31826d7fb0
8. Yuzbasioglu Y, Duymaz H, Tanrikulu CS, *et al.* Role of Procalcitonin in Evaluation of the Severity of Acute Cholecystitis. Eurasian J Med. 2016 Oct; 48(3):162-166. DOI: 10.5152/eurasianmedj.2016.0052
9. Fagan SP, Awad SS, Rahwan K, *et al.* Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. Am J Surg. 2003 Nov; 186(5):481-5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.08.001

10. Cheng WC, Chiu YC, Chuang CH, *et al.* Assessing clinical outcomes of patients with acute calculous cholecystitis in addition to the Tokyo grading: a retrospective study. Kaohsiung J Med Sci. 2014 Sep;30(9):459-65. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.05.005
11. Asai K, Watanabe M, Kusachi S, *et al.* Evaluating the timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in an experienced center based on propensity score matching. Asian J Endosc Surg. 2017 May;10(2):166-172. DOI: 10.1111/ases.12353
12. Endo I, Takada T, Hwang TL, *et al.* Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 May; 25(5):346-61. DOI: 10.1002/jhbp.456
13. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. Anaesthesia. 2019 Mar;74(3):373-9. DOI: 10.1111/anae.14569
14. Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, *et al.* Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. Surgery. 1999 Oct; 126(4):680-5. DOI: 10.1016/S0039-6060(99)70122-4
15. Kohga A, Okumura T, Yamashita K, Isogaki J, Kawabe A, Kimura T. Does early surgery imply a critical risk for patients with Grade III acute cholecystitis? Asian J Endosc Surg. 2021 Jan;14(1):7-13. DOI: 10.1111/ases.12799
16. Aydin C, Altaca G, Berber I, *et al.* Prognostic parameters for the prediction of acute gangrenous cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(2):155-9. DOI: 10.1007/s00534-005-1042-8
17. Taveras, L., Scrushy, M., Cripps, M., Kuhlenschmidt, K., Crandall, M., Puri, R., Schroeppel, T., Schuster, K., & Dumas, R. (2023). From mild to gangrenous cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy is safe 24 hours a day. The American Journal of Surgery, 226(1), 83-86. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2023.01.029
18. Nikfarjam M, Niumsawatt V, Sethu A, *et al.* Outcomes of contemporary management of gangrenous and non-gangrenous acute cholecystitis. HPB (Oxford).2011 Aug;13(8):551-8. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00327.x
19. Nguyen L, Fagan SP, Lee TC, *et al.* Use of a predictive equation for diagnosis of acute gangrenous cholecystitis. Am J Surg. 2004 Nov;188(5):463-6. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.07.013
20. Hunt DR, Chu FC. Gangrenous cholecystitis in the laparoscopic era. Aust N Z J Surg. 2000 Jun;70(6):428-30. DOI: 10.1046/j.1440-1622.2000.01851.x
21. Asti, E., Lovece, A., & Bonavina, L. (2020). Gangrenous cholecystitis during hospitalization for SARS-CoV2 infection. Updates in Surgery, 72, 917-919. https://doi.org/10.1007/s13304-020-00814-6
22. Bouassida, M., Madhioub, M., Kallel, Y., Zribi, S., Slama, H., Mighri, M., & Touinsi, H. (2021). Acute gangrenous cholecystitis: Proposal of a score and comparison with previous published scores. Journal of Gastrointestinal Surgery, 25, 1479-1486. https://doi.org/10.1007/s11605-020-04707-2
23. Chen, J., Gao, Q., Huang, X., & Wang, Y. (2022). Prognostic clinical indexes for prediction of acute gangrenous cholecystitis and acute purulent cholecystitis. BMC gastroenterology, 22(1), 1-8. https://doi.org/10.1186/s12876-022-02582-6
24. Shirah, B., Shirah, H., Saleem, M., Chughtai, M., Elraghi, M., & Shams, M. (2019). Predictive factors for gangrene complication in acute calculous cholecystitis. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 23(3), 228-233. https://doi.org/10.14701/ahbps.2019.23.3.228
25. Daly, T., Byrne, J., & Aftab, F. (2023). Gallbladder torsion with gangrenous cholecystitis: A case report. Journal of Surgical Case Reports, 2023(5), 1. https://doi.org/10.1093/jscr/rjad252
26. Fang, R., Yerkovich, S., & Chandrasegaram, M. (2022). Pre-operative predictive factors for gangrenous cholecystitis at an Australian quaternary cardiothoracic center. ANZ Journal of Surgery, 92(4), 781-786.
27. Gomes, C., Soares, C., Di Saverio, S., Sartelli, M., de Souza, P., Orlandi, A., Lacerda, T., Couto, F., & Catena, F. (2019). Gangrenous cholecystitis in male patients: A study of prevalence and predictive risk factors. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 23(1), 34-40. https://synapse.koreamed.org/articles/1117187

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en un hospital general de Argentina

Leonardo García Allende[1] · Jorge Laborda Molteni[1] · Nora Fuentes[2] · Eugenio Federico Tonn[1]

[1] *Servicio de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva.*
[2] *Departamento de Investigación.*
Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):153-159

Recibido: 07/04/2024 / Aceptado: 23/06/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / https://doi.org/ 10.52787/agl.v54i2.400

Resumen

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con obesidad mórbida de grado III o con obesidad de grado II con comorbilidades asociadas. La bacteria Helicobacter pylori puede adaptarse a la acidez gástrica y lograr un micronicho de colonización permanente. En la Argentina, el Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica recomendó la videoendoscopía alta (VEDA) para detectar la presencia de H. pylori antes de realizar la cirugía bariátrica. El objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de H. pylori y los factores asociados en pacientes con obesidad de grado II y III sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital Privado de Comunidad de la ciudad de Mar del Plata entre enero de 2015 y diciembre de 2019. El estudio fue de corte transversal sobre una cohorte de pacientes sometidos a cirugía bariátrica en dicho hospital, mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas informatizadas. Se incluyeron pacientes entre 18 y 75 años, de ambos sexos. Los datos fueron analizados con STATA 15.1. La población estuvo compuesta de 262 pacientes; 71% de sexo femenino. La mediana de edad fue 42,5 años y la mediana del índice de masa corporal de 42,4 kg/m^2. En el 40% de los pacientes se detectó H. pylori en las biopsias gástricas. Se detectó H. pylori en 40,2% de los pacientes con endoscopía normal. El patrón endoscópico de mayor frecuencia fue gastropatía, el hallazgo histológico prevalente fue gastritis crónica, única variable asociada a la presencia de H. pylori en forma significativa.

Palabras claves. *Helicobacter pylori, pacientes obesos, cirugía bariátrica.*

Prevalence of *Helicobacter pylori* in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery in a Hospital in Argentina

Summary

Bariatric surgery is indicated in patients with morbid grade III obesity or grade II obesity with associated comorbidities. Helicobacter pylori is a bacterium that can adapt

Correspondencia: *Leonardo García Allende*
Correo electrónico: l.garciaallende@hotmail.com

to gastric acidity, and obtain a micro niche for permanent colonization. The Argentine Consensus on Nutrition in Bariatric Surgery recommended upper gastrointestinal endoscopy with evaluation of H. pylori before bariatric surgery. This research aimed to determine the prevalence of H. pylori and associated factors in patients with grade II and III obesity undergoing bariatric surgery at the Private Community Hospital of the city of Mar del Plata between January 2015 and December 2019. The study was cross-sectional on a cohort of patients undergoing bariatric surgery at the hospital, through a retrospective review of computerized medical records. Patients between 18 and 75 years old, of both sexes, were included. Data were analyzed with STATA 15.1. The study population consisted of 262 patients; 71% were female. The median age was 42.5 years and the median body mass index was 42.4 kg/m². H. pylori was detected in gastric biopsies in 40% of patients. H. pylori was detected in 40.2% of patients with normal endoscopy. The most frequent endoscopic pattern in patients undergoing bariatric surgery was gastropathy; the prevalent histological finding was chronic gastritis, and was the only variable associated with the presence of H. pylori.

Keywords. *Helicobacter pylori, obese patients, bariatric surgery.*

Abreviaturas

IMC: Índice de masa corporal.

VEDA: Videoendoscopía digestiva alta.

HPC: Hospital Privado de Comunidad.

H. pylori: Helicobacter pylori.

OR: Odds ratio.

Introducción

En la actualidad el sobrepeso y la obesidad se han incrementado hasta proporciones epidémicas, con más de 4 millones de personas fallecidas por año. En Latinoamérica se observa un incremento exponencial originado por los malos hábitos alimenticios y el estilo de vida sedentario de la población.[1]

La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m².[2] De acuerdo con la 4.ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, 7 de cada 10 personas tienen sobrepeso y los grupos sociales de menores ingresos son los más afectados, ya que su alimentación se basa en productos ultraprocesados de baja o nula calidad nutricional y con excesivo contenido de azúcares y sal. Esta encuesta además reveló que las generaciones más jóvenes consumen el doble y hasta el triple de productos de panadería y bebidas azucaradas.[3]

En los pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) el manejo convencional incluye dieta, actividad física y terapéutica farmacológica, con escasos resultados. Por lo tanto, la cirugía bariátrica (*bypass* gástrico con reconstrucción en Y de Roux o la manga gástrica) indicada en pacientes con obesidad mórbida (de grado III) o con obesidad de grado II (IMC ≥ 35kg/m²) con comorbilidades asociadas (diabetes tipo 2, hipertensión, apnea del sueño, dislipemia) constituye una opción efectiva para la pérdida de peso a largo plazo.[4]

Helicobacter pylori, una bacteria Gram negativa de forma espiralada, constituye una de las causas más frecuentes de gastropatía. Aunque este microorganismo se encuentra presente en gran parte de la población, no se lo considera integrante de la microbiota habitual, ya que siempre genera una respuesta inflamatoria de grado variable.[5]

La prevalencia de infección por *H. pylori* varía entre el 10-30% en países desarrollados y hasta el 80-90% en países en vías de desarrollo. El nivel socioeconómico y la salud ambiental son los principales factores condicionantes de estas diferencias.[6]

Esta bacteria presenta una gran capacidad de adaptación a la acidez gástrica y logra un micronicho de colonización permanente. Codifica la producción a gran escala de la enzima ureasa, localizada en la superficie de la bacteria que neutraliza el ácido gástrico. El principal factor de virulencia de *H. pylori* es la proteína CagA. Esta citotoxina activa diversos sistemas de señales en la célula huésped y origina la ruptura de uniones intercelulares, la estimulación de linfocitos, la desregulación del ciclo celular y la apoptosis celular. Además, desencadena la producción de interleucinas inflamatorias que pueden causar inflamación crónica. Por su asociación con el cáncer gástrico, CagA es considerada una proteína oncogénica. Cuando la bacteria coloniza la mucosa gástrica, altera notablemente el mucus gástrico, disminuye las microvellosidades e induce a una proteólisis. Estos eventos hacen que la mucosa quede expuesta a los cambios corrosivos producidos por el ácido clorhídrico, los ácidos biliares y la pepsina, lo que origina gastropatía, úlceras gástricas y duodenales, linfoma MALT gástrico y cáncer de estómago.[5]

Como consecuencia de los cambios anatómicos por la cirugía bariátrica (*bypass* gástrico con reconstrucción en Y de Roux), el estómago no es accesible en el 90% de los pacientes a la exploración endoscópica. En Argentina, el Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica

ha recomendado la VEDA para detectar la presencia de *H. pylori* para su erradicación antes de realizar la cirugía bariátrica.[4]

El objetivo general de esta investigación fue determinar la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con obesidad de grado II y III sometidos a cirugía bariátrica en el HPC de la ciudad de Mar del Plata en el período comprendido entre enero de 2015 a diciembre de 2019. Además, se buscó evaluar la asociación entre la presencia de *H. pylori* y el hallazgo endoscópico e histológico en pacientes con obesidad de grado II y III sometidos a cirugía bariátrica.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio de corte transversal sobre una cohorte de pacientes con indicación de cirugía bariátrica en el HPC, mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas informatizadas durante el período de enero de 2015 y diciembre de 2019.

Ámbito

Servicio de Gastroenterología del HPC (Hospital Universitario) de Mar del Plata, con un promedio de VEDA (anterior al COVID-19) anual de 1300, codificado mediante un código interno hospitalario. En el procedimiento se incluye toma de biopsias según protocolo de Sydney modificado.[7]

Población

Se incluyeron pacientes entre 18 y 75 años, de ambos sexos biológicos, población cautiva del HPC con obesidad de grado III y II (con comorbilidades). Los pacientes se someterían a una cirugía bariátrica y fueron remitidos para VEDA como parte del protocolo de evaluación prequirúrgica. Se excluyó a los pacientes con endoscopía incompleta o no realizada en el HPC, sin disponibilidad de estudio histopatológico, antecedentes de erradicación de *H. pylori*, embarazadas y mujeres en período de lactancia.

Registro de realización de la endoscopía

Se utilizó un endoscopio Pentax EPK - 1000 según protocolo estándar. Se analizaron variables como inflamación de la mucosa, cambios tróficos, presencia de úlceras. La pesquisa de *H. pylori* se efectuó mediante el protocolo de Sidney modificado que incluye 5 biopsias (2 en antro y cuerpo, y 1 en la incisura angularis) que se procesaron según protocolo estándar. Para la evaluación histológica se utilizó la tinción de hematoxilina y eosina. Las muestras remitidas al Servicio de Anatomía Patológica fueron analizadas para el diagnóstico de atrofia gástrica (leve, moderada o intensa), para el cuerpo, el antro y el ángulo gástrico. Se investigó la presencia de metaplasia intestinal, displasia gástrica y también de *H. pylori*. Se adicionó la tinción de Giemsa cuando se detectó la presencia de leucocitos polimorfonucleares sin la observación de dicha bacteria.[7, 8, 9]

Instrumentos de recolección de datos

Los datos se obtuvieron por medio del análisis de las historias clínicas informatizadas de donde se registraron edad, sexo, IMC, tipo de cirugía bariátrica (*bypass* gástrico o gastrectomía en manga), hallazgos endoscópicos (erosiones, estrechamientos, tumores en esófago, úlceras, gastropatía, tumores, úlceras gástricas, hernia de hiato, úlcera duodenal, erosiones, duodenitis, atrofia vellositaria, tumores, esofagitis, hernia de hiato, etc.) y hallazgos histológicos (gastritis aguda o crónica, úlcera, duodenitis, pólipo). Una vez conformada la base se desidentificó y a cada paciente se le asignó un código alfanumérico para asegurar la confidencialidad.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con STATA 15.1 Las variables numéricas fueron expresadas como mediana o media con su correspondiente medida de dispersión (percentil 25-75 o desvío estándar). Las variables fueron chequeadas para normalidad por medio del test de Kolmogorov-Smirnoff. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta (N) y porcentaje (%). Los datos continuos se compararon con el test de t (distribución normal de las variables) o Mann-Whitney (distribución anormal de las variables). El análisis de los datos categóricos entre dos grupos se realizó con test de Chi^2 el nivel de la significación estadística fue fijado en $p = 0{,}05$. Además, los intervalos de confianza del 95% fueron establecidos para todos los resultados. Para la evaluación de factores asociados a la presencia de *H. pylori*, se realizó un modelo de regresión logística donde la presencia de *H. pylori* se estableció como variable dependiente, y la edad, el sexo, el IMC y la gastritis cónica; como variables independientes.

Consideraciones éticas

El protocolo se ajustó a los principios de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y se adhirió a los preceptos establecidos por la Declaración de Helsinki. El estudio siguió las normativas presentes en la Guía para Investigaciones en Salud Humana vigentes (Resolución 1480/11, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación y la ley provincial 11.044 con su Decreto Reglamentario 3385/08 en relación con la investigación sobre seres

humanos). Los datos obtenidos fueron analizados de manera anónima para asegurar la confidencialidad de los pacientes a quienes se asignó un código individual alfanumérico. Se respetaron las normas de confidencialidad de acuerdo con la ley 25326 (Protección de Datos personales) y los arts. 51 y 52 del Código Civil y Comercial de la Nación. La información recogida es confidencial y el nombre de los participantes de este estudio no aparece en ningún registro ni es revelado. El protocolo fue revisado por el Consejo Institucional de Revisión de Estudios Clínicos del HPC acreditado por el Comité de Ética Central de la Provincia de Buenos Aires, reg. 021/2010, folio 58, Libro de Actas n.0 1, fecha 1 de octubre de 2010. Reacreditación: 6 de marzo de 2020. Luego de su aprobación se dio curso al registro del mismo en el RENIS y posteriormente se inició el estudio.

Resultados

En el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019 se analizaron 297 registros de pacientes, de los cuales 35 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión.

Por lo tanto, la población estudiada durante los 5 años fue de 262 pacientes. De éstos, 71% (n=186) pertenecieron al sexo femenino. La mediana de edad fue 42,5 años (34-53) y la mediana del IMC antes de la cirugía bariátrica fue de 42,4 (40-47) kg/m^2 (Tabla 1).

En 105 pacientes se detectó *H. pylori* en biopsias, lo que representa un 40% (IC 95%: 36-46).

En el 44% (n=22) de los pacientes con obesidad de grado II se detectó *H. pylori.* En aquellos con obesidad de grado III se observó *H. pylori* en el 39% (n=83).

Tabla 1. *Características de los pacientes sometidos a VEDA antes de la cirugía bariátrica*

	n° de pacientes	%	Mediana	*P 25-75
Edad (años)	-	-	42,5	34-53
IMC (kg/m2)	-	-	42,4	40-47
Sexo masculino	76	29	-	-
Sexo femenino	186	71	-	-
Obesidad de grado II	50	19,1	-	-
Obesidad de grado III	212	80,9	-	-
Bypass gástrico	237	90,5	-	-
Manga gástrica	25	9,5	-	-
H. pylori positivo	105	40%		

IMC: índice de masa corporal. * P: percentil.

La VEDA presentó hallazgos patológicos en un 53,8% (n=141) de los pacientes, y el hallazgo más frecuente fue la gastropatía (83%, n=117). Con menor frecuencia se detectaron hernia hiatal (17%, n=24), esofagitis de grado A y B de LA, (10,6%, n=15), duodenitis (7,1%, n=10), pólipos gástricos (3,5%, n=5), úlcera duodenal (0,7%, n=1). No se observaron pacientes con úlcera gástrica ni lesiones tumorales. (Tabla 2).

Tabla 2. *Hallazgos endoscópicos y detección de H. pylori antes de la cirugía bariátrica*

	n° de pacientes %	*H. pylori (+)	*H. pylori (-)	*P 25-75
VEDA: normal	121 (46,2)	49 (40,45)	72 (49,5)	0,93
VEDA: anormal	141 (53,8)	56 (39,7)	85 (60,3)	0,84
Gastropatía	117 (83,0)	54 (46,2)	63 (53,8)	0,29
Hernia hiatal	24 (17,0)	7 (29,2)	17 (70,8)	0,25
Esofagitis	15 (10,6)	4 (26,7)	11 (73,3)	0,5
Duodenitis	10 (7,1)	4 (40)	6 (60)	0,9
Pólipos gástricos	5 (3,6)	1 (20)	4 (80)	0,4
Úlcera duodenal	1 (0,7)	1 (100)	-	0,2
Úlcera gástrica	-	-	-	-

*: presencia (+) ausencia (-) de *Helicobacter pylori* por biopsia gástrica. **NA:** no aplica.

En 80 mujeres (43,2%) y 25 varones (32,9%) se detectó *H. pylori* por biopsia. La mediana de edad en los pacientes con *H. pylori* fue de 42 años (35-53) y en el grupo en el que no se detectó esta bacteria fue 43 años (34-51).

En 49 pacientes con presencia de *H. pylori* en las biopsias se observó una VEDA normal (40,5%). Cuando ésta fue anormal, solo en 56 (39,7%) pacientes se detectó *H. pylori*. No se encontró diferencia entre ambos grupos (p = 0,85).

El hallazgo más frecuente en las biopsias fue gastritis crónica (n=217; 82,7%), de las cuales en un 46,5% de los pacientes (n=101) se asoció a *H. pylori* (Tabla 3). Se encontró una diferencia significativa entre el grupo de pacientes con gastritis crónica y *H. pylori* versus el grupo de gastritis crónica sin presencia de esta bacteria (46,5 vs. 90,9; p < 0,001).

El análisis multivariado demostró que solo la presencia de gastritis crónica en la biopsia se asoció a la presencia de *H. pylori*, independientemente de la edad, el sexo y el IMC. (Tabla 4).

Tabla 3. *Hallazgos histológicos y detección de H. pylori antes de la cirugía bariátrica*

	Total	%	*H. pylori (+)	*H. pylori (-)	p
Gastritis crónica	217	82,8	101 (46,5)	116 (53,5)	< 0.001
Gastritis aguda	3	1,1	1 (33,3)	2 (66,7)	0,8
Ulcera gástrica	0	0	0	0	NA
Ulcera duodenal	1	0,4	1 (100)	0	0,2
Duodenitis	10	3,8	4 (40)	6 (60)	0,9
Pólipo gástrico	5	1,9	1 (20)	4 (80)	0,4

NA: no aplica.

Tabla 4. *Análisis multivariado de la presencia de H pylori*

	Presencia de *H. pylori*			
	Crudo		Ajustado	
	OR (IC 95%)	*p*	OR (IC 95%)	*P*
Edad	1,01 (0,98-1,03)	0,6	1 (0,98-1,02)	0,9
Sexo (F)	1,6 (0,9-2,7)	0,1	1,3 (0,74-2,42)	0,3
IMC	0,97 (0,93-1,02)	0,3	0,99 (0,95-1,05)	0,9
Gastritis crónica	8,7 (3,01-25,2)	< 0,001	8,3 (2,8-24,2)	< 0,001

OR: Odds ratio. **IMC:** Índice de masa corporal.

Discusión

En el periodo analizado, en las biopsias de 105 pacientes (40%) se detectó *H. pylori.* Este hallazgo se encuentra de acuerdo con lo comunicado previamente en Colombia, en un estudio retrospectivo sobre 83 pacientes con obesidad mórbida en el que se detectó *H. pylori* en un 57,83%.[10] En Brasil se encontró una prevalencia del 53%.[11] En Argentina, Laudanno *et al.* comunicaron una prevalencia del 62%. de *H. pylori* en pacientes obesos derivados para cirugía bariátrica.[12.] Sin embargo, en un estudio efectuado en Alemania se halló una prevalencia del 8,7%.[13] Estas diferencias reflejan la epidemiologia regional de la infección por esta bacteria.

Es importante resaltar que los resultados de prevalencia en pacientes obesos obtenidos en nuestro estudio (40%) se encuentran en línea con un estudio de la población general de Argentina, donde la prevalencia global (adultos y niños) de infección por *H. pylori* fue del 35,7 ± 3,8%, y la tasa de seropositividad en adultos del 49,1%.[14]

En esta serie de casos se detectó *H. pylori* en el 44% de los pacientes con obesidad de grado II y en el 39% con obesidad de grado III. En China, en un estudio transversal sobre 2558 pacientes se asoció de forma significativa el sobrepeso de grado II y III, y obesidad, con *H. pylori*, ya que en el 40% de los pacientes se detectó esta bacteria.[15]

La VEDA resultó anormal en un 53,8% de los pacientes y la gastropatía fue el hallazgo más frecuente. En relación a la presencia de *H. pylori*, no se encontró diferencia entre los grupos de pacientes con VEDA normal y anormal. Varios autores han concluido en que el patrón endoscópico observado mediante la endoscopía convencional sola no es suficiente para establecer el diagnóstico de infección por esta bacteria.[16] En un estudio reciente, Schlottmann *et al.* analizaron de forma retrospectiva durante un año a 193 pacientes de una población cautiva de un hospital privado de la ciudad de Buenos Aires, en quienes se efectuó VEDA antes de la cirugía bariátrica. Se detectaron hallazgos anormales en la endoscopía en el 29,4% de los pacientes asintomáticos.[17]

En esta investigación el hallazgo histológico prevalente fue gastritis crónica. Al-Akwaa *et al.*[18] y Renshaw *et al.*[19] en estudios retrospectivos de 62 pacientes y 60 pacientes respectivamente, demostraron la alta prevalencia de *H. pylori* y alteraciones gastrointestinales como gastritis en pacientes antes de someterse a cirugía bariátrica. Burgos *et al.*,[20] en un estudio prospectivo con 250 pacientes también demostraron la alta prevalencia de lesiones gástricas histopatológicas detectadas antes de la gastrectomía vertical por laparoscopía.

Existe controversia en cuanto a la presencia de *H. pylori*, la obesidad y las complicaciones postoperatorias. La ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) ha recomendado la búsqueda y erradicación de *H. pylori* antes de la cirugía bariátrica en forma individualizada.[21] En la Argentina, la mayoría de los grupos quirúrgicos recomiendan la realización de VEDA de rutina para la detección de *H. pylori* antes de la cirugía bariátrica. Esta recomendación se basa en la probabilidad de úlceras marginales, cáncer de estómago o síntomas digestivos altos postoperatorios.[22, 23] En esta serie de casos se buscó *H. pylori* de rutina para su erradicación.

Finalmente, como una limitación de este estudio, es importante destacar su diseño retrospectivo. La principal fortaleza se sustenta en la disponibilidad de las historias clínicas informatizadas, el informe estandarizado del procedimiento, el período estudiado (5 años), la población heterogénea analizada con diferentes rasgos socioeconómicos y el carácter regional del hospital involucrado en la investigación.

Conclusión

En el 40% de los pacientes se detectó *H. pylori* en las biopsias gástricas. Este hecho justifica la realización de VEDA antes de la cirugía bariátrica. Se detectó *H. pylori* en pacientes con VEDA normal (40,19%), se resalta la importancia de la realización de biopsia gástrica bajo un protocolo estricto. El patrón endoscópico de mayor frecuencia en pacientes con obesidad de grado II y III sometidos a cirugía bariátrica fue gastropatía, y el hallazgo histológico prevalente fue gastritis crónica, variable que se asoció a la presencia de *H. pylori* en forma significativa.

Consentimiento para la publicación. *Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.*

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *García Allende L, Laborda Molteni J, Fuentes N y col. Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica en un Hospital general de Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):153-159. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.400*

Referencias

1. Omer T. The causes of obesity: an in-depth review. Adv Obes Weight Manag Control 2020;10(3):90-94.
2. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2023 May 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.*, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, República Argentina (INDEC). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, 2019. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
4. Harraca DJL, Grigaites DAL, Martínez Duartez P, Aguirre Ackermann M, Quevedo P, Musso C, Fuentes S, Salmeri E, Calderón G, Roussos A, Farías JM, Ferraro AA, Bocanera L, Lerner M, Babor E, Fernández E, Deluca L, Gorodner V. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica. Rev Arg Cir. 2021; 113 (Supl 1): 1-70. Retrieved from https://revista.aac.org.ar/index.php/RevArgentCirug/article/view/179
5. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017; 153(2):420-429.
6. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointestin Liver Dis. 2011 20(3):299-304.
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J SurgPathol. 1996; 20(10):1161-181.
8. Rugge M, Correa P, Di Mario F, *et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis. 2008; 40: 650-658.
9. Pajares García JM. Infección por *Helicobacter pylori*. Rev Clin Esp 2002; 202(2):99-110.
10. Otero W, Otero L, Trespalacios AA. Helicobacter pylori y alteraciones endoscópicas en pacientes con obesidad severa, programados para cirugía bariátrica. Rev Col Gastroenterol 2015;30(2):165-1.
11. Dietz J, Ulbrich-Kulcynski JM, Souto KE, Meinhardt NG. Prevalence of upper digestive endoscopy and gastric histopathology findings in morbidly obese patients. ArqGastroenterol. 2012;49(1):52-55.
12. Laudanno O, Thome M, Ahumarán G, Gollo P, González P, Mastruzzo M. Preoperative upper endoscopy in asymptomatic obese patients undergoing bariatric surgery: is it mandatory? Gastrointestinal endoscopy. 2019; 89:554-5.
13. Küper MA, Kratt T, Kramer KM, Zdichavsky M, Schneider JH, Glatzle J, Stüker D, Königsrainer A, Brücher BL. Effort, safety, and findings of routine preoperative endoscopic evaluation of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Surg Endosc. 2010; 24(8):1996-2001.
14. Olmos JA, Ríos H, Higa R, the Argentinean Hp Epidemiologic Study Group. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Argentina: Results of a Nationwide Epidemiologic Study. J Clin Gastroenterol 2000; 31(1): 33-37.

15. Zhang Y, Du T, Chen X, Yu L, Zhang C. Association between *Helicobacter pylori* infection and overweight or obesity in a Chinese population. J Infect Dev Ctries 2015; 9(9):945-953.
16. Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, *et al.* Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. Endoscopy 2003;35(11):946-50.
17. Schlottmann F, Sadava EE, Reino R, Galvarini M, Buxhoeveden R. Preoperative endoscopy in bariatric patients may change surgical strategy. Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(2):117-121.
18. Al-Akwaa AM, Ahmad M. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in a group of morbidly obese Saudi patients undergoing bariatric surgery: A preliminary report. Saudi J Gastroenterol 2010;16(4):264-267.
19. Renshaw AA, Rabaza JR, Gonzalez AM, Verdeja JC. *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing gastric bypass surgery for morbid obesity. Obes Surg. 2001;11(3):281-283.
20. Burgos L Ana María, Csendes J Attila, Braghetto M Italo, Muñoz Ch Andrea, Villanueva I María. Hallazgos histológicos gástricos en obesos mórbidos sometidos a gastrectomía vertical laparoscópica. RevChilCir 2014;66(3):224-230.
21. Evans J, Muthusamy V, Acosta D, Bruining D, Chandrasekhara V, Chathadi K, Eloubeidi M, Fanelli R, Faulx A, Fonkalsrud L, Khashab M, Lightdale J, Pasha S, Saltzman J, Shaukat A, Wang A, Stefanidis D, Richardson W, Kothari S, Cash B, American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the bariatric surgery patient. Gastrointestinal Endoscopy 2015; 81:1063-1072.
22. Pampillón N, Reynoso C, Pagano C. Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica. Actualización en Nutrición 2012; 12: 98-141.
23. Pampillón N, Reynoso C, Solimano M. Actualización del Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica. Actualización en Nutrición 2016;17:19-32.

Guía colombiana para el uso de probióticos en patologías pediátricas

Fernando Alonso Medina Monroy[1] · Andrés Felipe Galindo Ángel[2] · Michelle Higuera Carrillo[3] · Juan Pablo Riveros López[4] · Johon Francisco Garcés Camacho[5] · Otto Gerardo Calderón-Guerrero[6] · María Elizabeth Becerra[7] · Germán Enrique Silva Sarmiento[8] · Hugo Laignelet[9] · Francisco Javier Sosa Giraldo[10] · Ana María Jiménez Fadul[11] · Jhon Camacho-Cruz[12]

[1] Servicio de Gastroenterología Pediátrica Centro Médico UGANEP, Bucaramanga, Colombia.
[2] Subgerencia Regional Centro, Bienestar IPS, Grupo Zentria, Bogotá, Colombia.
[3] Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[4] Universidad El Bosque. Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Bogotá, Colombia.
[5] Universidad Industrial de Santander. Hospital Internacional de Colombia. Gastroenterólogo y nutriólogo pediatra, Bucaramanga, Santander.
[6] Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Clínica Imbanaco. Cali, Colombia.
[7] Servicio de Pediatría Sura, Dar IPS Bucaramanga, Santander.
[8] Consulta pediatría, Bogotá, Colombia.
[9] Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
[10] Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Clínica Somer Rionegro, Colombia.
[11] Servicio de Pediatría, Bienestar IPS, Grupo Zentria, Bogotá, Colombia.
[12] Universidad Nacional de Colombia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Sociedad de Cirugía de Bogota-Hospital San José, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Reina Sofia Pediátrica y Mujer Colsanitas, Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed Network), Bogotá D.C., Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):160-191

Recibido: 19/02/2024 / Aceptado: 24/06/2024 / Publicado online el 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.395

Resumen

Introducción. *En los últimos 25 años , el uso de probióticos ha sufrido una importante metamorfosis gracias a la ciencia "ómica", que ha generado una prolífica información científica y, en consecuencia, un aumento de su uso clínico. Los probióticos se definen como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped". La relación entre la microbiota intestinal y el estado de salud de las personas está cada día comprobada, por ello, es importante analizar a partir de la evidencia científica qué probióticos son útiles en determinadas patologías pediátricas.* ***Objetivo.*** *Proporcionar a la comunidad médica un análisis exhaustivo acerca del uso de probióticos y establecer recomendaciones para la población pediátrica.* ***Material y métodos.*** *Esta guía fue desarrollada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos y el Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas. Se desarrollaron mesas de trabajo para seleccionar las preguntas de interés clínico, búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas, metaanálisis, y extracción de la información y recomendaciones para cada pregunta. Expertos en epidemiología realizaron una búsqueda sistemática de la literatura. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas con base en la metodología Grading of Re-*

Correspondencia: *Michelle Higuera Carrillo*
Correo electrónico: michellehiguera@yahoo.com

commendations Assessment, Development and Evaluation. Las recomendaciones de la guía fueron evaluadas en una reunión de expertos donde se les otorgó el grado de la recomendación. ***Resultados y conclusiones.*** *Se propusieron 10 preguntas relacionadas con las patologías más frecuentes en pediatría para el uso de los probióticos. En conclusión, el grupo de expertos hizo recomendaciones para las siguientes enfermedades: enterocolitis necrotizante en prematuros, cólico del lactante, diarrea aguda, diarrea secundaria al uso de antibióticos, incidencia de infecciones respiratorias, incidencia de alergias, dolor abdominal funcional, alergia a la proteína de la leche de vaca, enfermedad inflamatoria intestinal y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Las cepas con mejor calidad de evidencia en nuestras guías, sin orden de importancia, fueron: Saccharomyces boulardii cepa CNCM I-745, Limosilactobacillus reuteri cepa DSM 17938 y Lacticaseibacillus rhamnosus GG.*

Palabras claves. *Probióticos, patologías pediátricas, guías, niños.*

Colombian Guideline for the Use of Probiotics in Pediatric Diseases

Summary

Introduction. *In the last 25 years the use of probiotics has undergone an important metamorphosis thanks to "omics" science, which has generated a prolific scientific information and, consequently, an increase in clinical use. Probiotics are defined as "live microorganisms that, when administered in adequate quantities, confer health benefits on the host". The relationship between the intestinal microbiota and the state of health of people is proven every day, therefore, it is important to analyze from the scientific evidence which probiotics are useful in certain pediatric pathologies.* ***Objective.*** *To provide the medical community an exhaustive analysis of the use of probiotics and to establish recommendations for he pediatric population.* ***Material and Methods.*** *This guide was developed by a multidisciplinary team with the support of the Colombian Association of Probiotics and Prebiotics and the Colombian College of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Working groups were formed to select questions of clinical interest, systematically search systematic reviews, meta-analysis, and extract information and recommendations for each question. Epidemiology experts performed the systematic literature search. Tables of evidence and recommendations were made based on the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology. The recommendations in the guideline were assessed at an expert meeting and assigned a grade of recommendation.* ***Results and conclusions.*** *Ten questions related to the most common pediatric pathologies were proposed for the use of probiotics. In conclusion, the group of experts made recommendations in the following diseases: necrotizing enterocolitis in premature infants, infant colic, acute diarrhea, diarrhea secondary to tantibiotic use, incidence of respiratory infections, incidence of allergies, functional abdominal pain, cow's milk protein allergy, inflammatory bowel disease, and small intestinal bacterial overgrowth. The strains with the higlest quality of evidence in our guidelines were, in no order of importance: Saccharomyces boulardii strain CNCM I-745, Limosilactobacillus reuteri strain DSM 17938, Lacticaseibacillus rhamnosus GG, Lactobacillus reuteri strain DSM 17938.*

Keywords. *Probiotics, pediatric pathologies, guidelines, children.*

Abreviaturas

AcoPyP: Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos.

COLGAHNP: Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

ISAPP: Scientific Association of Probiotics and Prebiotics.

PNG: Probióticos de nueva generación.

UE: Unión Europea.

GPC: Guías prácticas clínicas.

PICO: Población, intervención, comparación y resultado.

RS: Revisiones sistemáticas.

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza.

GDG: Grupo Desarrollador de la Guía.

ECN: Enteroenterocolitis necrotizante.

PEBN: Peso extremadamente bajo.

S. Boulardii: Saccharomyces Boulardii.

L. rhamnosus GG: Lacticaseibacillus rhamnosus.

L. reuteri DSM 17938: Limosilactobacillus reuteri DSM 17938.

B. clausii: Bacillus clausii.

APLV: Alergia a las proteínas de la leche de vaca.

ECA: Ensayos controlados aleatorizados.

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

ASA: Ácido-aminosalicílico.

SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

QoL: Calidad de vida.

SMD: Diferencia media estándar.

ITR: Infección del tracto respiratorio.

IRA: Infección respiratoria aguda.

DM: Diferencia media.

NNTB: Resultado beneficioso adicional.

FODMAP: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols.

DAA: Diarrea aguda por antibióticos.

DAR: abdominal recurrente.

Introducción

Debido al rápido crecimiento en el mercado de los probióticos y asociaciones (prebióticos y simbióticos) creemos en la necesidad de realizar una actualización constante en esta área. Además, surgen nuevos conceptos a los que pronto daremos la bienvenida por su acción benéfica al organismo: 1) **postbióticos**, definidos como *"una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del huésped"* por el consenso de la *International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* (ISAPP); 2) **parabióticos** conceptualizados como "material no viable de origen microbiano[1, 2] (*microorganismos inactivos o fracciones celulares*) que habrían demostrado que pueden tener beneficios para la salud humana y/o animal"); 3) **probióticos de nueva generación (PNG)** como la ***Akkermansia muciniphila*** (primer PNG), ***Faecalibacterium prausnitzii***, y mezclas de los grupos de bacterias ***Clostridium IV y XIVa, Bacteroides fragilis y Bacteroides uniformis*** y, finalmente, 4) **fagobióticos** definidos como "virus que infectan bacterias y se proponen como una subcategoría de bacteriófagos específicos que han demostrado efectos positivos en la salud en estudios controlados".[1, 2] Actualmente hay más de 100 cepas bien caracterizadas, con su seguridad evaluada y listas para la producción y formulación en productos comerciales.

Objetivo

El objetivo primordial para la elaboración de una guía en el uso de los probióticos en Colombia, elaborada en conjunto por la Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos **(ACoPyP)** y el Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica **(COLGAHNP)**, es proveer un instrumento que suministre información actualizada y establecer recomendaciones para su uso en las diferentes patologías pediátricas. Para ello efectuamos una revisión exhaustiva de la literatura, considerando que uno de los objetivos en el actual ejercicio médico es la medicina de precisión, cuyo enfoque es el tratamiento y prevención de enfermedades tomando en cuenta la variabilidad individual en los genes, el ambiente y estilo de vida de cada persona y la manipulación de la microbiota intestinal.

Métodos

El grupo contó con la participación de expertos en gastroenterología pediátrica, pediatras, epidemiólogos y pacientes. Todos los miembros del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), del panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa, firmaron una declaración de conflicto de intereses.

Decisión sobre desarrollo de novo o adaptación

EL GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las GPC (guías de práctica clínica) nacionales e internacionales que abordaran el uso de probióticos en la población pediátrica y guardaran similitud con los alcances y objetivos propuestos para esta guía. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el Instrumento AGREE II[3] y cada documento fue calificado independientemente por dos evaluadores con el fin de obtener la calidad global de la guía. Posteriormente se procedió a establecer, a través de una adaptación de una matriz (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016), si existía alguna guía susceptible a ser adaptada. La matriz de decisión considera los siguientes aspectos: las guías identificadas deben guardar relación con los alcances y objetivos de la GPC objeto de desarrollo; deben ser recomendadas de acuerdo con la herramienta AGREE II; deben contar con las tablas de evidencia, publicación antes de 4 años y debe usar el enfoque GRADE.[4] Con base en los resultados de la matriz de decisión de adaptar la guía, se identificó que no existen guías susceptibles de ser adaptadas y la guía debe ser desarrollada *de novo*. Todas las preguntas para desarrollar (adaptadas o *de novo*) se formularon en formato PICO (población, intervención, comparación y resultado) Anexo 1. El primer paso de desarrollo fue una búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas (RS) publicadas en diferen-

tes bases de datos. Las RS identificadas se evaluaron utilizando la herramienta AMSTAR.[5] Si no se encontraban RS de alta calidad, se procedía a la selección de estudios primarios, los cuales se evaluaron mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo.[6] Se realizó una síntesis de los estudios seleccionados creando un perfil de evidencia en https://www.gradepro.org/ y calificando el nivel de evidencia según la clasificación GRADE (alto, medio, bajo y muy bajo).

Formulación de preguntas clínicas de la guía de práctica clínica

El GDG, conformado por expertos temáticos y epidemiólogos, revisó los aspectos clínicos relevantes que requerían ser abordados, y se formularon en primera instancia preguntas genéricas, que posteriormente se compararon con las GPC seleccionadas, convirtiéndolas en preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces).[6] Las preguntas clave se encuentran en el Anexo 1.

El GDG realizó un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de identificar aquellos que resultaran claves y deberían ser incluidos. Se identificaron y priorizaron desenlaces clínicos de seguridad, efectividad, calidad de vida y todo aquello importante para los pacientes. Cada desenlace fue clasificado como crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes con base en una escala de 9 unidades propuesta por el grupo GRADE[4] (Anexo 2). Una vez que fueron identificadas en la guía las preguntas a responder, se procedió a buscar la evidencia de bases de datos y diligenciar esa plantilla.

Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos. Primero, el GDG elaboró las recomendaciones preliminares considerando el balance riesgo beneficio, preferencias de los pacientes y el contexto de implementación de cada país según la evidencia local. Segundo, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de usuarios y pacientes, quienes

Nivel de Evidencia
Calidad Global de la evidencia GRADE – Anexo 2

Calificación	Juicio	Característica
A	Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada ⊕⊕⊕◯	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que puedan modificar el resultado.
C	Baja ⊕⊕◯◯	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que puedan modificar el resultado.
D	Muy baja ⊕◯◯◯	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuen-cias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

contribuyeron a refinar las recomendaciones y definir la fuerza de las recomendaciones.[6]

La graduación de la fuerza y dirección de cada recomendación se determinó con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales revisadas en pleno por el GDG; esto se realizó por votación del grupo evaluador, teniendo como mayoría el dato a seleccionar. En caso de no haber consenso se realizó un Punto de Buena Práctica.

Buenas prácticas

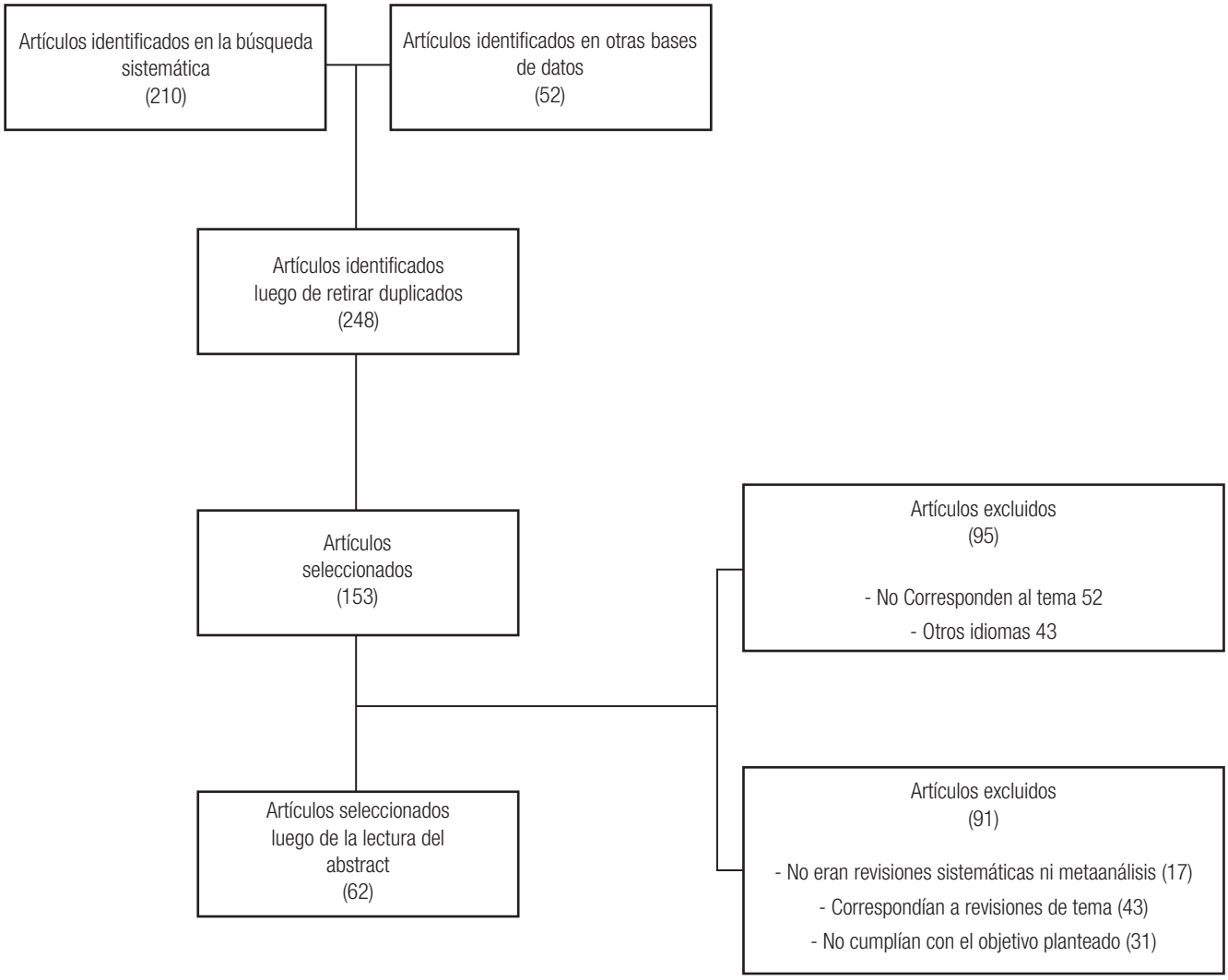
Las buenas prácticas son sugerencias operativas basa-

das en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferentes grupos de interés que, aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes. Las buenas prácticas tienen como objetivo apoyar las recomendaciones formuladas.

Inclusión de comentarios de los pares evaluadores externos

Esta GPC fue revisada de forma independiente por pares expertos en metodología y contenido temático.

Prisma GPC Probióticos



Declaración de independencia editorial

Tanto ACoPyP como COLGHANP participaron como financiadores con recursos propios para la elaboración de la guía, garantizando con ello la transparencia, transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto colombiano. El trabajo científico de investigación, así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente por el GDG.

Resultados

Pregunta 1. ¿Los probióticos, prebióticos y simbióticos son útiles en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros?

Tabla 1. *Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	1	Se recomienda el uso de probióticos orales únicos o combinados como prevención de la enterocolitis necrotizante del recién nacido. **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a Favor	2	Se recomienda el uso de probióticos orales únicos o combinados como prevención de la enterocolitis necrotizante del recién nacido de muy bajo peso al nacer. **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a Favor	3	No se recomienda el uso de probióticos para el manejo de la sepsis abdominal del recién nacido. **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯

Sharif S y col. (AMSTAR 11/11) incluyeron 56 ensayos en los que participaron 10.812 lactantes. Las preparaciones más utilizadas contenían ***Bifidobacterium spp., Lacticaseibacillus spp., Saccharomyces spp***. y ***Streptococcus spp.*** solas o en combinaciones. El metaanálisis mostró que los probióticos podían reducir el riesgo de ECN: con un RR (riesgo relativo) de 0,54 (IC del 95%: 0,45 a 0,65), también mostraron que los probióticos probablemente reducían la mortalidad: RR 0,76 (IC del 95%: 0,65 a 0,89) y la infección invasiva de aparición tardía: RR 0,89 (IC del 95%: 0,82 a 0,97). Además, se evidenció que los probióticos podían tener poco o ningún efecto sobre el deterioro grave del desarrollo neurológico: RR 1,03 (IC del 95%: 0,84 a 1,26). No se encontraron efectos sobre la morbimortalidad asociada para los recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso al nacer, y en particular para los recién nacidos extremadamente prematuros.

Balasubramanian y col. (AMSTAR 9/11) mostraron que el uso de los probióticos presentaba un riesgo reducido de enteroenterocolitis necrotizante (ECN) ≥ Estadio II (RR: 0,36 [IC del 95%: 0,20 a 0,66]; $p = 0,0009$) en sepsis de inicio tardío y menor mortalidad a favor del grupo probiótico. Además, redujeron el tiempo requerido para lograr la alimentación completa y la duración de la estancia hospitalaria DM: –2,00 días (IC del 95%: –2,46 a –1,53); $p < 0,00001$).[8-13]

Deshmukh M y col. (AMSTAR 10/11) demostraron que los probióticos reducían el riesgo de ECN en etapa ≥ II, la sepsis de inicio tardío, la mortalidad por todas las causas y la intolerancia alimentaria en los recién nacidos prematuros. Se señaló su efectividad en recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo (PEBN: < 1000g). Además, la administración rutinaria de probióticos de múltiples cepas fue más efectiva que el manejo con una sola cepa. Un estudio informó 3 casos no fatales de sepsis probiótica.[14-30]

Gao (AMSTAR 9/11) incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 1.264 participantes y evidenció que hubo reducciones significativas en la incidencia de ECN. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de sepsis. Los autores recomendaron el uso de ***Saccharomyces boulardii*** para prevenir la ECN, reducir la intolerancia alimentaria, acortar los días de alimentación complementaria y los días de hospitalización. Sin embargo, ***S. boulardii*** podría no ser válido en la incidencia de sepsis, la mortalidad y el tiempo para recuperar el peso al nacer.[31-34]

En conclusión, podemos decir que los probióticos como ***Lacticaseibacillus rhamnosus- L. rhamnosus*** GG (en una dosis que varía de 1×10^9 CFU a 6×10^9 CFU) o combinaciones de ***Bifidobacterium infantis BB-02, B. lactis BB-12 y Streptococcus thermophilus TH-4*** (dosis 3 a $3,5\times10^8$ UFCS) y ***S. boulardii***, solo o en combinaciones, podrían ser útiles para: 1) reducir el riesgo de ECN ≥ Estadio II, 2) reducir la mortalidad de ECN, 3) evitar la aparición de sepsis de inicio tardío, 4) reducir el tiempo requerido para lograr la alimentación completa, 5) disminuir la duración de la estancia hospitalaria con efectividad en recién nacidos que tienen un peso al nacer extremadamente bajo. (Tabla 1)

Pregunta 2. ¿Los probióticos pueden ser efectivos para el tratamiento del cólico del lactante?

Tabla 2. *Efectividad de los probióticos en el tratamiento del cólico del lactante*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	4	Se recomienda el uso de los probióticos para la disminución del llanto en el cólico del lactante. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕○○○
Punto de Buena Práctica	5	Las cepas que presentaron mayor utilidad para el tratamiento del cólico del lactante fueron. ***Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 y B. lactis BB-12.*** **Punto de Buena Práctica**

De las cepas probióticas estudiadas para el manejo del cólico del lactante se encuentra el ***Limosilactobacillus reuteri DSM 17938***, bacteria Gram-positiva indígena del intestino de los mamíferos y las aves, que se logró aislar por primera vez en 1990 de la leche materna en una mujer que amamantaba en los Andes Peruanos.

Ong (AMSTAR 11/11) completó 3.284 registros, seis estudios con 1.886 participantes cumplieron con los criterios de inclusión y compararon con placebo. Dos estudios examinaron ***Limosilactobacillus reuteri DSM 17938***, dos examinaron probióticos de múltiples cepas, uno examinó ***Lacticaseibacillus rhamnosus*** y uno examinó ***Lacticaseibacillus paracasei y Bifidobacteriumanimalis subespecie lactis***, también conocido como ***Bifidobacterium lactis (BB-12)***. El riesgo de sesgo fue bajo para la asignación al azar.[35-40]

El ***Limosilactobacillus reuteri DSM 17938*** mostró una reducción de 44,26 minutos en el tiempo de llanto diario (IC del 95%: -66.6 a -21.9; I2 = 92%). Si bien, se observó que no hay evidencia clara a favor del uso de los probióticos para prevenir el cólico infantil, si se logró la disminución del tiempo de llanto en el grupo que usó los probióticos, sin tener repercusiones en los efectos adversos. **Skonieczna-Żydecka y col. (AMSTAR 9/11)**, incluyeron 16 estudios con un universo de 1.319 lactantes, desde recién nacidos hasta los seis meses de edad. La cepa utilizada fue el ***Limosilactobacillus reuteri DSM 17938*** observándose nuevamente una reducción en la duración del llanto. El éxito para reducir el llanto cercano al 50% fue 1,98 veces mayor en el grupo que uso el ***L. reuteri DSM 17938*** ($p < 0{,}0001$).[41-55]

Los probióticos acortaron la duración del llanto, pero vale la pena verificar la relación causal en el efecto modulador de los probióticos. Debemos tener en cuenta que muchos estudios siempre relacionan la mejoría del cólico del lactante con el uso de los probióticos en lactantes que estén siendo amamantados con leche materna exclusiva. También se ha logrado observar una disminución de la depresión materna hasta en un 63% cuando se bajan los niveles de irritabilidad del lactante y la ansiedad de los cuidadores.

En conclusión, podemos decir que probióticos como el ***Limosilactobacillus reuteri DSM 17938*** (dosis de 108 UFC/día durante al menos 21 días), ***Lacticaseibacillus rhamnosus, Lacticaseibacillus paracasei y Bifidobacterium animalis ssp lactis (BB-12)*** podrían ser útiles para disminuir el tiempo del llanto, especialmente en los niños amamantados, pero no fueron útiles para prevenir el cólico del lactante. (Tabla 2)

Pregunta 3. ¿Cuáles son los probióticos útiles en la diarrea aguda?

Tabla 3. *Utilidad de los probióticos en la diarrea aguda*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	6	Se sugiere el uso de probióticos para el manejo de la diarrea aguda, aunque se debe considerar cuidadosamente el tipo de cepa, dosis, momento óptimo de administración, duración, efecto y desenlace del probiótico. **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕○○
Punto de Buena Práctica		Las cepas ***Saccharomyces boulardii y Lacticaseibacillus rhamnosus GG*** presentan evidencia de reducción en el tiempo de la duración de la diarrea y hospitalización.

Vassilopoulou y col. (AMSTAR 10/11) estudiaron veinte ensayos con 3.469 pacientes y observó que los probióticos no demostraron suficiente impacto clínico en la reducción de la duración de la diarrea en los niños de los países desarrollados. Los estudios incluidos presentaban riesgo de sesgo variable.[56-76]

Collinson y col. (AMSTAR 9/11) incluyeron 82 estudios con un total de 12.127 participantes. Estos estudios incluyeron 11.526 niños (edad < 18 años) y 412 adultos (tres estudios reclutaron a 189 adultos y niños). El riesgo de sesgo fue alto o poco claro en muchos de los estudios, y hubo una marcada heterogeneidad estadística cuando los resultados se agruparon en el metaanálisis. En seis ensayos (3.058 participantes; nivel de certeza muy baja), no se detectaron diferencias entre los grupos de probióticos y el grupo control para el riesgo de diarrea mayor o igual a 48 horas, o para la duración de la diarrea (diferencia de medias [DM] de -8,64 horas, IC del 95%: -29,4 horas a 12,1 horas). Se incluyeron análisis limitados a los probióticos ***L. rhamnosus GG y Saccharomyces boulardii.***[77]

En seis ensayos con 433 participantes de ***L. reuteri*** hubo consistencia entre los hallazgos, pero el riesgo de sesgo estuvo presente en todos los estudios incluidos. La duración de la hospitalización fue más corta en los grupos de probióticos que en los grupos de control, con marcada heterogeneidad entre los estudios. En 24 ensayos donde se incluyeron 4.056 participantes, no se detectaron diferencias entre los grupos de probióticos y de control en el número de personas con diarrea y duración ≥ 14 días y, finalmente, en 9 estudios con 2.928 participantes no se atribuyeron eventos adversos graves a los probióticos.

Al revisar los metaanálisis publicados entre 2021 y 2024, se ha encontrado nueva evidencia en constante construcción, lo que implica un desarrollo continuo día tras día en este campo específico.

McFarland y col. (AMSTAR 8/11) incluyeron 22 estudios con un total de 4.059 niños con gastroenteritis aguda en India. Se evaluaron cinco probióticos de una sola cepa y tres combinaciones multicepa. La cepa ***Saccharomyces boulardii CNCM I-745*** mostró la mayor eficacia para reducir la duración de la diarrea con una DM de -1,86 días (IC del 95%: -2,8 a -0,9 días). Tanto ***Lacticaseibacillus rhamnosus GG*** como una combinación de cuatro cepas de ***Bacillus clausii*** (O/C, SIN, N/R, T) también disminuyeron significativamente la duración de la diarrea en -1,7 y -1,4 días, respectivamente. ***S. boulardii*** y ***L. rhamnosus GG*** redujeron significativamente la estancia hospitalaria en -1,8 y -1,1 días, respectivamente, mientras que ***B. clausii*** no tuvo efecto en ese aspecto. La frecuencia de deposiciones diarias disminuyó significativamente al día 4 para ***S. boulardii*** y al día 5 para ***L. rhamnosus GG***. En India, dos tipos de probióticos (***S. boulardii CNCM I-745*** y ***L. rhamnosus GG***) acortaron significativamente tanto la duración de la diarrea como la estancia hospitalaria en niños con gastroenteritis aguda, con buen perfil de seguridad.[78-85]

Wu y col. (AMSTAR 8/11) incluyeron 17 ensayos controlados aleatorizados con un total de 2.861 participantes. En comparación con el placebo, los probióticos redujeron significativamente la duración de la diarrea (12 ECA, n = 1907, con una diferencia media de -21,33 horas [IC del 95%: -29,74 a -12,91], aunque con alta heterogeneidad, I^2 = 86%). Además, disminuyeron el tiempo de hospitalización (ocho ECA, n = 1606, con una diferencia media de -0,83 días [IC 95%: -1,53 a -0,12] y alta heterogeneidad, I^2 = 96%) y el riesgo de diarrea persistente a partir del día 4 (seis ECA, n = 1093, con una diferencia de riesgo de -0,13 [IC 95%: -0,17 a -0,09], sin heterogeneidad). Se concluye que el uso de probióticos junto a la terapia de rehidratación son manejos seguros y eficaces para reducir la duración de la diarrea en niños con diarrea aguda y deshidratación.[76,80,83,86-97]

Huang y col. (AMSTAR 11/11) analizaron doce artículos con 744 pacientes y encontró que el uso de probióticos resultó en una disminución significativa en la duración de la diarrea en comparación con el grupo de control (SMD: -0,74 [IC del 95%: -1,11 a -0,37], p < 0,001). Además, se observó que la eficacia del tratamiento para la diarrea después de dos días fue mayor en el grupo de probióticos, con un OR de 2,12 (IC del 95%: 1,47-3,05; p < 0,001), y la estancia hospitalaria fue más corta, con una SMD de -0,60 días (IC del 95%: -0,74 a -0,47; p < 0,001).[71,98-103]

Fu y col. (AMSTAR 9/11) incluyeron 10 estudios con un total de 1.282 niños con gastroenteritis aguda. El uso de ***Saccharomyces boulardii*** en estos niños redujo eficazmente la duración de la diarrea en 19,7 horas (IC del 95%: -24,87, -14,52) y disminuyó el tiempo de hospitalización en 0,91 días (IC del 95%: -1,28, -0,54), comparado con el grupo de control. El RR de diarrea persistente después de un día de tratamiento fue significativamente menor en el grupo tratado (RR = -0,31 [IC del 95%: 0,59 a 0,03]), y aún más después de tres días de tratamiento (RR = 0,52 [IC del 95%: 0,41 a 0,66]). Además, la frecuencia de episodios de diarrea se redujo en 1,03 (IC del 95%: -1,53 a 0,53) después de tres días de tratamiento, concluyendo que ***Saccharomyces boulardii*** es efectivo y seguro para mejorar los síntomas de la diarrea en niños con gastroenteritis aguda.[80,81,89,104-108]

Cheng y col. (AMSTAR 10/11), en su revisión sistemática y metaanálisis, incluyó 15 ensayos controlados

aleatorizados con 1.765 niños, encontrando que el uso de ***L. acidophilus*** redujo la duración de la diarrea en comparación con el placebo o ningún tratamiento; aunque este efecto no fue estadísticamente significativo cuando se usó una sola cepa probiótica. Sin embargo, ***L. acidophilus*** mostró efectividad cuando se administró a una dosis diaria de ≥ 10^9 CFU. La reducción en la duración de la diarrea no mostró diferencias significativas entre niños de países asiáticos, europeos o americanos. Además, ***L. acidophilus*** disminuyó la frecuencia de diarrea desde el día 2 hasta el día 5, siendo estadísticamente significativa en el día 3. Cuando se administró a altas dosis, ***L. acidophilus*** demostró beneficios tanto en la duración como en la frecuencia de la diarrea, con datos de calidad moderada a baja.[70,109-115]

Higuchi y col. (AMSTAR 9/11) incluyeron 14 estudios con un total de 878 participantes. Se observó que los niños que recibieron probióticos tuvieron una menor incidencia de diarrea prolongada (más de 48 horas), con una reducción del RR de 0,70 (IC del 95%: 0,59 a 0,83). La duración total de la diarrea fue 23,45 horas más corta en el grupo que recibió probióticos (IC del 95%: 18,22-26,69). Además, la hospitalización se redujo en 17,73 horas (IC del 95%: 6,9-28,56) en los niños tratados con probióticos. El uso de probióticos en la gastroenteritis aguda infantil podría mejorar los síntomas y acortar la duración de la diarrea aproximadamente un día con evidencia limitada.[116]

En conclusión, y concordancia con las guías realizadas por las sociedades europeas **(ESPGHAN/ESPID)** para el manejo de la diarrea aguda en niños, dada la heterogeneidad de los estudios, podemos decir que las cepas probióticas ***L. rhamnosus GG, Saccharomyces boulardii CNCM I-745*** (dosis de ≥ 10^{10} UFC/día y 250-750 mg/día durante 5 a 7 días respectivamente) poseen una **certeza de la evidencia baja y un grado de recomendación débil.** ***L. reuteri DSM 17938*** tiene muy baja calidad de evidencia para la reducción de la duración de la diarrea y débil grado de recomendación con dosis de 10^8 - 4×10^8 UFC/día durante 5 días. Respecto a las cepas que no tienen recomendación o suficiente evidencia de recomendación encontramos a ***Bifidobacteriumlactis BB 12, Escherichia coli Nissle 1917, Bacillus clausii***, y combinaciones de ***L helveticus R0052 y L rhamnosus R001, B. lactis B12 + S. thermophilus TH4L, L. acidophius. acidophilus + B. bifidum L. acidophilus + B. infantis.*** (Tabla 3)

Pregunta 4. ¿Cuáles son los probióticos útiles en la diarrea secundaria al uso de antibióticos?

Tabla 4. *Utilidad de los probióticos en la diarrea secundaria al uso de antibióticos*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	7	Se recomienda el uso de probióticos en dosis altas para la prevención de DAA (≥ 5 mil millones de UFC por día). **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a Favor	8	Se recomienda el uso de ***Lacticaseibacillus rhamnosus GG*** o ***Saccharomyces boulardii*** en dosis altas para el manejo de DAA. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕◯◯◯

La diarrea secundaria al uso de antibióticos ha sido una patología que se ha incrementado desde la utilización indiscriminada de los mismos, creando resistencia y destruyendo una gran cantidad de cepas microbianas en el intestino.

Guo y col. (AMSTAR 11/11) incluyeron 33 estudios con 6.352 participantes. Los probióticos evaluados fueron: ***Bacillus spp., Bifidobacterium spp., Clostridium butyricum, Lactobacilli spp.***, ***Lactococcus spp., Leuconostoc cremoris, Saccharomyces spp.***, o ***Streptococcus spp.***, solos o en combinación. Todos los ensayos informaron efectos beneficiosos de los probióticos en comparación con el grupo control, el placebo, o el control con ningún tratamiento. Después de cinco días a 12 semanas de seguimiento, la incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue del 12% en comparación con el 19% en el grupo de control (RR 0,61 [IC del 95%: 0,49 a 0,77]; $p < 0{,}00001$; $I^2 = 70\%$). También se observó que al utilizar dosis altas (mayor de 5 mil millones de UFC por día) la respuesta era mucho más efectiva. Los efectos adversos (EA) por el uso de los probióticos se reportaron en mínimos porcentajes en un metaanálisis con 24 ensayos con 4.415 participantes y fueron valorados después del uso entre 5 días a 4 semanas. El 4% de los participantes que recibieron probióticos tuvo un EA en compa-

ración con el 6% de los participantes del grupo de control (p < 0,00001). Los EA más comunes fueron erupción, náuseas, gases, flatulencias, distensión abdominal y estreñimiento.[117]

Aunque no se observaron eventos adversos graves entre los niños hospitalizados y ambulatorios, otros estudios observacionales no incluidos en esta revisión han reportado eventos adversos graves en niños con compromiso inmunológico y por el uso de catéteres intravenosos centrales, debido a la translocación bacteriana y/o fúngica.

Goodman y col. (AMSTAR 9/11) incluyeron 42 estudios con 11.305 participantes; reportaron que la administración en conjunto de probióticos y antibióticos redujeron el riesgo de DAA en adultos en un 37% (IC del 95%: 0,54 a 0,73), p < 0,00001). Además, las dosis altas tuvieron un mejor efecto protector (p < 0,01), y los géneros ***Lactobacillus y Bifidobacteria*** fueron los más efectivos.[118-126]

Se concluye que los probióticos ***Lacticaseibacillus rhamnosus GG o el S. boulardii CNCM I-745***, en dosis altas e iniciados simultáneamente con el tratamiento antibiótico son efectivos para prevenir la DAA, sin atribuirles eventos adversos graves con su uso. (Tabla 4)

Pregunta 5. ¿Los probióticos son útiles para reducir la incidencia de infecciones respiratorias?

Tabla 5. *Utilidad de los probióticos para disminuír la incidencia de infecciones respiratorias*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	9	Se recomienda el uso de probióticos para la prevención de las infecciones del tracto respiratorio, disminuyendo la incidencia de nuevos eventos. **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯
Débil a Favor	10	Se sugiere el uso de probióticos en la fase aguda de las infecciones respiratoria agudas, considerando una disminución en los días de enfermedad, uso de antibióticos y ausentismo escolar. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕◯◯◯
Fuerte a Favor	11	Se sugiere el uso de probióticos como inmunomoduladores en la prevención de infecciones respiratorias agudas, teniendo res-puesta positiva en el sistema inmunitario. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕◯◯◯

Darbandi y col. (AMSTAR 10/11) revisaron un total de 27 ensayos clínicos realizados en 9.433 pacientes con infección del tracto respiratorio (ITR), y se encontró que los probióticos podrían aumentar significativamente los niveles plasmáticos de citoquinas, además de potenciar el efecto de la vacuna contra la influenza y la calidad de vida, reducir la titulación viral, la incidencia y duración de las infecciones respiratorias. Por lo tanto, sugerimos que los probióticos podrían constituir un tratamiento complementario racional para las enfermedades con ITR y ser una opción viable para respaldar una recuperación más rápida. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja o muy baja.[127-134]

Hao y col. (AMSTAR 9/11) investigaron el impacto de los probióticos en la incidencia de infecciones respiratorias agudas (IRA) en un total de 12 ensayos que incluyeron 3.720 participantes de diversas edades, tanto niños, adultos como personas mayores. Los resultados indicaron que los probióticos fueron más efectivos que el placebo en varios aspectos evaluados, ya que se observó una reducción significativa en el número de participantes que experimentaron episodios de IRA (evidencia de baja calidad). Además, se encontró una disminución en la duración media de los episodios de IRA (DM: -1,89 [IC del 95%: -2,03 a -1,75]; p < 0,001, evidencia de baja calidad).[135]

En cuanto a la prescripción de antibióticos para las IRA, se observó una reducción significativa (OR 0,65 [IC del 95%: 0,45 a 0,94], evidencia de calidad moderada), así como en el ausentismo escolar relacionado con resfriados (OR 0,10 [IC del 95%: 0,02 a 0,47], evidencia de calidad muy baja).

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los probióticos y un placebo en la razón de tasas de episodios de IRA (razón de tasas 0,83 [IC del 95%: 0,66 a 1,05]; p = 0,12, evidencia de calidad muy baja) ni en la incidencia de eventos adversos (OR 0,88 [IC del 95%: 0,65 a 1,19]; p = 0,40, evidencia de baja calidad).

Los efectos secundarios de los probióticos fueron mínimos, siendo los síntomas gastrointestinales los más

comunes. Además, se encontró heterogeneidad significativa en algunos subgrupos analizados, lo cual afectó la calidad baja o muy baja de la evidencia obtenida.

En resumen, este estudio sugiere que los probióticos podrían ser beneficiosos en la prevención y manejo de las IRA al reducir el número episodios y la duración media de cada episodio de IRA, disminuir el uso de los antibióticos y el ausentismo escolar relacionado con el resfriado, con calidad de la evidencia baja o muy baja. (Tabla 5)

Pregunta 6. ¿Los probióticos son útiles para tener una menor incidencia de alergias?

Tabla 6. *Utilidad de los probióticos para tener una incidencia menor de alergias*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	12	Se recomienda el uso de probióticos, en especial **Lacticaseibacillus paracasei LP-33**, en el manejo de rinitis alérgica mejorando el score de calidad de vida para rinitis (RQLQ). **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a Favor	13	Se sugiere el uso de probióticos como estimulador de la respuesta inmune en los pacientes con alto riesgo de atopía. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕◯◯◯

Güvenç y col. (AMSTAR 9/11) incluyeron 22 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Diecisiete ensayos mostraron un beneficio clínico significativo de los probióticos, mientras que ocho ensayos mostraron una mejora significativa en los parámetros inmunológicos en comparación con el placebo. Los cinco estudios con cepas de ***Lacticaseibacillus paracasei (LP-33)*** demostraron mejoras clínicamente significativas en comparación con el placebo. Los probióticos mostraron una reducción significativa en los puntajes de síntomas nasales y oculares, además de mejoría en los índices de calidad de vida (QoL) en cuanto a síntomas totales, nasales y oculares en comparación con placebo (SMD (diferencia media estándar) 1,84; *p* 0,001; SMD 2,30; *p* 0,006; y SMD 3,11; *p* 0,005, respectivamente). Aunque la heterogeneidad fue alta, en el análisis de subgrupos la SMD para los síntomas nasales y oculares totales de los pacientes con AR estacional y para las puntuaciones de QoL nasal para estudios con la cepa LP-33 fueron significativas y homogéneas. Las puntuaciones de obstrucción nasal, rinorrea y prurito nasal fueron significativamente más bajas en el grupo de probióticos en comparación con el placebo.[136-150]

Zajac (AMSTAR 9/11) identificó un total de 23 estudios con 1.919 pacientes. Diecisiete estudios mostraron un beneficio clínico significativo del uso de probióticos en comparación con el placebo, mientras que 6 ensayos no mostraron ningún beneficio. Entre los ensayos elegibles para el metaanálisis, el uso de probióticos dio como resultado una mejora significativa en las puntuaciones del score de calidad de vida para rinitis (RQLQ) en comparación con el placebo. Los probióticos no tuvieron efecto sobre el score total de síntomas de rinitis (RTSS) la SMD (diferencia media estándar) fue de –0,36; $p = 0,13$ y en los niveles de IgE total (SMD 0,01; $p = 0,94$), aunque hubo una tendencia hacia una reducción de la IgE específica de antígeno (SMD 0,20; $p = 0,06$) en el grupo placebo en comparación con el probiótico.[142-144,151-153]

En conclusión, se evidencia un beneficio potencial de los probióticos en el tratamiento de las alergias respiratorias, especialmente con el ***Lacticaseibacillus paracasei (LP-33)***. Esto se demostró tanto clínica como inmunológicamente. La rinorrea, la obstrucción y el prurito nasal, además de la relación Th1:Th2, disminuyeron con el uso de los probióticos. (Tabla 6)

Pregunta 7. ¿Son útiles los probióticos para el dolor abdominal funcional?

Tabla 7. *Utilidad de los probióticos para el dolor abdominal funcional*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	14	Se sugiere el uso de probióticos dentro del manejo integral del dolor abdominal funcional. **Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊕◯

Newlove-Delgado y col. (AMSTAR 10/11) incluyeron 19 ECA con un total de 1.453 participantes, con un seguimiento que varió de uno a cinco meses. Los participantes tenían entre 4 y 18 años, provenían de ocho países diferentes, y fueron reclutados principalmente de clínicas de gastroenterología pediátrica. La edad media en el momento del reclutamiento osciló entre 6,3 y 13,1 años. Los estudios se dividieron en cuatro categorías: ensayos de intervenciones basadas en probióticos (13 estudios), ensayos de intervenciones basadas en fibra (cuatro estudios), un ensayo de dieta baja en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) y un ensayo de dieta restringida en fructosa. Se encontró que los niños tratados con probióticos informaron una mayor reducción en la frecuencia del dolor entre cero y tres meses después de la intervención comparado con el placebo (DME: -0,55, [IC del 95%: -0,98 a -0,12]) en seis ensayos que incluyeron 523 niños. También hubo una disminución en la intensidad del dolor en el grupo de intervención (DME: -0,50 [IC del 95%: -0,85 a -0,15]) en siete estudios con 575 niños. Sin embargo, la evidencia de estos resultados se consideró de baja calidad mediante GRADE. El número estimado necesario para tratar a fin de lograr un resultado beneficioso adicional (NNTB) fue de ocho, lo que significa que ocho niños necesitarían recibir probióticos para que uno experimente una mejoría en el dolor en esa escala de tiempo. La evidencia de este resultado se consideró de calidad moderada debido a la heterogeneidad significativa. Los niños con síntomas de síndrome del intestino irritable tratados con probióticos tenían más probabilidades de experimentar una mejoría en el dolor entre cero y tres meses después de la intervención, y más probabilidades de experimentar una mejoría del dolor entre tres y seis meses. Se encontró que los niños tratados con intervenciones basadas en fibra no tenían más probabilidades de experimentar una mejoría en el dolor entre cero y tres meses después de la intervención que los niños que recibieron placebo, tampoco hubo reducción en la intensidad del dolor en comparación con el placebo. No fue posible realizar ningún metaanálisis de los estudios de las dietas bajas en FODMAP y las dietas restringidas en fructosa, debido a que no hubo suficientes estudios que incluyeran estos resultados o usaran medidas comparables para evaluarlos.[154]

En conclusión, los probióticos pueden ser efectivos para mejorar el dolor abdominal en los niños con DAR. El ***L. reuteri DSM 17938*** (dosis de 10^8 CFU a 2×10^8 CFU/día) podrían reducir la intensidad del dolor abdominal con certeza de la evidencia moderada, grado de recomendación débil; y el ***L. rhamnosus GG*** (dosis de 10^9 CFU a 3×10^9 CFU dos veces al día) podría reducir la frecuencia e intensidad del dolor en niños con síndrome del intestino irritable con certeza de la evidencia moderada y grado de recomendación débil. (Tabla 7)

Pregunta 8. ¿Son útiles los probióticos en la alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV)?

Tabla 8. *Utilidad de los probióticos en la alergia a la proteína de leche de vaca*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	15	Se recomienda el uso de probióticos en pacientes con APLV confirmada con el fin de desarrollar tolerancia más temprano, idealmente dentro de los primeros 3 años de vida. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕○○○
Fuerte a Favor	16	Se sugiere el uso de probióticos a temprana edad en pacientes con sospecha de APLV para mejorar la tolerancia a la PLV. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕○○○

De Silva y col. (AMSTAR 10/11) incluyeron un total de 10 ECA (n = 845; probióticos, 422; control, 423) con riesgo de sesgo de bajo a incierto. El objetivo fue revisar sistemáticamente la eficacia y la seguridad de los probióticos en el tratamiento de la APLV. Los resultados primarios fueron la resolución de la hematoquecia y la adquisición de tolerancia a la proteína de leche de vaca (PLV) a los 6, 12, 24 y 36 meses. Los resultados secundarios incluyeron el efecto sobre los síntomas alérgicos (índice SCORAD), crecimiento, microbiota intestinal y efectos adversos. El metaanálisis mostró que la suplementación con probióticos no se asoció con una resolución más temprana de la hematoquecia (n = 87; RR: 1,45 (IC del 95%: 0,96-2,18), p = 0,08; nivel de

evidencia muy bajo), en presunta APLV. En la APLV confirmada, los probióticos se asociaron con una mayor tasa de adquisición de tolerancia a la PLV al final de los 3 años en comparación con el placebo (RR: 1,47 [IC del 95%: 1,17-1,84]; p = 0,0009) con un nivel de evidencia bajo.[155]

En conclusión, encontramos una evidencia limitada y de baja calidad a favor, esto indica que la administración de suplementos de probióticos podría estar asociada con una adquisición más temprana de tolerancia a la PLV en niños con APLV. (Tabla 8)

Pregunta 9. ¿Los probióticos pueden utilizarse en el tratamiento durante la remisión y el mantenimiento de las formas leves de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)?

Tabla 9. *Utilidad de los probióticos durante la remisión y el mantenimiento en formas leves de enfermedad inflamatoria intestinal*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a Favor	17	Se recomienda el uso de probióticos en el manejo de la colitis ulcerativa, los cuales podrían inducir una remisión clínica de esta enfermedad. **Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊕◯◯
Débil a Favor	18	Se recomienda el uso de probióticos solos o combinados (***Saccharomyces boulardii, Lacticaseibacillus*** **y** ***VSL#3)*** en el manejo de pacientes con EII. **Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊕◯

Kaur y col. (AMSTAR 11/11) incluyeron 14 estudios con 865 participantes. Doce de los estudios evaluaron participantes adultos y dos estudios evaluaron participantes pediátricos con colitis ulcerativa leve a moderada (edad promedio entre 12,5 y 47,7 años). Los estudios compararon probióticos con placebo, probióticos con 5-ASA (Ácido 5-aminosalicílico) y una combinación de probióticos más 5-ASA en comparación con solo 5-ASA. Solo 7 estudios usaron una sola cepa probiótica y siete usaron una mezcla de cepas. La duración de los estudios varió entre 2 y 52 semanas. Se encontró que los probióticos podían inducir la remisión clínica en comparación con el placebo (RR: 1,73 [IC del 95%: 1,19 a 2,54]). El riesgo de sesgo fue alto. Los eventos adversos informados incluyeron distensión abdominal y molestias, sin presentarse eventos adversos graves.[156]

En un solo estudio se demostró que los probióticos combinados con 5ASA mejoraban levemente la inducción de la remisión.

Ganji-Arjenaki y col. (AMSTAR 10/11) incluyeron un total de 9 ECA que evaluaron específicamente la eficacia de los probióticos para lograr una respuesta clínica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). También se evaluó la eficacia de especies variantes de probióticos en diferentes condiciones y la influencia de la calidad del estudio en los resultados de los ensayos controlados aleatorios (ECA).[157-162]

El análisis de 9 ensayos mostró que los probióticos no tuvieron un efecto significativo sobre la enfermedad de Crohn (EC) (p = 0,07), pero el análisis de 3 ensayos en niños con EII reveló una ventaja significativa (p < 0,01). El análisis de 18 ensayos reveló que los probióticos en pacientes con colitis ulcerativa (CU) en diferentes condiciones tenían efectos significativos (p = 0,007). Los probióticos ***VSL#3*** en pacientes con CU tuvieron un efecto significativo (p < 0,01). La combinación de probióticos ***Lacticaseibacillus*** y prebióticos tuvo un efecto significativo (p = 0,03) solo en pacientes con CU. La combinación de probióticos ***Saccharomyces boulardii, Lacticaseibacillus y VSL#3*** también mostró una tendencia hacia la eficacia (p = 0,057).

En conclusión, en niños con EII, la combinación de ***Lacticaseibacillus*** con probióticos ***VSL#3*** tuvo un efecto significativo (p < 0,01). Los probióticos son beneficiosos en la EII, especialmente los combinados en la CU (Tabla 9).

Pregunta 10. ¿Se pueden utilizar los probióticos en los casos de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO)? ¿Qué ventajas tienen?

Tabla 10. *Utilidad de los probióticos en SIBO*

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a Favor	19	Se recomienda el uso de probióticos en el manejo de los pacientes con SIBO con el fin de descontaminar eficazmente el SIBO, disminuir la concentración de hidrógeno y aliviar el dolor abdominal. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕○○○
Débil a Favor	20	No se recomienda el uso de probióticos para prevenir la aparición de SIBO. **Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊕○○○

Zhong (AMSTAR 9/11) realizó un metaanálisis con 14 artículos a texto completo, 8 resúmenes, y 18 estudios para evaluar la eficacia de los probióticos en la prevención o el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). La eficacia de la prevención se evaluó mediante la incidencia de SIBO en el grupo probiótico, y la eficacia del tratamiento mediante la tasa de descontaminación de SIBO, la reducción de la concentración de H_2 y la mejora de los síntomas. Los pacientes tratados con probióticos mostraron una tendencia insignificante hacia una baja incidencia de SIBO (RR = 0,54 [IC del 95%: 0,19-1,52]; $p = 0,24$). La tasa conjunta de descontaminación por SIBO fue del 62,8% (IC del 95%: 51,5% a 72,8%). El grupo probiótico mostró una tasa de descontaminación de SIBO significativamente mayor que el grupo no probiótico (RR: 1,61 [IC 95%: 1,19-2,17]; $p < 0,05$). Asimismo, la concentración de H_2 se redujo significativamente entre los usuarios de probióticos (DMP = 36,35 ppm [IC 95%: 44,23 a 28,47 ppm]; $p < 0,05$).[163-167]

Aunque los probióticos produjeron una marcada disminución de las puntuaciones de dolor abdominal, no redujeron significativamente la frecuencia diaria de deposiciones. Por otra parte, podrían descontaminar eficazmente el SIBO, disminuir la concentración de H_2 y aliviar el dolor abdominal, pero fueron ineficaces para prevenir el SIBO. Por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra del uso de probióticos en el tratamiento o la prevención del SIBO, con calidad de evidencia muy baja (Tabla 10).

Conclusión

La aplicación de los probióticos en pediatría podría representar un campo bastante prometedor para mejorar la salud infantil. Los probióticos con suficiente evidencia son ***Saccharomyces boulardii CNCM I-745, Limosilactobacillus reuteri strain DSM 17938, Lacticaseibacillus rhamnosus GG*** y ***Lactobacillus reuteri DSM 17938.*** Se ha visto un efecto favorable en la enterocolitis necrotizante, la diarrea aguda en los niños, la diarrea por uso de antibióticos y en el cólico del lactante. En otras patologías, como el SIBO, son necesarios más estudios para verificar su verdadera acción; sin embargo, en el síndrome de intestino irritable su acción al parecer es adecuada, disminuyendo el dolor y la distensión abdominal. En la APLV se observó una evidencia limitada y estaría justificada para una adquisición más temprana de tolerancia a la PLV. Respecto al uso de los probióticos en el estímulo del sistema inmunológico y la mejora de alergias y enfermedades respiratorias, se encontró evidencia favorable para el tratamiento de las mismas. Probablemente, en el futuro tendremos más evidencia del uso de probióticos no solo en las patologías aquí referidas, sino también en otras, con nuevas cepas específicas individualizando los tratamientos.

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos (ACoPyP). Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (COLGAHNP).*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Alonso Medina Monroy F, Galindo Ángel A F, Higuera Carrillo M y col. Guía colombiana para el uso de probióticos en patologías pediátricas. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):160-191. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.395*

Referencias

1. Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11: 506-514.
2. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. Curr Pharm Des 2009; 15: 1428-1518.
3. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. Prev Med 2010; 51: 421-424.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10.
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley & Sons, 2019.
7. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2023; 7: CD005496.
8. Balasubramanian H, Ananthan A, Rao S, *et al.* Probiotics for Preterm Infants in India - Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Indian J Pediatr 2020; 87: 817-825.
9. Shashidhar A, Suman Rao PN, Nesargi S, *et al.* Probiotics for Promoting Feed Tolerance in Very Low Birth Weight Neonates - A Randomized Controlled Trial. Indian Pediatr 2017; 54: 363–367.
10. Dutta S, Ray P, Narang A. Comparison of stool colonization in premature infants by three dose regimes of a probiotic combination: a randomized controlled trial. Am J Perinatol 2015; 32: 733–740.
11. Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, *et al.* Role of Enteric Supplementation of Probiotics on Late-onset Sepsis by Candida species in Preterm Low Birth Weight Neonates: A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Trial. N Am J Med Sci 2014; 6: 50–57.
12. Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, *et al.* Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. J Trop Pediatr 2009; 55: 128-131.
13. Tewari VV, Dubey SK, Gupta G. Bacillus clausii for Prevention of Late-onset Sepsis in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. J Trop Pediatr 2015; 61: 377-385.
14. Deshmukh M, Patole S. Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates-A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. Adv Nutr 2021; 12: 1411–1423.
15. Luoto R, Matomäki J, Isolauri E, *et al.* Incidence of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants related to the use of Lactobacillus GG. Acta Paediatr 2010; 99: 1135–1138.
16. Patole SK, Rao SC, Keil AD, *et al.* Benefits of Bifidobacterium breve M-16V Supplementation in Preterm Neonates - A Retrospective Cohort Study. PLoS One 2016; 11: e0150775.
17. Rolnitsky A, Ng E, Asztalos E, *et al.* A Quality Improvement Intervention to Reduce Necrotizing Enterocolitis in premature infants with Probiotic Supplementation. Pediatr Qual Saf 2019; 4: e201.
18. Dang S, Shook L, Garlitz K, *et al.* Nutritional outcomes with implementation of probiotics in preterm infants. J Perinatol 2015; 35: 447-450.
19. Denkel LA, Schwab F, Garten L, *et al.* Protective Effect of Dual-Strain Probiotics in Preterm Infants: A Multi-Center Time Series Analysis. PLoS One 2016; 11: e0158136.
20. Escribano E, Zozaya C, Madero R, *et al.* Increased incidence of necrotizing enterocolitis associated with routine administration of InfloranTM in extremely preterm infants. Benef Microbes 2018; 9: 683-690.
21. Guthmann F, Arlettaz Mieth RP, Bucher HU, *et al.* Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. Acta Paediatr 2016; 105: 255-259.
22. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis to neonates in an intensive care unit. Int J Infect Dis 1999; 3: 197-202.
23. Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. J Pediatr 2014; 164: 980-985.
24. Lambæk ID, Fonnest G, Gormsen M, *et al.* Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm infants. Dan Med J; 63, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931192 (2016)
25. Li D, Rosito G, Slagle T. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in neonates: an 8-year retrospective cohort study. J Clin Pharm Ther 2013; 38: 445-449.
26. Patel S, Chaudhari M, Kadam S, *et al.* Standardized feeding and probiotic supplementation for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants in a resource limited set up. Eur J Clin Nutr 2018; 72: 281-287.
27. Singh B, Shah PS, Afifi J, *et al.* Probiotics for preterm infants: A National Retrospective Cohort Study. J Perinatol 2019; 39: 533-539.
28. Sharpe J, Way M, Koorts PJ, *et al.* The availability of probiotics and donor human milk is associated with improved survival in very preterm infants. World J Pediatr 2018; 14: 492-497.
29. Samuels N, van de Graaf R, Been JV, *et al.* Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: a quasi-experimental study. Sci Rep 2016; 6: 31643.
30. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, *et al.* Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020; 105: 380-386.
31. Gao X, Wang Y, Shi L, *et al.* Effect and Safety of Saccharomyces boulardii for Neonatal Necrotizing Enterocolitis in Pre-term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Trop Pediatr; 67. Epub ahead of print 2 July 2021. DOI: 10.1093/tropej/fmaa022
32. Xu L, Wang Y, Wang Y, *et al.* A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with Saccharomyces boulardii CNCM I-745 in formula-fed preterm infants. J Pediatr 2016; 92: 296-301.
33. Demirel G, Erdeve O, Celik IH, *et al.* Saccharomyces boulardii for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study. Acta Paediatr 2013; 102: e560-5.
34. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, *et al.* Enteral feeding of premature infants with Saccharomyces boulardii. Early Hum Dev 2003; 74: 89-96.
35. Ong TG, Gordon M, Banks SS, *et al.* Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3: CD012473.

36. Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, *et al.* Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Affects the Breast Milk Cytokine Profile and May Have Beneficial Effects on Neonatal Gastrointestinal Functional Symptoms. A Randomized Clinical Trial. Nutrients; 8. Epub ahead of print 27 October 2016. DOI: 10.3390/nu8110677
37. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, *et al.* The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. J Pediatr 2008; 152: 801-806.
38. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, *et al.* Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2014; 168: 228-233.
39. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, *et al.* Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2008; 122: 8-12.
40. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, *et al.* Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 192-198.
41. Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, *et al.* The Effect of Probiotics on Symptoms, Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Infantile Colic: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. J Clin Med Res; 9. Epub ahead of print 2 April 2020. DOI: 10.3390/jcm9040999
42. Savino F, Vandenplas Y. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. MDPI, 2019.
43. Savino F, Galliano I, Savino A, *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938 Probiotics May Increase CC-Chemokine Receptor 7 Expression in Infants Treated With for Colic. Front Pediatr 2019; 7: 292.
44. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2013; 162: 257-262.
45. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, *et al.* Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ 2014; 348: g2107.
46. Aloisio I, Prodam F, Giglione E, *et al.* Three-Month Feeding Integration With Bifidobacterium Strains Prevents Gastrointestinal Symptoms in Healthy Newborns. Front Nutr 2018; 5: 39.
47. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, *et al.* Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabolomics Analysis. Nutrients; 10. Epub ahead of print 10 February 2018. DOI: 10.3390/nu10020195
48. Chau K, Lau E, Greenberg S, *et al.* Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. J Pediatr 2015; 166: 74-78.
49. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2010; 126: e526-33.
50. Savino F, Galliano I, Garro M, *et al.* Regulatory T cells and Toll-like receptor 2 and 4 mRNA expression in infants with colic treated with Lactobacillus reuteri DSM17938. Benef Microbes 2018; 9: 917-925.
51. Kianifar H, Ahanchian H, Grover Z, *et al.* Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. J Paediatr Child Health 2014; 50: 801-805.
52. Fatheree NY, Liu Y, Taylor CM, *et al.* Lactobacillus reuteri for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. J Pediatr 2017; 191: 170-178.e2.
53. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, *et al.* Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. Antonie Van Leeuwenhoek 2015; 107: 1547-1553.
54. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, *et al.* The therapeutic efficacy of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 110-120.
55. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, *et al.* Role of Lactobacillus rhamnosus (FloraActiveTM) 19070-2 and Lactobacillus reuteri (FloraActiveTM) 12246 in Infant Colic: A Randomized Dietary Study. Nutrients; 10. Epub ahead of print 13 December 2018. DOI: 10.3390/nu10121975
56. Vassilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr 2021; 180: 2907-2920.
57. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, *et al.* A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. Pediatrics 1991; 88: 90-97.
58. Isolauri E, Kaila M, Mykkänen H, *et al.* Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. Dig Dis Sci 1994; 39: 2595-2600.
59. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, *et al.* Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 399-404.
60. Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, *et al.* Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 1103-1107.
61. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, *et al.* Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25: 516-519.
62. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, *et al.* Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 54-60.
63. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, *et al.* Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 411-416.
64. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, *et al.* Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 417-419.
65. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, *et al.* Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 247-253.
66. Chen C-C, Kong M-S, Lai M-W, *et al.* Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 135-138.
67. Nixon AF, Cunningham SJ, Cohen HW, *et al.* The effect of Lactobacillus GG on acute diarrheal illness in the pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 2012; 28: 1048-1051.
68. Lee DK, Park JE, Kim MJ, *et al.* Probiotic bacteria, B. longum and L. acidophilus inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015; 39: 237-244.

69. Freedman SB, Sherman PM, Willan A, *et al.* Emergency Department Treatment of Children With Diarrhea Who Attend Day Care: A Randomized Multidose Trial of a Lactobacillus helveticus and Lactobacillus rhamnosus Combination Probiotic. Clin Pediatr 2015; 54: 115-1166.
70. Park MS, Kwon B, Ku S, *et al.* The Efficacy of Bifidobacterium longum BORI and Lactobacillus acidophilus AD031 Probiotic Treatment in Infants with Rotavirus Infection. Nutrients; 9. Epub ahead of print 16 August 2017. DOI: 10.3390/nu9080887
71. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, *et al.* Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. N Engl J Med 2018; 379: 2015-2026.
72. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. N Engl J Med 2018; 379: 2002-2014.
73. Pearce JL, Hamilton JR. Controlled trial of orally administered lactobacilli in acute infantile diarrhea. J Pediatr 1974; 84: 26-262.
74. Vandenplas Y, De Hert SG, PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotical vs. placebo for acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 862-867.
75. Passariello A, Terrin G, Cecere G, *et al.* Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing Lactobacillus paracasei B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 782-788.
76. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, *et al.* Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea--a double-blind study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 363-369.
77. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, *et al.* Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2020; 12: CD003048.
78. McFarland LV, Srinivasan R, Setty RP, *et al.* Specific Probiotics for the Treatment of Pediatric Acute Gastroenteritis in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. JPGN Rep 2021; 2: e079.
79. Burande MA. Comparison of efficacy of Saccharomyces boulardii strain in the treatment of acute diarrhea in children: A prospective, single-blind, randomized controlled clinical trial. J Pharmacol Pharmacother 2013; 4: 205-208.
80. Das S, Gupta PK, Das RR. Efficacy and Safety of Saccharomyces boulardii in Acute Rotavirus Diarrhea: Double Blind Randomized Controlled Trial from a Developing Country. J Trop Pediatr 2016; 62: 464-470.
81. Riaz M, Alam S, Malik A, *et al.* Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. Indian J Pediatr 2012; 79: 478-482.
82. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, *et al.* Lactobacillus GG for treatment of acute childhood diarrhoea: an open labelled, randomized controlled trial. Indian J Med Res 2014; 139: 379-385.
83. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, *et al.* Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in acute watery diarrhoea of Indian children: a randomised controlled trial. J Paediatr Child Health 2007; 43: 837-842.
84. Basu S, Paul DK, Ganguly S, *et al.* Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 208-213.
85. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of lactobacillus GG in infantile diarrhea. J Pediatr 2009; 155: 129-132.
86. Wu H-L, Zhan X. Systematic review with meta-analysis: Probiotics for treating acute diarrhoea in children with dehydration. J Paediatr Child Health 2021; 57: 431-439.
87. Dutta P, Mitra U, Dutta S, *et al.* Randomised controlled clinical trial of Lactobacillus sporogenes (Bacillus coagulans), used as probiotic in clinical practice, on acute watery diarrhoea in children. Trop Med Int Health 2011; 16: 555-561.
88. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, *et al.* Probiotic, zinc and lactose-free formula in children with rotavirus diarrhea: are they effective? Pediatr Int 2011; 53: 677-682.
89. Dinleyici EC, Kara A, Dalgic N, *et al.* Saccharomyces boulardii CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhoea. Benef Microbes 2015; 6: 415-421.
90. Dinleyici EC, PROBAGE Study Group, Vandenplas Y. Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. Acta Paediatr 2014; 103: e300-5.
91. Erdoğan O, Tanyeri B, Torun E, *et al.* The comparition of the efficacy of two different probiotics in rotavirus gastroenteritis in children. J Trop Med 2012; 2012: 787240.
92. Pant AR, Graham SM, Allen SJ, *et al.* Lactobacillus GG and acute diarrhoea in young children in the tropics. J Trop Pediatr 1996; 42: 162-165.
93. Simakachorn N, Pichaipat V, Rithipornpaisarn P, *et al.* Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed Lactobacillus acidophilus LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 68-72.
94. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, *et al.* Efficacy of Lactobacillus GG in aboriginal children with acute diarrhoeal disease: a randomised clinical trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 619-624.
95. Teran CG, Teran-Escalera CN, Villarroel P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. Int J Infect Dis 2009; 13: 518-523.
96. Salazar-Lindo E, Miranda-Langschwager P, Campos-Sanchez M, *et al.* Lactobacillus casei strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial [ISRCTN67363048]. BMC Pediatr 2004; 4: 18.
97. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, *et al.* Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 37-42.
98. Huang R, Xing H-Y, Liu H-J, *et al.* Efficacy of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Transl Pediatr 2021; 10: 3248-3260.
99. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, *et al.* Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. J Pediatr 2015; 91: 392-396.
100. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Moutafi A, *et al.* Efficacy of an Oral Rehydration Solution Enriched with Lactobacillus reuteri DSM 17938 and Zinc in the Management of Acute Diarrhoea in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients; 10. Epub ahead of print 1 September 2018. DOI: 10.3390/nu10091189
101. Sindhu KNC, Sowmyanarayanan TV, Paul A, *et al.* Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with Lactobacillus rhamnosus GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2014; 58: 1107-1115.

102. Lai H-H, Chiu C-H, Kong M-S, *et al.* Probiotic Lactobacillus casei: Effective for Managing Childhood Diarrhea by Altering Gut Microbiota and Attenuating Fecal Inflammatory Markers. Nutrients; 11. Epub ahead of print 23 May 2019. DOI: 10.3390/nu11051150
103. Mourey F, Sureja V, Kheni D, *et al.* A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Saccharomyces boulardii in Infants and Children With Acute Diarrhea. Pediatr Infect Dis J 2020; 39: e347-e351.
104. Fu H, Li J, Xu X, *et al.* Effectiveness and Safety of Saccharomyces Boulardii for the Treatment of Acute Gastroenteritis in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Comput Math Methods Med 2022; 2022: 6234858.
105. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, *et al.* Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhoea. World J Gastroenterol 2006; 12: 4557-4560.
106. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, *et al.* Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatr 2007; 96: 538-541.
107. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. Acta Paediatr 2005; 94: 44-47.
108. Grandy G, Medina M, Soria R, *et al.* Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. BMC Infect Dis 2010; 10: 253.
109. Cheng H, Ma Y, Liu X, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis: Lactobacillus acidophilus for Treating Acute Gastroenteritis in Children. Nutrients; 14. Epub ahead of print 6 February 2022. DOI: 10.3390/nu14030682.
110. Hegar B, Waspada IMI, Gunardi H, *et al.* A double blind randomized trial showing probiotics to be ineffective in acute diarrhea in Indonesian children. Indian J Pediatr 2015; 82: 410-414.
111. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, *et al.* The effect of a multispecies synbiotic mixture on the duration of diarrhea and length of hospital stay in children with acute diarrhea in Turkey: single blinded randomized study. Eur J Pediatr 2013; 172: 459-464.
112. Chen K, Xin J, Zhang G, *et al.* A combination of three probiotic strains for treatment of acute diarrhoea in hospitalised children: an open label, randomised controlled trial. Benef Microbes 2020; 11: 339-346.
113. Lee MC, Lin LH, Hung KL, *et al.* Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. Acta Paediatr Taiwan 2001; 42: 301-305.
114. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, *et al.* Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. J Am Coll Nutr 2005; 24: 370-375.
115. Kluijfhout S, Trieu T-V, Vandenplas Y. Efficacy of the Probiotic Probiotical Confirmed in Acute Gastroenteritis. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2020; 23: 464-471.
116. Higuchi T, Furuichi M, Maeda N, *et al.* Effects of probiotics in children with acute gastroenteritis: A systematic review and meta-analysis focusing on probiotics utilized in Japan. J Infect Chemother 2024; 30: 337-342.
117. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, *et al.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4: CD004827.
118. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, *et al.* Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021; 11: e043054.
119. Can M, Beşirbellioglu BA, Avci IY, *et al.* Prophylactic Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. Med Sci Monit 2006; 12: PI19-22.
120. Allen SJ, Wareham K, Wang D, *et al.* Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013; 382: 1249-1257.
121. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, *et al.* Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Gastroenterol 2007; 21: 732-736.
122. Beniwal RS, Arena VC, Thomas L, *et al.* A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis Sci 2003; 48: 2077-2082.
123. Chatterjee S, Kar P, Das T, *et al.* Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. J Assoc Physicians India 2013; 61: 708-712.
124. Cimperman L, Bayless G, Best K, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 785-789.
125. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, *et al.* Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. Helicobacter 2007; 12: 309-316.
126. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, *et al.* Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to Helicobacterpylori eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1357-1361.
127. Darbandi A, Asadi A, Ghanavati R, *et al.* The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. Int J Infect Dis 2021; 105: 91-104.
128. Namba K, Hatano M, Yaeshima T, *et al.* Effects of Bifidobacterium longum BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. Biosci Biotechnol Biochem 2010; 74: 939-945.
129. Fonollá J, Gracián C, Maldonado-Lobón JA, *et al.* Effects of Lactobacillus coryniformis K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. Eur J Nutr 2019; 58: 83-90.
130. Akatsu H, Nagafuchi S, Kurihara R, *et al.* Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition. Geriatr Gerontol Int 2016; 16: 205-213.
131. Davidson LE, Fiorino A-M, Snydman DR, *et al.* Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 501-507.
132. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, *et al.* Effect of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Am J Clin Nutr 2015; 101: 1188-1196.
133. Maruyama M, Abe R, Shimono T, *et al.* The effects of non-viable Lactobacillus on immune function in the elderly: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Food Sci Nutr 2016; 67: 67-73.

134. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, *et al.* Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2012; 107: 876-884.
135. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD006895.
136. Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu FŞ, *et al.* Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2016; 30: 157-175.
137. Nishimura I, Igarashi T, Enomoto T, *et al.* Clinical efficacy of halophilic lactic acid bacterium Tetragenococcus halophilus Th221 from soy sauce moromi for perennial allergic rhinitis. Allergol Int 2009; 58: 179-185.
138. Kawase M, He F, Kubota A, *et al.* Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. Int J Food Microbiol 2009; 128: 429-434.
139. Singh A, Hacini-Rachinel F, Gosoniu ML, *et al.* Immune-modulatory effect of probiotic Bifidobacterium lactis NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur J Clin Nutr 2013; 67: 161-167.
140. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, Lactobacillus rhamnosus (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. Allergy 2002; 57: 243-246.
141. Chen Y-S, Jan R-L, Lin Y-L, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 1111–1120.
142. Wang MF, Lin HC, Wang YY, *et al.* Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 152-158.
143. Peng G-C, Hsu C-H. The efficacy and safety of heat-killed Lactobacillus paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 433-438.
144. Costa DJ, Marteau P, Amouyal M, *et al.* Efficacy and safety of the probiotic Lactobacillus paracasei LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). Eur J Clin Nutr 2014; 68: 602-607.
145. Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, *et al.* Effects of daily intake of Lactobacillus paracasei strain KW3110 on Japanese cedar pollinosis. Allergy Asthma Proc 2009; 30: 397-405.
146. Lin W-Y, Fu L-S, Lin H-K, *et al.* Evaluation of the effect of Lactobacillus paracasei (HF.A00232) in children (6-13 years old) with perennial allergic rhinitis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatr Neonatol 2014; 55: 181-188.
147. Tamura M, Shikina T, Morihana T, *et al.* Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Int Arch Allergy Immunol 2007; 143: 75-82.
148. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, *et al.* Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2008; 38: 1282-1289.
149. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, *et al.* A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. Pediatr Res 2007; 62: 215-220.
150. Nagata Y, Yoshida M, Kitazawa H, *et al.* Improvements in seasonal allergic disease with Lactobacillus plantarum No. 14. Biosci Biotechnol Biochem 2010; 74: 1869-1877.
151. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2015; 5: 524-532.
152. Lue K-H, Sun H-L, Lu K-H, *et al.* A trial of adding Lactobacillus johnsonii EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7-12 years. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012; 76: 994-1001.
153. Lin T-Y, Chen C-J, Chen L-K, *et al.* Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. Indian Pediatr 2013; 50: 209-213.
154. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, *et al.* Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD010972.
155. de Silva D, Halken S, Singh C, *et al.* Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31: 813-826.
156. Kaur L, Gordon M, Baines PA, *et al.* Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2020; 3: CD005573.
157. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. J Cell Physiol 2018; 233: 2091-2103.
158. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, *et al.* Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. Dig Endosc 2016; 28: 67-74.
159. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, *et al.* The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 928-35.e2.
160. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, *et al.* Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2015; 21: 5985-5994.
161. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, *et al.* Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. J Crohns Colitis 2014; 8: 1498-1505.
162. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, *et al.* Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 982-987.
163. Zhong C, Qu C, Wang B, *et al.* Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. J Clin Gastroenterol 2017; 51: 300-311.
164. Gaon D, Garmendia C, Murrielo NO, *et al.* Effect of Lactobacillus strains (L. casei and L. Acidophillus Strains cerela) on bacterial overgrowth-related chronic diarrhea. Medicina 2002; 62: 159-163.
165. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, *et al.* Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg 2009; 13: 1198-1204.
166. Stotzer PO, Blomberg L, Conway PL, *et al.* Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by Lactobacillus fermentum KLD. Scand J Infect Dis 1996; 28: 615-619.
167. Attar A, Flourié B, Rambaud JC, *et al.* Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. Gastroenterology 1999; 117: 794-797.

ANEXOS
Anexo 1. Preguntas clave

¿Son los probióticos, simbióticos y sinbióticos útiles en la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros?

P: Prematuros con enterocolitis necrotizante.

I: Probióticos, prebióticos y simbióticos.

C: Placebo.

O: Enterocolitis necrotizante (antes del alta hospitalaria), mortalidad (todas las causas antes del alta hospitalaria), infección invasiva (antes del alta hospitalaria) y deterioro grave del desarrollo neurológico (18 meses a 3 años).

¿Los probióticos pueden ser efectivos para el tratamiento del cólico del lactante?

P: Población infantil con cólico del lactante.

I: Probióticos.

C: Placebo.

O: Duración del llanto, ocurrencia de nuevos casos de cólico, eventos adversos.

¿Son los probióticos respecto a los prebióticos útiles para diarrea aguda?

P: Población pediátrica con diarrea aguda.

I: Probióticos.

C: Prebióticos.

O: Frecuencia, duración y tiempo de la diarrea aguda.

¿Cuáles son los probióticos útiles en comparación con los prebióticos para prevenir la diarrea asociada al uso de antibióticos en adultos y niños?

P: Diarrea asociada a antibióticos en adultos y niños.

I: Probióticos.

C: Prebióticos.

O: Frecuencia, duración y tiempo de la diarrea asociada al uso de antibioticos.

¿Los prebióticos son útiles para reducir la incidencia de infecciones respiratorias en la población pediátrica, en comparación con el placebo o los probióticos?

P: Población pediátrica.

I: Prebióticos.

C: Placebo/probióticos.

O: Incidencia de infecciones respiratorias.

¿Los probióticos y los prebióticos, son útiles para tener menor incidencia de alergias?

P: Población pediátrica.

I: Probióticos.

C: Prebióticos.

O: Incidencia de alergias.

¿Son útiles los probióticos para manejar el dolor abdominal funcional?

P: Población pediátrica con dolor abdominal funcional.

I: Probióticos.

C: Placebo.

O: Frecuencia, resolución, eventos de dolor abdominal funcional.

¿Son útiles los probióticos y prebióticos en alergia a las proteínas de leche de vaca?

P: Población pediátrica.

I: Probióticos/ Prebióticos.

C: Placebo.

O: Severidad, frecuencia, eventos de alergia a proteínas de leche de vaca.

En Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), ¿se pueden utilizar los probióticos en el tratamiento durante la remisión y el mantenimiento de formas leves?

P: Población pediátrica.

I: Probióticos.

C: Otros/ Placebo.

O: Remisión, síntomas de EII - colitis ulcerativa.

¿Se pueden utilizar los probióticos en el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés)? ¿Qué ventajas tendrían?

P: Población pediátrica y adultos.*

I: Probióticos.

C: Otros/ Placebo.

O: Incidencia de SIBO, tasa de descontaminación de SIBO, mejora de los síntomas y disminución de las puntuaciones de dolor abdominal.

**Se extrajeron solo los resultados de población pediátrica de este metanálisis, que incluía población adulta.*

Anexo 2. Tablas Grade

ENTEROCOLITIS

Resumen de resultados 1. Probiotics compared to control in very preterm or very low birth weight infants

Probiotics compared to control in very preterm or very low birth weight infants

Población: preterminos y preterminos de muy bajo peso al nacer.

Entorno: UCIN.

Intervención: probioticos.

Comparación: control.

Referencia: Sharif S, 2020 - Balasubramanian, 2020 - Deshmukh M, 2021 - Gao, 2021.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Enterocolitis necrotizante (antes del alta hospitalaria).	61 por 1000	33 por 1000 (27 a 40)	RR 0,54 (0,45 a 0,65)	10,604 (54 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	El metanálisis de 16 ensayos (4597 lactantes) con bajo riesgo de sesgo mostró un riesgo reducido de ECN: RR 0,70, IC del 95% 0,55, 0,89 (I^2 = 25%).	Crítico
	Población estudio						
Mortalidad (todas las causas antes del alta hospitalaria).	65 por 1000	49 por 1000 (42 a 58)	RR 0,76 (0,65 a 0,89)	9,762 (47 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *a*	El metanálisis de 16 ensayos (4597 lactantes) con bajo riesgo de sesgo no mostró un efecto: RR 0,86, IC del 95% 0,69; 1,07 (I^2 = 0%).	Crítico
	Población estudio						
Infección invasiva (antes del alta hospitalaria).	173 por 1000	154 por 1000 (142 a 168)	RR 0,89 (0,82 a 0,97)	9,762 (47 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *a*	El metanálisis de 16 ensayos (4597 lactantes) con bajo riesgo de sesgo no mostró un efecto: RR 0,90; IC del 95 % 0,79, 1,02 (I^2 = 8 %).	Importante
	Población estudio						
Deterioro grave del desarrollo neurológico (18 meses a 3 años).	194 por 1000	200 por 1000 (163 a 245)	RR 1.03 (0,84 a 1.26)	1518 (5 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, c*	El metanálisis de dos ensayos 913 lactantes) con bajo riesgo de sesgo no mostró un efecto: RR 0,99, IC del 95% 0,76, 1,27 (I^2 = 0%).	No Importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Rebajado un nivel por limitaciones graves del estudio (alto riesgo de sesgo debido a la incertidumbre acerca de los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y enmascarar la evaluación de los resultados) en 12 ensayos.

b Rebajado un nivel por sesgo de publicación grave (asimetría del gráfico en embudo y evidencia estadística consistente con el tamaño del ensayo; faltan ensayos que favorecen a los controles).

c Rebajado un nivel por imprecisión grave de la estimación del efecto (IC del 95% alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).

Resumen de resultados 2. Probiotics compared to control in very preterm or very low birth weight infants

Probiotics compared to control in very preterm or very low birth weight infants

Población: prematuros extremos y preterminos extremos de muy bajo peso al nacer.

Entorno: UCIN.

Intervención: probioticos.

Comparación: control.

Referencia: Ong TG, 2019, - Skonieczna-Żydecka K, 2020.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Enterocolitis necrotizante (antes del alta hospitalaria).	100 por 1000	90 por 1000 (68 a 121)	RR 0,90 (0,68 a 1,21)	1,712 (8 estudios)	⨁⨁⨀⨀ Baja *a, b*	----	Crítico
	Población estudio						
Mortalidad (todas las causas antes del alta hospitalaria).	137 por 1000	124 por 1000 (97 a 159)	RR 0,91 (0,71 a 1,16)	1,661 (6 estudios)	⨁⨁⨀⨀ Baja *a, b*	----	Crítico
	Población estudio						
Infección invasiva (antes del alta hospitalaria).	282 por 1000	254 por 1000 (214 a 299)	RR 0,89 (0,82 a 0,97)	1,471 (6 estudios)	⨁⨁⨀⨀ Baja *a, b*	----	No importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Rebajado un nivel por limitaciones graves del estudio (alto riesgo de sesgo debido a la incertidumbre acerca de los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y enmascarar la evaluación de los resultados) en muchos ensayos.

b Rebajado un nivel por imprecisión grave de la estimación del efecto (IC del 95% alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).

CÓLICO DEL LACTANTE

Resumen de resultados 3. Prophylactic probiotics compared to placebo for the prevention of infantile colic

Prophylactic probiotics compared to placebo for the prevention of infantile colic

Población: infantes sin cólicos.
Entorno: pacientes consulta externa.
Intervención: profilaxis con probioticos.
Comparación: placebo.
Referencia: Vassilopoulou L, 2021 - Collinson S, 2020.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Ocurrencia de nuevos casos de cólico Medido por: criterios Wessel/Rome III Seguimiento: al final del estudio.	85 por 1000	39 por 1000 (15 a 101)	RR 0,46 (0,18 a 1,19)	1,148 (3 ECAs)	⨁⨁⊖⊖ Baja *a*	----	Crítico
	Población estudio						
Efectos adversos Medido por: informe Seguimiento: durante el período de estudio.	2 por 1000	2 por 1000 (0 a 16)	RR 1,02 (0,14 a 7,21)	1,851 (6 ECAs)	⨁⨁⊖⊖ Baja *b*	----	Crítico
	Población estudio						
Duración del llanto Medido en: minutos por día Seguimiento: al final del estudio.	El tiempo medio de llanto varió entre los grupos de control de 60 minutos por día a 88 minutos por día.	El tiempo medio de llanto en el grupo de intervención fue 32,57 minutos por día menos (55,60 minutos por día menos a 9,54 minutos por día menos).	----	707 (3 ECAs)	⨁⨁⊖⊖ Baja *c*	----	Importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo; **ECAs:** ensayos Clínicos Aleatorizados.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Rebajó dos niveles, un nivel debido a la imprecisión y un nivel debido a lo que puede ser una inconsistencia muy grave (heterogeneidad estadística sustancial: $I^2 = 72\%$). Se señalaron preocupaciones debido al posible sesgo de publicación, aunque no se consideró que estuvieran en un nivel suficiente para justificar la degradación.

b Se disminuyó dos niveles debido a una imprecisión muy grave (IC amplio, que incluyó daño apreciable y baja ocurrencia de eventos). Si bien se observaron inquietudes con respecto al riesgo de sesgo y el posible sesgo de publicación, se consideró que ninguno de estos estaba en un nivel suficiente para justificar una reducción adicional.

c Rebajó dos niveles, un nivel debido a la imprecisión y un nivel debido a lo que puede ser una inconsistencia muy grave (heterogeneidad estadística sustancial: $I^2 = 92\%$). Se señalaron preocupaciones debido al posible sesgo de publicación, aunque no se consideró que estuvieran en un nivel suficiente para justificar la degradación.

DIARREA AGUDA

Resumen de resultados 4. Probiotics compared to placebo for the treatmen of acute infectionus diarrhoes

Probiotic compared to placebo for treating acute infectious diarrhoea (analysis limited to studies at low risk of bias)

Población: niños y adultos con diarrea infecciosa aguda.

Entorno: ensayos realizados en centros de salud y/o en la comunidad en cualquier país.

Intervención: probioticos.

Comparación: placebo o ningún probiótico/atención estándar.

Referencia: Guo Q, 2019 - Goodman C, 2021 - Higuchi T, 2024 - Fu H, 2022 - Cheng H, 2022 - Huang R, 2021 - McFarland LV, 2021 - Wu HL, 2021

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Diarrea con duración ≥ 48 horas.	536 por 1000	536 por 1000 (488 a 584)	RR 1,00 (0,91 a 1,09)	1770 (2 ECAs)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *a*	Los probióticos probablemente hacen poca diferencia en la cantidad de personas que tienen diarrea que dura 48 horas o más.	Crítico
	Población estudio						
Duración media de la diarrea (horas).	----	MD 8,64 horas más baja (29,38 más baja - 12,1 más alta)	----	4766 (9 ECAs)	⊕⊕⊖⊖ Baja *b, c*	Los probióticos reducen la duración de la diarrea.	Importante
	Población estudio						
Hospitalización (días).	----	MD 0.83 días más baja (-1,53 a -0,12)	----	2577 (14 ECAs)	⊕⊕⊖⊖ Baja	Los probióticos reducen la duración de la hospitalización.	Importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo; **ECAs:** ensayos Clínicos Aleatorizados.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Rebajado en 1 por falta de direccionalidad. Ambos ensayos se realizaron en países de ingresos altos y evaluaron dos probióticos.

b Rebajado en 1 por imprecisión. El intervalo de confianza del 95% para la estimación combinada del efecto probiótico incluye un efecto beneficioso significativo.

c Rebajado en 2 por inconsistencia. El efecto de los probióticos varió notablemente entre los ensayos, representado por un valor de I^2 del 97%.

DIARREA AGUDA POR ANTIBIOTICO (DAA)

Resumen de resultados 5. Probiotics as an adjunct to antibiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children

Probiotics as an adjunct to antibiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children

Población: niños que reciben tratamiento antibiótico de entre 4 y 28 días de duración para una variedad de infecciones.

Entorno: paciente hospitalizado y ambulatorios.

Intervención: tratamiento con probióticos con Bacillusspp., Bifidobacterium spp., Clostridium butyricumspp., Lactobacilli spp., Lactococcu sspp., Leuconostoc cremori sspp., Saccharomyce sspp. o Streptococcu sspp. (solos o en combinación).

Comparación: control (placebo o control no activo).

Referencia: Darbandi A, 2021 - Hao Q, 2015.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Incidencia de DAA Seguimiento: 5 días a 12 semanas.	190 por 1000	86 por 1000 (68 a 106)	Población estudio RR 0,45 (0,36 a 0,56)	6352 (33 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *a, b, c*	----	Crítico
	Población estudio						
Incidencia de DAA: Dosis de probiótico (≥ 5 mil millones de UFC de probióticos/día) **Seguimiento:** 5 días a 12 semanas.	190 por 1000	70 por 1000 (57 a 87)	RR 0,37 (0,30 a 0,46)	4038 (20 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *d, e*	Según nuestros análisis de subgrupos a priori, las dosis altas de probióticos (≥ 5 mil millones de UFC/día) son las más efectivas. Las dosis bajas de probióticos (< 5 mil millones de UFC de probióticos por día) no fueron tan efectivas como las dosis altas de probióticos (RR 0,68; IC del 95%: 0,46 a 1,01; evidencia de certeza baja).	Crítico
	Población estudio						
Eventos adversos Seguimiento: 5 días a 4 semanas.	55 por 1000	39 por 1000 (25 a 61)	RR 0,00 (-0,01 a 0,01)	4415 (24 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *f,g,h,i*	----	Crítico
	Población estudio						
Duración de la diarrea (días) Seguimiento: 10 días a 12 semanas.	----	DM 0,91 (1,38 a 0,44)	----	1263 (8 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *j, k*	----	Importante
	Población estudio						
Características del microbioma Seguimiento: de un día a un mes después de la interrupción de la terapia con antibióticos.	----	----	----	40 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja *l, m*	----	No importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a 20 de 33 estudios se calificaron como de alto riesgo de sesgo debido a problemas con la falta de cegamiento , a la falta de ocultamiento de la asignación, a las pérdidas durante el seguimiento (LTFU) o al patrocinio de la industria. Las pérdidas durante el seguimiento fueron significativas (> 20%) en 6 estudios. En particular, la LTFU fue del 46,4% (King 2010) y del 36,6% en dos estudios pequeños (Tankanow 1990), y 29% en dos estudios adicionales (Arvola 1999; Erdeve 2004), uno de los cuales fue el ensayo elegible más grande incluido en esta revisión (n = 653) (Erdeve 2004). Sin embargo, una prueba de interacción entre los ensayos de bajo y los de alto o incierto riesgo de sesgo no fue estadísticamente significativa (p = 0,30). Además, realizamos un análisis de sensibilidad en el que hicimos suposiciones sobre los resultados de los pacientes que desaparecieron y encontramos resultados similares clínicamente importantes (RR 0,61; IC del 95%: 0,49 a 0,77).

b I2 es del 57% con un valor de p inferior a 0,0001, lo que sugiere una heterogeneidad considerable. Exploramos la heterogeneidad en base a nueve subgrupos a priori, con diferentes dosis de probiótico (alta versus baja) y señalamos un subgrupo significativo para ayudar a explicar la heterogeneidad moderada observada. Probamos la credibilidad de este subgrupo utilizando los criterios publicados y determinamos que el subgrupo que demuestra una mayor eficacia de la dosis alta de probióticos (≥ 5 mil millones de UFC/día) es creíble; por lo tanto, presentamos los resultados para este análisis de subgrupos en una fila separada en la tabla.

c Con respecto a la inconsistencia (I^2 es 57%), dada la variabilidad en las especies o cepas probióticas utilizadas, a priori planificamos un análisis de subgrupos para explorar si había diferencias importantes en el efecto del tratamiento entre productos con especies o cepas específicas. Nuestro análisis de subgrupos no demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los productos según nuestra prueba de interacción (p 0,94), lo que demuestra que la variabilidad en los productos utilizados era un problema menor y, por lo tanto, no bajamos la calificación. Sin embargo, para DAA, dados los problemas menores con el riesgo de sesgo y la inconsistencia, la calidad de la evidencia se disminuyó una vez de alta a moderada.

d 13 de 20 estudios se calificaron como de alto riesgo por sesgo debido a la falta de ocultamiento de la asignación, cegamiento, LTFU u otro sesgo (como el patrocinio de la industria); 7 de 20 estudios fueron abiertos o no cegados. Las pérdidas durante el seguimiento fueron significativas (> 20%) en 3 estudios. En particular, la LTFU fue del 46,4% en un estudio pequeño (King 2010) y del 29% en dos estudios de tamaño moderado (Arvola 1999) y grandes.

e Con respecto a la inconsistencia (I^2 es 57%), dada la variabilidad en las especies o cepas probióticas utilizadas, a priori se planificó un análisis de subgrupos para explorar si había diferencias importantes en el efecto del tratamiento entre las especies/cepas probióticas. Nuestro análisis de subgrupos no demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre especies/cepas (p = 0,94), lo que demuestra que la variabilidad en los productos utilizados era un problema menor y, por lo tanto, no bajamos la calificación. Dados los problemas menores con el riesgo de sesgo y la inconsistencia, nuevamente para las dosis altas de probióticos (≥ 5mil millones de UFC/día), se disminuyó una vez la evidencia de calidad alta a moderada.

f Solo 24 de 33 estudios informaron sobre eventos adversos, lo que sugiere un sesgo de notificación selectiva y, por lo tanto, bajamos la calificación.

g El número total de eventos (207) es inferior a 400, lo que sugiere problemas de imprecisión. Sin embargo, la imprecisión es un problema menor, ya que los eventos adversos son más comunes en el grupo placebo, y otras revisiones más completas específicas sobre la seguridad de los probióticos en una variedad de entornos clínicos sugieren que el uso a corto plazo de probióticos es seguro en niños por lo demás sanos, sin evidencia que sugiera un riesgo de sepsis en la población general.

h Con respecto a la falta de direccionalidad relacionada con la seguridad, se evaluaron numerosos productos probióticos y dosis entre los ensayos elegibles. En general, para todos los estudios hubo más eventos adversos en el grupo de placebo y la falta de direccionalidad relacionada con los eventos adversos se consideró un problema menor.

i En cuanto a la inconsistencia relacionada con la seguridad de los probióticos, las pruebas estadísticas muestran una heterogeneidad considerable ($I2 = 75\%$ $p < 0{,}00001$), posiblemente debido a la variabilidad en la forma en que se capturaron y definieron los eventos adversos entre los ensayos elegibles; por lo tanto, calificamos a la baja por inconsistencia grave.

j 8 de 33 ensayos informaron la duración de la diarrea, lo que sugiere un sesgo de informe selectivo y se disminuyó la calificación.

k Se rebajó aún más por la inconsistencia dada la gran heterogeneidad estadística ($I^2 = 84\%$), valor de p muy bajo [$p < 0{,}00001$]) dado que las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza varían considerablemente.

l Solo un estudio con un tamaño de muestra pequeño (n = 40) informó las características del microbioma, lo que sugiere una imprecisión muy grave y la posibilidad de un informe selectivo. Por lo tanto, bajamos la calificación dos veces por imprecisión y una vez por informe selectivo.

m Los resultados del microbioma no son importantes para los pacientes, y bajamos la calificación por indirecta. Además, el uso de secuencias del gen 16S rRNA para estudiar la filogenia y taxonomía bacteriana ha sido, con mucho, la prueba más común, y los autores no utilizaron otros métodos sugeridos para medir las características del microbioma, lo que hace que los resultados sean difíciles de resumir e interpretar para los médicos. (Janda 2007; McInnes 2010).

Resumen de resultados 6. Probiotics for the prevention of antibiotic- associated diarrhoea

Probiotics in preventing antibiotic- associated diarrhoea (AAD) in adults.

Población: adultos.
Entorno: pacientes de consulta externa.
Intervención: profilaxis con probioticos.
Comparación: placebo.
Referencia: Güvenç IA, 2016 - Zajac, 2015.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Incidencia de diarrea asociada a antibióticos.	822 por 1000	999 por 1000 (111 a 577)	RR 0,63 (0,54 a 0,73)	1,305 (42 CAs)	⊕⊕⊖⊖ Baja *b*	----	Crítico

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Incidencia de diarrea asociada a antibióticos.	822 por 1000	999 por 1000 (111 a 577)	RR 0,63 (0,54 a 0,73)	1,305 (42 CAs)	⊕⊕⊖⊖ Baja *b*	----	Crítico
	Población estudio						
Cambio en la frecuencia del dolor: 0 a 3 meses después de la intervención.	----	El cambio medio en la frecuencia del dolor: las puntuaciones posteriores a la intervención de 0 a 3 meses en los grupos de intervención fue 0,55 SD más bajo (0,98 a 0,12 más bajo).	----	523 (6 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	Como regla general 0,2 DS representa una pequeña diferencia 0,5 DS una diferencia moderada y 0,8 DS una gran diferencia.	Importante
	Población estudio						
Cambio en la frecuencia del dolor: 0 a 3 meses después de la intervención.	----	El cambio medio en la intensidad del dolor: las puntuaciones posteriores a la intervención de 0 a 3 meses en los grupos de intervención fue 0,50 SD más bajo (0,85 a 0,15 más bajo).	----	575 (7 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	Como regla general 0,2 DS representa una pequeña diferencia 0,5 DS una diferencia moderada y 0,8 DS una gran diferencia.	Importante
	Población estudio						
Mejoría del dolor: 0 a 3 meses después de la intervención.	----	542 por 1000	OR 1,63 (1,07 a 2,47) NNTB	722 (7 estudios)	⊕⊕⊕⊖	----	

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).
IC: intervalo de confianza; **RR:** riesgo relativo; **ECAs:** ensayos clínicos aleatorizados; **DS:** desviacion standard.
Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.
Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.
Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Evidencia de población adulta, se puede hacer transferencia de la evidencia a población pediátrica.
b Rebajó dos niveles, un nivel debido a la imprecisión y un nivel debido a lo que puede ser una inconsistencia muy grave (heterogeneidad estadística sustancial: $I^2 = 60\%$).

DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

Resumen de resultados 7. Probioticsforrecurrent abdominal pain in childhood

Probiotics compared to placebo for recurrent abdominal pain in childhood

Población: niños con dolor abdominal recurrente.
Entorno: pacientes hospitalizados y ambulatorios.
Intervención: probióticos.
Comparación: placebo.
Referencia: Newlove-Delgado TV, 2017.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Cambio en la frecuencia del dolor: 0 a 3 meses después de la intervención.	----	El cambio medio en la frecuencia del dolor: las puntuaciones posteriores a la intervención de 0 a 3 meses en los grupos de intervención fue 0,55 SD más bajo (0,98 a 0,12 más bajo).	----	523 (6 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	Como regla general, 0,2 DS representa una pequeña diferencia 0,5 DS una diferencia moderada y 0,8 DS una gran diferencia.	Crítico
	Población estudio						
Cambio en la frecuencia del dolor: 0 a 3 meses después de la intervención.	----	El cambio medio en la intensidad del dolor: las puntuaciones posteriores a aintervenciónde 0 a 3 meses en los grupos de intervención fue 0,50 SD más bajo (0,85 a 0,15 más bajo).	----	575 (7 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a,b*	Como regla general, 0,2 DS representa una pequeña diferencia 0,5 DS una diferencia moderada y 0,8 SD una gran diferencia.	Crítico
	Población estudio						
Mejoría del dolor: 0 a 3 meses después de la intervención. Subgrupo (síndrome del intestino irritable).	359 por 1000	627 por 1000 (498 a 742)	OR 3,01 (1,77 a 5,13) NNTB = 4	344 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *d*	----	Crítico
	Población estudio						
Mejoría del dolor: 3 a 6 meses post intervención.	**589 por 1000**	**736 por 1000 (612 a 831)**	OR 1,94 (1,10 a 3,43) NNTB = 7	224 (2 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *d*	----	Crítico

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **NNTB:** número necesario a tratar para obtener un resultado beneficioso adicional, en función de la reducción del riesgo absoluto entre los resultados probables del grupo de intervención y el de comparación; **DS:** desviacion Standar; **OR:** odds ratio.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Se bajó un nivel debido a datos de resultado incompletos en varios estudios incluidos que dieron lugar a un riesgo poco claro o alto de parcialidad.

b Se disminuyó un nivel por evidencia de heterogeneidad significativa ($I^2 > 70\%$; $Chi^2\ p < 0{,}001$).

c Se disminuyó un nivel debido a la evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 45\%$; $Chi^2\ p = 0{,}09$).

d Rebajado un nivel por imprecisión.

INFECCIONES RESPIRATORIAS (ITR)

Resumen de resultados 8. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections: primary outcomes

Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections: primary outcomes

Población: adultos, niños y ancianos.
Entorno: comunidad de centros de atención o escuela u hospital.
Intervención: probioticos.
Comparación: placebo.
Referencia: De Silva, 2020.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
El número de participantes que experimentaron episodios de ITR: al menos 1 evento.	421 por 1000	189 por 1000 (140 a 251)	OR 0,53 (0,37 a 0,76)	192 (7 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	Dos de 7 ensayos tenían un alto riesgo de sesgo debido a la financiación de empresas relacionadas.	Crítico
	Población estudio						
El número de participantes que experimentaron episodios de ITR: al menos 3 eventos.	233 por 1000	139 por 1000 (99 a 196)	OR 0,53 (0,36 a 0,8)	650 (3 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	Los 3 ensayos no fueron claros en cuanto a la generación de secuencias y el ocultamiento de la asignación y 2 de ellos tuvieron un alto riesgo de sesgo debido a la financiación de empresas relacionadas.	Crítico
	Población estudio						
La razón de riesgo de episodios de ITR aguda.	0 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	RR 0,83 (0,66 a 1,05)	1608 (5 estudios)	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja *a, b, c*	Dos ensayos tuvieron limitaciones graves: uno era poco claro en cuanto a la generación de secuencias y el ocultamiento de la asignación, y el otro tenía una alta proporción de datos incompletos. Dos de los cinco ensayos tenían un alto riesgo de sesgo debido a la financiación de empresas relacionadas.	Importante
	Población estudio						
La duración media de un episodio de ITR.	----	La duración media de un episodio de ITR en los grupos de intervención fue 1,89 menor (2,03 a 1,75 menor).	----	831 (3 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Muy Baja *a, c*	Uno de los 3 ensayos no estuvo claro para la generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación.	No importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **ITR:** infección del tracto respiratorio; **DS:** desviacion standard; **OR:** odds ratio.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Uno o más ítems para la evaluación del sesgo en los ensayos incluidos no estaban claros. Rebajado en 1.

b Serias limitaciones del estudio: algunos ensayos tenían un alto riesgo de sesgo debido a la financiación de los fabricantes de los probióticos probados. Rebajado en 1.

c Inconsistencia grave: tamaño de muestra pequeño o tener un I^2 más alto, o ambos. Rebajado en 1.

Resumen de resultados 9. Probiotics to prevent acute upper respiratory tract infections: time spent in day care, school or work

Probiotics for the prevention of acute upper respiratory tract infections: school absenteeism due to URTIs

Población: niños.
Entorno: colegio.
Intervención: probioticos.
Comparación: placebo.
Referencia: L, 2020 - Ganji-Arjenaki M, 2018.

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Tiempo libre de la guardería, la escuela o el trabajo.	350 por 1000	51 por 1000 (11 a 202)	OR 0,10 (0,02 a 0,47)	80 (1 estudios)	⨁⊖⊖⊖ Muy baja *a, b*	El estudio no estuvo claro en cuanto a la generación de secuencias aleatorias y la ocultación de la asignación y solo se incluyeron 80 participantes.	Crítico

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **ITR:** infección del tracto respiratorio; **DS:** desviacion standard; **OR:** odds ratio.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Algunos ítems para la evaluación del sesgo no estaban claros. Rebajado en 1.

b Eventos muy pequeños y amplio intervalo de IC del 95% en este análisis. Rebajado en 2.

Resumen de resultados 10. Probiotics for the prevention of acute upper respiratory tract infections: antibiotics prescribed for acute upper respiratory tract infections

Probiotics for the prevention of acute upper respiratory tract infections: use of antibiotics

Población: niños.

Entorno: escuela o centro de atención u hospital.

Intervención: probioticos.

Comparación: placebo.

Referencia: Zhong, 2017

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Antibióticos prescritos para las ITR agudas.	179 por 1000	116 por 1000 (81 a 168)	RR 0,65 (0,45 a 0,94)	1184 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊖ Moderada *a*	Generación de secuencia aleatoria poco clara y ocultación dela asignación en los 4 ensayos.	Crítico

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **ITR:** infección del tracto respiratorio; **DS:** desviacion standard; **OR:** odds ratio.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Algunos ítems para la evaluación del sesgo no estaban claros. Rebajado en 1.

Resumen de resultados 11. Probiotics for the prevention of acute upper respiratory tract infections: side or adverse effects

Población: adultos o niños.
Entorno: escuela o comunidad.
Intervención: probioticos.
Comparación: placebo.
Referencia: Zhong, 2017

Desenlaces	Efecto Absoluto* (IC 95%)		Efecto Relativo (IC 95%)	Nro. de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Análisis de sensibilidad	Importancia
	Riesgo con control	Riesgo con intervención					
	Población estudio						
Antibióticos prescritos para las ITR agudas	114 por 1000	102 por 1000 (66 a 153)	OR 0,88 (0,65 a 1,19)	1234 (4 estudios)	⊕⊕⊖⊖ Baja *a, b*	Tres de 4 ensayos no fueron claros para la generación de secuencias aleatorias y el ocultamiento de la asignación	No importante

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; **ITR:** infección del tracto respiratorio; **DS:** desviacion standard; **OR:** odds ratio.

Grados de evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

a Algunos ítems para la evaluación del sesgo no estaban claros. Rebajado en 1.

b El tamaño de la muestra fue pequeño y el IC del 95% cruzó 1. Rebajó en 1.

Hernia inguinal de contenido inusual: divertículo de Meckel. Reporte de caso

Ana Araujo Daza[1] · Juan Bautista Rolla[1] · Diana Marcela Rodríguez De La Hoz[1] · Martín Canavesi[2] · Mateo Santillán[2] · Víctor Nebil Larrañaga[1]

[1] Departamento de Imágenes.
[2] Servicio de Cirugía General.
Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):192-195

Recibido: 22/11/2023 / Aceptado: 07/06/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.370

Resumen

La hernia de Littre se define como la protrusión del divertículo de Meckel a través de cualquier potencial apertura de la pared abdominal. Es una complicación infrecuente (1% de los divertículos existentes), con pocos casos registrados en la literatura médica. Se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 78 años con dolor abdominal en hipogastrio y en fosa ilíaca derecha, asociado a una formación inguinal palpable que se diagnosticó como hernia de Littre.

Palabras clave. *Divertículo de Meckel, hernia inguinal, hernia de Littre, dolor abdominal.*

Inguinal Hernia with Unusual Content: Meckel's Diverticulum. A Case Report

Summary

Littre's hernia is defined as the protrusion of Meckel's diverticulum through any potential opening in the abdominal wall. It is an infrequent complication (1% of existing diverticula), with few cases reported in the medical literature. We present the clinical case of a 78-year-old male patient with abdominal pain in the hypogastrium and right iliac fossa, associated with a palpable inguinal formation that was diagnosed as Littre's hernia.

Keywords. *Meckel's diverticulum, inguinal hernia, Littre's hernia, abdominal pain.*

Introducción

El divertículo de Meckel (DM) constituye la malformación congénita gastrointestinal más frecuente, con

Correspondencia: *Ana Araujo Daza*
Correo electrónico: araujodaza.ana@gmail.com

una prevalencia del 2% en la población mundial. Se debe a un defecto en el cierre del conducto onfalomesentérico.[1] Puede presentarse en forma aislada o asociado a otras patologías como atresia de esófago, ano imperforado y onfalocele. En la gran mayoría de los casos se mantiene asintomático durante toda la vida, estimándose la aparición de síntomas en aproximadamente 1% de los portadores.[2]

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 78 años de edad que acudió a urgencias por un episodio de dolor abdominal de varias horas de evolución, asociado a dolor al iniciar la micción y náuseas, refiriendo catarsis positiva y ausencia de fiebre. Presentaba antecedentes de hernia inguinal derecha y apendicectomía. Se realizaron estudios de laboratorio, radiografía y ecografía abdominal. En la ecografía se evidenció una hernia inguinal voluminosa irreductible, lateral a los vasos epigástricos. En su interior presentaba un asa intestinal ciega con engrosamiento parietal circunferencial, escasa señal Doppler color y leve disminución del peristaltismo. Se observaron signos inflamatorios asociados, como rarefacción de la grasa pericólica y líquido laminar adyacente (Figura 1 D-F). Se realizó una evaluación complementaria con un estudio tomográfico para la correcta valoración del contenido y las complicaciones concomitantes. En dicho estudio se observó un saco herniario con presencia de una imagen de aspecto diverticular, que ocupaba parcialmente su luz, dependiente de un asa de íleon distal (Figura 1 A-C).

El paciente fue remitido a cirugía debido a la presencia de una hernia inguinal derecha no reductible complicada. En el acto quirúrgico se redujo el contenido del saco herniario preservando su indemnidad. Se observó un divertículo compatible con DM de aproximadamente 3 cm, con cuello indemne y signos claros de necrosis diverticular, sin compromiso intestinal. A continuación, se seccionó dicho divertículo (Figura 2). La evolución postoperatoria fue favorable y el paciente fue dado de alta sin recurrencia de los síntomas. El informe anatomopatológico confirmó la existencia de un DM herniado.

Figura 1. *Tomografía computada coronal (A), axial (B), sagital (C) y ecografía (D, E y F). Herniación inguinal con asa ciega dependiente del íleon distal con signos inflamatorios*

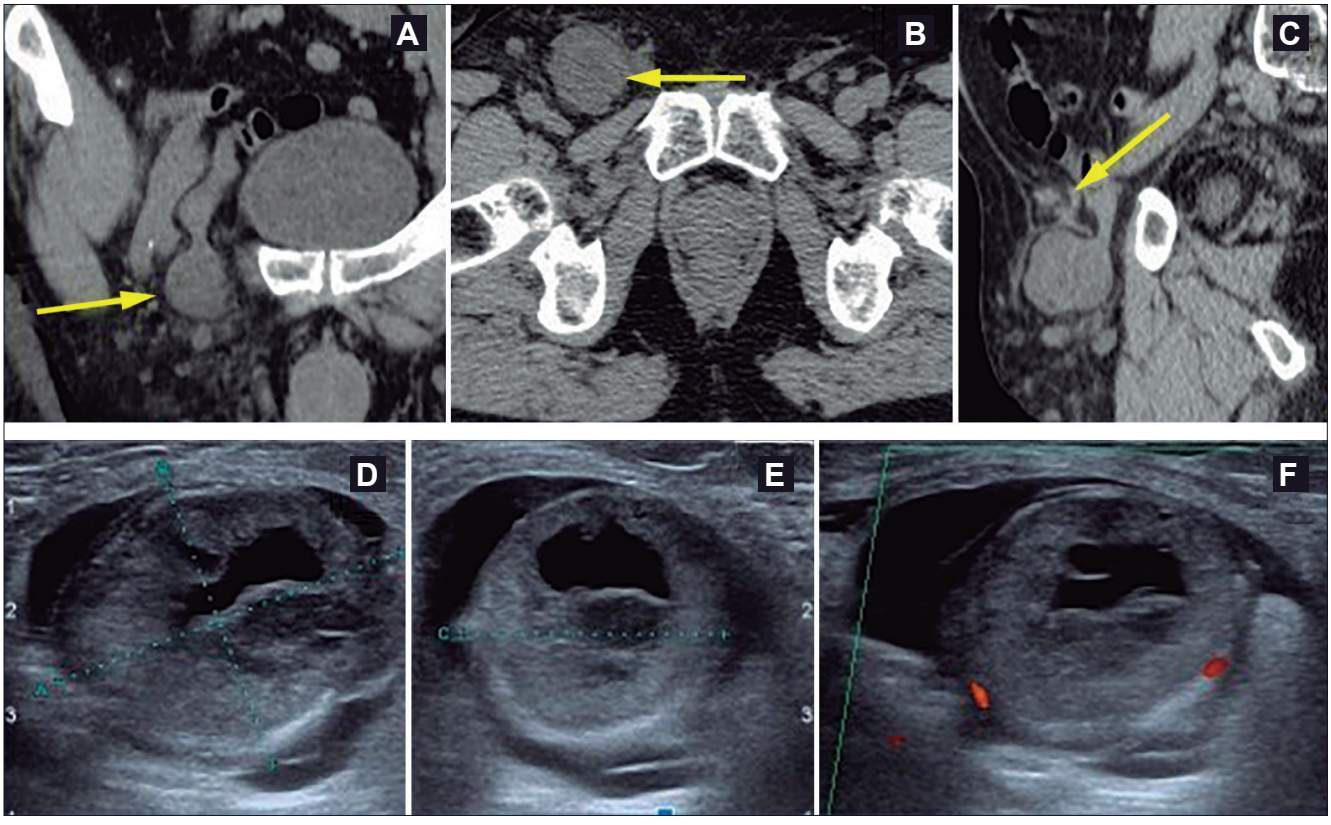


Figura 2. *Pieza quirúrgica donde se observa el divertículo de Meckel dependiente del íleon*

Discusión

El DM se produce por una regresión incompleta del conducto onfalomesentérico, estructura embrionaria que comunica el intestino medio con el saco vitelino.[5] Clínicamente se puede presentar como obstrucción intestinal, sangrado gastrointestinal o con signos clínicos de inflamación. El síntoma más frecuente del DM es la enterorragia. Se pueden observar heces de color ladrillo y consistencia gelatinosa. Es infrecuente que se presente con dolor abdominal, excepto en algunos niños.[3]

La mayoría de los pacientes con DM son asintomáticos. Aproximadamente un 19% de los pacientes con DM desarrolla complicaciones como la formación de litos, hernia interna entre el mesenterio y el meso diverticular, hernia inguinal o femoral, obstrucción por adherencias, obstrucción por bezoar, obstrucción por parásitos, invaginación intestinal, perforación, hemorragia gastrointestinal, ileítis del DM, neoplasias intra diverticulares, ulceración e inflamación aguda con o sin perforación.[3]

La herniación del DM es una complicación poco frecuente (1% de todos los divertículos), por lo que consideramos relevante la presentación de este caso clínico. La hernia de Littre se define como la protrusión del DM a través de cualquier potencial apertura de la pared abdominal,[3] siendo su presentación en orden de frecuencia: hernia inguinal usualmente del lado derecho (50%), femoral (20%), umbilical (20%) y en otras localizaciones (10%).[4] En 1943 *Bird* reportó 182 casos de DM encontrados dentro de sacos herniarios, donde el mayor número de pacientes estaban afectados por hernia inguinal, seguidos por las de localización umbilical y femoral. En una revisión realizada por *Watson* de 259 casos de hernia de Littre, 143 fueron inguinales, 54 femorales y 32 umbilicales.[5] El caso descrito se encuentra, por lo tanto, dentro de la localización más frecuente. Los diagnósticos diferenciales se plantean en relación a la hernia inguinal (adenopatía, quiste de cordón, torsión testicular intrainguinal, etc.), responsable de los signos y síntomas presentes.[3]

Nuestro paciente consultó por dolor abdominal asociado a dolor al inicio miccional y náuseas, refiriendo catarsis positiva y ausencia de fiebre. Los síntomas coinciden con los descriptos en otras publicaciones.[2]

El tratamiento de la hernia de Littre es quirúrgico. Consiste en la reducción del contenido herniario y la resección del divertículo, la cual puede hacerse en cuña en caso de hallazgo accidental o de forma segmentaria si es de urgencia, la anastomosis del íleon y la hernioplastia.

Conclusión

El DM es una variante constitucional dada por la persistencia del conducto onfalomesentérico. En la mayoría de los pacientes es asintomático, pero puede cursar con hemorragia, infección y obstrucción intestinal ocasionada por adherencias o por situarse en un saco herniario. Para el adecuado diagnóstico y tratamiento de la hernia de Littre, es de gran importancia tener un elevado índice de sospecha clínica.

Consentimiento para la publicación. *Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.*

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflictos de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Araujo Daza A, Rolla J B, Rodríguez De La Hoz D M, Canavesi M y col. Hernia inguinal de contenido inusual: divertículo de Meckel. Reporte de caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):192-195. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.370*

Referencias

1. Moya Meneses M, Castaño Díaz M, Sáez Moreno M, López-Torres J. Divertículo de Meckel como causa de dolor abdominal recurrente. Rev Clin Med Fam vol.12 no.3 Barcelona oct. 2019 Epub 21-Oct-2019. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2019000300151#B2
2. Tosellia L, Lobosa P. Descripción del caso presentado en el número anterior: Divertículo de Meckel. Arch Argent Pediatr 2009; 107(4):374-375. https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2009/v107n4a16.pdf
3. Motta-Ramírez GA1 Reyes-Méndez E2 Campos-Torres J2 García-Ruiz A3 Rivera-Méndez VM4 García-Castellanos JA5 Aragón-Flores M6. El divertículo de Meckel en adultos. Anales de Radiología México 2015;14:20-30. https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2016/4_noviembre/mx/diverticulo_esp.pdf
4. Tomezzoli S, Fiorini S, Diaz Saubidet I. A propósito de un caso Hernia de Littre. Reporte de un caso clínico. Rev Hosp Niños Baires Junio 2013;vol 55,número 249. http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2013/07/121-123-Hernia-Tomezzoli.pdf
5. Parra R, Parra D, García C, Rojas R. Diagnóstico por imágenes de diverticulitis de Meckel: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Revista Chilena de Radiología. Vol. 9 Nº 1, año 2003;10-12. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082003000100004#:~:text=El%20divert%C3%ADculo%20de%20Meckel%20es%20un%20saco%20ciego%20que%20se,saco%20vitelino%20(Figura%204)

Liquen amiloide generalizado asociado a colangitis biliar primaria: reporte de caso

Edwin Jesús Pardo Escalera[1] · **Astrid Dzoara Fuentes Cruz**[2] · **José Cruz Mendoza Torres**[3]

[1] *Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González".*
[2] *Departamento de Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".*
[3] *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".*
Ciudad de México, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):196-201

Recibido: 21/11/2023 / Aceptado: 08/05/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.369

Resumen

Introducción. *El liquen amiloide es el subtipo más común de amiloidosis cutánea y se caracteriza por la presencia de pápulas y placas asociadas con prurito, localizadas en pantorrillas, cara anterior de muslos e, infrecuentemente, en antebrazos. La colangitis biliar primaria es una enfermedad autoinmune del hígado caracterizada por una colangitis linfocítica destructiva y la presencia de anticuerpos específicos antimitocondriales, que condicionan lesión biliar, colestasis y fibrosis hepática progresiva.* ***Presentación de caso.*** *Paciente masculino de 39 años con fototipo IV, que acudió a valoración por presentar en una ocasión vómito borraceo y un episodio de evacuación melénica de escasa cantidad. Durante la exploración física, se destacó la presencia de pápulas hipercrómicas diseminadas. Se identificó un patrón colestásico con hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa, elevación de la gamma glutamil transferasa, elevación de la fosfatasa alcalina, con enzimas hepáticas en valores normales; además, no se identificó serología positiva para hepatitis A, B y C. Los anticuerpos antimitocondriales fueron positivos por inmunofluorescencia (1:320). Se tomó una biopsia de piel en la que se observó la presencia de hiperqueratosis laminar en estrato córneo y epidermis con acantosis moderada irregular, engrosamiento de procesos interpapilares e hiperpigmentación de la capa basal.* ***Discusión.*** *La asociación entre amiloidosis cutánea primaria localizada y colangitis biliar primaria se ha documentado en pocas ocasiones.*

Palabras claves. *Colangitis biliar primaria, cirrosis hepática, amiloidosis cutánea primaria, liquen amiloide.*

Generalized Amyloid Lichen Associated with Primary Biliary Cholangitis: A Case Report

Summary

Introduction. *Amyloid lichen is the most common subtype of cutaneous amyloidosis and is characterized by the presence of papules and plaques associated with itching, located on the calves, anterior thighs, and rarely on the*

Correspondencia: *José Cruz Mendoza Torres*
Correo electrónico: josmentorr@gmail.com

forearms. Primary biliary cholangitis is an autoimmune liver disease characterized by destructive lymphocytic cholangitis and the presence of specific antimitochondrial antibodies, which cause biliary injury, cholestasis and progressive liver fibrosis. Informed consent was requested from the patient for the publication of their case and accompanying photographs. ***Case presentation.*** *A 39-year-old male patient with phototype IV came for evaluation due to coffee grounds vomitus on one occasion and an episode of melanic evacuation. During the physical examination, he highlighted the presence of disseminated hyperchromic papules. A cholestatic pattern was identified with hyperbilirubinemia at the expense of direct bilirubin, elevation of gamma-glutamyltransferase, and elevation of alkaline phosphatase, with liver enzymes in normal values, in addition, no positive serology was identified for hepatitis A, B and C. Antimitochondrial antibodies were positive by immunofluorescence (1:320). With hemodynamic improvement, a skin biopsy was taken with the presence of laminar hyperkeratosis in the stratum corneum and epidermis with moderate irregular acanthosis, thickening of the interpapillary processes, and hyperpigmentation of the basal layer.* ***Discussion.*** *The association between localized primary cutaneous amyloidosis and primary biliary cholangitis has been documented rarely.*

Keywords. *Primary biliary cholangitis, liver cirrhosis, primary cutaneous amyloidosis, lichen amyloidosis.*

Introducción

La amiloidosis cutánea primaria localizada consta de un grupo raro de manifestaciones dermatológicas causadas por el depósito extracelular de proteína amiloide en la piel previamente sana, sin compromiso de otros órganos.[1] Se clasifica en liquen amiloide, amiloidosis macular, amiloidosis nodular y amiloidosis bifásica.[2]

El 57% de los casos de amiloidosis primaria cutánea son dados por el liquen amiloide, y se encuentra una mayor prevalencia en Asia, Sudamérica y en medio este, predominantemente en población con un fototipo III-IV.[3]

El liquen amiloide es el subtipo más común de amiloidosis cutánea y se caracteriza por la presencia de pápulas y placas asociadas con prurito, localizadas en pantorrillas, cara anterior de muslos y en antebrazos.[3]

Las lesiones características son pápulas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas que pueden confluir y formar placas con distribución a nivel de la región pretibial; de forma infrecuente se observa un patrón generalizado.[4]

La colangitis biliar primaria es una enfermedad autoinmune del hígado caracterizada por una colangitis linfocítica destructiva y la presencia de anticuerpos específicos antimitocondriales, que condicionan lesión biliar, colestasis y fibrosis hepática progresiva.[5]

A nivel mundial la prevalencia de la colangitis biliar primaria es de 2-40 casos por cada 100.000 habitantes, con mayor predominio en mujeres, que representan el 92% de los casos, y la razón mujeres: hombres es de 10:1.[6]

Caso clínico

Paciente masculino de 39 años con fototipo IV, con antecedente de discapacidad intelectual moderada secundaria a trauma obstétrico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y enfermedad hepática no especificada en seguimiento por su médico particular. Además, antecedente de colecistectomía laparoscópica hace diez años por colecistitis aguda litiásica, y prurito generalizado desde hace diez años tratado en una sola ocasión con fototerapia no especificada.

Acudió a valoración por presentar en una ocasión vómito borráceo y un episodio de evacuación melénica de escasa cantidad. Al momento de la evaluación, presentaba hipotensión arterial (90/40 mmHg), taquicardia (110 latidos por minuto) y taquipnea (23 respiraciones por minuto).

En la exploración física se identificó una tendencia a la inatención, ictericia conjuntival, mucosa oral pálida y seca con escasos restos hemáticos, abdomen blando y doloroso a la palpación superficial y profunda a nivel del mesogastrio, hepatomegalia de 8 centímetros debajo del reborde costal derecho, sin presencia de circulación colateral superficial, y tacto rectal con presencia de materia fecal oscura a la salida del guante explorador.

Durante la exploración física, se destacó la presencia de pápulas hipercrómicas diseminadas que llegaban a formar placas con liquenificación y costras hemáticas lineales asociadas, ubicadas en abdomen, cara anterior del tórax, espalda, región posterior de las extremidades superiores y en ambas caras de las extremidades inferiores (Figura 1).

Se inició reanimación hídrica y se transfundieron dos concentrados eritrocitarios al presentar datos de hipotensión y cifras de hemoglobina de 5,10 mg/dl, resultando en una mejoría hemodinámica y recuperación de las cifras de hemoglobina. Además, se agregaron omeprazol y octreotide.

Ante la sospecha de hemorragia digestiva, se realizó panendoscopía con sedación, la cual reportó varices esofágicas grandes, según la clasificacion de Baveno, y gastropatía portal hipertensiva. Se realizó una ligadura de varices.

Figura 1. *Lesiones papulares hiperpigmentadas con liquenificación asociada en brazo, antebrazo y muslo derechos, respectivamente*

Figura 2. *Ultrasonido de hígado y vía biliar que muestra datos de hepatopatía crónica e hipertensión portal*

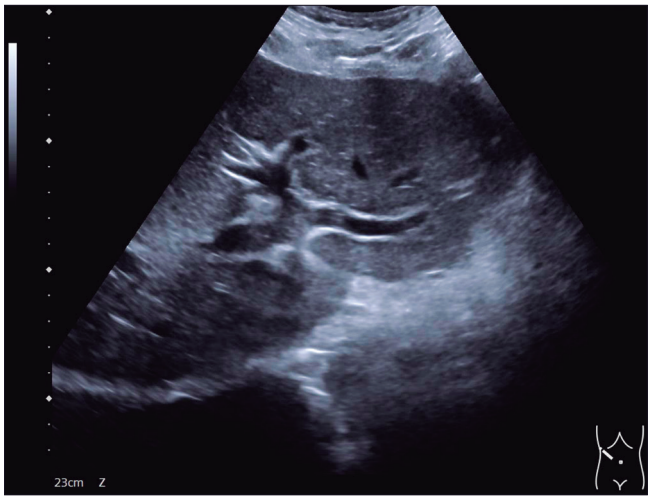
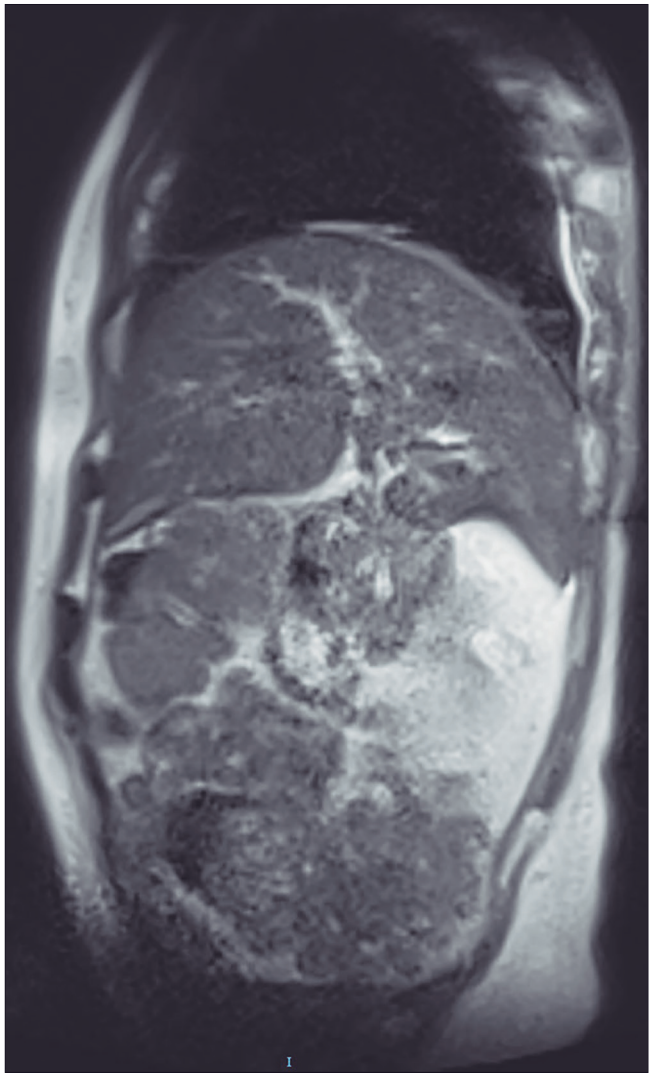


Figura 3. *Colangioresonancia que identifica dilatación de los conductos biliares primarios y secundarios*



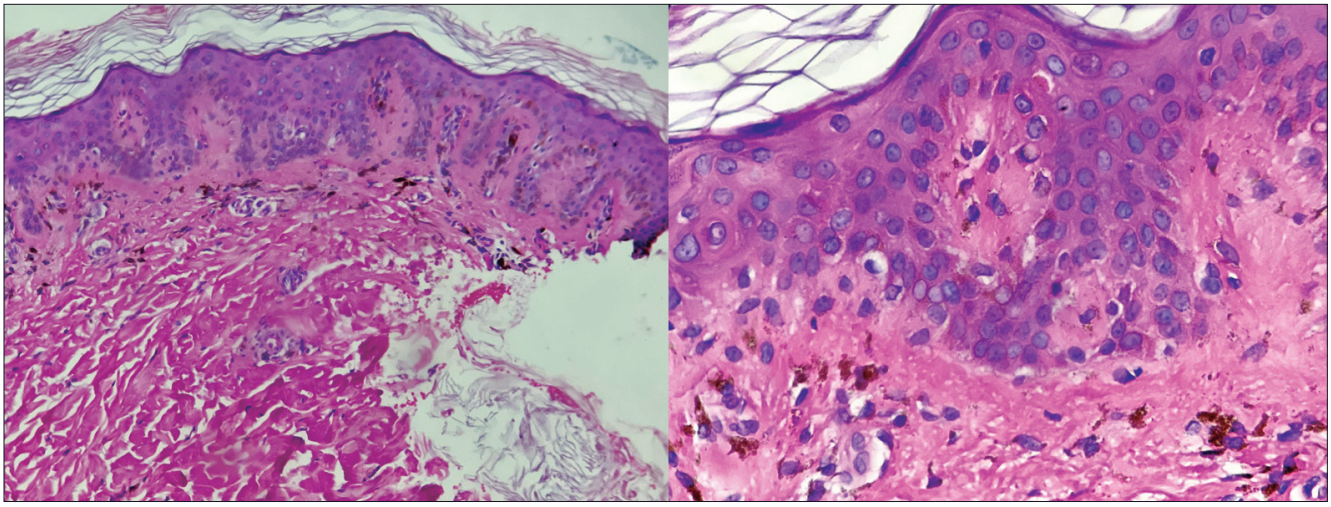
Mediante los estudios de laboratorio, se identificó un patrón colestásico con hiperbilirrubinemia (3,96 mg/dL) a expensas de bilirrubina directa (3,09 mg/dl), elevación de la gamma glutamil transferasa (366 U/L), elevación de la fosfatasa alcalina (543 U/L), con enzimas hepáticas en valores normales, aspartato aminotransferasa (29 U/L) y alanina aminotransferasa (31 U/L); además, no se identificó serología positiva para hepatitis A, B y C. Los anticuerpos antimitocondriales fueron positivos por inmunofluorescencia (1:320), y la medición de anticuerpos antinucleares y de anticuerpos antimúsculo liso fueron negativas.

El ultrasonido de hígado mostró un aspecto micronodular heterogéneo, bordes irregulares con datos de hipertensión portal, esplenomegalia y derivaciones porto sistémicas esplenorrenales (Figura 2).

La colangioresonancia magnética identificó dilatación de la vía biliar de primer y segundo orden, vena porta de 17 mm, colaterales esplenorrenales y gástricas cortas, así como esplenomegalia (Figura 3).

Al contar con mejoría hemodinámica, se tomó una biopsia de piel en la que se observó la presencia de hiperqueratosis laminar en estrato córneo y epidermis con acantosis moderada irregular, engrosamiento de los procesos interpapilares e hiperpigmentación de la capa basal. En la dermis papilar se identificaron depósitos de material eosinofílico ante el uso de cristal violeta, incontinencia pigmentaria y escasos melanófagos (Figura 4).

Figura 4. *Biopsia de piel con presencia de material eosinofílico a nivel de la dermis papilar correspondiente a amiloide. Tinción de hematoxilina y eosina*



Además, se observó un infiltrado linfohistiocitario perivascular en la dermis reticular superficial.

Ante la sospecha de amiloidosis sistémica con compromiso hepático, se realizó una biopsia transcutánea hepática, con reporte de colangitis destructiva no supurativa, ductopenia y cirrosis biliar con nódulos regenerativos, por lo que fue clasificado en un estadio 4 de Ludwing.

El manejo consistió en la administración de lactulosa 10 ml cada 24 horas, ácido ursodesoxicólico 300 mg cada 12 horas, colestiramina y prednisona, con mejoría del prurito.

Discusión

En la amiloidosis primaria cutánea la frecuencia de pacientes afectados con fototipo IV se ha estimado en el 29,7% de los casos, y solo el 2,7% de los casos se presentan con un patrón generalizado.[7]

La fisiopatología de la enfermedad sigue siendo desconocida. Sin embargo, la causa del depósito de amiloide extracelular se deriva de la necrosis de queratinocitos epidérmicos basales.[8]

Además, se cree que alteraciones en la señalización de la vía del receptor de oncostatina M de tipo II y del receptor de la interleucina 31 permiten la apoptosis de queratinocitos, con el subsecuente depósito de amiloide a nivel de la dermis papilar y la presencia de prurito crónico que permite un ciclo de rascado-necrosis de queratinocitos-depósito de amiloide.[9]

A nivel histopatológico, en el liquen amiloide se observa depósito de material globular amorfo eosinofílico en la dermis papilar, pudiendo asociarse con un incremento de la pigmentación de la capa basal, y es frecuente la presencia de acantosis e hiperqueratosis asociadas al rascado crónico.[1] Estas mismas características fueron evidenciadas en nuestro paciente.

El uso de rojo congo, violeta cristal o el uso de inmunohistoquímica con citoqueratina 5/6 (CK 5/6) permiten una mejor visualización de los depósitos de amiloide en la dermis.[2]

El prurito en la amiloidosis cutánea primaria se cree que se produce por mutaciones que llevan a alteraciones de señalización del receptor de interleucina 31.[10] Además, es el hallazgo clínico más frecuente en liquen amiloide, presentándose en el 75% de los casos.[11]

Por otro lado, el prurito en la colangitis biliar primaria se debe a los niveles aumentados de ácidos biliares que se acumulan en la piel y que, mediante el receptor biliar acoplado a proteína G (TGR5), media la neurotransmisión del proceso colestásico a la piel, lo que conduce al rascado crónico, la excoriación y el sangrado. Además, el depósito de melanina en la piel ocurre en la mitad de los casos, lo que lleva a la hiperpigmentación.[12]

El 60% de los pacientes se presentan de forma asintomática; sin embargo, los síntomas pueden aparecer entre los 2 y 4 años del diagnóstico o, incluso, presentarse cuando la enfermedad está avanzada y se evidencia cirrosis hepática.[13]

Las manifestaciones clínicas más comunes en la colangitis biliar primaria son la fatiga y el prurito, presentes en el 80% de los casos.[14]

Las pruebas de la función hepática muestran una elevación de la bilirrubina, acompañada de una elevación tanto de las enzimas hepáticas como de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transferasa.[15]

El diagnóstico se realiza cuando existen dos de los tres criterios siguientes: 1) elevación persistente de la

fosfatasa alcalina por 6 o más meses, 2) presencia de anticuerpos antinucleares o anticuerpos antimitocondriales, o 3) evidencia histológica de colangitis obstructiva no supurativa con compromiso de los conductos biliares interlobulares.[16]

A nivel histológico, se observan lesiones que involucran los ductos interlobulares y septales.[17] Los criterios de estadificación histológica de Ludwing[13] son:

Estadio 1: inflamación portal con lesión ductal.

Estadio 2: proliferación ductal y hepatitis de interfase, caracterizada por necrosis celular y apoptosis desde los tractos portales a través del parénquima hepático.

Estadio 3: disminución de la inflamación, fibrosis septal, necrosis o fibrosis.

Estadio 4: cirrosis con nódulos regenerativos.

La primera línea de tratamiento consiste en el uso de ácido ursodesoxicólico, que permite la mejora del flujo biliar a través de los ductos biliares, disminuye el daño a las células epiteliales de los ductos biliares causado por colestasis y a los hepatocitos, además de enlentecer la progresión de la enfermedad al disminuir el ataque inmunomediado a los conductos biliares intrahepáticos.[18]

La terapia que se dirige a disminuir la presencia y severidad del prurito se da mediante el uso de colestiramina, la cual disminuye los niveles de colesterol y metaboliza el exceso de bilis en la sangre, mejorando el prurito en el 90% de los pacientes.[19]

Sin la identificación y la pronta intervención, un gran número de pacientes con colangitis biliar primaria progresan hacia la insuficiencia hepática, el trasplante hepático o incluso hacia la muerte a los diez años de iniciado el padecimiento.[20]

Hasta el 30% de los pacientes con colangitis biliar primaria pueden presentar una forma severa y progresiva de la enfermedad, resultando en un desarrollo temprano de fibrosis hepática e insuficiencia hepática.[21]

La asociación entre amiloidosis cutánea primaria localizada y colangitis biliar primaria se ha documentado en pocas ocasiones; la primera vez, en una mujer de 41 años con presencia de máculas hiperpigmentadas con compromiso del tronco y piernas, quien se vio afectada por amiloidosis macular y, posteriormente, desarrolló colangitis biliar primaria con alta sospecha de amiloidosis hepática.[22]

Más adelante, se reportó la existencia de amiloidosis macular en brazos y piernas en un hombre de 36 años, al que se le realizó una biopsia hepática ante la sospecha de amiloidosis hepática, sin que se identificaran depósitos hepáticos de amiloide, pero se le diagnosticó una colangitis biliar primaria.[23]

El último caso reportado fue en una mujer de 59 años, a la que se le diagnosticó síndrome de solapamiento de hepatitis autoinmune-colangitis biliar primaria avanzada con cirrosis, síndrome de Sjögren y amiloidosis macular.[24]

Conclusión

En pacientes con amiloidosis cutánea se debe buscar afectación a nivel hepático, con la finalidad de identificar amiloidosis a este nivel. Sin embargo, también es de importancia identificar su asociación con hepatopatías autoinmunes. En los casos de amiloidosis cutánea y colangitis biliar primaria, es indispensable un diagnóstico oportuno para así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Consentimiento para la publicación. *Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.*

Propiedad intelectual. *El autor declara que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflictos de interés. *El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Pardo Escalera E J, Fuentes Cruz A D y Mendoza Torres J C. Liquen amiloide generalizado asociado a colangitis biliar primaria: reporte de caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):196-201. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.369*

Referencias

1. Hamie L, Haddad I, Nasser N, Kurban M, Abbas O. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis of Keratinocyte Origin: An Update with Emphasis on Atypical Clinical Variants. Am J Clin Dermatol. 2021;22(5):667-80.
2. Kaltoft B, Schmidt G, Lauritzen AF, Gimsing P. Primary localized cutaneous amyloidosis-a systematic review. Dan Med J. 2013;60(11):A4727.
3. Aung T, Noakes R, Murrell DF, Daniel BS, Kelati A. Primary cutaneous amyloidosis: A review of the available studies and gaps in data. Australas J Dermatol. 2023;64(2):e121-e124.
4. Tursen U, Kaya TI, Dusmez D, Ikizoglu G. Case of generalized lichen amyloidosis. Int J Dermatol. 2003;42(8):649-51.
5. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(2):93-110.
6. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. J Immunol Res. 2017;2017:3073504.
7. Guillet C, Steinmann S, Maul JT, Kolm I. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Retrospective Study of an Uncommon Skin Disease in the Largest Tertiary Care Center in Switzerland. Dermatology. 2022;238(3):579-86.
8. Breathnach SM. "Amyloid and amyloidosis". J Am Acad Dermatol. 1988;18(1):1-16.
9. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, Palisson F, Hide M, McGrath JA. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. Br J Dermatol. 2009;161(6):1217-24.
10. Lin MW, Lee DD, Liu TT, Lin FY, Chen YS, Huang CC, *et al*. Novel IL31RA gene mutation and ancestral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis. Eur J Hum Genet. 2010;18(1):26-32.
11. Mehrotra K, Dewan R, Kumar JV, Dewan A. Primary Cutaneous Amyloidosis: A Clinical, Histopathological and Immunofluorescence Study. J Clin Diagn Res. 2017;11(8):WC01-WC05.
12. Chuang YY, Lee DD, Lin CS, Chang JY, Tanaka M, Chang TY, *et al*. Characteristic dermoscopic features of primary cutaneous amyloidosis: a study of 35 cases. Br J Dermatol. 2012; 167(3):548-54.
13. Carey EJ, Levy C. Primary Biliary Cholangitis: A New Era. Clin Liver Dis. 2018;22(3):xiii-xiv.
14. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2015;386(10003):1565-75.
15. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145-172.
17. Tan D, Goodman ZD. Liver Biopsy in Primary Biliary Cholangitis: Indications and Interpretation. Clin Liver Dis. 2018;22 (3):579-88.
18. Goel A, Kim WR. Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Ursodeoxycholic Acid Era: Role of Scoring Systems. Clin Liver Dis. 2018;22(3):563-78.
19. Trivedi HD, Lizaola B, Tapper EB, Bonder A. Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review. Am J Med. 2017;130(6):744.e1-744.e7.
20. Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. Gut. 2010;59(4):508-12.
21. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bersaga VN, Heathcote JE, *et al*. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009;50(1):291-308.
22. Tafarel JR, Lemos LB, Oliveira PM, Lanzoni VP, Ferraz ML. Cutaneous amyloidosis associated with primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(7):603-5.
23. González-Moreno EI, Cámara-Lemarroy CR, Borjas-Almaguer DO, Martínez-Cabriales AS, Paz-Delgadillo J, Gutiérrez-Udave R, *et al*. Cutaneous amyloidosis associated with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. Ann Hepatol. 2015;14(3):416-9.
24. Yan X, Jin J. Primary cutaneous amyloidosis associated with autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome and Sjögren syndrome: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(8):e0004.

Colitis linfocítica inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico: reporte de caso

Gustavo Javier Tagliaferro[1] · María Soledad Arcucci[1] · Verónica Beatriz Busoni[1] · Marina Orsi[1]

[1] *Médico gastroenterólogo pediatra.*
Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(2):202-207

Recibido: 11/10/2023 / Aceptado: 16/04/2024 / Publicado online: 30/06/2024 / https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.356

Resumen

La colitis microscópica es una enfermedad intestinal caracterizada por desarrollar diarrea crónica acuosa, no sanguinolenta, con endoscopía de aspecto normal. Las entidades que representan a este grupo son la colitis colágena y la colitis linfocítica, cuyos rasgos histológicos son característicos. Aunque la colitis microscópica se considera una enfermedad con baja prevalencia, los estudios presentados en los últimos años evidencian un incremento leve de esta patología. Muchas veces es inducida por medicamentos y se sugiere un origen autoinmune como desencadenante de la inflamación. Describimos el caso de un paciente pediátrico que desarrolló un cuadro de colitis linfocítica durante el tratamiento con ácido valproico, que remitió tras la retirada del fármaco.

Palabras claves. *Colitis microscópica, colitis linfocítica, diarrea crónica, linfocitos intraepiteliales.*

Valproic Acid-Induced Lymphocytic Colitis in a Pediatric Patient: A Case report

Summary

Microscopic colitis is an intestinal disease characterized by the development of chronic, watery, non-bloody diarrhea with normal appearing endoscopy. The entities that represent this group are collagenous colitis and lymphocytic colitis, which have characteristic histological features. Although microscopic colitis is considered a disease of low prevalence, studies presented in recent years show a slight increase in this pathology. It is often drug-induced and an autoimmune origin has been suggested as a trigger of inflammation. We describe the case of a pediatric patient who developed lymphocytic colitis during treatment with valproic acid, which resolved after withdrawal of the drug.

Keywords. *Microscopic colitis, lymphocytic colitis, chronic diarrhea, intraepithelial lymphocytes.*

Abreviaturas

CM: Colitis microscópica.
CC: Colitis colágena.
CL: Colitis linfocítica.
LIEs: Linfocitos intraepiteliales.
SII: Síndrome de intestino irritable.
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.
IBP: Inhibidores de la bomba de protones.
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Correspondencia: *Gustavo Javier Tagliaferro*
Correo electrónico: gustavo.tagliaferro@hospitalitaliano.org.ar

FODMAPs: Siglas en inglés de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

Introducción

La colitis microscópica (CM) es una enfermedad inflamatoria intestinal reconocida como una de las causas de diarrea crónica. Generalmente se presenta en adultos de edad avanzada, afectando la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Los reportes en pediatría son poco frecuentes. El primer caso fue descrito en 1976 por Lindström, cuando observó cambios inflamatorios microscópicos al estudiar el colon. En 1980 se introdujo el término CM y desde entonces su incidencia ha ido en aumento.[1, 2] Se caracteriza por presentar diarrea crónica acuosa, con colonoscopía de aspecto normal y hallazgos microscópicos específicos. Los casos clínicos reportados en adultos describen diarrea que se acompaña de dolor abdominal y pérdida de peso, llegando a presentar en algunas oportunidades deshidratación con alteraciones hidroelectrolíticas.

El término CM incluye dos presentaciones de inflamación del tracto gastrointestinal con rasgos histopatológicos característicos: la colitis colágena (CC) y la colitis linfocítica (CL). Estas entidades presentan una lesión epitelial superficial, inflamación mononuclear distribuida homogéneamente en la lámina propia con ausencia o escasa distorsión de la arquitectura de las criptas. La CL se define por un incremento mayor de 20 linfocitos intraepiteliales (LIEs) por cada 100 células epiteliales superficiales, con poca o ninguna distorsión arquitectónica de las criptas. La CC se caracteriza por presentar una banda de colágeno irregular mayor a 10 µm por debajo del epitelio superficial. Algunos autores proponen una tercera forma de presentación, la colitis microscópica incompleta, caracterizada por alteraciones histológicas menos evidentes que no cumplen todos los criterios diagnósticos.[3] La incidencia global reportada en adultos varía entre 1 y 25 por 100.000 habitantes/año para la CM, correspondiendo 4,8 por 100.000 habitantes/año a la CL.

Aunque la patogenia no se conoce por completo, se ha postulado que tiene un componente inmunológico. La mucosa colónica se activaría frente a diferentes antígenos reconocidos en la luz intestinal. Por otro lado, se cree que estos pacientes presentan una microbiota particular que afectaría la función de barrera epitelial y la inmunogenicidad de ésta. Como factores de riesgo asociados se encuentran el tabaquismo, el uso de fármacos y la presencia de otras enfermedades autoinmunes.

A continuación, presentamos el cuadro clínico de un paciente pediátrico en seguimiento por nuestro servicio, con diagnóstico de CL.

Caso clínico

Un paciente de 15 años se presentó en los consultorios externos de gastroenterología pediátrica refiriendo dolor abdominal y diarrea de tres meses de evolución. Presentaba cinco a siete deposiciones diarreicas al día, acuosas, sin sangre, que se acompañaban de urgencia defecatoria, descenso de peso y dificultad para conciliar el sueño. Estos episodios no se relacionaban con la ingesta de algún alimento en particular ni se acompañaban de pujo o tenesmo.

Como antecedentes personales se destacaban síndrome de Down, autismo y epilepsia refractaria; en seguimiento multidisciplinario por los servicios de pediatría, neurología y psiquiatría. La familia refirió que el tratamiento del paciente incluía rufinamida, sultiamina, risperidona, aripiprazol, clonazepam y ácido valproico. Este último fármaco había sido incorporado en los últimos cuatro meses.

Fue evaluado por distintos especialistas que llegaron al diagnóstico de síndrome de intestino irritable (SII). Realizaron cambios en la dieta, tratamiento con antibióticos y antiespasmódicos, sin presentar mejoría clínica.

Al examen físico, el paciente presentó abdomen blando y depresible, levemente distendido, no doloroso a la palpación. Pesaba 35 kg (percentilo 3-10, Score Z -2,54) y su talla era de 149 cm (percentilo 75-90, Score Z -0,61). Había descendido tres kilos en los últimos dos meses.

Se solicitaron exámenes complementarios. Los estudios de sangre y materia fecal se encontraron dentro de los parámetros normales. Los resultados se adjuntan en la Tabla 1.

Tabla 1. *Exámenes complementarios*

Glóbulos blancos 5.240/mm^3	IgA sérica 203 mg/dL
Hematocrito 38,1%	Anti-transglutaminasa IgA negativo
Plaquetas 261.000/mm^3	Anti-endomisio IgA negativo
Albúmina 3.7 g/dL	Cuerpos reductores en materia fecal negativos
Glucosa 86 mg/dL	Esteatocrito negativo
Eritrosedimentación 2 mm	Calprotectina fecal < 50
Proteína C reactiva 4 mg/L	Climatológicas seriado negativo
Sodio 140 mmol/L	Orina completa normal
Potasio 4.5 mmol/L	
Cloro 107 mmol/L	
Urea 54 mg/dL	
Creatinina 0.91 mg/dL	
Bilirrubina total 0,36 mg/dL	
GOT 28 U/L, GPT 17 U/L	
TP 82%	

Al persistir la sintomatología y constatarse una pérdida total de peso de 5 kg en los últimos tres meses se programaron endoscopías digestivas alta y baja. Los estudios se realizaron en forma completa, observando que la mucosa tenía aspecto normal. Se tomaron muestras de biopsias, en forma escalonada, de todos los segmentos evaluados (Figura 1). En la anatomía patológica se informó que la mucosa antral y oxíntica no presentaban lesiones histológicas, con *Helicobacter pylori* negativo, duodeno e íleon con desarrollo de vellosidades y ausencia de actividad inflamatoria. A nivel del intestino grueso se informó que la histoarquitectura de la mucosa de colon transverso, descendente y recto-sigma estaba preservada, con linfoplasmocitosis leve en la lámina propia e incremento de LIEs mayor a 20% en el epitelio de superficie, confirmado por inmunohistoquímica para CD3 (Figura 2).

Figura 1. *Endoscopía digestiva. Duodeno con mucosa de aspecto normal, pliegues conservados (imagen izquierda). Colon descendente y sigmoideo: mucosa normal, patrón vascular conservado (imagen centro y derecha)*

Figura 2. *Incremento mayor a 20% de LIEs por hematoxilina y eosina (imagen izquierda y centro). Inmunohistoquímica para CD3 (imagen derecha)*

Con el diagnóstico de CL se comenzó tratamiento con budesonide oral, 9 mg/día, observando una franca mejoría de la sintomatología. Se constató una disminución en el número de las deposiciones, acompañada de un cambio de su consistencia a Bristol 4-5. El paciente mejoró el descanso nocturno y aumentó de peso, recuperando 3 kg en cuarenta días.

Posteriormente se realizó un descenso escalonado de corticoides, de 9, 6 y 3 miligramos cada sesenta días, momento en el cual recurrió la sintomatología.

Dada la asociación de la aparición del cuadro clínico un mes luego de la incorporación de ácido valproico, se sospechó la etiología farmacológica. Se suspendió el fármaco y se rotó a cannabidiol, reiniciando el budesonide durante un mes más.

La evolución fue favorable y sostenida, por lo cual se planificó una nueva endoscopía de control a los dos meses de haber finalizado el tratamiento con corticoides. Los hallazgos macroscópicos y microscópicos fueron normales.

En el transcurso de las semanas mejoró el aspecto conductual, por lo que el servicio de psiquiatría suspendió el aripiprazol. Actualmente presenta 1 o 2 deposiciones al día Bristol 3-4, sin distensión abdominal, peso 42 kg (percentilo 10). Luego de más de un año de evolución, con budesonide suspendido, no ha presentado recaídas de su cuadro clínico.

En base a los antecedentes, la clínica, los hallazgos de los exámenes complementarios y la respuesta a la suspensión del medicamento, el diagnóstico de nuestro paciente fue el de una CL de causa farmacológica.

Discusión

La diarrea crónica es una causa frecuente de consulta en pediatría en la Argentina, con distinto impacto clínico según su etiología. La CL es una patología poco frecuente con una baja incidencia en adultos (0.6 a 16.0 casos cada 100.000 personas/año),[4, 5] que solo se limita a reportes de casos en pediatría. Los pacientes con CL presentan diarrea de tipo secretora, con impacto principal en la calidad de vida.

Según Bodil Ohlsson, alrededor del 50% de los pacientes con diagnóstico de CM cumplen los criterios del SII, lo cual ocasiona que sean interpretados frecuentemente como cuadros funcionales.[1] Otros diagnósticos diferenciales incluyen enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, giardiasis, hipertiroidismo, colitis infecciosa y abuso de laxantes.[6] En nuestro caso clínico, los exámenes de heces no mostraron microorganismos patógenos y los estudios de sangre describieron un medio interno normal, con anticuerpos negativos para enfermedad celíaca. Por otro lado, no hubo sospecha de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; los reactantes de fase aguda y la calprotectina en materia fecal se encontraban en valores normales. La persistencia de diarrea fue lo que nos condujo a la realización de endoscopías digestivas. Tras varios meses de sintomatología observamos un deterioro en la calidad de vida del paciente caracterizado por dolor abdominal intenso, dificultad para conciliar el sueño y franco descenso de peso. El paciente no presentó trastornos hidroelectrolíticos, que muchas veces acompañan a estos cuadros clínicos como producto de las pérdidas continuas. Kuhn y col. han descrito el caso de un paciente de 8 años que, luego de presentar hipocalemia secundaria a diarrea secretora crónica, padece una arritmia cardíaca.[7]

Si bien la causa no es del todo conocida, se ha sugerido un origen autoinmune que puede ser inducido por medicamentos, entre ellos los anticonvulsivantes. Se estima que la inflamación del colon es secundaria a la activación del sistema inmune de la mucosa por uno o varios componentes del fármaco. Esta asociación ha sido demostrada en algunos casos al encontrar alteraciones microscópicas en la mucosa colónica y su normalización tras la retirada del fármaco responsable.[8] En nuestro caso, la persistencia de la sintomatología durante el descenso de la terapia con corticoides motivó la suspensión del anticonvulsivante, constatando no solo una resolución sintomática, sino también histológica. Son varios los fármacos asociados a este tipo de colitis; como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los anticonvulsivantes.[9] De este último grupo la carbamazepina es la más citada en la bibliografía, pero no encontramos reportes vinculados al uso de ácido valproico.[10, 11]

Las biopsias rectales por sí solas parecieran ser insuficientes para hacer el diagnóstico de CM, ya que el compromiso puede ser parcheado. Yantiss y col. recomiendan realizar una colonoscopía completa y tomar dos o más muestras de cada segmento evaluado.[12]

Es importante subrayar que nuestro paciente padecía síndrome de Down, trastorno genético al que se le atribuyen defectos intrínsecos en el sistema inmune, haciéndolo más propenso a infecciones y diferentes patologías autoinmunes. Sospechamos que la existencia concomitante de este síndrome y la ingesta de varios fármacos pudo haber tenido un efecto sinérgico y nocivo sobre la mucosa colónica, desencadenando la CM.[1] La hipótesis de que esta patología obedezca a una enfermedad autoinmune se respalda en la fuerte asociación con otras que presentan una base similar, como la artritis reumatoidea, enfermedades vasculares del colágeno y trastornos de la tiroides.[13] Asimismo, un estudio retrospectivo de cincuenta pacientes pediátricos también respalda la asociación de la CM con la desregulación del sistema inmune, observándola con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad celíaca.[14]

El uso de diferentes antidiarreicos como loperamida o bismuto pueden ser útiles para el manejo sintomático. Sin embargo, el abordaje inicial radica en identificar y eliminar el factor causal cuando sea posible. Si bien están descritos otros tratamientos, como el uso de mesalazina, probióticos o diferentes corticoides, el budesonide oral es el fármaco con mayor efectividad reconocida.[15] Nuestro paciente recibió una dieta baja en FODMAPs y posteriormente tratamiento con metronidazol y trimebutina sin presentar respuesta, observando una franca mejoría con la introducción del corticoide. En su estudio aleatorio, doble ciego, Miehlke y col. demostraron una alta efectividad en la inducción y mantenimiento de la remisión con budesonide oral, presentando una tasa de recurrencia del 26% al suspenderlo.[16] En relación con esto, el comportamiento observado en nuestro paciente fue similar. Al momento del descenso escalonado del fármaco los síntomas recurrieron, por lo que se replanteó la estrategia terapéutica. La asociación temporal entre el inicio de los síntomas y el agregado del nuevo anticonvulsivante fue lo que nos llevó a suspender el fármaco.

Es un desafío comprender si el aumento de este grupo de patologías no es más que la expresión de la gran cantidad de fármacos que hoy se prescriben para el abordaje de diferentes afecciones, independientemente de la

autoinmunidad. Estudios recientes en pacientes adultos, describen el tratamiento exitoso con inmunomoduladores, como productos biológicos, en aquellos casos severos refractarios al budesonide.[17]

Conclusión

Con este caso clínico queremos llamar la atención sobre una enfermedad poco frecuente en pediatría. Hasta el momento, este es el primer caso pediátrico documentado de CL de causa farmacológica por ácido valpróico.

Dada la falta de alteraciones en los estudios de laboratorio y endoscópicos, subrayamos la importancia de realizar biopsias escalonadas, ya que la apariencia normal de la mucosa puede ocasionar interpretaciones erróneas, perdiendo la oportunidad de un diagnóstico adecuado. La CM se debe sospechar en aquellos pacientes que manifiesten diarrea crónica que comprometa la calidad de vida y no mejore a pesar del tratamiento instaurado, más aún si recientemente comenzaron con alguna terapia farmacológica vía oral.

Dada la estrecha relación temporal entre el inicio de ácido valproico y el desarrollo de colitis, y la mejora clínica e histológica luego de la interrupción del fármaco, concluimos que el desarrollo de CL fue inducido por el ácido valproico. Se necesitan informes pediátricos adicionales que nos permitan comprender mejor el comportamiento de esta patología, que sin duda representa un desafío para la práctica médica.

Agradecimiento. *Doctora De la Iglesia Paola por la descripción de la imagen anatomopatológica.*

Consentimiento para la publicación. *Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.*

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Tagliaferro G J, Arcucci M S, Busoni V B y col. Colitis linfocítica inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico: reporte de caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):202-207. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.356*

Referencias

1. Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8:37-47.
2. Ortíz RGP, Ortíz JEP. Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2019. pp.399-403. DOI:10.22516/25007440.377
3. Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8459-8471.
4. Miehlke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:305-314.
5. Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn A-M, Wildt S, *et al.* European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021. DOI: 10.1177/2050640620951905
6. Singh P, Das P, Jain AK, Mathan M, Mathur M, Bhat AS, *et al.* microscopic colitis in children with chronic diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:240-244.
7. Kuhn BR, Mezoff AG. Pediatric lymphocytic colitis presenting with intractable diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53:579-581.
8. Lucendo AJ. Drug Exposure and the Risk of Microscopic Colitis: A Critical Update. *Drugs in R&D*. 2017. pp. 79-89. DOI:10.1007/s40268-016-0171-7
9. Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, Cosnes J, Chatelet FP, Gendre JP, *et al.* Drug induced lymphocytic colitis. *Gut*. 1994;35: 426-428.
10. Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, Tung J. Clinical features, and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:557-561.
11. Álvarez-Pérez P, Rubio-Nazábal E, Marey-López J, López-Facal S, del Corral PR. Colitis linfocitaria inducida por carbamacepina. *Anales de Medicina Interna*. 2004. DOI:10.4321/s0212-71992004001100019

12. Yantiss RK, Odze RD. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009;104:774-783.
13. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehlke S, *et al.* Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015;66:613-626.
14. González IA, Conrad M, Weinbrom S, Patel T, Kelsen JR, Russo P. Clinicopathologic Characterization of Lymphocytic Colitis in the Pediatric Population. *Pediatr Dev Pathol*. 2023; 10935266231215117
15. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:881-890.
16. Miehlke S, Aust D, Mihaly E, Armerding P, Böhm G, Bonderup O, *et al.* Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155:1795-1804.e3.
17. Enwerem NY, Yen EF. The colitis may be microscopic, but the diarrhea is not: update on the treatment of microscopic colitis and immune checkpoint inhibitor colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40 50-59.

Solución del caso: Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina

Viene de la página 140

La radiografía inicial mostró la presencia de gastromegalia, niveles hidroaéreos y un característico "signo de doble burbuja". Fue valorada por el servicio de Cirugía Pediátrica, quienes ante la presencia de obstrucción intestinal decidieron la necesidad de tratamiento quirúrgico. Durante el procedimiento se evidenció la presencia de bandas de Ladd entre el colon transverso y el duodeno, por lo que se realizó adherenciolisis de estas, sin complicaciones. Asimismo, se identificó un píloro incompetente.

En el segundo día de estancia posquirúrgica se inició la dieta a base de líquidos, con pobre tolerancia y presentando una distensión abdominal importante, acompañada de vómito de contenido biliar hasta en cuatro ocasiones. Se recolocó la sonda nasogástrica, a través de la cual se presentó un abundante gasto biliar. En la tomografía axial computarizada con contraste se destacó el hallazgo de un ángulo aortomesentérico de 10°, así como una distancia aortomesentérica de 6,10 mm.

Se decidió reintervenir quirúrgicamente, realizándose una duodeno yeyuno anastomosis y la colocación de una sonda naso yeyunal, sin complicaciones. Se inició nutrición enteral por sonda nasoyeyunal y se complementó inicialmente con nutrición parenteral. Se comenzó tratamiento procinético, a partir de lo cual la paciente mostróuna evolución favorable. A los seis días de la segunda intervención quirúrgica, se retiró la sonda nasoyeyunal y se inició nuevamente la dieta líquida, con buena tolerancia y sin presentar nuevamente signos de obstrucción intestinal.

Discusión

Presentamos a una adolescente con síndrome de la arteria mesentérica superior o síndrome de Wilkie. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la pérdida súbita de peso, si bien presentamos a una paciente con una pérdida crónica con disminución progresiva de la alimentación.[1,2]

Se presentó con dolor abdominal y vómitos de contenido gástrico que progresaron a vómito biliar. Los estudios de imagen incluyeron una radiografía de abdomen, en la cual se apreció la dilatación de la primera y la segunda parte del duodeno y una compresión vertical de la tercera parte. El diagnóstico se confirmó por tomografía, la cual mostró una disminución significativa del ángulo y la distancia aortomesentéricas.[1,3]

Como parte del tratamiento conservador, se colocó una sonda nasogástrica, una nasoyeyunal,y se inició nutrición parenteral, así como la corrección de electrolitos y los cambios posicionales; sin embargo, requirió tratamiento quirúrgico, realizándose una duodeno yeyunostomía abierta, aparentemente sin complicaciones.[4,5]

Consentimiento para la publicación. *Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.*

Propiedad intelectual. *Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor

© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: *Cortés-Enríquez O D, Tapia-Fonseca C V, Riojas-Robles J C y col. Obstrucción intestinal duodenal en una adolescente femenina. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(2):208-209. https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.417*

Referencias

1. Bajour D, Haddad S, Marina S, Zoukar S, Haddad S, Martini N, *et al.* Co-occurrence of ectopic pancreas and superior mesenteric artery syndrome in a child: A case report and literature review. SAGE Open Med Case Rep. 2024;12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/2050313x231220830
2. Biank V, Werlin S. Superior mesenteric artery syndrome in children: a 20-year experience: A 20-year experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(5):522-5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000221888.36501.f2
3. Geskey JM, Erdman HJ, Bramley HP, Williams RJ, Shaffer ML. Superior mesenteric artery syndrome in intellectually disabled children. Pediatr Emerg Care. 2012;28(4):351-3. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e31824d9bc5
4. Síndrome de la arteria mesentérica superior en una adolescente de 12 años. Caso clínico. Arch Argent Pediatr. 2019;117(6). Disponible en: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e648
5. Okugawa Y, Inoue M, Uchida K, Kawamoto A, Koike Y, Yasuda H, *et al.* Superior mesenteric artery syndrome in an infant: case report and literature review. J Pediatr Surg. 2007;42(10):E5-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.07.002

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 54 Nº2 año 2024