

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie Gastroenterología

Volumen 16, Número 5, Julio 2021

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

	Página		Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas.....	3		
<b>Informes seleccionados</b>		<b>8 - Efectos de la Infección por SARS-CoV-2 en la Pancreatitis Aguda</b>	
<b>Reseñas seleccionadas</b>		<i>Pandanaboyana S, Moir J, Nayar M y col.</i>	
<b>1 - Guías de la British Society of Gastroenterology para el Abordaje del Síndrome de Intestino Irritable</b>		<i>Gut</i> 70(6):1-9, 2021 ..... 16	
<i>Vasant D, Paine P, Ford A y col.</i>		<b>9 - Trasplante de Microbiota Fecal en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable: Influencia del Sexo</b>	
<i>Gut</i> 70(7):12141-1240, Jul 2021 ..... 4		<i>El-Salhy M, Casen C, Hatlebakk J y col.</i>	
<b>2 - La Desconvolución de las Respuestas de la Enfermedad en Monocitos en la Enfermedad Intestinal Inflamatoria Revela una Red de Citoquinas IL-1 que Regula IL-23 en la Resistencia Genética y Adquirida a IL-10</b>		<i>World Journal of Gastroenterology</i>	
<i>Aschenbrenner D, Quaranta M, Uhlig H y col.</i>		27(18):2219-2237, May 2021 ..... 17	
<i>Gut</i> 70(6):1023-1036, Jun 2021 ..... 5		<b>10 - Efecto de las Dietas de Exclusión en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable</b>	
<b>3 - Asociación entre <i>Brachyspira</i> y Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea</b>		<i>Lenhart A, Dong T, Chang L y col.</i>	
<i>Jabbar K, Dolan B, Hansson G y col.</i>		<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	
<i>Gut</i> 70(6):1117-1129, Jun 2021 ..... 7		1-28, May 2021 ..... 18	
<b>4 - Imágenes Endoscópicas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Desarrollos Actuales y Estrategias Emergentes</b>		Más Novedades seleccionadas..... 19-22	
<i>van der Laan J, van der Waaij A, Nagengast W y col.</i>		Contacto directo..... 24	
<i>Expert Review of Gastroenterology &amp; Hepatology</i>		Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 25-26	
15(2):115-126, Feb 2021 ..... 9			
<b>5 - Una Intervención Alimentaria Dirigida a la Microbiota para Niños Desnutridos</b>			
<i>Chen R, Mostafa I, Gordon J y col.</i>			
<i>New England Journal of Medicine</i>			
384(16):1517-1528, Abr 2021 ..... 10			
<b>Novedades seleccionadas</b>			
<b>6 - SARS-CoV-2, Microbiota Intestinal y Síntomas Digestivos</b>			
<i>Mena Miranda V</i>			
<i>Revista Cubana de Pediatría</i> 93(2):1-9, 2021 ..... 14			
<b>7 - La Aceptación de la Vacuna contra la Enfermedad por Coronavirus 2019 entre Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal</b>			
<i>Caron B, Neuville E, Peyrin-Biroulet L</i>			
<i>Digestive Diseases and Sciences</i> 1-7, May 2021 ..... 15			

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	1, 5-8, 10, 11
Bioquímica	1-3, 6, 8-11
Cirugía	11
Cuidados Intensivos	8
Diabetología	6, 8
Diagnóstico por Imágenes	4, 8
Diagnóstico por Laboratorio	1-3, 6, 8-11
Educación Médica	1, 6, 8-10, 13
Emergentología	6, 8
Endocrinología y Metabolismo	5, 6, 10
Epidemiología	1, 5-8, 10-12
Farmacología	1, 7, 13
Genética Humana	2
Geriatría	6, 8, 11
Infectología	5-11, 13
Inmunología	2, 3, 6, 7
Kinesiología	12
Medicina Deportiva	12
Medicina Familiar	1, 10
Medicina Farmacéutica	1, 11, 13
Medicina Interna	1, 4, 8-11, 13
Medicina Legal	12
Nutrición	1, 5, 10, 12
Pediatría	5
Psicofarmacología	1
Psiquiatría Clínica de Adultos	10



# Un portfolio de amplio espectro.



**Seguridad, Calidad  
y Respaldo**

**Esomax<sup>®</sup>**  
Esomeprazol 20 mg / 40 mg

**Coloximina<sup>®</sup>**  
Rifaximina 200 mg / 400 mg / 550 mg

**Sucralmax<sup>®</sup>**  
SUCRALFATO

**Itoprid<sup>®</sup>**  
Itopride Clorhidrato 50 mg

**Tractolax<sup>®</sup>**  
Polietilenglicol 3350

**URZAC**  
Ácido Ursodesoxicólico  
150 mg / 300 mg

**URZAC  
FORTE**  
Ácido Ursodesoxicólico  
500 mg

 En gastroenterología,  
estamos en todo

 @eurofarmalab

 Eurofarma

 @eurofarmalab

 Eurofarma

 Eurofarma

 eurofarmaargentina.com.ar

 **Eurofarma**  
Ampliando horizontes



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

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

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

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



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Dirección Científica

**Graciela B. Salis**

### Comité de expertos

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

### Fuentes científicas

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

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

## 1 - Guías de la *British Society of Gastroenterology* para el Abordaje del Síndrome de Intestino Irritable

Vasant D, Paine P, Ford A y colaboradores

St James's University Hospital, Leeds, Reino Unido

[*British Society of Gastroenterology Guidelines on the Management of Irritable Bowel Syndrome*]

Gut 70(7)12141-1240, Jul 2021

*En el presente estudio se resumen algunas de las recomendaciones para el abordaje en atención primaria de pacientes con síndrome de intestino irritable, propuestas por la Sociedad Británica de Gastroenterología.*

El síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes, tanto en el ámbito de atención primaria como en el entorno de atención secundaria. Desde la publicación de las últimas guías de la *British Society of Gastroenterology* (BSG) en 2007, se produjeron avances considerables en la comprensión de la compleja fisiopatogenia del SII; de hecho, en la actualidad, esta enfermedad se considera un trastorno del eje cerebro-intestino, y no un trastorno funcional gastrointestinal. También se han publicado numerosos trabajos que avalan nuevas pautas diagnósticas y terapéuticas. El principal objetivo de la presente guía, creada por la BSG, fue revisar la evidencia actual para el SII con el objetivo de fortalecer las recomendaciones para el tratamiento dietario, farmacológico y psicológico. Las recomendaciones específicas se realizaron según el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE): fortaleza de la recomendación y calidad de la evidencia.

### Diagnóstico, investigación y educación

La definición establecida por el *National Institute for Health and Care Excellence* para el SII (dolor abdominal, en asociación con alteración de los hábitos intestinales de 6 meses de duración como mínimo, y en ausencia de síntomas o signos de alarma) es más pragmática y más aplicable en la práctica que los criterios diagnósticos aplicados en atención secundaria, por ejemplo los de Roma IV (recomendación débil, calidad baja de la evidencia).

Todos los pacientes con síntomas de SII asistidos por primera vez en el entorno de atención primaria deben ser sometidos a estudio bioquímico de rutina,

con hemograma, determinación de los niveles séricos de proteína C-reactiva, o eritrosedimentación, serología para enfermedad celíaca y, en pacientes de menos de 45 años con diarrea, determinación de la concentración fecal de calprotectina, con el objetivo de excluir enfermedad inflamatoria intestinal. Cuando hay indicaciones precisas deberían adoptarse las guías locales y nacionales para el rastreo de cáncer colorrectal y de ovarios (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Los profesionales deberían establecer el diagnóstico de SII en función de los síntomas y en ausencia de signos o síntomas de alarma, o anomalías en los estudios de heces y de sangre (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Cuando existen dudas diagnósticas, está indicada la derivación al especialista; lo mismo es aplicable a los enfermos con síntomas graves, o refractarios a las opciones de tratamiento de primera línea (recomendación débil, evidencia de calidad baja).

La colonoscopia solo está indicada en los enfermos con hallazgos de alarma, síntomas sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal con diarrea y hallazgos atípicos, o factores de riesgo de colitis microscópica, como sexo femenino, 50 años o más, enfermedades autoinmunes concomitantes, diarrea acuosa nocturna o grave, duración de la diarrea de menos de 12 meses, pérdida de peso o utilización de fármacos que pueden actuar como factores desencadenantes, incluidos los antiinflamatorios no esteroides y los inhibidores de la bomba de protones (recomendación fuerte; calidad de la evidencia moderada).

En los pacientes con SII con diarrea, pero con hallazgos atípicos, como diarrea nocturna, o con antecedente de colecistectomía debería excluirse diarrea asociada con ácidos biliares (recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja).

En pacientes con SII y síntomas concomitantes que sugieren un trastorno de la defecación o incontinencia fecal están indicadas las pruebas fisiológicas anorrectales, especialmente con el propósito de identificar aquellos enfermos con más posibilidades de beneficiarse con la terapia de *biofeedback* (recomendación débil, nivel de evidencia bajo).

Las pruebas para descartar insuficiencia pancreática exocrina, y las pruebas de hidrógeno en aire espirado para descartar sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado o intolerancia a los carbohidratos no están indicadas, en pacientes con síntomas típicos de SII (recomendación fuerte; evidencia de calidad baja).

Los pacientes deben ser correctamente asesorados acerca de la fisiopatogenia del SII y de la historia natural de la enfermedad, incluidos los factores agravantes. El paciente debe conocer la participación del eje intestino-cerebro y la influencia que tienen la dieta, el estrés, la función cognitiva y las respuestas emocionales y conductuales a los síntomas, como también los cambios que ocurren luego de los episodios infecciosos (recomendación fuerte, evidencia de calidad leve).

### Opciones terapéuticas de primera línea

Todos los pacientes deben ser alentados a realizar actividad física de manera regular (recomendación fuerte, calidad de la evidencia débil).

Todos los enfermos deben recibir las principales instrucciones dietarias; las dietas de eliminación de alimentos en función de la presencia de IgG no están recomendadas en los pacientes con SII (recomendación fuerte; evidencia de calidad moderada).

Las fibras solubles (*Ispaghula*) son eficaces para el tratamiento global de los síntomas y del dolor abdominal en el SII; en cambio, las fibras insolubles (salvado de trigo) deberían evitarse porque pueden exacerbar los síntomas. El tratamiento con fibras solubles debe comenzar en dosis bajas, de 3 a 4 g por día, con aumentos graduales para evitar la distensión abdominal (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

La dieta con contenido bajo de oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos fermentables y polioles, como dieta de segunda línea, puede ser eficaz para el alivio global de los síntomas y del dolor abdominal en el SII, pero debe ser supervisada por nutricionistas; todos estos elementos deberían reintroducirse paulatinamente según la tolerancia del paciente (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

La dieta libre de gluten no está recomendada (recomendación débil, evidencia de calidad muy baja).

Los probióticos, como grupo, podrían ser un tratamiento eficaz para el alivio global de los síntomas y del dolor abdominal; sin embargo, por el momento no es posible recomendar especies o cepas particulares. En los pacientes que desean usar probióticos, debería alentarse su uso durante 12 semanas, con interrupción posterior en ausencia de mejoría clínica.

La loperamida puede ser eficaz para el tratamiento de la diarrea; sin embargo, el dolor abdominal, la distensión abdominal y la constipación son frecuentes y pueden complicar la tolerancia. El ajuste apropiado de la dosis contribuye a evitar estos síntomas (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).

Algunos antiespasmódicos pueden ser eficaces para el alivio de los síntomas globales y del dolor abdominal; la sequedad de boca, los trastornos visuales y los mareos son efectos adversos frecuentes (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

El aceite de menta podría ser eficaz para el alivio global de los síntomas y del dolor; el reflujo gastroesofágico es un efecto adverso frecuente (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

El polietilenglicol puede ser útil para el tratamiento de la constipación en pacientes con SII; el dolor abdominal es un efecto adverso frecuente (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

### Tratamientos de segunda línea

Los tratamientos de segunda línea incluyen, entre otros, antidepresivos tricíclicos, usados como neuromoduladores del eje intestino-cerebro, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; la eluxadolina; los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina 3, como el ondansetrón; los antibióticos no absorbibles, como la rifaximina; la linaclotida, un agonista de la guanilato cíclica C, y la lubiprostona, un activador de los canales de cloro.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166943](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166943)

## 2 - La Desconvolución de las Respuestas de la Enfermedad en Monocitos en la Enfermedad Intestinal Inflamatoria Revela una Red de Citoquinas IL-1 que Regula IL-23 en la Resistencia Genética y Adquirida a IL-10

Aschenbrenner D, Quaranta M, Uhlig H y colaboradores

University of Oxford, Oxford, Reino Unido

[Deconvolution of Monocyte Responses in Inflammatory Bowel Disease Reveals an IL-1 Cytokine Network that Regulates IL-23 in Genetic and Acquired IL-10 Resistance]

Gut 70(6):1023-1036, Jun 2021

*La patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye afecciones como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es provocada por una desregulación de la respuesta inmune tanto adaptativa como innata, que llega a inflamación tisular crónica.*

La patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye afecciones como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es provocada por una desregulación de la respuesta inmune tanto adaptativa como innata, que llega a una inflamación tisular crónica. Se ha demostrado una herencia poligénica compleja. Esta enfermedad es mediada por la interleuquina (IL) 23 y los linfocitos T *helpers* (Th) 1 y Th17. La IL-23 es producida por monocitos, macrófagos y células dendríticas en respuesta a estímulos microbianos que llevan, a su vez, a una diferenciación de los Th1 y Th17 en la patogénesis de la inflamación intestinal. Además, se ha demostrado en modelos con animales el papel de la IL-10 en el control de las respuestas inflamatorias de las citoquinas.

Por este motivo, los enfoques terapéuticos que apunten al componente proinflamatorio de la respuesta inmune al bloquear la señalización de las citoquinas podrían ser útiles en el tratamiento de la EII. Se ha encontrado, además, que el bloqueo de la IL-10

desencadena una patogénesis inmune mediada por IL-23.

Con el fin de predecir el curso de la enfermedad o la susceptibilidad genética, puede realizarse el puntaje genético de riesgo de genes individuales o el perfil de expresión de células T CD8+.

La medicina personalizada que apunta al eje IL-23 requiere un conocimiento de los puntajes celulares, las redes y la regulación de esta citoquina. En este trabajo se investigó la regulación de la IL-23, se describieron los subtipos de monocitos que la expresan y se identificó la IL-1 como la citoquina clave para la diferenciación de monocitos productores de IL-23. Se identificó una característica hiperinflamatoria en los monocitos productores de IL-23 en transcriptomas de tejido intestinal de pacientes con EII, y se encontró una característica adicional de la IL-23 que se asocia con la diferenciación linfocitaria en tejidos sanos.

## Resultados

Se investigó la regulación de la expresión de la IL-23 en células mononucleares periféricas sanguíneas de pacientes con EII a un estímulo relevante para esta enfermedad, que apunta a diferentes aspectos de las respuestas inmunes celulares. Se emplearon lipopolisacárido, muramil dipéptido y bloqueo de la señalización de IL-10, solos o en combinación, y se realizó un análisis de microensayos de expresión génica a las 16 horas de aplicados los estímulos con bloqueantes del receptor de IL-10 y sin ellos. Se encontraron características específicas y compartidas en más de 300 genes, de los cuales entre 100 y 175 eran específicos del cuadro. Los cambios en la expresión del gen *IL-23* fueron moderados en estas condiciones. Al investigar el papel de la señalización de la IL-10 durante la estimulación se encontró que se estimuló e inhibió la expresión de 36 y 29 genes, respectivamente, al bloquear esta interleuquina. Al investigar la regulación de las proteínas secretadas por la IL-10 se encontró que la estimulación con lipopolisacárido aumentó la secreción de proteínas en 17 casos sobre un total de 40 péptidos, mientras que la incorporación de bloqueantes de la IL-10 aumentó el estímulo de la expresión de factores de respuesta al lipopolisacárido.

Se observó, además, que la expresión de ARN mensajero de IL-10 e IL-23 se correlacionó al administrar lipopolisacárido y bloqueantes del receptor de IL-10, lo que indica que la expresión de estos ARN está regulada por la señalización de IL-10 como parte de un mecanismo de retroalimentación negativa. Sin embargo, estas interleuquinas no fueron producidas por las mismas células, tal como se demostró en experimentos de citometría de flujo, en los que se encontró que la expresión de IL-10 en monocitos fue anterior a la estimulación de la expresión de IL-23.

En otro orden, el análisis de la expresión génica en pacientes con inflamación macroscópica y ulceración profunda sugiere que la IL-23 se expresa en pacientes con resistencia a IL-10 ocasionada por la pérdida de función de la proteína causada por ausencia de IL-10 mendeliana. Se testeó si la exposición a bacterias puede producir esta resistencia al exponer los monocitos a bacterias como *Escherichia coli* o *Salmonella typhimurium*. Estos monocitos produjeron IL-23 e IL-10 en una manera similar a la observada en los monocitos estimulados con lipopolisacárido en presencia de bloqueo IL-10.

Para evaluar la respuesta a IL-10 en monocitos estimulados, se lavaron los cultivos celulares expuestos a IL-10 recombinante humana y se evaluó la fosforilación del activador de transcripción STAT 3. La estimulación bacteriana se asoció con aumento en la proporción de células no respondedoras a IL-10, lo que demuestra que la exposición de los monocitos a bacterias enteras induce esta resistencia.

Se investigó el efecto del bloqueo IL-1R1 sobre la expresión de IL-23 en el contexto de una deficiencia en la señalización de IL-10. Se estimularon leucocitos de pacientes con EII infantil debido a un defecto genético en los genes *IL-10 RA* o *IL-10 RB*. Los monocitos de estos pacientes produjeron IL-23 en respuesta a la estimulación por lipopolisacáridos, lo que da idea del defecto intrínseco en la regulación dependiente de *IL-10R*. El bloqueo de *IL-1R1* inhibe la producción de IL-32 en estos monocitos. Estos experimentos dan idea de que la IL-10 es el regulador negativo de mayor importancia en la producción de IL-23, mientras que la señalización de IL-1 es esencial para la síntesis de IL-23 en los monocitos.

## Discusión

Se identificaron circuitos reguladores clave en la producción de IL-23 en monocitos inflamatorios, como la falla del control paracrino de IL-10 y la señalización autocrina y paracrina de IL-1 en sus isoformas alfa y beta en respuesta a un estímulo inflamatorio.

Los datos de este trabajo sugieren papeles específicos para el contexto en la función de IL-23 respecto de la diferenciación de los Th 1 y 17 en la presencia de IL-1 en pacientes con EII, al mismo tiempo que se respalda el desarrollo de TH17 no patogénicos en condiciones homeostáticas. Estos resultados, además, sugieren que existen subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de una terapia anti-IL-23p19 y que apuntar a las citoquinas que regulan su expresión en la inflamación, como IL-1, podría resultar en un efecto selectivo. El elemento crítico es la expresión de una gran cantidad de factores regulados por IL-10, como IL-1 alfa y beta en pacientes con enfermedad grave activa no respondedores a tratamientos anti-TNF.

La actividad predictiva de la característica inflamatoria de monocitos sensible a IL-10 da idea del grado de la no respuesta a IL-10 en los pacientes con EII. En estos pacientes, la inflamación está presente a pesar de la transcripción de IL-10 y la ausencia de variantes

patogénicas dentro de su receptor. La expresión del gen *PTGS2* en este subgrupo de pacientes da idea de una desregulación de IL-10 y de la respuesta antimicrobiana intestinal. Los experimentos realizados en este trabajo indican que el contacto directo de los monocitos con bacterias puede inducir la resistencia a IL-10 que permite la coexpresión de IL-23 e IL-1. Esto expone la forma de no respuesta a IL-10 en pacientes con úlceras intestinales. La señalización del receptor de IgG IIa en las células mieloides puede contribuir a amplificar la síntesis de IL-1 inducida por inflamomas. Otro mecanismo para la falta de respuesta de IL-10 puede ser la expresión diferencial de IL-10R1.

Esto sugiere que el microambiente inflamatorio tiene diversos programas efectores de monocitos en paralelo y distintos procesos de diferenciación de monocitos a macrófagos que inducen diversos estados transcripcionales. Esto sería un mecanismo biológico para garantizar la heterogeneidad funcional en condiciones proinflamatorias.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/167564

### 3 - Asociación entre *Brachyspira* y Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea

Jabbar K, Dolan B, Hansson G y colaboradores

University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia

[Association between *Brachyspira* and Irritable Bowel Syndrome with Diarrhoea]

Gut 70(6):1117-1129, Jun 2021

*La incidencia del síndrome de intestino irritable aumenta de forma constante luego de un episodio de gastroenteritis, lo que sugiere la participación de la microbiota intestinal. Sin embargo, las investigaciones previas no han demostrado una asociación entre la diversidad bacteriana y los síntomas de la enfermedad.*

La incidencia del síndrome de intestino irritable (SII) aumenta de forma constante luego de un episodio de gastroenteritis, lo que sugiere la participación de la microbiota intestinal. Sin embargo, las investigaciones previas no han demostrado una asociación entre la diversidad bacteriana y los síntomas de la enfermedad. Los estudios de composición de microbiota intestinal se basan principalmente en el análisis de material fecal, y estos microorganismos suelen ubicarse en la luz intestinal. Por otro lado, algunas especies tienen un nicho específico en la barrera de moco externa. Por este motivo, las comunidades fecales y mucosas bacterianas son diferentes entre sí. En el caso particular de las bacterias de la mucosa, pueden generar estrés en las células epiteliales y activación inmune si alcanzan la capa de moco interna.

#### Metodología

Se recolectaron muestras de mucosa colónica de forma prospectiva en biopsias de colon sigmoideo

obtenidas de pacientes con SII mayores de 18 años de edad, en un hospital de Gotemburgo, Suecia. Se recolectaron, además, biopsias de pacientes sanos como control. Se analizó la composición de proteínas mediante análisis de cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem; las proteínas fueron identificadas a partir de una base de datos.

Se realizaron análisis inmunohistoquímicos en biopsias y se complementaron con microscopía electrónica. Se realizaron análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real del gen de la subunidad 16S ribosomal, con el fin de identificar las especies bacterianas. La capacidad de penetrabilidad de la mucosa fue evaluada mediante microscopía confocal. Además, se evaluaron las características clínicas de los pacientes y la respuesta inmune de las muestras.

#### Resultados

Se obtuvo una cohorte exploratoria de 22 pacientes con SII y 14 controles sanos, de los cuales se recolectaron biopsias de colon que fueron analizadas por metaproteómica, lo que reveló un posible nexo entre *Brachyspira* y el SII. Esta asociación fue confirmada mediante técnicas histológicas, microscopía electrónica, inmunofluorescencia y análisis por PCR. Esta asociación se confirmó en una segunda cohorte de 40 enfermos y 17 sujetos sanos, con las mismas técnicas.

Se identificaron las bacterias de la mucosa en el 41% de los pacientes con SII y en el 7% de las personas sanas, y la familia más frecuente fue Pseudomonadaceae. Por otro lado, las proteínas de la familia Brachyspiraceae, género *Brachyspira*, fueron halladas en el 14% de los pacientes con SII, pero en ninguno de los individuos sanos. Por este motivo, se enfocó la investigación en el potencial nexo entre este género y el SII.

Las identificaciones proteómicas del género *Brachyspira* fueron confirmadas mediante histología e inmunohistoquímica, dado que las espiroquetas podían observarse adheridas a la membrana apical del epitelio intestinal. En los análisis de inmunofluorescencia se observó la colonización de la membrana del colonocito o en la mucosa. La evaluación histológica de rutina en pacientes con espiroquetosis asociada con membranas falló en identificar esta condición.

Al realizar los análisis de PCR se encontró que la prevalencia de colonización por *Brachyspira* fue del 31% en los enfermos y del 0% en los sujetos sanos. Al analizar los pacientes con SII y diarrea se encontró que la prevalencia fue del 42%.

Se detectó, además, espiroquetosis asociada con membranas por inmunofluorescencia en el 38% de los pacientes con SII vinculado con diarrea y en el 0% en los pacientes con SII asociado con constipación.

Respecto de la ubicación por nicho de las diferentes especies, se encontró que el 50% de los pacientes con espiroquetosis tenían *Brachyspira pilosicoli*, mientras

que otros tenían *B. alborgii* o *B. hominis*. Estas dos especies se encontraban en las membranas en el 78% de los casos, mientras que *B. pilosicoli* se halló en la mucosa en el 83% de los casos.

La espiroquetosis asociada con membranas era un subtipo de pacientes distinto en cuanto a las características clínicas y la respuesta inmune. Los puntajes de gravedad de síntomas cólicos eran significativamente más bajos en los pacientes con espiroquetosis relacionada con membranas, mientras que los puntajes asociados con la gravedad de la diarrea eran más altos, comparado en ambos casos con pacientes control ( $p = 0.02$  y  $p < 0.01$ , respectivamente).

Los análisis histopatológicos encontraron un aumento en las células inmunitarias en los pacientes con espiroquetosis asociada con membranas, en comparación con los sujetos con SII sin *Brachyspira* ( $p = 0.002$ ). Los mastocitos totales y activados fueron más frecuentes en los pacientes con SII y *Brachyspira*. Los recuentos de mastocitos subepiteliales se correlacionaron con el dolor abdominal en estos pacientes, pero no en aquellos con SII sin *Brachyspira*.

Los análisis proteómicos demostraron la presencia de proteínas asociadas con mastocitos en el moco en pacientes con SII y *Brachyspira*, mientras que aquellos con SII sin estas bacterias tuvieron una abundancia de enzimas asociadas con el metabolismo de la histamina.

El grosor de la pared de la mucosa era menor conforme aumentaba la cantidad de la proteína mucina MUC2. Se detectó invasión bacteriana a las células caliciformes y las criptas de forma ocasional, aunque estas bacterias son grampositivas en algunos casos y no se trataría de *Brachyspira*.

Cuatro pacientes con espiroquetosis asociada con membranas recibieron metronidazol y tres de ellos podrían ser considerados con respuesta a largo plazo, con una reducción en los puntajes de SII mayor de 50 puntos pasado un año del tratamiento.

## Discusión

La incidencia aumentada de SII luego de un episodio de gastroenteritis sugiere que la perturbación microbiana sería uno de los factores subyacentes en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los estudios de microbiota fecal realizados en pacientes con esta afección no han demostrado alteraciones reproducibles. En este estudio, las especies pertenecientes al género *Brachyspira* fueron identificadas en la mucosa colónica del 31% de los pacientes con SII y en ninguno de los controles sanos. La adherencia de estas bacterias al epitelio de ribete en cepillo fue observada en pacientes con SII y diarrea, tránsito acelerado, inflamación leve en las mucosas y activación de mastocitos. Por este motivo, la colonización por *Brachyspira* genera un

subgrupo de pacientes con SII que podrían reaccionar a la antibioticoterapia, aunque el tratamiento con metronidazol produjo una invasión de espiroquetas en criptas y células caliciformes. Por este motivo, las observaciones de este trabajo sugieren la participación en la colonización mucosa de estas bacterias en la patogénesis del SII asociado con diarrea.

Si bien las especies de *Brachyspira* son patógenos veterinarios reconocidos, los reportes de espiroquetosis y sus síntomas en seres humanos son contradictorios. Las especies de este género potencialmente patógenas son difíciles de cultivar, por lo que su diagnóstico se basa en el análisis histopatológico. Las tasas de prevalencia informadas de espiroquetosis intestinal se encuentran entre el 0.5% y el 3% en los países desarrollados. En este informe se encontraron bacterias del género *Brachyspira* en el 20% al 40% de los pacientes con SII asociado con diarrea, pero no en aquellos con constipación o en sujetos sanos.

Si bien se ha sugerido un nexo entre el SII y la espiroquetosis intestinal, esta es la primera vez que se informa un aumento en la colonización por parte de estas bacterias en pacientes con SII. Si bien se han realizado estudios metagenómicos de muestras fecales de pacientes con SII y diarrea y el diagnóstico de esta afección suele requerir toma de muestras de biopsia, esta asociación no había sido detectada hasta el momento. Los métodos de análisis de materia fecal realizados en este estudio fallaron en la detección de este género, por lo que es necesario emplear métodos complementarios para identificar asociaciones entre la microbiota intestinal y las enfermedades.

Los efectos de la adherencia de *Brachyspira* al epitelio y los tejidos subyacentes han sido considerados mínimos, aunque los resultados de este estudio revelan un aumento considerable en los mediadores inflamatorios y las proteínas vinculadas con el remodelado de membranas. Estas alteraciones tuvieron que ver con vías de señalización asociadas con adherencia bacteriana y fagocitosis, de manera similar a lo informado por otros estudios realizados sobre otras bacterias patógenas.

En conclusión, se informa una nueva asociación entre el género *Brachyspira* y el SII basada en resultados de cohortes prospectivas. El 40% de los pacientes con SII y diarrea tuvieron colonización por bacterias de este género; esto no se observó en ninguno de los pacientes sanos. El SII asociado con *Brachyspira* tuvo características únicas, histológicas y moleculares que sugieren que se trataría de una entidad diagnóstica distinta. Por este motivo, la terapia de erradicación de *Brachyspira* podría ser empleada para disminuir la morbilidad por SII, aunque la invasividad de las espiroquetas luego del tratamiento podría tener efectos considerables. La invasión bacteriana a las células caliciformes y mucosas sería una estrategia novedosa para sobrevivir a los antibióticos.

## 4 - Imágenes Endoscópicas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Desarrollos Actuales y Estrategias Emergentes

van der Laan J, van der Waaij A, Nagengast W y colaboradores

University Medical Centre Groningen, Groningen, Países Bajos

[*Endoscopic Imaging in Inflammatory Bowel Disease: Current Developments and Emerging Strategies*]

**Expert Review of Gastroenterology & Hepatology** 15(2):115-126, Feb 2021

*La endoscopia mejorada y ampliada ha permitido una mejor evaluación de la mucosa ileocolónica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.*

Las imágenes endoscópicas tienen un papel clave en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En los últimos años, las opciones terapéuticas para tratar esta enfermedad han aumentado significativamente. Sin embargo, no todos los pacientes con EII responden de la misma manera al tratamiento. Se cree que la concentración de fármaco en la mucosa intestinal sería un factor clave para la respuesta al tratamiento en la EII. No obstante, actualmente esto no se puede medir ni cuantificar de forma directa. Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de evolucionar a carcinoma colorrectal, lo que resalta la importancia del diagnóstico precoz de cualquier displasia intestinal. Los desarrollos recientes en endoscopia han permitido una evaluación endoscópica más precisa de la patología ileocolónica en la EII.

El objetivo de la presente investigación fue analizar diversas técnicas de imágenes endoscópicas y resumir las ventajas y limitaciones de las técnicas de endoscopia mejoradas y amplificadas disponibles en la actualidad para la evaluación de la inflamación y la detección de displasia en la EII.

### Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta mayo de 2020 en las bases de datos PubMed y Medline para identificar artículos relevantes publicados en inglés que involucran la aplicación preclínica de endoscopia de luz blanca de alta definición (ELBAD), cromoendoscopia (CE), inteligencia artificial (IA), endomicroscopia láser confocal (ELC), endocitoscopia, imagenología molecular, tomografía de coherencia óptica (OCT, por su sigla en inglés) y espectroscopia Raman (ER) en EII. Se incluyeron estudios que evaluaron la actividad inflamatoria o la remisión, la respuesta al tratamiento y la detección de displasia mediante la utilización de diversas técnicas endoscópicas en pacientes con EII. En total, se identificaron y analizaron 51 artículos.

### Imágenes endoscópicas mejoradas

La evaluación endoscópica del tracto gastrointestinal (GI) con ELBAD permite examinar minuciosamente la superficie ileocolónica en busca de aberraciones mucosas sutiles. Si bien está ampliamente disponible y generalmente se considera como la técnica estándar

para el examen endoscópico, aún no se ha establecido una definición óptima de remisión endoscópica. La introducción de la ELBAD ha mejorado la detección de displasia en comparación con endoscopia de luz blanca (ELB) de definición estándar.

El uso de la IA permitiría evaluar de manera más objetiva e independiente las imágenes de la mucosa GI. Los sistemas de detección asistida por computadora (DAC) basados en IA sirven para estadificar la actividad de la inflamación de la colitis ulcerosa (CU) y proporcionar una evaluación precisa y objetiva de la gravedad de la inflamación basada en la actividad de la enfermedad endoscópica e histológica. Por lo tanto, la IA podría identificar a los pacientes en remisión, sin la necesidad de adquirir y examinar muestras de tejido. No se han publicado estudios sobre la detección de carcinomas en la EII mediante IA. Se cree que la IA podría mejorar la endoscopia de forma indirecta al mejorar la calidad del procedimiento.

La CE se puede diferenciar en cromoendoscopia basada en colorantes (CEC) y cromoendoscopia virtual (CEV). En la CEC se aplica un tinte de contraste que resalta y permite visualizar áreas inflamadas o displásicas. De todas las técnicas de CEV, las imágenes de banda estrecha (IBE) son las más estudiadas para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con EII. Esta técnica utiliza luz de longitudes de onda específicas de verde (540 nm) y azul (415 nm) para mejorar los detalles en la superficie de la mucosa. Un estudio de 1997 concluyó que la CEC no era útil para evaluar la gravedad de la inflamación de las mucosas y controlar las respuestas al tratamiento en la EII. Si bien se recomienda la CEC con biopsias dirigidas como método para la identificación de displasia en la vigilancia de pacientes con EII, los resultados de los estudios no son concluyentes. El uso de CEV para la detección de displasia en pacientes con EII no tiene ningún valor adicional a la ELBAD.

### Imagen endoscópica ampliada

La ELC permite una visualización ampliada de hasta mil veces de la mucosa GI, lo que proporciona una evaluación *in vivo* de la histología. Sin embargo, las indicaciones actuales y el costo de las imágenes de ELC hacen que esta modalidad no se utilice de forma rutinaria en la práctica clínica. La ELC es capaz de detectar múltiples aberraciones a escala microscópica y permite diferenciar la enfermedad de Crohn (EC) y la CU. Sin embargo, este método no puede evaluar la inflamación más allá de la capa mucosa. La alteración de la permeabilidad intestinal observada por ELC se asocia con síntomas intestinales en curso en pacientes con EII sintomática con remisión macroscópica. Además, los hallazgos de ELC son superiores a la evaluación clínica y endoscópica sola para predecir la progresión de la enfermedad intestinal. La ELC también se ha utilizado como parte de la estrategia de detección de la displasia asociada con la EII, con resultados mixtos. Este método tendría una sensibilidad combinada del 87% y una especificidad combinada del 94% para diferenciar las

lesiones neoplásicas de las no neoplásicas en la EII.

La endoscopia (EC) se basa en el principio de microscopía óptica de contacto y permite la visualización *in vivo* en tiempo real de diversas características de la mucosa GI superficial. La EC es fiable para evaluar la presencia de actividad inflamatoria histológica en pacientes con EII. Además, permite predecir la recaída en pacientes con CU leve o moderadamente activa. La EC permite identificar de forma eficaz la presencia de adenomas durante la vigilancia de un paciente con EII. Estos resultados son prometedores y en la actualidad este método tiene las mismas limitaciones y desventajas de la ELC.

### Imágenes moleculares

Las imágenes moleculares utilizan trazadores para visualizar en el tejido patológico las proteínas que se sobreexpresan en las células. Las imágenes de espectro del infrarrojo cercano (IRC) pueden visualizar tejido GI hasta una profundidad de 1 cm. Este método podría permitir una estrategia de biopsia dirigida, incluso si no hay anomalías macroscópicas visibles en la superficie del colon, evitando así el error de muestreo. Sin embargo, las imágenes moleculares todavía están en investigación.

La endoscopia molecular fluorescente (EMF) es un enfoque interesante para la identificación y visualización *in vivo* en tiempo real de la composición molecular de la inflamación y la displasia en la EII. Las imágenes moleculares fluorescentes serían útiles para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con EII y podrían mejorar sustancialmente la estratificación inicial del paciente a la terapia con productos biológicos, y la posterior optimización de la dosis en esta enfermedad. Por lo tanto, permitirían individualizar el tratamiento de la EII. Además, los resultados de los estudios sugieren que la EMF tendría un papel prometedor en la vigilancia de la displasia en pacientes con EII con colitis de larga duración.

La implementación de la espectroscopia de reflectancia de fibra única de diámetro múltiple (MDSFR, por su sigla en inglés) y de fluorescencia de fibra única (FFU) podría optimizar la EMF para evaluar la respuesta a la terapia en pacientes con EII.

### Modalidades sin etiqueta

La OCT y la ER son modalidades sin etiquetas que no requieren trazadores. Con la OCT, el tejido se puede visualizar a profundidades de entre 2 y 3 mm. Algunos estudios indicaron que este método podría utilizarse potencialmente para distinguir entre tejido inflamado y normal y para diferenciar entre pólipos hiperplásicos y adenomas. La ER se basa en la dispersión inelástica de fotones que resulta del efecto Raman. Dado que la ER puede discriminar con precisión la enfermedad de Crohn de la CU *ex vivo*, esta técnica se ha utilizado en

pacientes con EII. Existen estudios que han demostrado el potencial de la ER endoscópica basada en sondas como herramienta de diagnóstico para evaluar la presencia de cicatrización o inflamación de la mucosa en la EII, tanto *ex vivo* como *in vivo*. Sin embargo, debido a la debilidad de su señal, la ER tiene varias desventajas.

### Conclusión

La imagen endoscópica de la mucosa ileocolónica constituye la piedra angular en el abordaje de los pacientes con EII. En primer lugar, se realiza una ileocolonoscopy para evaluar la gravedad, extensión y localización de la inflamación y controlar la actividad inflamatoria durante la evaluación de la respuesta al tratamiento. En segundo lugar, los pacientes se estratifican a ciertos intervalos para la endoscopia de vigilancia para detectar carcinoma asociado con colitis en una etapa temprana. En la práctica clínica actual, la ELBAD y la CEC se utilizan principalmente para realizar imágenes endoscópicas de la mucosa ileocolónica. También se encuentran disponibles sistemas comerciales de ELC y EC, aunque estas técnicas de aumento aún no se han adoptado clínicamente de manera generalizada. Por último, están surgiendo técnicas que permiten la visualización submucosa además de la evaluación mucosa. Sin embargo, estas técnicas se encuentran en una fase experimental.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167567](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167567)

## 5 - Una Intervención Alimentaria Dirigida a la Microbiota para Niños Desnutridos

Chen R, Mostafa I, Gordon J y colaboradores

Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.

[A Microbiota-Directed Food Intervention for Undernourished Children]

**New England Journal of Medicine** 384(16):1517-1528, Abr 2021

*La manipulación de la microbiota intestinal mediante la alimentación sería eficaz para tratar pacientes pediátricos con desnutrición aguda moderada.*

La desnutrición infantil es un problema de salud mundial. Se cree que la pandemia actual de enfermedad por coronavirus 2019 agravará esta problemática y sus consecuencias asociadas. En los niños, la desnutrición deja secuelas y trastornos tanto a corto como a largo plazo. La desnutrición aguda en los niños se clasifica según el grado de emaciación. Se estima que más de 30 millones de niños en todo el mundo padecen desnutrición aguda moderada. Las terapias nutricionales existentes para las formas de desnutrición moderada y grave tendrían eficacia limitada. Los niños con niveles altos de desnutrición tienen defectos en el desarrollo de su microbiota intestinal, en comparación con los niños sanos. Las terapias nutricionales dirigidas a la microbiota

intestinal han demostrado resultados prometedores en niños desnutridos. El estudio de la taxonomía bacteriana permite definir la gravedad de las perturbaciones de la microbiota en niños con desnutrición moderada o grave no tratada, así como caracterizar la naturaleza incompleta de la reparación de la microbiota que tiene lugar cuando estos niños reciben alimentos terapéuticos existentes. Diversos estudios indican que cambiar la composición de la microbiota intestinal podría favorecer el crecimiento y desarrollo en niños desnutridos.

El objetivo de la presente investigación fue comparar los efectos de un prototipo de alimento complementario dirigido a la microbiota (MDCF-2, por su sigla en inglés) y un alimento complementario listo para usar (RUSF, por su sigla en inglés) en niños con desnutrición aguda moderada.

## Métodos

El presente trabajo se realizó en un asentamiento urbano conocido como Mirpur, ubicado en Dhaka, Bangladesh, entre noviembre de 2018 y diciembre de 2019. Se incluyeron niños y niñas con desnutrición aguda moderada que tenían entre 12 y 18 meses de edad. Los participantes fueron aleatorizados para recibir MDCF-2 o RUSF. La densidad calórica de MDCF-2 es menor que la de RUSF (204 kcal frente a 247 kcal por dosis diaria de 50 g). La suplementación se administró dos veces al día (dosis de 25 g) durante tres meses. Las características antropométricas se midieron cada 15 días y los datos sobre las complicaciones de salud se documentaron diariamente. Además, se registraron los efectos adversos. Se recomendó a las madres que continuaran con lactancia materna y alimentación complementaria durante todo el estudio.

Después de completar tres meses de la intervención, los niños regresaron a su rutina de alimentación normal, pero continuaron siendo monitorizados. Se recogieron muestras fecales y datos antropométricos un mes después de la interrupción del tratamiento. Los criterios de valoración fueron la tasa semanal de cambio en el puntaje z del peso para la talla, el puntaje z del peso para la edad, la circunferencia del brazo, el puntaje z de la talla para la edad, las complicaciones médicas, el perfil proteómico plasmático y la configuración de la microbiota intestinal. Se compararon los cambios en el crecimiento ponderal entre los dos grupos utilizando modelos lineales de efectos mixtos. Además, se analizaron los cambios en los niveles de proteínas plasmáticas y se cuantificaron los efectos del aporte suplementario en la configuración de la comunidad microbiana.

## Resultados

De los 123 niños que fueron aleatorizados, 61 fueron asignados para recibir MDCF-2 y 62 para recibir RUSF. La media de edad de los niños fue de 15.4 meses. Un total de 59 niños de cada grupo completaron la intervención de tres meses y el seguimiento posterior de un mes. Las características antropométricas y sociodemográficas basales de los niños eran similares

en los dos grupos. Además, durante el período de intervención de tres meses, la media del porcentaje de la dosis diaria de 50 g de suplemento que los niños consumieron fue similar en el grupo MDCF-2 y en el grupo RUSF.

Al finalizar el período de intervención de tres meses, los niños del grupo MDCF-2 tuvieron mejores resultados que los del grupo RUSF con respecto al promedio del cambio semanal en el puntaje z de peso para la talla (0.021, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.014 a 0.029 frente a 0.010, IC 95%: 0.003 a 0.017; diferencia entre grupos de 0.011, IC 95%: 0.001 a 0.021) y el puntaje z del peso para la edad (0.017, IC 95%: 0.012 a 0.022 frente a 0.010, IC 95%: 0.004 a 0.015; diferencia entre grupos de 0.008, IC 95%: 0.001 a 0.015). Esto indicaría una tasa de crecimiento más rápida entre los niños que recibieron MDCF-2 que entre los que recibieron RUSF.

En total, 75 proteínas plasmáticas tuvieron una correlación significativa (positiva o negativa) con el cambio en el puntaje z de peso por longitud ( $Q < 0.10$ ). Las proteínas que se correlacionaron positivamente con el cambio en la puntuación z de peso por longitud se enriquecieron significativamente ( $Q < 0.10$ ) para los mediadores del crecimiento óseo y la osificación. Las proteínas correlacionadas también se enriquecieron para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Las proteínas que tenían una correlación negativa con el crecimiento ponderal se enriquecieron significativamente para los reactantes de fase aguda y los actores de la activación inmunitaria. Un total de 714 proteínas tenían niveles significativamente más altos o más bajos ( $Q < 0.10$ ) después del aporte suplementario con MDCF-2 de tres meses, en contraste con 82 proteínas que mostraron alteraciones significativas después del tratamiento con RUSF.

Las proteínas que demostraron aumentos después de tres meses de aporte suplementario con MDCF-2 se enriquecieron significativamente para el conjunto de 70 proteínas que se correlacionaron positivamente con el cambio en el puntaje z de peso por longitud ( $p < 0.001$ ), en contraste con las proteínas que demostraron aumentos después del aporte suplementario con RUSF ( $p = 0.11$ ). Los mediadores del crecimiento óseo, el neurodesarrollo y la inflamación distinguieron los efectos de la intervención nutricional MDCF-2 de los de RUSF.

Los ensayos cuantitativos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no demostraron diferencias significativas entre los tratamientos en la representación de 23 enteropatógenos bacterianos, virales y protozoarios. En el grupo de pacientes que recibieron MDCF-2 se identificaron en total 21 taxones bacterianos asociados que se correlacionaron positivamente con el puntaje z de peso por longitud. El análisis entre las características del proteoma plasmático y los miembros de la microbiota intestinal reveló que los niveles de estos 21 taxones tenían correlación con las 70 proteínas plasmáticas que se asociaron positivamente con cambios en los puntajes z de peso por longitud.

Durante el período de seguimiento luego de la interrupción del tratamiento, los puntajes z de peso por talla disminuyeron en ambos grupos, pero la disparidad entre los grupos en esta valoración se había vuelto aún más pronunciada.

## Discusión

La desnutrición infantil es un problema grave que altera el crecimiento y el desarrollo. Además, provoca cambios metabólicos que predisponen a que el niño sufra diversas enfermedades crónicas en el futuro. Las terapias nutricionales actuales no han demostrado ser ampliamente eficaces, por lo que se necesitan nuevos enfoques terapéuticos; entre estos se encuentran las terapias dirigidas a la microbiota intestinal. En niños con desnutrición aguda moderada, la MDCF-2 parece inducir cambios más grandes en los mediadores de las proteínas plasmáticas del crecimiento óseo, el neurodesarrollo y la inflamación, y una reparación más completa de la microbiota intestinal en comparación con la RUSF. La administración de MDCF-2 a niños desnutridos promueve el surgimiento de una microbiota en desarrollo normal vinculada con el crecimiento y el desarrollo. Además, está asociada con un aumento de la concentración de proteínas plasmáticas vinculadas con el crecimiento óseo, el desarrollo del músculo esquelético, el crecimiento axonal y el desarrollo del SNC. Será necesario realizar ensayos más grandes en regiones geográficas dispares para evaluar aún más la eficacia de este enfoque terapéutico para tratar la desnutrición infantil. Los biomarcadores de plasma y microbiota que se identificaron en el presente estudio deberían ayudar a permitir una mejor caracterización y estratificación de los participantes en futuras intervenciones.

## Conclusiones

En niños pequeños con desnutrición aguda moderada, la administración de MDCF-2 induce cambios plasmáticos y en la microbiota intestinal asociados con el crecimiento y el desarrollo. Los hallazgos del presente estudio respaldan el MDCF-2 como suplemento dietario para niños pequeños con desnutrición aguda moderada y brindan información sobre los mecanismos por los cuales esta manipulación dirigida de los componentes de la microbiota puede estar relacionada con el crecimiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167570](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167570)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos  
de Gastroenterología



Ingrese a

[www.siicsalud.com/cis/td-tm.php](http://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

## 6 - SARS-CoV-2, Microbiota Intestinal y Síntomas Digestivos

Mena Miranda V

Revista Cubana de Pediatría 93(2):1-9, 2021

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) es una afección respiratoria emergente, que afecta a todo el mundo. Si bien se asocia con grados diferentes de insuficiencia respiratoria, algunos enfermos presentan síntomas gastrointestinales; el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2) puede detectarse en heces. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la relación entre la infección por SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos.

Los artículos se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en Medline, PubMed, Scielo, LILACS y Cochrane.

La evidencia global sugiere que existe una relación entre la microbiota intestinal, las citoquinas proinflamatorias y la evolución de los enfermos, aspectos que se confirman a través de los análisis metabólicos de las heces. La presencia de aminoácidos en las excretas podría predecir evolución desfavorable de los pacientes, asociada con un estado de disbiosis de la mucosa intestinal con disminución de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* y con aumento de *Corynebacterium* y *Ruthenibacterium*, como respuesta a la hipoxia sufrida a nivel celular por alteración de los patrones de la inflamación.

Se requieren más estudios para conocer con precisión las alteraciones de la microbiota intestinal relacionadas con la enfermedad, las cuales pueden tener un impacto en la respuesta inmune de los seres humanos. La diversidad de la microbiota intestinal puede tener función moduladora en la evolución de la infección, ya que la respuesta inmune desorganizada conduce a la ruptura del equilibrio entre la respuesta proinflamatoria modulada por linfocitos T *helper* (Th) 17, la interleuquina (IL) 1 y la IL-16, el factor de necrosis tumoral alfa y la respuesta antiinflamatoria modulada por linfocitos T reguladores.

Las funciones de la microbiota intestinal son de protección, trofismo y regulación metabólica, la cual puede variar según la composición de la dieta, con grandes diferencias entre las basadas en proteínas animales y en las que predominan los vegetales. Se conoce que el estrés, el daño tisular y la inflamación sostenida pueden producir cambios agudos en la microbiota, con repercusión en la respuesta del

organismo a través de la inmunidad. Las estrategias de nutrición personalizadas deben estar dirigidas hacia los aspectos vulnerables del enfermo, durante el tratamiento y la convalecencia, como también para la prevención de la enfermedad.

El eje pulmón-intestino está conectado bidireccionalmente, por lo que las endotoxinas, los metabolitos y los microbios del pulmón pueden afectar la microbiota intestinal.

Los síntomas digestivos varían entre las poblaciones y pueden aparecer antes o durante el curso clásico de la COVID-19 (síntomas respiratorios y fiebre).

Los síntomas gastrointestinales que se asocian con la infección por SARS-CoV-2 incluyen la anorexia, las náuseas, el dolor abdominal y los vómitos; los vómitos son el síntoma más frecuente en la población pediátrica. Los pacientes que presentan diarrea podrían tener evolución desfavorable de la enfermedad.

Se estima que el trofismo de SARS-CoV-2 por el tracto gastrointestinal está mediado por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que tiene una alta expresión en el sistema gastrointestinal, fundamentalmente en el intestino delgado proximal y en las células del colon.

La proteasa transmembrana serina es una enzima que se libera en la unión virus-receptor y que facilita la infección de la célula huésped. Se detectó ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces, incluso hasta cinco semanas después de que los resultados de las muestras respiratorias sean negativos, lo que supone el mecanismo fecal-oral como una posible ruta de transmisión de la enfermedad.

La ECA2 modula la inflamación intestinal del ecosistema intestinal y regula el transporte de aminoácidos. El SARS-Cov-2 puede bloquear la función ECA2 y provocar diarrea, lo que ocasiona un cuadro de mala absorción, asociada con un desequilibrio en la secreción intestinal y activación del sistema nervioso entérico. Se destaca que las manifestaciones gastrointestinales pueden ser los únicos síntomas en algunos pacientes con COVID-19 (3% a 33% de los afectados).

Se ha referido alteración del perfil hepático y pancreático; la alteración del perfil bioquímico hepático podría asociarse con una tasa de mortalidad mayor. En los enfermos con lesión del hepatocito se observan concentraciones de transaminasas hasta tres veces por encima del límite superior de normalidad. Puede comprobarse lesión del colangiocito y aumento de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa. En el 43% de los enfermos pueden aparecer lesiones mixtas, con compromiso tanto del hepatocito como del colangiocito. Además de la lesión hepática producida de forma directa por el virus, al igual que en el alvéolo, la respuesta inflamatoria es mediada por linfocitos T CD8 citotóxicos, los cuales también ocasionan daño

hepatocelular. El lopinavir/ritonavir se asocia con efectos hepatotóxicos.

En el transcurso de la enfermedad se refirieron algunos casos de diabetes desencadenada por daño de los islotes, no así en relación con la infección por SARS-CoV-2.

El tratamiento de los síntomas digestivos debe ser fundamentalmente sintomático para garantizar una nutrición saludable. La información en conjunto sugiere que los pacientes con síntomas gastrointestinales tienen peor pronóstico. El conocimiento de estas manifestaciones permite aumentar la sospecha clínica y, de esta manera, establecer diagnósticos tempranos.

Se necesitan más investigaciones para determinar la importancia de la microbiota intestinal, la caracterización de los síntomas digestivos y la potencial transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167075](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167075)

## 7 - La Aceptación de la Vacuna contra la Enfermedad por Coronavirus 2019 entre Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Caron B, Neuville E, Peyrin-Biroulet L

**Digestive Diseases and Sciences** 1-7, May 2021

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) es una infección sistémica provocada por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés), que ha tenido un enorme impacto en la salud y economía mundial. El riesgo de COVID-19 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) sería similar al de la población general. La vacunación contra la COVID-19 es un importante desafío de salud pública. La *British Society of Gastroenterology* y la *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease* recomiendan que los pacientes con EII se vacunen contra el SARS-CoV-2. Además, se sugiere no diferir la vacunación porque un paciente con EII esté recibiendo terapias inmunomodificadoras. La cobertura de vacunación es subóptima en la población con EII. Es de suma importancia garantizar un programa de vacunación rápido y eficaz, con la adhesión del mayor número de pacientes bien informados. En muchos países, la vacilación y la información errónea sobre las vacunas presentan obstáculos sustanciales para lograr la cobertura y la inmunidad de la comunidad.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la aceptación de la vacuna contra la COVID-19 entre los pacientes con EII.

La presente encuesta se realizó como parte de la práctica de rutina, entre el 8 de enero y el 22 de febrero de 2021 en Francia. Se incluyeron todos los pacientes adultos ambulatorios consecutivos, con diagnóstico comprobado de EII seguidos en el hospital de la Universidad de Nancy. Los pacientes completaron

un cuestionario en papel, anónimo, estructurado y autoadministrado. El cuestionario, en francés, se centró en las preguntas más frecuentes formuladas por los pacientes durante la práctica diaria. Se recogieron datos demográficos, antecedentes médicos, conocimientos y percepciones de la vacunación contra la COVID-19. Los datos se ingresaron en una base de datos electrónica. Se analizó la distribución de las respuestas frente a las diferentes preguntas para todo el conjunto de datos.

Se incluyeron en total 104 pacientes con EII. La media de edad fue de 42 años, y la media de edad en el momento del diagnóstico de EII era de 26.5 años. Cincuenta participantes (48.1%) eran varones. El 74% de los encuestados tenía enfermedad de Crohn (EC), y el 27% tenía colitis ulcerosa (CU). La mediana de duración de la EII fue de 11 años. La mayoría de los enfermos fueron tratados con agentes biológicos. Dieciocho personas (17.3%) no estaban recibiendo ningún tratamiento para la EII. Según la valoración global del paciente, el 62.5% de los sujetos se consideraba en remisión clínica. Treinta participantes (28.9%) tenían comorbilidades. Ocho pacientes tenían infección por COVID-19 confirmada por laboratorio. Cuarenta y un individuos tenían familiares infectados por SARS-CoV-2. Entre los 104 pacientes, solo un tercio estaba al día con la vacuna contra la influenza (35.6%) y el 69.2% con la vacuna antineumocócica.

La mayoría de los pacientes (86%) estuvo de acuerdo con que las personas con EC o CU pueden recibir la vacuna contra la COVID-19. Cincuenta y siete personas (54.8%) tenían la intención de recibir la vacuna contra la COVID-19: el 31% sin duda recibiría la vacuna contra la COVID-19 y el 24% probablemente recibiría la vacuna contra la COVID-19. Entre los sujetos que tenían la intención de recibir la vacuna contra la COVID-19: el 20.2% creía que la vacuna protege contra la infección por SARS-CoV-2, el 20.2% deseaba proteger a las personas que pudieran ser vulnerables, el 15.4% deseaba volver a la vida normal, y el 11.5% creía en la inmunidad colectiva. Ocho pacientes (7.7%) creían en una relación riesgo/beneficio favorable, cinco (4.8%) tenían mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 según la edad o las comorbilidades, cinco (4.8%) confiaban en los científicos, y dos (1.9%) creían que las vacunas contra la COVID-19 tenían un perfil de seguridad prometedor.

Entre los pacientes que no tenían la intención de recibir la vacuna contra la COVID-19: el 27.9% creía que se desconocían los efectos a largo plazo de las vacunas, el 15.4% temía el riesgo de una reacción adversa a la vacuna y el 12.5% creía que la vacuna se estaba desarrollando demasiado rápido. Nueve sujetos (8.6%) no confiaban en el proceso de investigación y desarrollo de vacunas, seis participantes (5.8%) tenían antecedentes personales de reacciones alérgicas, cinco (4.8%) creían que la vacuna no funcionaría, cuatro (3.8%) estaban decepcionados por no poder elegir entre vacunas, y cuatro (3.8%) no confiaban en la industria farmacéutica.

Los resultados de la presente encuesta indican que a la mitad de los pacientes con EII les gustaría vacunarse contra el SARS-CoV-2. Esta tasa es similar a la informada en la población general francesa. A pesar de diversas preocupaciones, los pacientes con EII entendieron la necesidad de vacunarse contra la COVID-19.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167099](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167099)

## 8 - Efectos de la Infección por SARS-CoV-2 en la Pancreatitis Aguda

Pandanaboyana S, Moir J, Nayar M y colaboradores

Gut 70(6):1-9, 2021

Las complicaciones respiratorias atribuibles a la infección por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2) son las secuelas más frecuentes de la infección y la principal causa de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, también se han descrito síntomas y presentaciones extrapulmonares; los síntomas gastrointestinales suelen ser síntomas de presentación. La información en conjunto sugiere que el tracto gastrointestinal y el páncreas son órganos blanco para la infección por SARS-CoV-2, debido a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) en el tracto gastrointestinal y las células acinares y de los islotes del páncreas. Diversos estudios refirieron pancreatitis aguda (PA) en pacientes con infección por SARS-CoV-2; asimismo, se sugirió que la infección se asocia con expresión y distribución aumentadas de ECA2, sobre todo en las células de los islotes del páncreas, con lo cual el riesgo de daño pancreático y de hiperglucemia aumenta. Sin embargo, por el momento no se conoce si la infección por SARS-CoV-2 es causa de daño pancreático y de PA o si origina una respuesta inflamatoria exagerada, con riesgo aumentado de insuficiencia de múltiples órganos y de complicaciones pancreáticas, asociadas con aumento de la morbilidad y la mortalidad. La información disponible hasta ahora deriva de series reducidas de pacientes, de modo que es insuficiente para responder estos interrogantes. En la presente ocasión se comunican los resultados de una iniciativa internacional multicéntrica destinada a conocer la etiología y la evolución clínica de la PA, en el contexto de la pandemia actual de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés).

El proyecto fue creado e iniciado por el *Freeman Hospital*, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. Fueron invitados a participar en el estudio todos los hospitales en los cuales se internaron pacientes con PA en el Reino

Unido, desde comienzos de la pandemia de infección por SARS-CoV-2.

Se incluyeron pacientes consecutivos de 18 años o más, reclutados entre el 1 de marzo y el 23 de julio de 2020, con síntomas compatibles con COVID-19 o con infección confirmada por SARS-CoV-2 por medio de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (PCR, por su sigla en inglés), o por hallazgos positivos en la tomografía computarizada de tórax en las primeras 72 horas de la internación. Los pacientes se clasificaron según las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (casos confirmados, casos probables y casos sospechosos). Se consideraron pacientes con pancreatitis idiopática y pancreatitis de etiología desconocida; según la gravedad, la PA pudo ser leve (sin falla orgánica y sin complicaciones locales o sistémicas), moderadamente grave (con insuficiencia orgánica que remitió en el transcurso de las 48 horas, o con complicaciones locales o sistémicas sin insuficiencia orgánica persistente) y PA grave (con falla orgánica de más de 48 horas de duración, con compromiso de uno o más órganos). El estado global del paciente se determinó con la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, la etiología de la PA en el momento del alta, los hallazgos bioquímicos (niveles de amilasa, bilirrubina, dímero-D, proteína C-reactiva y ferritina, y recuento de linfocitos), los síntomas de inicio, la gravedad de la PA (según los criterios de Atlanta), el puntaje premórbido ECOG, las intervenciones endoscópicas o quirúrgicas para el drenaje de pseudoquistes del páncreas, la necrosis encapsulada (*walled off*) y la mortalidad a los 30 días. También se consideró la duración de la internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) y en sala.

El criterio principal de valoración fue la gravedad de la PA, establecida con los criterios de Atlanta. La etiología de la PA, la internación en UCI, la duración de la internación, la formación de quistes, la aparición de necrosis pancreática, los pseudoaneurismas, las fístulas pancreaticopleurales, la trombosis venosa mesentérica y portal, las complicaciones locales, la insuficiencia orgánica persistente y la mortalidad a los 30 días fueron criterios secundarios de valoración.

Fueron analizados 1777 pacientes con PA, evaluados entre el 1 de marzo y el 23 de julio de 2020; 149 de ellos (8.3%) tuvieron, de manera concomitante, infección por SARS-CoV-2.

Globalmente, los pacientes con PA e infección por SARS-CoV-2 fueron hombres de más edad y, con mayor frecuencia, presentaron PA grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda. En los análisis sin ajuste, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con PA tuvieron mayor necesidad de internación en UCI (*odds ratio* [OR]: 5.21,  $p < 0.001$ ), presentaron, con mayor frecuencia, complicaciones locales (OR: 2.91,  $p < 0.001$ ) e insuficiencia persistente de órganos (OR: 7.32,  $p < 0.001$ ), tuvieron internación más prolongada (OR: 1.89,  $p < 0.001$ ), y tuvieron índices más altos de mortalidad a los 30 días (OR: 6.56,  $p < 0.001$ ).

En los análisis con ajuste, la duración de la internación (OR: 1.32,  $p < 0.001$ ), la insuficiencia orgánica persistente (OR: 2.77,  $p < 0.003$ ) y la mortalidad a los 30 días (OR: 2.41,  $p < 0.04$ ) fueron significativamente más altas en los pacientes con PA y con infección concomitante por SARS-CoV-2.

Los resultados del presente estudio indican que los pacientes con PA e infección por SARS-CoV-2 tienen riesgo aumentado de PA grave, evolución clínica desfavorable, internación prolongada y mortalidad a los 30 días.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167294](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167294)

## 9 - Trasplante de Microbiota Fecal en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable: Influencia del Sexo

El-Salhy M, Casen C, Hatlebakk J y colaboradores

World Journal of Gastroenterology 27(18):2219-2237, May 2021

La microbiota intestinal parece tener un papel decisivo en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable (SII). Se ha visto que la composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII es diferente a la de sujetos sanos. Por ejemplo, en los pacientes con SII se comprobó menor número de bacterias productoras de butirato, como Erysipelotrichaceae y Ruminococcaceae. Asimismo, se observó cantidad aumentada de bacterias productoras de metano en pacientes con SII con constipación como síntoma predominante (SII-C), y cantidad reducida de estas bacterias en los enfermos con SII con diarrea como síntoma predominante (SII-D), en comparación con los controles.

En los pacientes con SII se refirió mayor cantidad de bacterias *Veillonella*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus* y cantidad reducida de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y Erysipelotrichaceae. La diversidad bacteriana también está reducida en los pacientes con SII (disbiosis).

En 7 estudios clínicos controlados y aleatorizados se analizaron los efectos del trasplante de microbiota fecal (TMF) en pacientes con SII; en 4 de ellos, el TMF se asoció con efectos positivos sobre los síntomas y la calidad de vida, mientras que en los 3 trabajos restantes, la intervención no fue eficaz. Sin embargo, rápidamente se reconoció la importancia de la selección cuidadosa de los enfermos, de los criterios microbianos y de la dosis del TMF en términos del éxito del procedimiento. En los países occidentales (Estados Unidos y Europa) se refirieron diferencias relacionadas con el sexo para el SII, con cociente mujer:hombre de 2:1; en cambio, en Asia no hay afección predominante de mujeres. Asimismo, en un estudio reciente, las mujeres con SII sometidas a TMF respondieron mejor que los hombres.

En un estudio reciente realizado por los autores, el TMF se asoció con reducciones importantes de los

síntomas y de la fatiga y con mejoras de la calidad de vida; los beneficios se asociaron con cambios importantes en el perfil de la microbiota y de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). El objetivo del presente estudio fue identificar posibles diferencias relacionadas con el sexo en los índices de respuesta al TMF en pacientes con SII, en términos de los síntomas, la disbiosis y el perfil bacteriano y de AGCC, en la misma cohorte de pacientes evaluada con anterioridad.

Los participantes completaron tres cuestionarios que permitieron conocer los síntomas y la calidad de vida al inicio, al mes y después de 3 meses del TMF; también aportaron muestras de materia fecal al inicio y al mes del procedimiento.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados (1:1:1) a recibir trasplante con sus propias heces, con 30 g de heces de donante o 60 g de heces de donante. Los dos últimos grupos se analizaron conjuntamente e integraron el grupo de tratamiento activo.

Los 164 pacientes habían participado en el estudio previo; todos eran asistidos de manera ambulatoria en el *Stord Hospital* y reunían los criterios de Roma IV para el diagnóstico de SII.

Ningún enfermo había presentado respuesta a la ingesta de la dieta modificada del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), durante 3 meses como mínimo. Tampoco habían respondido, o solo respondieron parcialmente, al tratamiento convencional del SII.

Los pacientes tenían entre 18 y 75 años y síntomas compatibles con SII moderado a grave, a juzgar por un puntaje de 175 en el *IBS severity scoring system* (IBS-SSS). Los pacientes también completaron la *Fatigue Assessment Scale* (FAS); la calidad de vida se determinó con la *IBS quality of life scale* (IBS-QoL). La respuesta se definió en presencia de una reducción de 50 puntos o más en el puntaje total del IBS-SSS, después del TMF.

El único superdonante, un hombre de 36 años, reunió los criterios de las guías europeas para el TMF.

El análisis de la microbiota fecal y el índice de disbiosis se determinaron con amplificación genética de ARNr 16S por medio de reacción en cadena de la polimerasa (V3-V9). Los marcadores bacterianos utilizados detectan bacterias de 5 grupos (Phyla Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Tenericutes y Verrucomicrobia) que abarcan 10 clases bacterianas, 36 géneros y 32 especies. La prueba permite detectar más de 300 bacterias en niveles taxonómicos diferentes. El índice de disbiosis (ID) se valoró con una escala de 5 puntos; 1 a 2 puntos, normobiosis; 3 a 5 puntos, disbiosis.

No se observaron diferencias entre los sexos en el índice de respuesta al TMF en los sujetos del grupo placebo y los pacientes con SII de los grupos de tratamientos activos. No se registraron diferencias entre los hombres y las mujeres en ninguno de los grupos en el puntaje total del IBS-SSS, la FAS o la IBS-QoL, en el índice de disbiosis o en nivel de bacterias o AGCC.

Sin embargo, los índices de respuesta fueron significativamente más altos en las mujeres con SII-D, en comparación con los hombres, al mes y a

los 3 meses del TMF. El puntaje total del IBS-SSS fue significativamente más bajo en las mujeres con SII-D, en comparación con los hombres, al mes y a los 3 meses del TMF.

No se observaron diferencias en relación con el sexo para la respuesta al TMF, entre pacientes con SII y síntomas moderados a graves, sin respuesta previa a la dieta modificada del NICE. Sin embargo, las mujeres con SII-D tendieron a responder mejor y presentaron reducciones más importantes de los síntomas, en comparación con los hombres, luego del TMF.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167295](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167295)

## 10 - Efecto de las Dietas de Exclusión en Pacientes con Síndrome de Intestino Irritable

Lenhart A, Dong T, Chang L y colaboradores

**Clinical Gastroenterology and Hepatology** 1-28, May 2021

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción entre el intestino y el cerebro; se caracteriza por episodios recurrentes de dolor abdominal y alteraciones de la frecuencia y las características de las deposiciones. Se considera que en la fisiopatogenia del SII intervienen múltiples factores, entre ellos las anomalías de la microbiota intestinal. Muchos pacientes refieren síntomas gastrointestinales en asociación con ciertos alimentos, y es común que eliminen aquellos productos que podrían agravar las manifestaciones clínicas. Las dietas de restricción más comúnmente utilizadas por estos pacientes son aquellas libres de lactosa y de gluten y las dietas con contenido bajo en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP). Los cambios en la dieta también se asocian con modificaciones en la composición de la microbiota intestinal. Diversos estudios sugirieron diferencias importantes en el perfil de la microbiota intestinal entre los pacientes con SII y controles sanos; sin embargo, los patrones no han sido definidos con precisión. Cabe destacar que en los estudios previos no se incluyeron ajustes necesarios según el tipo de dieta o el uso de antibióticos, algunos de los factores que también determinan cambios en la microbiota fecal.

La abundancia relativa de diferentes especies taxonómicas bacterianas puede alterarse con las dietas de restricción y con las dietas generales de exclusión, en las cuales se eliminan ciertos grupos de alimentos. Si bien numerosos estudios analizaron las características de la microbiota intestinal en pacientes con SII, solo en unos pocos de ellos se analizaron los efectos de la dieta sobre la microbiota intestinal. En los trabajos se prestó especial atención a los efectos de las dietas con contenido bajo de FODMAP, las cuales se asocian con reducción de la abundancia de *Bifidobacteria* y *Clostridium* grupo XIVa y con

mayor abundancia de *Ruminococcus* en materia fecal. El objetivo del presente estudio fue comparar los patrones dietarios entre pacientes con SII y controles sanos, y determinar si estos patrones se asocian con la gravedad de los síntomas del SII y con alteraciones de la microbiota fecal. Específicamente se analizó la teoría de que las dietas restrictivas podrían vincularse con el SII, con síntomas más graves y con alteraciones de la composición de la microbiota intestinal.

Se analizaron 346 pacientes con SII y 170 controles, reclutados entre julio de 2013 y junio de 2019. El diagnóstico de SII se basó en los criterios de Roma III o IV, según el año del reclutamiento, y luego de la exclusión de enfermedades orgánicas.

Todos los participantes completaron el *Bowel Symptom Questionnaire* (BSQ), para el diagnóstico y la gravedad de los síntomas, el *IBS Severity Scoring System* (IBS-SSS), para conocer la frecuencia de cada uno de los síntomas de SII, y la lista de alimentos que permitió conocer el patrón de la dieta. Las dietas se clasificaron como dietas estándar o dietas de exclusión. Las dietas estándar fueron la dieta norteamericana o la dieta mediterránea, ya que en ellas se incluyen la mayoría de los alimentos. Las dietas de exclusión fueron aquellas en las que se eliminaron, por elección, ciertos grupos de alimentos. En este grupo, la dieta libre de gluten, la dieta libre de productos lácteos y la dieta con contenido bajo de FODMAP se consideraron dietas restrictivas, ya que a menudo se las asocia con la reducción de los síntomas gastrointestinales.

Los participantes completaron el *Visceral Sensitivity Index*; los síntomas psicológicos se determinaron con la *Hospital Anxiety and Depression Scale*.

Se obtuvieron muestras de materia fecal para 171 pacientes con SII y 98 controles, para el estudio de secuenciación de ARNr 16S y para análisis de la composición microbiana.

La presencia de síntomas de SII se asoció con el consumo de dietas restrictivas (27.17% de los enfermos con SII, en comparación con 7.65% de los controles sanos; *odds ratio* [OR] de 3.25; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.66 a 6.75;  $p = 0.006$ ).

Los pacientes con SII que consumían dietas de restricción o de exclusión refirieron síntomas más graves de SII ( $p = 0.042$  y  $p = 0.029$ , respectivamente). La composición de la microbiota en los pacientes con SII varió en relación con el tipo de dieta ingerida.

Los participantes que consumían dietas de exclusión tuvieron mayor abundancia de *Lachnospira* y abundancia reducida de *Eubacterium* ( $q < 0.05$ ).

En comparación con los controles sanos, los pacientes con SII consumen, con mayor frecuencia, dietas restrictivas con la finalidad de aliviar los síntomas gastrointestinales. Los patrones dietarios influyen en la composición de la microbiota fecal y podrían explicar algunas de las diferencias que se observan entre estos pacientes y los sujetos sanos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167296](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167296)

## 11 - Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones por *Clostridioides difficile*

Kelly CR, Fischer M, Stollman N y colaboradores

*American Journal of Gastroenterology* 116(6):1124-1147, Jun 2021

En 2013 se publicaron las guías del *American College of Gastroenterology* para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección por *Clostridium difficile*. En 2016 se produjeron cambios en la clasificación taxonómica y este microorganismo fue asignado a un nuevo género; actualmente se lo denomina *Clostridioides difficile*.

Los *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han adoptado esta nueva nomenclatura. En años más recientes se produjeron avances importantes en términos de diagnóstico, especialmente en relación con nuevos ensayos para la amplificación de ácidos nucleicos, tratamiento y prevención de las recurrencias. También aumentó la evidencia que avala el trasplante de microbiota fecal (TMF) en los pacientes con infección grave y recurrente. La presente guía pretende ser complementaria a las directrices recientemente publicadas por la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y la *Society of Healthcare Epidemiologists of America* (SHEA).

El objetivo fue aportar información basada en la evidencia para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección por *C. difficile* (ICD). Se prestó especial atención a los procedimientos diagnósticos para las diarreas, la distinción entre colonización e infección activa por *C. difficile*, y la evaluación y el tratamiento de la ICD en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La calidad de la evidencia se determinó con el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).

Los expertos no recomiendan el uso de probióticos para prevenir la ICD en pacientes tratados con antibióticos (prevención primaria; recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada).

Tampoco se recomienda el uso de probióticos para la prevención de las recurrencias de ICD (prevención secundaria, recomendación fuerte, calidad de la evidencia muy baja).

Los algoritmos de pruebas diagnósticas deben incluir estudios altamente sensibles y específicos, que permitan diferenciar la colonización y la infección activa (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Se recomienda el uso de vancomicina en dosis de 125 mg 4 veces por día durante 10 días, en pacientes con un primer episodio no grave de ICD (recomendación fuerte; evidencia de baja calidad).

Para el primer episodio no grave de ICD se recomienda el tratamiento con fidaxomicina oral, en dosis de 200 mg dos veces por día durante 10 días (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Puede utilizarse metronidazol oral en dosis de 500 mg tres veces por día durante 10 días, en pacientes de

bajo riesgo con un primer episodio no grave de ICD (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Como terapia inicial para la ICD grave se recomienda el uso de vancomicina, en dosis de 125 mg 4 veces por día, durante 10 días (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

Como terapia inicial para la ICD grave, los expertos recomiendan el uso de fidaxomicina, en dosis de 200 mg dos veces por día durante 10 días (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

Los pacientes con ICD fulminante deben ser hidratados correctamente; el tratamiento consiste en la administración de 500 mg de vancomicina por vía oral cada 6 horas (recomendación fuerte; evidencia de muy baja calidad) durante las primeras 48 a 72 horas.

Puede considerarse la terapia combinada con metronidazol por vía parenteral (500 mg cada 8 horas; recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

En los pacientes con fleo, el tratamiento con enemas con vancomicina (500 mg cada 6 horas) puede ser beneficioso (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

Se sugiere que el TMF se considere en los pacientes con ICD grave e ICD fulminante, refractaria a la terapia con antibióticos y, en particular, cuando los pacientes no son aptos para el tratamiento quirúrgico (recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).

Se sugiere el tratamiento con vancomicina en dosis decreciente/pulsada para los pacientes con una primera recurrencia después del tratamiento inicial con fidaxomicina, vancomicina o metronidazol (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).

Se recomienda el tratamiento con fidaxomicina para los pacientes con una primera recurrencia después del tratamiento inicial con vancomicina o metronidazol (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

En los pacientes con dos o más recurrencias se recomienda el TMF para evitar nuevas recidivas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Se recomienda el TMF por colonoscopia (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) o cápsulas (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) como tratamiento de la ICD recurrente; se sugiere el uso de enemas cuando los otros métodos no están disponibles (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Se sugiere la repetición del TMF para los pacientes que presentan una recurrencia de ICD en el transcurso de las ocho semanas que siguen al primer TMF (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

Para los pacientes con ICD recurrente que no son aptos para el TMF, los pacientes con recaída después del TMF y los enfermos que requieren tratamiento frecuente con antibióticos debería utilizarse vancomicina oral supresora para evitar nuevas recurrencias (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

La profilaxis con vancomicina oral puede considerarse durante la utilización posterior de antibióticos por vía sistémica, en los pacientes con antecedente de ICD y con riesgo alto de recidiva con la finalidad de prevenir nuevas recurrencias (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Se sugiere el uso de bezlotoxumab para la prevención de recidivas de ICD en pacientes con riesgo alto de recurrencias (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

No se sugiere interrumpir la terapia supresora de la secreción ácida en los pacientes con ICD, siempre y cuando el tratamiento con antiácidos esté indicado (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).

Se recomiendan pruebas diagnósticas para *C. difficile* en los pacientes con EI que presentan exacerbaciones agudas asociadas con diarrea (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

Se sugiere el uso de vancomicina en dosis de 125 mg por vía oral 4 veces por día durante 14 días como mínimo, en los pacientes con EI e ICD (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).

El TMF debería considerarse en los pacientes con ICD recurrente y EI (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).

La terapia inmunosupresora no debería interrumpirse en pacientes con EI. Para embarazadas, después del parto y durante la lactancia, el tratamiento recomendado de la ICD consiste en vancomicina. En pacientes inmunocomprometidos, los autores sugieren como tratamiento de primera línea el uso de vancomicina o fidaxomicina.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167359](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167359)

## 12 - La Alimentación de los Atletas de Resistencia

Killian L, Muir J, Lee S y colaboradores

**Frontiers in Nutrition** 8(637160):1-15, Abr 2021

Los atletas de resistencia suelen experimentar síntomas gastrointestinales (GI) similares a los del síndrome de intestino irritable (SII). Estos pueden aparecer durante el entrenamiento y la competencia, y potencialmente pueden alterar el rendimiento. Se estima que cerca del 10% de los atletas de maratón, ultramaratón, media distancia o triatlón de distancia completa han sido diagnosticados con SII o cumplieran con los criterios de diagnóstico de Roma III para SII. Las intervenciones nutricionales tienen un papel importante en el manejo del SII. A los pacientes con SII se les suele indicar que limiten el consumo de carbohidratos de cadena corta específicos, conocidos como oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, por su sigla en inglés). Esto parece ser eficaz para aliviar los síntomas GI.

Se cree que los síntomas gastrointestinales en los atletas están asociados con causas mecánicas, psicológicas, fisiológicas y nutricionales. Los atletas de resistencia suelen consumir grandes cantidades de FODMAP, particularmente durante los eventos de larga distancia, para “mejorar la capacidad de resistencia y el rendimiento” y apoyar la síntesis y recuperación de glucógeno. Sin embargo, esto podría desencadenar síntomas GI. La cantidad de FODMAP que consumen los atletas durante la competencia o el entrenamiento, así como de forma habitual, no se han evaluado formalmente. Además, se desconoce si esto está asociado con los síntomas GI entre atletas de resistencia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los hábitos alimentarios de los atletas de resistencia en relación con los FODMAP, tanto en el entorno del ejercicio como de forma habitual, y los síntomas GI.

Los hábitos alimentarios relacionados con el ejercicio y los síntomas GI se examinaron en 430 atletas de resistencia utilizando partes del *Endurance Athlete Questionnaire* (EAQ). Se registraron hábitos nutricionales generales, alimentos consumidos durante las cenas y desayunos previos a la carrera y la nutrición utilizada dos horas antes y durante el entrenamiento y la competición, específicamente la frecuencia de uso de agua, bebida deportiva/caliente de la sed, bebida deportiva/bebida energética, alimentos sólidos, gel/gomitas y productos caseros/algo más. Los atletas con afecciones GI diagnosticadas previamente que tienen síntomas superpuestos con el SII, fueron excluidos del análisis, mientras que aquellos con SII diagnosticado o no diagnosticado sí fueron incluidos. Esto permitió examinar los hábitos alimentarios desde una perspectiva FODMAP.

Los alimentos con alto contenido de FODMAP (para la cena y el desayuno antes de la carrera) se clasificaron como alto FODMAP específico si el atleta nombró específicamente un alimento alto en FODMAP identificado por la *Monash University Low FODMAP Diet App*. Para el análisis de productos de nutrición deportiva, la selección de productos para el análisis FODMAP se basó en las tres categorías de productos más utilizadas durante la competencia, además del agua. Los investigadores de la Universidad de Monash llevaron a cabo métodos validados, estandarizados y publicados para el análisis FODMAP. Un subconjunto de atletas (n = 73) completaron el *Comprehensive Nutrition Assessment Questionnaire* (CNAQ) para evaluar la frecuencia alimentaria específica de FODMAP para la ingesta habitual. Se calcularon los promedios de los valores de ingesta para todas las categorías de FODMAP. La ingesta diaria total de FODMAP se clasificó como baja (menos de 12 gramos) o alta (más de 12 gramos) en FODMAP. Los alimentos individuales de la CNAQ se clasificaron como altos y bajos en cada FODMAP. Además, se evaluó la proporción de atletas con una ingesta regular (al menos una vez a la semana) de al menos un alimento con alto contenido de FODMAP individual. Las frecuencias de síntomas GI

individuales se clasificaron como ausente y presente. Además, se valoró la presencia de síntomas GI durante la competencia y el entrenamiento. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 25 del software SPSS.

En total, 34.7% de los deportistas informaron que seguían al menos un tipo de dieta específica; el resto no seguía una dieta específica. El 66.0% de los encuestados informaron que la estrategia nutricional es muy importante para el entrenamiento y la competición. Los atletas utilizaron los alimentos/bebidas proporcionados por la organización de la competencia a veces (21.9%), a menudo (30.2%) y siempre (36.5%). El porcentaje de atletas que informaron un alimento específico o potencialmente alto en FODMAP para la cena previa a la carrera fue del 65.5% y el 87.2%, respectivamente. En términos de alimentos para el desayuno antes de la carrera, el 62.3% y el 85.1% informaron un alimento específico o potencialmente alto en FODMAP, respectivamente.

Cuando se analizó la frecuencia de consumo de agua, bebida deportiva/caliente de la sed, bebida deportiva/bebida energética, comida sólida, gel/gomita y producto casero/algo más antes y durante el entrenamiento y la competición, junto con las frecuencias de los síntomas GI, se observaron diferencias significativas en los distintos niveles de ingesta. El uso más frecuente de productos nutricionales, particularmente sólidos, en gel/gomitas y productos caseros a menudo se relacionó con mayor frecuencia de síntomas GI. De los dieciséis productos de nutrición deportiva de uso común probados, siete tenían un alto contenido de FODMAP en una porción. Todos menos uno de los productos restantes se volvieron altos en FODMAP cuando se consumieron en múltiples porciones.

La media de la ingesta habitual de FODMAP fue de 26.1 g y, por lo tanto, se consideró alta en FODMAP. Solo el 15.1% de los deportistas consumía una dieta que se consideraría baja en FODMAP, mientras que el 84.9% llevaba dietas altas en FODMAP. Cuando se excluyó la ingesta de lactosa para calcular si los atletas se ubicaban en el límite de 12 g de FODMAP o por debajo, todavía había más del 45% de los deportistas que ingería dietas altas en FODMAP. Los análisis exploratorios demostraron una mayor ingesta de algunos tipos de FODMAP entre los atletas que tenían varios síntomas GI. No hubo diferencias significativas en la ingesta individual de FODMAP entre atletas con SII o sin este. Además, no se registraron diferencias significativas en la ingesta de FODMAP entre aquellos que experimentaron (o no) al menos un síntoma GI en cada momento durante el entrenamiento o la carrera. Cuando se examinó a nivel de síntomas, hubo diferencias significativas en algunas ingestas de FODMAP entre atletas con síntomas específicos o sin estos. Las distribuciones de las ingestas de FODMAP para aquellos deportistas con síntomas y sin ellos fueron similares, según lo evaluado por inspección visual. De

los que consumían dietas altas en FODMAP, el 39.4% experimentó defecación durante el entrenamiento, mientras que solo el 17.9% de los del grupo bajo en FODMAP experimentó este síntoma. Tanto después del entrenamiento como después de la competencia las medias de las frecuencias de hinchazón GI fueron significativamente mayores para el grupo de FODMAP alto, en comparación con el grupo de FODMAP bajo cuando se considera el FODMAP total sin lactosa.

En general, esta investigación mostró que la ingesta de FODMAP es alta entre los atletas de resistencia, tanto en el entorno del ejercicio como de forma habitual. Los atletas informaron consumir frecuentemente alimentos con alto contenido de FODMAP como parte de las cenas y desayunos previos a la carrera. Además, durante la competencia y el entrenamiento también suelen consumir productos con niveles altos de FODMAP. La ingesta alta de FODMAP estuvo asociada con la presencia de síntomas GI. La dieta diaria que sigue el atleta puede tener efectos variables sobre la ingesta habitual de FODMAP y también puede afectar la elección de alimentos en torno del ejercicio. El agua fue el producto más consumido en todos los momentos previos y durante la competencia y el entrenamiento, y no demostró ninguna relación con los síntomas GI. Tres de los cinco productos que los deportistas suelen consumir durante la carrera eran bajos en FODMAP, por lo que los atletas pueden consumir líquidos adicionales, generalmente con carbohidratos y electrolitos, sin consumir FODMAP adicional.

La ingesta de bebidas deportivas/bebidas energéticas antes del entrenamiento se asoció con diarrea después del entrenamiento y otros síntomas GI. El uso de productos sólidos y geles o gomitas durante el entrenamiento y la competencia se correlacionó con síntomas GI. Estos productos suelen tener grandes cantidades de FODMAP. Si bien los atletas no consumen necesariamente dietas más altas en contenido general de FODMAP que la población general, parece que más atletas consumen más alimentos con alto contenido de FODMAP individuales. En el presente estudio, la lactosa representó aproximadamente la mitad de la ingesta total de FODMAP. Ninguno de los productos de nutrición deportiva probados contenía lactosa. Más de dos tercios del consumo de oligosacáridos fueron como fructooligosacáridos o fructanos. La ingesta total de oligosacáridos y fructanos fue mayor entre los atletas que experimentaron constipación durante el entrenamiento o la competencia. Los deportistas también consumían alimentos con un exceso de fructosa. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la ingesta excesiva de fructosa entre los atletas que experimentaron o no síntomas GI.

Los resultados del presente estudio sugieren que la ingesta de FODMAP está relacionada con los SII entre los atletas de resistencia. Estos sujetos tienen una dieta considerada alta en FODMAP antes y durante la competencia, pero también habitualmente. Esto

respalda las intervenciones nutricionales bajas en FODMAP para ayudar a mitigar los síntomas GI de los atletas de resistencia, con objetivos de dieta diaria, nutrición previa a la carrera y productos de nutrición deportiva.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167569](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167569)

### 13 - Trasplante de Microbiota Fecal Bidireccional para el Tratamiento de las Infecciones Recurrentes por *Clostridioides difficile*

Bestfater C, Vehreschild M, Storr M y colaboradores

**Digestive and Liver Disease** 53(6):706-711, Jun 2021

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es la causa más frecuente de diarrea infecciosa intrahospitalaria y de diarrea asociada con el uso de antibióticos en todo el mundo. La incidencia estimada de colonización por *Clostridioides difficile*, en la población mundial y en pacientes internados, es del 4% al 15% y del 3% al 21%, respectivamente. La progresión de la colonización a ICD habitualmente es secundaria a la exposición a antibióticos, un factor que se asocia con alteraciones de la composición de la microbiota intestinal. El resultado final es la producción de toxinas de *Clostridioides difficile*, con diarrea acuosa, colitis pseudomembranosa y otras complicaciones asociadas con la ICD.

Un hallazgo característico de la ICD es el patrón recurrente (ICDr); la ICDr puede aparecer espontáneamente, después del tratamiento exitoso de un episodio inicial de ICD; sin embargo, a menudo obedece a cursos repetidos de antibióticos o a exposición a inmunosupresores.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es un método eficaz para evitar la ICDr; también constituye un tratamiento reconocido para los enfermos con ICD refractaria al tratamiento convencional. La información acerca del TMF en Alemania se registra en el *MicroTrans Registry*; estudios previos pusieron de manifiesto heterogeneidad significativa en los métodos aplicados, incluida la vía de administración (por medio de enemas, endoscopia del tracto gastrointestinal inferior [TGII], endoscopia del tracto gastrointestinal superior [TGIS] o con cápsulas para uso oral). Además de los abordajes monodireccionales, el *MicroTrans Registry* también aporta información para los pacientes que son sometidos a TMF bidireccional simultáneo (TMFbd), en el cual la aplicación endoscópica en TGII y TGIS se realiza simultáneamente. El objetivo del presente estudio retrospectivo de casos y controles tuvo por finalidad determinar la eficacia clínica del TMFbd para el tratamiento de ICDr.

Se utilizaron datos del registro para 35 centros. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, las enfermedades preexistentes, el estado general de salud según

el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), la indicación para el TMF, el número de procedimientos, el tratamiento previo con antibióticos y otras medicaciones, el lavado intestinal, la vía utilizada para TMF, los efectos adversos, y los índices de curación a corto (30 días) y largo plazo (90 días).

La curación primaria se definió en ausencia de ICDr documentada a los 30 y 90 días del tratamiento. La ICDr se definió según los criterios de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID). El fracaso terapéutico se definió en presencia de otro episodio de ICD en el transcurso de 30 o 90 días.

El TMF es un procedimiento por medio del cual las heces procesadas del dador, por lo general anónimo, se aplican en el intestino del receptor, con la finalidad de restaurar la microbiota dañada, y evitar y tratar la colonización intestinal por *Clostridioides difficile*. Para el presente estudio retrospectivo de casos y controles se consideraron cuatro grupos. El TMFbd consistió en la aplicación endoscópica en TGIS y TGII, a diferencia de los métodos estándar de administración (aplicación solo en TGIS, solo en TGII o por vía oral). Debido a que en Alemania no existen procedimientos estandarizados para este tipo de tratamiento, el método usado fue determinado por cada uno de los centros. Se compararon las características del TMF, como el tipo de material, los gramos de material aportado, la selección del dador y el tratamiento con antibióticos.

Los casos se identificaron a partir del *MicroTrans Registry*; se consideraron pacientes sometidos a TMF como profilaxis secundaria para las ICDr y para quienes se dispuso de información disponible durante el seguimiento establecido para el estudio. Cada vía de aplicación se consideró una categoría particular cuando se utilizó en más de cinco casos. Cada caso se comparó con un control de los tres grupos de TMF por vías tradicionales.

Se identificaron 392 registros de TMF, 347 de los cuales (88.5%) se realizaron para el tratamiento de ICDr. En total, 203 casos (58.5%) se evaluaron en el análisis a los 90 días, en los cuatro grupos con más de cinco pacientes en cada grupo de aplicación.

En total, 32 pacientes recibieron TMFbd en el *Endoscopy Center* de Starnberg, Alemania, de modo que para cada grupo control (TMF por vía endoscópica en TGIS, en TGII, y por vía oral) se consideraron 32 pacientes. Ocho centros aportaron datos para el TMF por vía endoscópica en TGII, siete lo hicieron para el TMF por vía endoscópica en TGIS y dos centros refirieron pacientes sometidos a TMF por vía oral.

La mediana de edad en el grupo de TMFbd fue de 78 años, con edad promedio de 73.3 años (rango intercuartílico [RIC]: 68.8 a 85).

En los grupos control, la mediana de edad fue de 74 años, con 70.9 en promedio (RIC: 63 a 82.5). La mayoría de los pacientes (25 de 32; 78.1%) del grupo de TMFbd y de los enfermos en los grupos control (71 de 96; 74.0%) eran mujeres.

La mediana del número de recurrencias fue 3 (RIC: 2 a 4) en el grupo de TMFbd; 3 (RIC: 3 a 4) en el grupo

de TMF por vía endoscópica en TGIS; 3 (RIC: 3 a 4) en el grupo de vía endoscópica por TGII, y 3 (RIC: 3 a 4) en el grupo por vía oral. Ningún paciente con menos de una segunda recurrencia recibió TMF.

En el grupo de TMFbd no se registraron casos de recurrencia a los 30 y 90 días. En el grupo de TMF en TGII, seis de 32 pacientes tuvieron una recurrencia hasta el día 30 y el día 90 (18.8%;  $p = 0.010$ ; riesgo relativo (RR) de 0.813; intervalo de confianza del 95% [IC 95%: 0.688 a 0.960). En el grupo de TMF en TGIS, 12 de 32 enfermos (37.5%) presentaron una recurrencia al día 30 ( $p \leq 0.000$ ; RR de 0.625; IC 95%: 0.478 a 0.817) y 13 de 32 individuos (40.6%) tuvieron recurrencias a los 90 días ( $p \leq 0.000$ ; RR de 0.594; IC 0.446 a 0.791). En el grupo de TMF por vía oral, 7 de 32 sujetos (21.9%) tuvieron recurrencias a los 30 días ( $p = 0.005$ ; RR de 0.781; IC 95%: 0.650 a 0.938) y 9 de 32 (28.1%) presentaron recurrencias a los 90 días ( $p = 0.001$ ; RR de 0.719; IC 95%: 0.579 a 0.893).

Cuando se analizaron todos los grupos control en conjunto, 25 de 96 pacientes (26.0%) presentaron recurrencias a los 30 días ( $p = 0.001$ ; RR de 0.740; IC 95%: 0.657 a 0.833) y 28 de 96 (29.1%) tuvieron recurrencias a los 90 días ( $p = 0.001$ ; RR de 0.708; IC 95%: 0.623 a 0.805). En los 171 pacientes sometidos a TMF no bidireccional, 39 de 171 (22.8%) tuvieron recurrencias en el transcurso de 30 días ( $p = 0.004$ ; RR de 0.784; IC 95%: 0.724 a 0.848) y 41 de 171 tuvieron recurrencias (24.0%) en el transcurso de los 90 días de seguimiento ( $p = 0.002$ ; RR de 0.760; IC 95%: 0.699 a 0.827).

El número necesario para tratar con TMFbd fue de 4.6 a los 30 días, y de 4.2 a los 90 días. Un paciente sometido a TMFbd presentó náuseas y constipación (1 de 32; 3.1%), como efecto adverso relacionado con el tratamiento.

No se registraron efectos adversos entre los pacientes con TMF por vía endoscópica del TGII, en comparación con cuatro sujetos (12.5%) en el grupo de TMF por vía endoscópica del TGIS y con dos enfermos (6.3%) en el grupo de TMF por vía oral.

En total, dos pacientes presentaron efectos adversos graves (aspiración y sangrado de intestino delgado), ambos en el grupo de TMF por vía endoscópica en TGIS.

El TMF se ha transformado en una forma estándar de terapia para la prevención de ICDr. Los índices de éxito asociados con los procedimientos unidireccionales están entre 70% y 80%; en cambio, los índices vinculados con el tratamiento combinado no se conocen.

En el presente estudio se comparó el TMFbd con aplicación endoscópica combinada en el TGIS y el TGII, con las vías convencionales de aplicación. Los resultados indican que el TMFbd el mismo día se asocia con índices de curación primaria significativamente más altos a los 30 y 90 días. Los hallazgos, sin embargo, deberán ser confirmados en estudios prospectivos.

La superioridad del TMF, respecto del tratamiento con vancomicina o fidaxomicina, ha sido confirmada en estudios previos. En un metanálisis reciente con seis estudios controlados y aleatorizados y siete ensayos

no controlados con más de 600 pacientes, el índice global ponderado de curación clínica fue del 76.1%. Sin embargo, los índices de curación fueron más bajos en los enfermos de estudios controlados (67.7%), respecto de los participantes de trabajos no controlados (82.7%), y para los pacientes en quienes el TMF se realizó por medio de enemas, en comparación con la aplicación colonoscópica (66.3% y 87.4%, respectivamente); según los resultados del presente estudio, la evolución podría mejorarse aún más por medio de la utilización de TMFbd.

Estudios previos sugirieron que el TMF convencional se asocia con muy pocos efectos adversos; en general, se refirieron índices de efectos adversos leves y habitualmente transitorios de menos del 10%, en su mayoría de tipo gastrointestinal. Las reacciones adversas graves generalmente se relacionan con el rastreo inadecuado del dador o como complicación de la endoscopia, pero no por el material del TMF.

En un estudio previo con 256 pacientes se refirieron dos casos de neumonía por aspiración, un caso de hemorragia y pérdida de piezas dentarias en otro paciente, luego de la endoscopia de TGIS. La endoscopia del TGII o el uso de cápsulas por vía oral ayudarían a minimizar estos riesgos; las vías de aplicación en el TGII no se asocian con riesgos vinculados con la endoscopia y, en la mayoría de los procedimientos con cápsulas, no se requiere lavado intestinal previo. No obstante, si bien el uso de cápsulas podría considerarse el abordaje más seguro, en el presente estudio se observaron índices de respuesta sustancialmente más altos, después del TMFbd, en comparación con el uso de cápsulas orales. En la práctica diaria, la disponibilidad local de los distintos procedimientos y la preferencia de los enfermos son determinantes cruciales en términos de la elección del método de aplicación.

Los factores asociados con el aumento significativo de los índices de respuesta, en relación con el TMFbd, no se conocen, pero es posible que el tiempo prolongado de contacto del material con la mucosa intestinal sea importante en este sentido. En opinión de los autores, la cantidad de material aplicado sería otro factor relevante, pero los beneficios asociados con el uso de volúmenes más grandes por métodos convencionales todavía no se han determinado. De hecho, si bien los resultados de un metanálisis reciente avalan el uso de 50 g como mínimo de heces, en un estudio de intervención no se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron 22.5 g y aquellos tratados con 45 g de heces.

Aunque los mecanismos precisos de acción del TMFbd todavía no se conocen, y si bien los índices altos de curación deben ser confirmados en estudios futuros prospectivos, la información en conjunto para la eficacia y la seguridad sugiere que el TMFbd podría transformarse en una de las mejores alternativas para el tratamiento de las ICDr.

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 16 (2021) 24

## con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P. .... Localidad..... País..... Teléfono.....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

..... Firma ..... Aclaración .....

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

## con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
1	Guías de la <i>British Society of Gastroenterology</i> ...	• Dr. A. Ford. Gastroenterology Institute, St James's University Hospital Leeds, Leeds, Reino Unido
2	La Desconvolución de las Respuestas...	• Dr. H. Uhlig. Translational Gastroenterology Unit, NIHR Oxford Biomedical Research Centre, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford, Reino Unido
3	Asociación entre <i>Brachyspira</i> y Síndrome...	• Dr. G. Hansson. Department of Medical Biochemistry, Institute of Biomedicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia
4	Imágenes Endoscópicas en la Enfermedad...	• Dr. W. Nagengast. Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre Groningen, Groningen, Países Bajos
5	Una Intervención Alimentaria Dirigida...	• Dr. J. Gordon. Edison Family Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Misuri, EE.UU.
6	SARS-CoV-2, Microbiota Intestinal y Síntomas...	• Dra. V. Mena Miranda. Hospital Universitario Pediátrico de Centro Habana, La Habana, Cuba
7	La Aceptación de la Vacuna contra la Enfermedad...	• Dr. L. Peyrin-Biroulet. Department of Gastroenterology and Inserm NGERE U1256, Nancy University Hospital, University of Lorraine, Metz, Francia
8	Efectos de la Infección por SARS-CoV-2...	• Dr. M. Nayar. HPB Unit, Freeman Hospital, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido
9	Trasplante de Microbiota Fecal en Pacientes...	• Dr. M. El-Salhy. Department of Medicine, Stord Helse-Fonna Hospital, Noruega
10	Efecto de las Dietas de Exclusión en Pacientes...	• Dr. L. Chang. Vatche Division of Digestive Diseases, G Oppenheimer Center for Neurobiology of Stress and Resilience, Los Ángeles, California, EE.UU.
11	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento...	• Dra. C. Kelly. Division of Gastroenterology, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island, EE.UU.
12	La Alimentación de los Atletas de Resistencia	• Dr. S. Lee. Division of Nutritional Sciences, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois, EE.UU.
13	Trasplante de Microbiota Fecal Bidireccional...	• Dr. C. Bestfater. Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University of Cologne, Colonia, Alemania

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 16 (2021) 25-26

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes estudios diagnósticos está indicado en pacientes con síndrome de intestino irritable, con la finalidad de excluir enfermedad inflamatoria intestinal?	A) Determinación de anticuerpos anti gliadina. B) Determinación de anticuerpos anti endomisio. C) Determinación de los niveles séricos de ferritina. D) Determinación de los niveles de calprotectina fecal. E) Todos ellos.
2	¿Qué células producen interleuquina-23?	A) Neutrófilos y macrófagos. B) Monocitos, macrófagos y células dendríticas. C) Monocitos. D) Linfocitos, macrófagos y células dendríticas. E) Ninguna es correcta.
3	¿En qué matriz se suelen realizar los estudios de microbiota intestinal?	A) Biopsias de colon. B) Biopsias de yeyuno. C) Materia fecal. D) Biopsias de íleon. E) Biopsias de recto.
4	¿Para qué se realiza la ileocolonoscopia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)?	A) Para evaluar la gravedad de la inflamación. B) Para evaluar la extensión de la inflamación. C) Para evaluar la localización de la inflamación. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
5	¿Qué efecto parece inducir la administración de MDCF-2 a niños con desnutrición aguda moderada?	A) Cambios plasmáticos. B) Cambios en la microbiota intestinal. C) Promueve el crecimiento. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna de las respuestas anteriores son correctas.

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Gastroenterología 16 (2021) 25-26

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Determinación de los niveles de calprotectina fecal.	En pacientes de menos de 45 años con diarrea, la determinación de la concentración fecal de calprotectina es útil para excluir enfermedad inflamatoria intestinal.	D
2	Monocitos, macrófagos y células dendríticas.	La interleuquina-23 es producida por monocitos, macrófagos y células dendríticas en respuesta a estímulos microbianos que llevan, a su vez, a una diferenciación de los linfocitos T colaboradores 1 y 17 en la patogénesis de la inflamación intestinal.	B
3	Materia fecal.	Los estudios de composición de la microbiota intestinal se basan principalmente en el análisis de material fecal, y estos microorganismos suelen ubicarse en la luz intestinal. Por otro lado, algunas especies tienen un nicho específico en la barrera de moco externa.	C
4	Todas las respuestas anteriores son correctas	Según una investigación, la ileocolonoscopia en pacientes con EII se utiliza para evaluar la gravedad, extensión y localización de la inflamación y controlar la actividad inflamatoria durante la evaluación de la respuesta al tratamiento.	D
5	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Según un estudio realizado en Bangladesh, la administración de MDCF-2 parece provocar cambios plasmáticos y en la microbiota intestinal y promover el crecimiento en niños con desnutrición aguda moderada.	D

 **SALIDAS**

Los síntomas parten  
para **NO** volver

DISTENSION

DIARREA

DOLOR ABDOMINAL

08:52

TORONTO

C12

BOARDING

09:05

LONDON

A10

GATE OPEN

10:20

NEW YORK

B09

DELAYED

**Coloximina<sup>®</sup>**

Rifaximina 200 mg / 400 mg / 550 mg

**Siempre más.**

**Eficacia  
antibacteriana**



NO CONTIENE GLUTEN



ANTIBIÓTICO ORAL  
NO ASORBIBLE



NO CONTIENE AZÚCAR

Presentaciones:

200 mg x 10 y 20 comp. rec.

400 mg x 10 y 30 comp. rec.

550 mg x 10 y 30 comp. rec.



Información completa para prescribir disponible en el código QR (Código de Respuesta Rápida) Material de uso exclusivo del profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o público en general. (1) Producto analizado para la detección de TACC en el laboratorio de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de La Plata el cual es reconocido por la Asociación Celciara Argentina.

**Ahora  
para cada necesidad**



Los efectos de **Rifaximina** en la microbiota intestinal persisten una vez finalizado el tratamiento, lo que **extiende la duración del mismo de semanas a meses.**<sup>(1)</sup>

Referencias: 1- Lembo A. et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Gastroenterology 2016;151:1113-1121



En gastroenterología,  
estamos en todo



@eurofarmalab



Eurofarma



@eurofarmalab



Eurofarma



Eurofarma



eurofarmaargentina.com.ar



**Eurofarma**  
Ampliando horizontes



Si hay reflujo puede ser por **Eso.**



Si no hay reflujo es por **Esomax.**

La alternativa **Nº1** al Esomeprazol original

**Eso es potencia.**



**Esomax®**

Esomeprazol 20 mg /40 mg



**RAPIDEZ**



**POTENCIA**



**EFICACIA**

**Reduce efectivamente los episodios de reflujo nocturno y los trastornos del sueño.**



**Esomax®**  
Esomeprazol 20 mg

14 y 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes



**Esomax®**  
Esomeprazol 40 mg

14 y 28 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes



Información completa para prescribir disponible en el código QR (Código de Respuesta Rápida) Material de uso exclusivo del profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o público en general. (1) PM/IQVIA 05/2019 (2) Producto analizado para la detección de TACC en el laboratorio de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de La Plata el cual es reconocido por la Asociación Celiaca Argentina.

Incluido en



En gastroenterología, estamos en todo



**Eurofarma**  
Ampliando horizontes