



ARTÍCULO ESPECIAL

Diez noticias relevantes para la práctica clínica en Gastroenterología publicadas en el año 2010

Ten major publications in 2010 with implications for clinical practice in gastroenterology

Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

Introducción

La definición más aceptada de la «medicina basada en la evidencia» es la de la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales. Por tanto, poner en práctica la medicina basada en la evidencia pasa por conocer cuál es la mejor evidencia científica, y de ahí que sea fundamental conocer *cómo* y *dónde* podemos identificarla.

En la actualidad, la cantidad de información científica que se presenta en distintos congresos y que se publica en las numerosas revistas de ciencias médicas es abrumadora. La aparición y la difusión de Internet han facilitado, en gran medida, el acceso a esta información, pero, en la misma medida, ha hecho que la cantidad de datos acerca de cualquier enfermedad de la que puede disponer cualquier facultativo resulte inabarcable¹.

La búsqueda de una información clínica concreta en Internet da como resultado el enlace a miles de páginas web, tantas que hacen que esa información, por excesiva, resulte ineficaz, ya que revisar todas ellas para identificar las que más nos interesan sería una tarea imposible. A modo de ejemplo, si introducimos el término enfermedad

de Crohn (*Crohn's disease*) en cualquiera de los buscadores de Internet actualmente disponibles encontraremos más de 2 millones de direcciones con información relacionada, lo que evidentemente supone una cifra desorbitada.

Además, disponemos actualmente de un número inagotable de fuentes de información; así, se publican anualmente más de 20.000 revistas y más de 10 millones de referencias en MedLine; siguiendo con el mismo ejemplo, si introducimos de nuevo el término «*Crohn's disease*» en la casilla de PubMed (el motor de búsqueda más conocido de MedLine), identificaremos más de 32.000 referencias bibliográficas relacionadas con esa enfermedad, lo que de nuevo supone una cifra realmente elevada.

A todo esto se suma que la calidad de las diversas fuentes de información es desigual, por lo que al problema de exceso de información hay que añadir que no todas las fuentes presentan una calidad suficiente. Así, conviven en la misma base de datos (por ejemplo, PubMed) estudios de elevada calidad e impacto clínico con otros de metodología criticable y nula relevancia práctica¹.

Por tanto, necesitamos imperiosamente acceder a la información adecuada en términos de cantidad, calidad y actualidad. En el presente artículo se han seleccionado, a criterio del autor, las 10 noticias más relevantes para la práctica clínica en Gastroenterología publicadas durante el año 2010. Se ha procurado mantener un equilibrio entre las diversas áreas de conocimiento de la Gastroenterología:

Correo electrónico: gisbert@meditex.es

las enfermedades relacionadas con el ácido, los trastornos funcionales, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la oncología digestiva, las vías biliares y el páncreas, y la endoscopia digestiva. La selección de los artículos, siempre a criterio del autor, se ha basado en argumentos de calidad metodológica, relevancia y repercusión clínica para la práctica diaria del gastroenterólogo. En este sentido, la información seleccionada ha sido integrada en el conocimiento científico actual, con la intención de facilitar su aplicación a la práctica clínica habitual.

Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease²

Antecedentes

La antiagregación plaquetaria constituye la base terapéutica esencial en la prevención secundaria de los accidentes cardiovasculares³. El empleo del clopidogrel está cada vez más extendido para esta indicación terapéutica, habiéndose convertido en el segundo fármaco más prescrito en la actualidad después del ácido acetilsalicílico². Es bien conocido que la aspirina aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, sobre todo gastrointestinales. Este riesgo se ve aumentado en los pacientes que tienen indicación de recibir doble antiagregación plaquetaria, con aspirina más clopidogrel. Por este motivo, se recomienda el cotratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en este contexto³.

La duda sobre si es adecuado el tratamiento con IBP en los pacientes con enfermedades cardiovasculares con indicación de doble antiagregación (aspirina más clopidogrel) surgió por los hallazgos de estudios mecanísticos y estudios observacionales recientes, que indicaban la existencia de una interacción en el metabolismo del clopidogrel con el de los IBP. El impacto ha trascendido hasta el punto que la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) han publicado sendas alertas sobre esta posible interacción³.

La isoenzima del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) transforma el clopidogrel, administrado en forma inactiva, en su forma farmacológicamente activa³. Esta isoenzima está también involucrada en el metabolismo de los IBP y, por tanto, se plantea la posibilidad de que por competición de ambos fármacos por la misma enzima se produzca una reducción de la transformación del clopidogrel en su metabolito activo⁴.

La cuestión esencial reside en evaluar si esta interacción farmacológica, puesta de manifiesto por diversos estudios de laboratorio, se traduce en una reducción real de la eficacia del clopidogrel en la práctica clínica³.

Objetivos

El objetivo del presente estudio, denominado COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*)², fue evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de un IBP en pacientes con cardiopatía isquémica que reciben tratamiento antiagregante con clopidogrel más aspirina.

Métodos

Se incluyeron pacientes con indicación de doble antiagregación que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel (más aspirina) en combinación con omeprazol o con placebo. La variable de interés o *endpoint* primario «digestivo» fue la presencia de sangrado digestivo oculto o evidente, úlceras o erosiones gastrointestinales sintomáticas, obstrucción o perforación. La variable de interés «cardiovascular» fue la aparición de un accidente vascular cerebral, un infarto de miocardio o una muerte debida a causas cardiovasculares.

Resultados

El tamaño muestral estimado inicialmente fue de 5.000 pacientes; sin embargo, el ensayo tuvo que ser interrumpido prematuramente por problemas de financiación, de modo que finalmente sólo pudieron ser incluidos 3.873 pacientes. Globalmente, 51 pacientes sufrieron algún evento digestivo: la tasa de dichos eventos a los 180 días fue del 1,1% en el grupo tratado con omeprazol y del 2,9% en el que recibió placebo (riesgo relativo [RR] con omeprazol, 0,34, intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,18 a 0,63). En concreto, la tasa de hemorragia digestiva clínicamente evidente se redujo con omeprazol comparado con placebo (RR, 0,13; IC 95%, 0,03-0,56). Por otra parte, 109 pacientes sufrieron algún episodio cardiovascular, con una tasa del 4,9% en el grupo tratado con omeprazol y del 5,7% en el grupo tratado con placebo (RR con omeprazol, 0,99; IC 95%, 0,68-1,44). La diferencia de aparición de accidentes cardiovasculares en ambos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa.

Conclusión

Entre los pacientes que reciben doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, la gastroprotección con un IBP reduce la incidencia de hemorragia digestiva alta. No parece que la interacción entre clopidogrel y omeprazol se traduzca en un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en la práctica clínica.

Discusión

Los resultados de este interesante estudio, el estudio COGENT, señalan que la teórica interacción molecular del omeprazol y el clopidogrel no se traduce en una disminución de la eficacia de este último en términos de prevención de accidentes cardiovasculares. Sin embargo, el riesgo de eventos gastrointestinales fue más elevado en el grupo de pacientes tratados con placebo que en aquellos que recibieron omeprazol. Por tanto, actualmente, la mejor opción terapéutica avalada por los estudios disponibles es la administración asociada de un IBP³.

Los estudios mecanísticos no parecen dejar lugar a dudas de que el clopidogrel y los IBP comparten algunas de las vías de metabolización hepáticas, lo que puede traducirse en una menor biodisponibilidad del metabolito activo del clopidogrel. A pesar de esto, la pregunta clave es si estas diferencias observadas, a veces mínimas, en el estudio *in vitro* en el laboratorio, tienen realmente una repercusión clínica para

el paciente o bien, como ya se ha observado con otras interacciones potenciales, éstas no son suficientes para detectar diferencias significativas de efecto en la práctica clínica habitual³.

La sospecha de que podría existir un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares, sugerida por los resultados de los primeros estudios observacionales, desencadenó una fuerte corriente de opinión en contra del uso combinado de IBP con clopidogrel, hasta tal punto que tanto la FDA como la EMEA emitieron comunicados y llamaron a la precaución; e incluso en el caso de la FDA se desaconsejó seriamente el uso de IBP, y los propios laboratorios productores de clopidogrel enviaron de manera masiva cartas a la clase médica y aconsejaron evitar el uso de IBP con clopidogrel³. Aunque no existe documentación todavía, bien podríamos estar asistiendo a un cambio en la práctica clínica con repercusiones todavía desconocidas en cuanto al riesgo gastrointestinal, al que puede estar quedando expuesto posiblemente un buen número de pacientes a los que se les suspende el IBP³. Este aspecto es preocupante, sobre todo ante la aparición de nuevos datos (como los que aquí se comentan, procedentes de estudios de mayor calidad metodológica que los anteriores) que señalan que esta alarma puede no estar justificada, al no evidenciarse diferencias en los episodios clínicos cardiovasculares entre los pacientes que usan IBP y los que no. Por el contrario, lo que sí se confirma es un mayor número de episodios gastrointestinales en el grupo que no recibe gastroprotección con estos fármacos.

El estudio COGENT presenta, no obstante, algunas limitaciones. En primer lugar, este ensayo clínico tuvo que ser interrumpido prematuramente por problemas de financiación consecuencia de la crisis económica actual, por lo que el tamaño de la muestra fue menor que el estimado inicialmente; por tanto, la potencia estadística fue también menor y, consiguientemente, el riesgo de cometer un error tipo beta es mayor. En este mismo sentido, al producirse un número relativamente bajo de episodios cardiovasculares, el IC 95% de la estimación del riesgo (en función de que los pacientes recibieran o no IBP) fue considerablemente amplio, lo que traduce una baja precisión estadística.

Por último, recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre la potencial interacción entre el clopidogrel y los IBP, en la que se ha llevado a cabo un análisis crítico de los aspectos metodológicos de cada estudio y se ha evaluado si las variaciones en la calidad de los mismos podría explicar los resultados discordantes obtenidos⁵. Se identificaron un total de 18 estudios y se demostró un incremento en el riesgo de sesgos en los estudios positivos (aquellos que evidenciaban una interacción entre IBP y clopidogrel). Por tanto, esta revisión sistemática concluye que la interacción entre ambos fármacos se identifica únicamente en los estudios de baja calidad metodológica y, consecuentemente, con un alto riesgo de sufrir sesgos; y que, por tanto, actualmente carecemos de evidencia científica de alta calidad que sugiera una interacción clínicamente relevante entre el clopidogrel y los IBP⁵.

Por todo lo anterior, como se ha propuesto en un editorial crítico sobre el tema firmado por A. Lanás, parece razonable retornar al punto de partida y asumir que dada la ausencia de evidencias definitivas y que los datos más recientes señalan ausencia de impacto clínico de la interacción entre

IBP y clopidogrel, lo prudente es sopesar adecuadamente los riesgos gastrointestinales y los riesgos cardiovasculares del paciente. Allá donde el riesgo gastrointestinal sea evidente, debemos ejercer una acción terapéutica de prevención efectiva con IBP³.

Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial⁶

Antecedentes

Diversos estudios han demostrado que los inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB) inducen menos lesiones ulcerosas y menos complicaciones en el tracto digestivo superior que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos^{7,8}.

Los AINE producen lesiones no sólo en el estómago y duodeno sino también en tramos más distales del tracto digestivo, como el intestino delgado y el colon⁹. Puesto que el daño producido en estas últimas localizaciones no está relacionado con la secreción ácida y, por tanto, no puede ser prevenido por la administración de un IBP, parece razonable suponer que el riesgo de lesiones digestivas globales (incluyendo el tracto digestivo superior e inferior) será menor con un COXIB que con un AINE clásico, incluso a pesar de que en este último caso se asocie un IBP^{7,8}.

Objetivos

El objetivo del presente estudio, denominado CONDOR (*Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*⁶, fue comparar el riesgo de sufrir episodios gastrointestinales (tanto del tracto gastrointestinal superior como inferior) entre los pacientes tratados con celecoxib y aquellos que reciben diclofenaco más omeprazol.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo internacional, doble ciego, con triple enmascaramiento en 4.484 pacientes con artrosis o artritis reumatoide aleatorizados a tomar celecoxib 200 mg/12 h (n=2.238) o diclofenaco 75 mg/12 h junto con omeprazol 20 mg/día (n=2.246) durante 6 meses. Se incluyeron pacientes negativos para *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), mayores de 60 años, o mayores de 18 años si habían tenido historia ulcerosa previa. Los pacientes no debían tener indicación de uso de aspirina u otros antiagregantes plaquetarios. El objetivo primario del análisis fue estimar la incidencia de episodios clínicos significativos en el tracto gastrointestinal superior e inferior (complicaciones como hemorragia, perforación u obstrucción gastrointestinal y la presencia de un descenso significativo en las cifras de hemoglobina ≥ 2 g/dl, independientemente de si se pudo o no identificar la causa de ésta).

Resultados

El estudio mostró que los pacientes tratados con celecoxib desarrollaron menos episodios gastrointestinales clínicamente significativos (0,9%; IC 95%, 0,5-1,3) que los

que recibieron diclofenaco y omeprazol (3,8%; IC 95%, 2,9-4,3%) (RR, 4,3; IC 95%, 2,6-7). También hubo menos úlceras sintomáticas y menos abandonos por efectos secundarios gastrointestinales en el grupo tratado con celecoxib que en el grupo que recibió diclofenaco más omeprazol (6 vs. 8%). El análisis de los episodios de manera individualizada señaló que las diferencias se encontraron principalmente en el número de pacientes que presentaba un descenso del nivel de hemoglobina ≥ 2 g/dl, tanto de origen definido (fundamentalmente por lesiones gastroduodenales identificadas) como indefinido (en su mayor parte originadas presumiblemente en lesiones del intestino delgado).

Conclusión

El riesgo de episodios clínicamente significativos del tracto digestivo (tanto superior como inferior) es menor en los pacientes tratados con un COXIB que en aquellos que reciben un AINE tradicional más un IBP.

Discusión

Está bien establecido que las 2 estrategias recomendadas para prevenir las complicaciones en el tracto digestivo superior (AINE no selectivo más un IBP frente a COXIB) han demostrado ser igual de eficaces⁷. Sin embargo, ya que los AINE pueden producir lesiones también en el tracto digestivo inferior, lo razonable es comparar ambas estrategias teniendo en cuenta todo el tracto gastrointestinal, y esto es precisamente lo que, por primera vez, se evaluó en el estudio CONDOR¹⁰.

El estudio CONDOR confirma la superioridad de celecoxib frente a diclofenaco más omeprazol en términos de seguridad gastrointestinal cuando se tienen en cuenta las complicaciones en todo el tracto digestivo. Para ello, los autores emplean un índice combinado o compuesto en el que incluyen diversos episodios clínicamente significativos que afectan a todo el tracto gastrointestinal: desde la anemia debida a pérdida de sangre (oculta) en heces hasta las complicaciones más graves (como sangrado activo) que precisan ingreso hospitalario.

La tasa de episodios gastrointestinales clínicamente relevantes fue 4 veces superior en los pacientes que recibieron diclofenaco más omeprazol que en aquellos tratados con celecoxib⁶. En particular, la anemia en ausencia de una lesión claramente definida fue 5 veces más frecuente entre los pacientes tratados con el AINE, a pesar de que estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con un IBP. La hemorragia digestiva oculta secundaria al tratamiento con AINE es una complicación con una gran repercusión en la práctica clínica. En primer lugar, la anemia que induce esta pérdida sanguínea crónica conduce con frecuencia a realizar múltiples exploraciones diagnósticas (por ejemplo, endoscópicas) y determina la suspensión del tratamiento con AINE en no pocas ocasiones. Además, diversos estudios han demostrado que incluso discretos descensos en las cifras de hemoglobina se asocian con una peor evolución clínica y con una mayor mortalidad¹¹.

El estudio CONDOR tiene algunas limitaciones que es preciso señalar. En primer lugar, se excluyeron del estudio los pacientes que recibían ácido acetilsalicílico; aunque esta

actitud es razonable, pues con ello se pretende evitar la confusión del efecto deletéreo de este fármaco sobre el tracto digestivo, esto hace que no podamos extrapolar los resultados del presente estudio a los pacientes con riesgo cardiovascular que precisan tratamiento con aspirina. En segundo lugar, el diagnóstico de hemorragia gastrointestinal oculta fue un diagnóstico de presunción, dado que no se confirmó específicamente el origen de dicha pérdida sanguínea; por tanto, aunque lo sospechemos, no sabemos con certeza que las lesiones gastrointestinales fueran su causa.

A practical evidence-based approach to the diagnosis of the functional gastrointestinal disorders¹²

En el campo de los trastornos funcionales no se ha elegido un artículo individual sino un monográfico publicado en el número de abril de la revista *American Journal of Gastroenterology*, en el que se incluyen diversos artículos con los «Algoritmos para síntomas gastrointestinales frecuentes»¹³. Esta iniciativa de la *Rome Foundation* pretende ayudar al clínico a diagnosticar, clasificar e interpretar los síntomas gastrointestinales que con más frecuencia se nos presentan en la práctica clínica¹³. El empleo de algoritmos ha demostrado ser más eficaz en términos de enseñanza, captación de la atención y seguimiento de las recomendaciones que el texto tradicional¹⁴.

El desarrollo de esta nueva herramienta surge del reconocimiento de las evidentes limitaciones que los criterios diagnósticos de la clasificación de Roma de los trastornos gastrointestinales funcionales tienen cuando pretende utilizarlos el clínico en su práctica clínica (no el clínico con fines investigadores). Como es lógico, el paciente no se queja de que presenta un «síndrome de intestino irritable» o una «disfunción del esfínter de Oddi», sino que acude al médico refiriendo *síntomas*, ya sean dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento u otros¹³.

El primer paso para desarrollar los mencionados algoritmos diagnósticos fue identificar a 12 gastroenterólogos de reconocido prestigio internacional en el área de los trastornos de la motilidad digestiva y funcionales¹³. Y el último paso, tras un largo e intenso proceso de consenso, fue su publicación en un número monográfico, en el que se incluyen, por separado, los algoritmos correspondientes a las siguientes 6 áreas temáticas (cada área incluye entre 1 y 4 algoritmos):

1. Trastornos esofágicos funcionales¹⁵: incluye la pirosis funcional, el dolor torácico funcional presuntamente de origen esofágico, la disfagia funcional y el globo faríngeo.
2. Trastornos gastrointestinales funcionales¹⁶: incluye la dispepsia funcional (y sus subgrupos), las náuseas y los vómitos funcionales.
3. Disfunción vesicular y del esfínter de Oddi¹⁷.
4. Síndrome de dolor abdominal funcional¹⁸.
5. Trastornos intestinales funcionales¹⁹: incluye el síndrome de intestino irritable, la diarrea funcional y el estreñimiento funcional.
6. Trastornos anorrectales funcionales²⁰: incluye los trastornos funcionales de la defecación, la incontinencia fecal funcional y el dolor anorrectal funcional.

Aunque los algoritmos son autoexplicativos en su mayor parte, se ha incluido información adicional con la intención de que su interpretación sea lo más completa posible. Así, en cada algoritmo se incluyen los siguientes apartados:

1. Anotaciones detalladas —adecuadamente referenciadas en el algoritmo— que justifican razonadamente cada toma de decisión.
2. Información detallada sobre los trastornos gastrointestinales funcionales según la clasificación de Roma III, así como de otras enfermedades gastrointestinales que puedan estar implicadas en el algoritmo correspondiente.
3. Una sección introductoria que ayuda al lector a comprender la naturaleza de los síntomas y su fisiopatología subyacente.
4. Un caso clínico con información real, sobre el que se aplica el algoritmo correspondiente, permitiendo así demostrar su correcta aplicación.

En resumen, el objetivo fundamental de la elaboración de estos algoritmos diagnósticos de la Fundación Roma ha sido mantener lo esencial de la clasificación de Roma III pero haciéndola accesible al clínico (tanto gastroenterólogo como médico de atención primaria). De este modo, se pretende ayudar al clínico a reconocer adecuadamente los trastornos funcionales digestivos y demostrar cómo, en muchos casos, éstos pueden ser identificados y diagnosticados en función de la presencia de determinados síntomas (es decir, haciendo un diagnóstico *positivo* en lugar de uno de *exclusión*).

Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease²¹

Antecedentes

Desde la introducción de las terapias biológicas en la enfermedad de Crohn, una de las grandes controversias entre los médicos ha sido si se deben emplear estos fármacos en monoterapia o combinados con inmunosupresores²².

Los primeros datos publicados sugerían que los pacientes tratados con infliximab en monoterapia tenían una mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos contra el fármaco²³, y que esto podría asociarse a un mayor riesgo de pérdida de respuesta y de sufrir reacciones infusionales²⁴. Probablemente este fue el motivo por el que en las guías elaboradas por el *Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa* (GETECCU) en el año 2002 se recomendaba el tratamiento combinado de infliximab con un fármaco inmunosupresor, porque a pesar de no disponer de estudios prospectivos y controlados para valorar el balance riesgo-beneficio de esta estrategia terapéutica, parecía que su combinación podía reducir la respuesta inmunológica a infliximab y aumentar la eficacia de este fármaco²⁵.

En cuanto a la superioridad en términos de eficacia de la terapia combinada, a pesar de que en un primer estudio se concluyó que la prescripción de inmunosupresores concomitantes era un factor pronóstico de mejor respuesta a infliximab²⁶, en los ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la enferme-

dad de Crohn tanto luminal (ACCENT I)²⁷ como fistulizante (ACCENT II)²⁸ no se observaron diferencias entre el grupo de pacientes con y sin inmunomoduladores; si bien es cierto que estos datos se obtuvieron del análisis *post hoc*, al no haber sido la evaluación de los inmunomoduladores concomitantes una de las variables principales de los mencionados estudios²⁹.

El principal motivo que ha hecho despertar la polémica sobre la conveniencia del tratamiento combinado de los fármacos biológicos con los inmunosupresores ha sido el posible riesgo asociado al mismo. La reciente aparición de algunos casos de linfoma hepatoesplénico de células T (una rara forma pero incurable de linfoma no hodgkiniano) en pacientes jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que habían sido tratados con la combinación de biológicos e inmunosupresores ha supuesto una llamada de atención para considerar el balance riesgo-beneficio de esta estrategia³⁰.

Todos estos argumentos a favor y en contra, y el hecho de que los resultados preliminares del estudio SONIC (*Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease*) hubiesen sido presentados en multitud de congresos médicos, ha motivado que los médicos que tratan estas enfermedades y que día a día se plantean si debemos usar monoterapia o terapia combinada estuviésemos esperando con expectación la publicación completa del primer estudio diseñado para resolver estas cuestiones²⁹.

Objetivos

El objetivo del estudio SONIC²¹ fue comparar la eficacia de infliximab, azatioprina o la combinación de ambos fármacos para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.

Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que se incluyeron 508 pacientes con enfermedad de Crohn con actividad moderada-grave que nunca hubiesen recibido tratamiento previo con inmunomoduladores ni terapias biológicas. Se comparó la eficacia de 3 pautas de tratamiento: monoterapia con azatioprina en dosis de 2,5 mg/kg, monoterapia con infliximab en dosis de 5 mg/kg con tratamiento de inducción a las 0, 2 y 6 semanas y mantenimiento cada 8 semanas y, finalmente, tratamiento combinado de ambos fármacos a las mismas dosis que cuando se administraron individualmente. Se evaluó la tasa de remisión (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI < 150) sin corticoides en la semana 26 en los 3 grupos.

Resultados

En cuanto a la variable principal, los autores observaron que en la semana 26 se encontraban en remisión sin corticoides el 57% de los pacientes tratados con terapia combinada, el 44% de los pacientes con infliximab en monoterapia y el 30% de los que solamente recibieron azatioprina; se demostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar

el grupo en terapia combinada (infiximab más azatioprina) frente a los grupos en tratamiento con un solo fármaco, y al comparar el grupo que recibió infiximab frente al de azatioprina. La curación o cicatrización mucosa se confirmó en el 44% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado, en el 30% de los que recibieron infiximab y tan sólo en el 16% de los que fueron tratados con azatioprina (todas las comparaciones alcanzaron significación estadística). No se observaron diferencias en cuanto a efectos adversos entre los 3 grupos de tratamiento; así, por ejemplo, se describieron infecciones graves en el 3,9% de los pacientes sometidos a tratamiento combinado, en el 4,9% con infiximab y en el 5,6% con azatioprina.

Conclusión

Los autores concluyeron que tanto infiximab combinado con azatioprina como infiximab en monoterapia son superiores a la azatioprina para alcanzar y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.

Discusión

En el estudio SONIC²¹ se demostró que, en pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento combinado de infiximab con azatioprina es más eficaz que cualquiera de estos fármacos en monoterapia, y que el infiximab en monoterapia es más eficaz que la azatioprina. Es destacable que a pesar de este último resultado, tanto en el *abstract* como en las conclusiones del artículo al final de la discusión, los autores concluyen que la terapia combinada y el infiximab son superiores a la azatioprina sin mencionar que la terapia combinada es superior a la monoterapia con infiximab (una conclusión, si cabe, todavía más relevante, pues indica que la adición del tratamiento inmunosupresor al biológico aporta algo en términos de eficacia). Esto podría explicarse porque en alguna de las variables secundarias, como la curación mucosa, no se observaron diferencias entre los grupos tratados con terapia combinada y con monoterapia, si bien casi se alcanzó la significación estadística ($p = 0,06$).

Aunque la conclusión del estudio SONIC (la superioridad del tratamiento biológico, ya sea aisladamente o junto con azatioprina, frente a la azatioprina en monoterapia) parece clara, tras la lectura de este interesante estudio nuestras dudas no quedan totalmente disipadas, fundamentalmente porque el subgrupo de pacientes incluidos nunca había recibido inmunosupresores previamente. En este sentido, al llevar a cabo una valoración crítica de este artículo y utilizar la metodología propuesta por el grupo CASP (*Critical Appraisal Skills Programme* —programa de habilidades en lectura crítica), una de las preguntas que debemos plantearnos es la de si pueden aplicarse sus resultados en nuestro medio o población local. Este es, precisamente, uno de los aspectos más polémicos del presente estudio, ya que probablemente no puedan aplicarse en su totalidad aunque sí en un subgrupo específico de pacientes. Esto enlaza directamente con los criterios de inclusión y exclusión, de tal manera que las conclusiones de este estudio solamente serían aplicables a los pacientes que no hubiesen sido previamente tratados con azatioprina, que en nuestro medio no representan un número muy elevado. Así, debe quedar claro que este

estudio no nos proporciona información sobre si el tratamiento con infiximab combinado con azatioprina es superior a la monoterapia con infiximab en pacientes en los que han fracasado previamente los tiopurínicos.

Otro aspecto que condiciona la aplicabilidad «a gran escala» de estos resultados es que la media de tiempo de seguimiento de los pacientes desde el inicio de la enfermedad es muy baja, de alrededor de 2 años, hecho que nos plantea ciertas dudas sobre su aplicabilidad en pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución.

Un aspecto interesante de este estudio es que los pacientes con datos objetivos de inflamación (por ejemplo, con elevación de la proteína C reactiva [PCR] o con lesiones endoscópicas) fueron los que más se beneficiaron del tratamiento con infiximab, mientras que en aquellos pacientes con PCR y endoscopia normal no se demostraron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento. En este sentido, es especialmente relevante que hasta en un tercio de los pacientes en el momento de la inclusión no se observaron lesiones endoscópicas, y un alto porcentaje de enfermos tenía niveles bajos de PCR. Estos pacientes probablemente sean enfermos que en nuestro medio, a no ser que fueran o muy jóvenes o con una presentación inicial especialmente grave de la enfermedad, no nos plantearíamos de entrada emplear inmunomoduladores o biológicos.

Finalmente, en cuanto a las reacciones adversas, no se observaron diferencias entre los 3 grupos de tratamiento; sin embargo, en este estudio, como en otros similares, el problema es el corto período de seguimiento, que no permite evaluar el potencial riesgo de neoplasias a más largo plazo.

En resumen, el estudio SONIC aporta una información de la que previamente no disponíamos sobre el empleo precoz de biológicos en pacientes no tratados previamente con inmunomoduladores; quizá su mayor aportación sea que muestra una mayor eficacia de la terapia combinada —con tiopurínicos— sobre la monoterapia con infiximab.

Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy³¹

Antecedentes

La experiencia procedente de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) que reciben tratamiento quimioterápico por enfermedades hematológicas demuestra que, con alguna frecuencia, la reactivación o incremento de la replicación viral produce una disfunción hepática, e incluso hepatitis fulminante³².

La experiencia en pacientes con EII es muy limitada, y se desconoce la frecuencia y la gravedad de las alteraciones hepáticas que pueden aparecer en los pacientes con esta enfermedad e infección concomitante por el VHB o VHC que reciben tratamiento inmunosupresor³³.

Los pacientes con EII tienen una elevada probabilidad de recibir en el curso de su vida algún tipo de tratamiento inmunosupresor. Quizás con los tratamientos más clásicos la reactivación de los virus hepatotropos había pasado desapercibida, pero lo cierto es que este problema se puso de manifiesto tras la introducción de los fármacos biológicos en

el arsenal terapéutico de los pacientes con EII³³. Estas observaciones dieron pronto pie a que se recomendara conocer el estado serológico frente al VHB y VHC de los pacientes candidatos a tratamiento biológico. Hasta ahora no se había descrito la frecuencia real y la auténtica relevancia clínica de la reactivación de los virus hepatotropos en pacientes con EII tratados con fármacos inmunosupresores³⁴. Más aún, hasta ahora se desconocía el posible efecto deletéreo de la asociación de varios inmunosupresores en pacientes con infección por VHB o VHC.

Objetivos

El objetivo del presente estudio, denominado REPENTINA (*Registro Hepatitis Enfermedad Inflamatoria Intestinal*)³¹, fue evaluar la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre el curso de la infección por el VHB y VHC en pacientes con EII.

Métodos

Se incluyeron en el estudio 162 pacientes con EII e infección por VHB o VHC precedentes de 19 hospitales españoles. Se recogieron las siguientes variables en un registro clínico en formato electrónico (registro REPENTINA, <http://www.repentina.com>): tipo de inmunosupresor empleado, duración del tratamiento, pruebas de función hepática y marcadores virales antes, durante y después de la administración de cada inmunosupresor. Se realizó un análisis de regresión múltiple con la intención de identificar las variables predictoras de la evolución clínica.

Resultados

En los pacientes con marcadores de VHB, se observó disfunción hepática en 9 de los 25 casos HBsAg positivos (36%). En 6 casos, es decir, en dos tercios de los pacientes con daño hepático, éste fue lo suficientemente intenso como para producir insuficiencia hepática. En cuanto a los pacientes con marcadores de infección por VHC, apareció daño hepático en 8 de los 51 casos con ARN-VHC positivo (16%); esto se asoció a una alta replicación viral en 2 pacientes y a insuficiencia hepática en sólo uno de ellos (que también estaba infectado por VHB y VIH). En este estudio, la frecuencia y la gravedad de la alteración hepática fueron mayores en los pacientes infectados por el VHB que en aquellos que sufrían una infección por el VHC. El tratamiento con 2 o más inmunosupresores fue un predictor independiente de reactivación de la infección por el VHB (*odds ratio*, 8,7; IC 95%, 1,2-66). Sin embargo, la mayoría de los pacientes sin reactivación viral recibieron un único inmunosupresor durante un corto período de tiempo o tratamiento antiviral profiláctico. En los pacientes anti-HBc positivos pero HBsAg negativos no se observaron reactivaciones víricas.

Conclusión

En los pacientes con EII tratados con inmunosupresores, las alteraciones hepáticas son más frecuentes y graves entre

aquellos con infección por VHB que con infección por VHC. El empleo de 2 o más inmunosupresores aumenta el riesgo de reactivación del VHB.

Discusión

El presente estudio –REPENTINA– representa la cohorte más numerosa de pacientes con EII e infección por VHB y/o VHC en la que se evalúa la frecuencia y la gravedad de disfunción hepática asociada al tratamiento inmunosupresor.

Probablemente, el hallazgo más relevante de este estudio es que la mayoría de los pacientes con infección por VHB que sufrieron una reactivación de la hepatitis estaban recibiendo tratamiento con 2 o más inmunosupresores. De hecho, el único factor que se asoció con un mayor riesgo de reactivación en el estudio multivariante fue el tratamiento inmunosupresor combinado. Ninguno de los inmunosupresores en particular se asoció con la aparición de alteraciones hepáticas, sino que fue la combinación de fármacos la verdadera causante de dicho trastorno. En este sentido, todos los casos de disfunción hepática relacionados con el uso de infliximab ocurrieron en pacientes que estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores (generalmente tiopurínicos). En resumen, el riesgo de reactivación del VHB parece relacionarse fundamentalmente con la *magnitud* de la inmunosupresión.

Puesto que la probabilidad de que un paciente con EII precise recibir tratamiento inmunosupresor en algún momento de su vida es considerablemente elevada, actualmente se recomienda que en todo paciente con esta enfermedad se estudie en el momento del diagnóstico (o en el seguimiento, si no se hizo antes) la presencia de marcadores de infección previa o pasada por VHB o VHC³³; y en aquellos que no muestren datos de contacto con el VHB, será precisa la vacunación contra este virus³³.

Además, se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de reactivaciones por el VHB entre los pacientes que habían recibido profilaxis antiviral. De esta relevante observación se deriva la recomendación de administrar tratamiento antiviral profiláctico en pacientes anti-HBsAg positivos antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.

Susceptibility genetic variants associated with colorectal cancer risk correlate with cancer phenotype³⁵

Antecedentes

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa más frecuente de cáncer en el mundo occidental³⁵. En la patogénesis de este tipo de tumor se han implicado tanto factores genéticos como ambientales. Se han descrito mutaciones germinales de elevada penetrancia en algunos genes (como el gen *APC*), pero estas alteraciones genéticas explican tan sólo un pequeño porcentaje de casos de CCR³⁶.

Por otra parte, se han descrito hasta el momento al menos 10 variantes genéticas de baja penetrancia asociadas con el riesgo de padecer un CCR. Estas variantes genéticas parecen ser las responsables fundamentales del CCR familiar y esporádico³⁵. Alguna de estas variantes de

susceptibilidad han sido identificadas recientemente mediante estudios poblacionales del genoma (*genome-wide association studies*, GWAS)³⁷.

Sin embargo, se sabe muy poco sobre la correlación entre dichas variantes genéticas y las características fenotípicas del CCR. El conocimiento y caracterización de esta correlación genotipo-fenotipo podría mejorar notablemente el rendimiento de los programas de prevención y seguimiento de este tumor tan frecuente, al permitirnos identificar aquella población con un mayor riesgo de sufrir un CCR³⁸.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación existente entre diversas variantes genéticas y las características fenotípicas del CCR.

Métodos

Inicialmente se realizó el estudio EPICOLON I³⁹, un estudio multicéntrico y prospectivo de la Asociación Española de Gastroenterología sobre una cohorte poblacional de 1.096 pacientes con el diagnóstico de CCR. En el EPICOLON I se identificaron mediante estudios de GWAS diversas variantes genéticas que se asociaron a un mayor riesgo de sufrir un CCR en una cohorte española.

Posteriormente se llevó a cabo la validación de dichos resultados en otra cohorte independiente de 895 pacientes con CCR, también en el seno de un estudio prospectivo y multicéntrico español (EPICOLON II)³⁵. Se evaluó la asociación de diferentes polimorfismos de un único nucleótido (*individual single nucleotide polymorphism*, SNP) —detectados inicialmente en EPICOLON I y validados finalmente en EPICOLON II— con el CCR.

Resultados

Los resultados del EPICOLON II confirmaron que algunas variantes genéticas (alelo C en 8q23.3, rs16892766) se asocian significativamente con un estadio tumoral más avanzado (*odds ratio*, 1,48; IC 95%, 1,15-1,90). Por otra parte, el alelo G en 8q24.21 (rs6983267) se identificó con más frecuencia en pacientes con historia familiar de CCR (*odds ratio*, 2,02; IC 95%, 1,35-3,03). Por último, la combinación de rs6983267 en 8q24.21 y de rs9929218 en 16q22.2 se asoció con el desarrollo de adenomas colorrectales.

Conclusión

Diversas variantes de susceptibilidad genética parecen asociarse con las características fenotípicas del CCR. Estos hallazgos podrían emplearse para mejorar el rendimiento de los programas de prevención y seguimiento del CCR.

Discusión

El proyecto EPICOLON es un estudio epidemiológico, prospectivo y multicéntrico de ámbito estatal y base poblacional, llevado a cabo en el seno del Grupo de Oncología Gastrointestinal de la Asociación Española de Gastroenterología. El hallazgo fundamental del estudio EPICOLON II es que existe una serie de variantes genéticas (alelos

de susceptibilidad) que, si se identifican en pacientes con CCR, permiten predecir diversas características fenotípicas, como por ejemplo la agregación familiar de este tipo de tumor o la agresividad del mismo (estimado por el estadio tumoral en el momento del diagnóstico)³⁵.

El principal interés de estos hallazgos es que ponen de manifiesto que los resultados de las técnicas de GWAS se traducen en información de utilidad en la práctica clínica. Así, el presente estudio representa el primer intento de correlación entre genotipo y fenotipo en pacientes con CCR, y demuestra que la manifestación de algunas características personales o familiares de estos pacientes puede ser al menos parcialmente predicha gracias al estudio de variantes de susceptibilidad genética.

Estos hallazgos pueden tener importantes implicaciones para el manejo clínico de estos pacientes. De este modo, la identificación de la asociación entre una variante alélica y la presencia de un estadio tumoral más avanzado al diagnóstico (estadios III y IV de la clasificación TNM) sugiere que los portadores de este polimorfismo podrían presentar una variante más agresiva del tumor, lo que podría traducirse en el diseño de programas de cribado más eficaces (por ejemplo, comenzarse el programa de seguimiento más precozmente o realizarse con un intervalo de tiempo menor).

Otro de los hallazgos del estudio fue la asociación de una variante genética con un riesgo aumentado de tener un familiar de primer grado diagnosticado de CCR. En la actualidad, la historia familiar constituye la única estrategia para establecer el riesgo de CCR familiar en la práctica clínica y, por tanto, las recomendaciones de cribado en estos pacientes son meramente empíricas y basadas en esta información³⁸. Los resultados mencionados podrían permitir detectar un mayor riesgo de sufrir un CCR familiar mediante el estudio genético de la población.

El estudio EPICOLON II tiene, no obstante, algunas limitaciones que deben ser tenidas en consideración³⁵. En primer lugar, no evalúa todas las variantes de susceptibilidad genética descritas hasta el momento, sino únicamente las que han sido detectadas en estudios de GWAS y confirmadas en subsecuentes metaanálisis⁴⁰. En segundo lugar, el análisis se restringió a población española, lo que plantea la duda de si los datos pueden ser reproducibles en otras poblaciones. Por último, el análisis estuvo limitado a las variantes genéticas y no se tuvieron en consideración otras variables, como por ejemplo factores ambientales (dieta, tabaquismo, obesidad, etc.), que pudieran influir sobre los aspectos fenotípicos estudiados.

A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis⁴¹

Antecedentes

La pancreatitis necrosante aparece en aproximadamente el 20% de los pacientes con pancreatitis, y se asocia con una tasa de mortalidad que oscila entre el 10 y el 40%⁴². La aproximación tradicional ante un paciente con una pancreatitis necrosante con infección secundaria del tejido necrótico es realizar una necrosectomía abierta para eliminar completamente el tejido necrótico infectado⁴³. Este procedimiento invasivo se asocia con una elevada incidencia de

complicaciones y mortalidad, así como con un riesgo elevado de sufrir una insuficiencia pancreática⁴¹.

Como alternativas a la necrosectomía abierta se han propuesto otras técnicas menos «agresivas» entre las que se encuentran el drenaje percutáneo y la necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva^{44,45}. Estas técnicas pueden realizarse siguiendo una estrategia ascendente (*step-up*). En comparación con la necrosectomía abierta, esta estrategia «paso a paso» pretende controlar la fuente de infección más que la eliminación completa del tejido necrótico infectado. Así, el primer escalón en esta estrategia incluye el drenaje endoscópico o percutáneo de la colección líquida infectada con el propósito de controlar la sepsis abdominal. Dicho drenaje podría posponer o incluso evitar la necesidad de realizar una necrosectomía quirúrgica⁴⁶. En todo caso, si el drenaje no se sigue de una mejoría clínica, el siguiente paso es realizar una necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva^{44,45}. Esta estrategia «progresiva» podría reducir las tasas de complicaciones y de mortalidad gracias a la reducción del traumatismo quirúrgico en un paciente ya críticamente enfermo⁴⁷.

Objetivos

El objetivo del presente estudio, denominado PANTER (*Minimally Invasive Step Up Approach versus Maximal Necrosectomy in Patients with Acute Necrotising Pancreatitis*)⁴¹, fue comparar, en pacientes con pancreatitis aguda necrosante, 2 opciones terapéuticas: la necrosectomía abierta clásica frente a una estrategia «paso a paso» menos agresiva.

Métodos

Se trata de un estudio multicéntrico en el que 88 pacientes con pancreatitis necrosante y sospecha o confirmación de infección del tejido necrótico fueron aleatorizados a recibir tratamiento tradicional (necrosectomía abierta) o a seguir una estrategia progresiva menos agresiva que consistía en realizar drenaje percutáneo seguido, en caso necesario, de una necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva. La variable de interés de este estudio fue la presencia de complicaciones graves (fallo multiorgánico o complicaciones sistémicas múltiples, perforación de víscera o fístula enterocutánea, o sangrando) o muerte.

Resultados

La variable de interés ocurrió en 31 de los 45 pacientes (69%) asignados a la necrosectomía abierta y en 17 de los 43 pacientes (40%) que fueron tratados con la estrategia escalonada (riesgo relativo, 0,57; IC 95%, 0,38-0,87). De los pacientes asignados a esta última opción, el 35% fueron tratados mediante drenaje percutáneo únicamente. La aparición de fracaso multiorgánico ocurrió con menos frecuencia en los pacientes tratados con la estrategia más conservadora, en comparación con aquellos que fueron sometidos a una necrosectomía abierta (12 vs. 40%, $p=0,002$). La tasa de mortalidad no difirió entre ambos grupos (19 vs. 16%, $p=0,7$). Por último, los pacientes asignados

a la estrategia *step-up* tuvieron una menor incidencia de hernias abdominales y de diabetes.

Conclusión

En los pacientes con una pancreatitis necrosante e infección concomitante del tejido necrótico, una estrategia mínimamente invasiva, progresiva, «paso a paso» (drenaje percutáneo seguido, en caso necesario, de necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva), se asocia con un mejor pronóstico (considerando conjuntamente las complicaciones y la mortalidad) en comparación con la necrosectomía abierta tradicional.

Discusión

El presente estudio (PANTER)⁴¹ demuestra que la estrategia *step-up* tiene una serie de ventajas en comparación con el tratamiento tradicional (la necrosectomía abierta) en pacientes con pancreatitis necrosante infectada: *a*) una mejor evolución (en términos de una menor incidencia de complicaciones/mortalidad); *b*) una menor utilización de recursos sanitarios; y *c*) un menor coste.

Se podrían proponer distintos motivos para explicar la mejor evolución de los pacientes con el tratamiento *step-up*: en primer lugar, es posible que la necrosis infectada se comporte como un absceso, ya que ambos contienen líquido infectado (pus) a presión. Aunque un verdadero absceso se resuelve más fácilmente mediante el drenaje percutáneo porque está compuesto enteramente por líquido, el simple drenaje puede también ser suficiente —al menos en algunos pacientes— para resolver la infección del tejido necrótico. Una vez que el líquido infectado se ha drenado, el tejido pancreático necrosado podría dejarse *in situ*, de modo similar a lo que se hace en los pacientes con pancreatitis necrosante sin infección. De hecho, con la estrategia «paso a paso» más de un tercio de los pacientes fueron tratados con éxito mediante drenaje percutáneo y no precisaron, por tanto, ser sometidos a una cirugía abdominal mayor.

Una segunda explicación es que las técnicas mínimamente invasivas provocan un traumatismo quirúrgico menor (es decir, un menor daño tisular y una consiguiente menor respuesta inflamatoria) en estos pacientes que están ya críticamente enfermos^{44,47}. Esta hipótesis está apoyada por la demostración de una menor incidencia de fracaso multiorgánico en los pacientes asignados a la estrategia *step-up*.

En tercer lugar, en el intento de desbridar completamente la necrosis pancreática, es posible que parte del parénquima pancreático viable sea eliminado de forma inadvertida. Esto podría explicar por qué, tras 6 meses de seguimiento, la incidencia de diabetes o de necesidad de recibir enzimas pancreáticas fue mayor entre los pacientes que fueron sometidos a una necrosectomía abierta.

La limitación principal de este estudio es su reducido tamaño muestral. Consecuencia de ello es su escasa potencia estadística y la consiguiente incapacidad para demostrar, por ejemplo, diferencias en la tasa de mortalidad entre las 2 estrategias de tratamiento. No obstante, un estudio capaz de demostrar dichas diferencias en la mortalidad debería incluir miles de pacientes, y es altamente improbable que se lleve a cabo alguna vez.

Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses⁴⁸

Antecedentes

La ultrasonografía endoscópica (USE) constituye una técnica fundamental para el estudio de la enfermedad pancreática, incluidos procesos inflamatorios, quísticos y neoplásicos^{49,50}. Por su parte, la elastografía (Fibroscan[®]) integra un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador. Éste genera una vibración de baja frecuencia y amplitud que provoca una onda elástica de propagación a través de los tejidos⁵¹. Las señales de ultrasonido permiten determinar la propagación y velocidad de la onda elástica y la relación directamente con la elasticidad tisular; así, a mayor velocidad de propagación, menor elasticidad del tejido⁵¹. Recientemente se han publicado algunos estudios que evalúan el papel de la elastografía asociada a la USE en el diagnóstico de la enfermedad pancreática^{50,52}, lo que permitiría una mayor exactitud, al estimar la dureza de los tejidos en tiempo real.

El diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas continúa siendo un reto⁵³. La USE permite realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada de las masas pancreáticas, lo que facilita el diagnóstico diferencial entre procesos benignos y malignos. Sin embargo, esta técnica (USE-PAAF) puede ser compleja y, con cierta frecuencia, se precisa efectuar múltiples punciones de la lesión pancreática para obtener material suficiente para su evaluación citológica. Además, la USE-PAAF se asocia con un riesgo pequeño, pero relevante, de complicaciones⁵⁴. Finalmente, la sensibilidad de la citología para el diagnóstico de malignidad es limitado, habiéndose descrito resultados falsos negativos hasta en el 40% de los casos⁵⁵.

Por su parte, las imágenes elastográficas aportan información sobre la elasticidad del tejido, lo que a su vez depende de las características histológicas del mismo. De este modo, el patrón elastográfico, medido en términos de una mayor homogeneidad/heterogeneidad y en función del color de la imagen, se correlaciona estrechamente con las características histológicas de la lesión⁵². En este sentido, la USE-elastografía podría ser considerada como una biopsia «virtual»⁵⁶. Algunos estudios muy recientes han sugerido que podría ser una técnica prometedora, por su elevada precisión en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos¹.

Sin embargo, la verdadera utilidad práctica de la USE-elastografía se ha cuestionado debido a la subjetividad inherente a la interpretación del patrón elastográfico. Esta limitación podría subsanarse gracias a la elastografía de segunda generación, que permite realizar una evaluación cuantitativa, y por tanto objetiva, de la elasticidad tisular. Así, la elastografía cuantitativa de segunda generación guiada por USE permite obtener un dato numérico denominado «coeficiente de elasticidad»⁵⁰.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de la USE-elastografía cuantitativa de segunda

generación en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas sólidas.

Métodos

En el presente estudio⁴⁸ se incluyeron prospectivamente 86 pacientes a los que se practicó una USE-elastografía para la evaluación de una masa pancreática sólida. Se analizaron áreas representativas de la masa (A) y del tejido blando que se tomó como referencia (B). El resultado de la evaluación elastográfica se definió como el cociente B/A (coeficiente de elasticidad). El resultado final se basó en el estudio histológico de la muestra quirúrgica y en la citología obtenida mediante USE-PAAF.

Resultados

El tamaño medio de las masas pancreáticas fue de 31 mm. Los diagnósticos finales fueron los siguientes: adenocarcinoma de páncreas (n=49), masas inflamatorias (n=27), tumores neuroendocrinos (n=6), tumores metastásicos (n=2), linfoma pancreático (n=1) y tumor pseudopapilar sólido pancreático (n=1). El coeficiente de elasticidad fue significativamente más alto entre los pacientes con tumores pancreáticos malignos comparado con aquellos con masas inflamatorias. La sensibilidad y especificidad del coeficiente de elasticidad para el diagnóstico de tumores pancreáticos fue del 100 y del 93%, respectivamente (el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico o curva ROC fue tan alta como del 0,98).

Conclusión

La USE-elastografía cuantitativa de segunda generación es útil en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas sólidas. Esta técnica permite una evaluación cuantitativa y objetiva de la elasticidad tisular, lo que indica con precisión la naturaleza benigna o maligna de la lesión pancreática.

Discusión

El diagnóstico diferencial entre el cáncer pancreático y la pancreatitis crónica puede ser difícil, especialmente en los casos más avanzados de pancreatitis⁵⁷. En este escenario, incluso la USE dispone de una precisión diagnóstica bastante limitada (en torno al 75% únicamente)⁵⁸. La PAAF guiada por USE puede ser de ayuda, pero, como se ha mencionado previamente, el diagnóstico citológico de los tumores pancreáticos presenta un alto porcentaje de falsos negativos, con frecuencia conlleva dificultades técnicas para la obtención de la muestra (debidas por ejemplo a la interposición de estructuras vasculares) y además se asocia a una cierta morbilidad⁵⁴.

Los resultados del presente estudio⁴⁸ permiten concluir que la USE-elastografía es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de las lesiones sólidas de páncreas, aportando información adicional para la detección de malignidad. La elastografía de segunda generación permite mejorar notablemente los resultados obtenidos previamente con la tecnología de primera generación. Así, considerando

un determinado punto de corte en la cuantificación del coeficiente de elasticidad, se puede diferenciar con notable precisión entre una lesión benigna y otra maligna (con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93%).

El estudio que aquí se comenta tiene algunas limitaciones. La primera es que se trata de un estudio unicéntrico, en el que todas las exploraciones fueron efectuadas por un mismo endoscopista experto; esto, aunque supone una garantía en cuanto a la homogeneidad de los resultados, limita la extrapolación de los mismos. Por tanto, los buenos resultados obtenidos en este estudio deberán ser validados por otros exploradores y en otros centros. En segundo lugar, la elastografía tiene algunas limitaciones inherentes a la técnica: la dificultad para controlar la compresión que se ejerce por el transductor de EUS sobre el tejido pancreático o los artefactos debidos a los movimientos respiratorios y el latido cardíaco.

Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer⁵⁹

Antecedentes

La colonoscopia es la prueba de referencia para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del colon y, fundamentalmente, para el cribado y vigilancia del CCR. El aumento rápido y progresivo en el número de procedimientos realizados en los últimos años y sus riesgos inherentes obliga a que se definan criterios de calidad para su indicación y realización. La efectividad de la colonoscopia depende de la correcta visualización de todo el colon, de la aceptación del procedimiento por parte del individuo y, evidentemente, de la capacidad para realizar la exploración por el endoscopista⁶⁰.

Aunque la colonoscopia es ampliamente empleada en el cribado del CCR, su sensibilidad para el diagnóstico de pólipos adenomatosos y cánceres no es del 100%. Así, un porcentaje reducido, pero relevante, de estas lesiones pasa desapercibido durante la colonoscopia de cribado. Obviamente, para garantizar la correcta eficacia del cribado mediante colonoscopia se precisa una exploración de alta calidad, en la que se detecten y se extirpen todas las lesiones neoplásicas⁶¹.

Diversas sociedades médicas, como la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE), han establecido unos indicadores de calidad en colonoscopia⁶¹. Entre ellos se encuentra la «tasa de detección de adenomas», que se define como la proporción de pacientes sometidos a colonoscopia en los que se detecta como mínimo un adenoma. Este parámetro se ha erigido recientemente como uno de los marcadores más importantes de calidad de la endoscopia de cribado⁶⁰. Otro parámetro generalmente considerado como relevante es la «tasa de intubación cecal»⁶⁰.

Sin embargo, estos indicadores de calidad no han sido nunca validados. En este sentido, se desconoce si estos parámetros influyen realmente sobre el riesgo posterior de detectar un «cáncer de intervalo» (CDI), definido como aquel que se diagnostica entre el momento del cribado y las exploraciones de seguimiento, y que probablemente se debe en la mayoría de los casos a lesiones que pasaron desapercibidas en la colonoscopia inicial⁶².

Objetivos

El objetivo del estudio que aquí se revisa⁵⁹ fue evaluar la influencia de los diversos indicadores de calidad de la colonoscopia sobre el riesgo de desarrollar un CDI.

Métodos

Se recogieron los datos de 45.026 sujetos explorados por 186 endoscopistas que participaron en un programa de cribado de CCR. El CDI se definió, como se ha mencionado previamente, como aquel que se diagnosticaba entre el momento del cribado y las exploraciones programadas del seguimiento. Se obtuvieron datos sobre diversos indicadores de calidad de la colonoscopia. El objetivo primario fue evaluar si existía alguna asociación entre dichos indicadores de calidad y el riesgo de diagnosticar un CDI. La «tasa de detección de adenomas» se definió como la proporción de individuos incluidos en el programa de cribado en los que se identificaba al menos un adenoma.

Resultados

Se diagnosticaron un total de 42 CDI durante un seguimiento de 188.788 personas-año. La «tasa de detección de adenomas» de los endoscopistas se asoció significativamente con el riesgo de sufrir un CDI ($p=0,008$), mientras que la tasa de intubación cecal no se asoció con un mayor riesgo de padecer este cáncer. Los RR para una tasa de detección de adenomas menor del 11%, entre el 11 y el 14,9%, y entre el 15 y el 19,9%, en comparación con una tasa mayor del 20%, fueron de 11 (IC 95%, 1,4-87), 11 (IC 95%, 1,4-85) y 12 (IC 95%, 1,5-103), respectivamente.

Conclusión

La tasa de detección de adenomas es un predictor independiente del riesgo de padecer un CDI tras una colonoscopia de cribado.

Discusión

El hallazgo más relevante del presente estudio⁵⁹ es la confirmación de que la tasa de detección de adenomas, un indicador de calidad de la colonoscopia de cribado ampliamente aceptado y reconocido, se asocia significativamente con el riesgo de sufrir un CDI. Así, dicho riesgo fue mayor entre los individuos a los que se les realizó una colonoscopia por un explorador con una tasa de detección de adenomas menor del 20% que entre aquellos que fueron examinados por endoscopistas con una tasa de detección superior al 20%. Sin embargo, otro de los indicadores de calidad clásicamente establecido, la tasa de intubación cecal, no se asoció con el riesgo de CDI.

Estos resultados recalcan la importancia de practicar una cuidadosa exploración durante la colonoscopia de cribado y demuestran que esta inspección «basal» influye decisivamente en la eficacia del cribado^{63,64}. Así, los hallazgos de este estudio ponen de manifiesto que es la meticulosidad de la exploración (indirectamente estimada por la «tasa de

detección de adenomas») más que la distancia final hasta la que se progresa (intubación o no del ciego) el factor más relevante para definir la calidad de una colonoscopia de cribado. En este sentido, se podría sugerir que la «tasa de detección de adenomas» representa un factor de riesgo para el CDI en *todo* el colon, mientras que la importancia de la tasa de intubación cecal podría limitarse al colon proximal. No obstante, los resultados de este estudio no suponen un argumento en contra de la realización de una exploración completa (hasta el ciego), sino que más bien subrayan la importancia de la «tasa de detección de adenomas» como indicador de calidad de la colonoscopia.

Una limitación del presente estudio es que los datos sobre los CDI se obtuvieron a partir de los registros de cáncer, que son manifiestamente incompletos, por lo que algunos de estos tumores podrían haber pasado desapercibidos en el caso de que no hubieran sido registrados por los médicos que los diagnosticaron. Por ello, la prevalencia de CDI en la población de estudio debería interpretarse con cautela. Por otra parte, la extensión de la exploración endoscópica fue evaluada por el propio endoscopista, sin exigirse documentación fotográfica de la intubación cecal. Finalmente, no se cuantificó el «tiempo de retirada» durante la colonoscopia, a pesar de que se ha descrito que esta medida es un indicador de calidad que se asocia con la tasa de detección de adenomas^{63,64}.

Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial⁶⁵

Antecedentes

Se denomina esófago de Barrett (EB) a un cambio de cualquier longitud en el epitelio esofágico distal reconocible endoscópicamente como mucosa de tipo columnar y cuyas biopsias demuestran la presencia de metaplasia intestinal⁶⁶. El EB es un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico, un tumor cuya incidencia y mortalidad han aumentado de forma alarmante en los países occidentales durante los últimos años⁶⁷. Por ello, se concede cada vez más importancia al cribado de displasia en el EB como medida de prevención del adenocarcinoma esofágico⁶⁷.

No obstante, la estrategia de seguimiento endoscópico en los pacientes con EB (sin displasia) tiene algunas limitaciones importantes: la probabilidad de errores de muestreo de las biopsias, la falta de cumplimiento con el protocolo de seguimiento y, por último, el elevado coste (actualmente, el coste-efectividad de esta estrategia es controvertido). Por ello, recientemente se han evaluado —como alternativas al seguimiento— diversos tratamientos endoscópicos encaminados a eliminar completamente el EB⁶⁸. La radiofrecuencia aplicada por endoscopia permite la ablación como consecuencia de una lesión térmica por calor de los tejidos, y es la técnica de aparición más reciente⁶⁹. Hasta ahora se habían descrito otros tratamientos ablativos, como la coagulación multipolar o la coagulación con argón plasma, pero su eficacia parece notablemente inferior a la de la radiofrecuencia⁷⁰.

La radiofrecuencia se aplica mediante un dispositivo denominado HALO, que consta de 2 sistemas de ablación diferentes: el HALO360 para el EB circunferencial y el HALO90 para el EB focal (bien para tratamiento primario de segmentos cortos de EB o secundario de lesiones focales residuales)⁷¹. El sistema HALO360 consta de un balón que está dotado de electrodos circunferenciales en su superficie. El diseño de éstos, muy próximos entre sí y alternando electrodos positivos y negativos, tiene por objeto limitar la profundidad de la lesión, de modo que la ablación queda prácticamente confinada a la mucosa, lo que evita que puedan aparecer complicaciones como la estenosis esofágica⁷⁰.

En un estudio multicéntrico previo, el denominado *AIM Trial*, se evaluó la eficacia de la ablación por radiofrecuencia en pacientes con EB sin displasia, y el seguimiento endoscópico a los 2 años y medio demostró la completa erradicación del EB (es decir, la ausencia de metaplasia intestinal en todas las biopsias) en el 98% de los casos⁷². Existía, sin embargo, la duda sobre si este efecto beneficioso era duradero, por lo que era preciso llevar a cabo un seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Objetivos

El objetivo del presente estudio, denominado *Ablation of Intestinal Metaplasia (AIM-II) Trial*⁶⁵, fue evaluar a largo plazo (5 años) la eficacia del tratamiento de ablación por radiofrecuencia sobre el EB sin displasia.

Métodos

Se trata de un estudio multicéntrico en el que se evaluó la tasa de recidiva del EB tras 5 años de seguimiento en 50 pacientes con EB (de hasta 6 cm de longitud) sin displasia tratados mediante ablación por radiofrecuencia, y en los que en un estudio previo (2,5 años después de la aplicación de la técnica) tenían una completa erradicación de la metaplasia intestinal. La radiofrecuencia se aplicó mediante el dispositivo HALO360 en los casos con EB circunferencial y con el HALO90 para los casos con lesiones focales. Tras 5 años de seguimiento se realizó endoscopia y biopsia, tanto a ciegas como de cualquier área mucosa indicativa de EB.

Resultados

De entre los 50 pacientes que completaron el seguimiento, el 92% no presentó recidiva del EB a los 5 años de seguimiento⁶⁵. Los 4 pacientes (8%) en los que se detectó metaplasia intestinal (focal) fueron tratados de nuevo con radiofrecuencia y las biopsias a los 2 meses demostraron la desaparición de las lesiones metaplásicas. No se describieron estenosis ni otros efectos secundarios relevantes de la técnica. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier demostraron que la probabilidad de mantenerse sin metaplasia intestinal durante al menos 4 años (tras haber respondido previamente) fue del 91% (IC 95%, 0,77-0,97) y la duración media de la respuesta completa de 4,2 años.

Conclusión

En los pacientes con EB (sin displasia), la ablación por radiofrecuencia obtiene una respuesta completa (es decir, la erradicación total del tejido metaplásico) en la mayoría (92%) de los pacientes a los 5 años de seguimiento, y todos los fracasos responden de nuevo a la aplicación de una única sesión de radiofrecuencia.

Discusión

El EB es una entidad premaligna cuyo riesgo global de transformación a carcinoma esofágico invasivo se estima entre un 0,5 a 1% por año^{71,73}. Como se ha mencionado previamente, se ha recomendado el seguimiento endoscópico de estos pacientes, aunque la verdadera eficacia de los programas de cribado, con la intención de detectar la aparición de displasia, no está definitivamente establecida. Es por ello que se han planteado diversos tratamientos endoscópicos encaminados a erradicar el EB desde el principio, en lugar de tener que realizar el seguimiento periódico de esta lesión.

Por su sencillez, eficacia y seguridad, la ablación por radiofrecuencia es una técnica que puede llegar a cambiar el manejo de los pacientes con EB, ya que ha demostrado ser efectiva no sólo para el tratamiento de la displasia sino también para la erradicación completa de la metaplasia intestinal⁷¹.

La eficacia, tanto a corto como a largo plazo de otros tratamientos ablativos, como la coagulación multipolar o con argón plasma, parece ser limitada⁷⁴⁻⁷⁶. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la radiofrecuencia parecen ser duraderos. Así, de entre los 50 pacientes que completaron el seguimiento, el 92% no presentaba recidiva del EB a los 5 años⁶⁵. Es preciso señalar que los criterios para definir el éxito terapéutico fueron estrictos, ya que no se consideró únicamente la regresión endoscópica del EB sino que también se exigió la completa desaparición de la metaplasia intestinal (regresión histológica). La incidencia de recidivas de la metaplasia intestinal a los 5 años fue baja, únicamente del 8%, y además en todos los casos se aplicó de nuevo la radiofrecuencia y se comprobó la desaparición del EB en la totalidad de los pacientes.

No obstante, debe tenerse en consideración que la eficacia de la radiofrecuencia a largo plazo a la que nos estamos refiriendo (> 90%) se refiere a pacientes que inicialmente habían respondido (al año, y que, además, habían mantenido dicha respuesta a los 2,5 años). Para tener una perspectiva global de la eficacia de esta técnica es preciso, por tanto, considerar los resultados desde el principio, y no olvidar que en el primer estudio de esta cohorte se logró la erradicación completa de las lesiones metaplásicas en el 70% de los casos al año⁶⁹, una cifra que, si bien es alentadora, es claramente mejorable.

En cuanto a la seguridad, no se describieron estenosis ni otros efectos secundarios relevantes tras la ablación por radiofrecuencia. Por su parte, otros tratamientos ablativos, como la coagulación multipolar o con argón plasma, presentan un mayor riesgo de estenosis y perforación que la radiofrecuencia⁷⁰.

Una limitación relevante del presente estudio es que no dispone de un grupo control, ya que todos los pacientes con EB fueron tratados con ablación por radiofrecuencia. Por otra parte, a partir de los 2 años y medio de seguimiento no se administró un tratamiento antisecretor estandarizado, ni se llevó a cabo un control del seguimiento de dicho tratamiento, lo que impide evaluar el posible efecto beneficioso que la medicación antisecretora concomitante pudiera tener sobre la regresión del EB.

Finalmente, es preciso recalcar que si bien el tratamiento ideal del EB con displasia de alto grado (o carcinoma intramucoso) es actualmente la combinación de la resección endoscópica de las lesiones sobreelevadas y la radiofrecuencia para el resto del epitelio de Barrett, en el momento actual no existe suficiente evidencia para indicar el tratamiento con radiofrecuencia del EB *en ausencia* de displasia fuera de estudios controlados⁷¹.

Resumen y conclusiones

A continuación se resumen, a modo de «mensajes para llevar a casa», las 10 noticias relevantes para la práctica clínica en Gastroenterología publicadas en el año 2010:

1. El estudio COGENT pone de manifiesto que entre los pacientes que reciben doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, la gastroprotección con un IBP reduce la incidencia de hemorragia digestiva alta, sin incrementar el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares, lo que indica que la interacción entre omeprazol y clopidogrel no parece ser clínicamente relevante.
2. El estudio CONDOR confirma la superioridad de celecoxib frente a diclofenaco más omeprazol en términos de seguridad gastrointestinal cuando se tiene en cuenta todo el tracto digestivo, tanto superior como inferior.
3. Los algoritmos diagnósticos de la Fundación Roma tienen como objetivo ayudar al clínico a diagnosticar, clasificar e interpretar los síntomas gastrointestinales que con más frecuencia se presentan en la práctica clínica. Ello permitirá demostrar cómo, en muchos casos, los trastornos funcionales digestivos pueden ser identificados y diagnosticados en función de la presencia de determinados síntomas, es decir, haciendo un diagnóstico positivo y no «de exclusión».
4. El estudio SONIC demuestra que tanto infliximab combinado con azatioprina como infliximab en monoterapia son superiores a la azatioprina sola para alcanzar y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Además, evidencia una mayor eficacia de la terapia combinada —con biológicos y tiopurínicos— sobre la monoterapia con infliximab.
5. El estudio REPENTINA pone de manifiesto cómo en los pacientes con EII tratados con inmunosupresores la infección por VHB puede producir disfunción hepática y cómo ésta es más frecuente y grave entre aquellos que reciben tratamiento con varios inmunosupresores.
6. El estudio EPICOLON II identifica variantes de susceptibilidad genética que se asocian con las características fenotípicas del CCR, y sugiere que estos hallazgos podrían emplearse para seleccionar poblaciones de

riesgo y mejorar el rendimiento de los programas de prevención del CCR.

7. El estudio PANTER demuestra que en los pacientes con una pancreatitis necrosante e infección concomitante del tejido necrótico, una estrategia «progresiva» (drenaje percutáneo seguido, en caso necesario, de necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva), se asocia con un mejor pronóstico en comparación con la necrosectomía abierta tradicional.
8. La elastografía cuantitativa de segunda generación asociada a USE es útil en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas sólidas, permitiendo una evaluación cuantitativa y objetiva de la elasticidad tisular, y mejorando la precisión para el diagnóstico de la naturaleza benigna o maligna de la lesión pancreática.
9. La «tasa de detección de adenomas» es un predictor independiente del riesgo de padecer un CCR tras una colonoscopia de cribado (y antes de la exploración programada de seguimiento), recalcando la importancia de practicar una cuidadosa exploración durante la colonoscopia inicial.
10. El estudio AIM-II demuestra que, en los pacientes con EB sin displasia, la ablación por radiofrecuencia logra la erradicación total del tejido metaplásico en la mayoría de los pacientes, y que este efecto beneficioso perdura a los 5 años de seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dominguez-Munoz JE, Gisbert JP. Introduction. The latest advances in gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 1:1–3.
2. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–17.
3. Lanas A. Proton pump inhibitors and clopidogrel in a patient with cardiovascular risk factors: Cardiovascular versus gastrointestinal risk? *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:1–5.
4. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:821–7.
5. Lima JP, Brophy JM. The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review. *BMC Med*. 2010;8:81.
6. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173–9.
7. Lanas A, Pique JM, Ponce J. Clinical approach for the patient requiring non-steroid anti-inflammatory agents: role of COX-2 inhibitors. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:22–36.
8. Lanas A, Panes J, Pique JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2253–66.
9. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633–41.
10. Lanas A. Advances in gastrointestinal diseases related to non-steroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet agents. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 1:35–42.
11. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:474–9.
12. Kellow JE. Introduction: a practical evidence-based approach to the diagnosis of the functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:743–6.
13. Drossman DA. Rome Foundation Diagnostic Algorithms. Preface. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:741–2.
14. Hadorn DC, McCormick K, Diokno A. An annotated algorithm approach to clinical guideline development. *JAMA*. 1992;267:3311–4.
15. Kahrilas PJ, Smout AJ. Esophageal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:747–56.
16. Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:757–63.
17. Corazziari ES, Cotton PB. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:764–9.
18. Sperber AD, Drossman DA. Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:770–4.
19. Spiller RC, Thompson WG. Bowel disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:775–85.
20. Bharucha AE, Wald AM. Anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:786–94.
21. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
22. Bastida G. Advances in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 1:47–52.
23. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, GDH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
24. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–31.
25. Domenech E, Esteve-Comas M, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A, Panes J, et al. Recommendations for the use of infliximab (Remicade) in Crohn's disease. GETECCU 2001. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:162–9.
26. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:707–13.
27. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
28. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876–85.
29. Barreiro M, Gisbert JP. Comentario sobre el artículo: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día 2011*. Sección de Lectura Crítica de la Literatura. 2011;10:77–81.
30. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:265–7.
31. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients

- with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59:1340–6.
32. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2008;22:117–26.
 33. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: Prevention and management of hepatitis Band C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:619–33.
 34. Lopez San Roman A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día 2011; Sección de Resumen de artículos relevantes. 2011;10:60–2.
 35. Abuli A, Bessa X, Gonzalez JR, Ruiz-Ponte C, Caceres A, Munoz J, et al. Susceptibility genetic variants associated with colorectal cancer risk correlate with cancer phenotype. *Gastroenterology*. 2010;139:788–96, 96 e1-6.
 36. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007;21:2525–38.
 37. Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2009;10:353–8.
 38. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology*. 2009;137:404–9.
 39. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986–94.
 40. Houlston RS, Webb E, Broderick P, Pittman AM, Di Bernardo MC, Lubbe S, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet*. 2008;40:1426–35.
 41. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.
 42. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379–400.
 43. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatic necrosectomy: definitions and technique. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:436–9.
 44. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg*. 2000;232:175–80.
 45. Horvath KD, Kao LS, Ali A, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. Laparoscopic assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis. *Surg Endosc*. 2001;15:677–82.
 46. Baril NB, Ralls PW, Wren SM, Selby RR, Radin R, Parekh D, et al. Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg*. 2000;231:361–7.
 47. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005;137:499–505.
 48. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. 2010;139:1172–80.
 49. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:367–71.
 50. Iglesias-Garcia J. The latest advances in pancreatic tumors. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 1:79–88.
 51. Mendoza J, Gomez-Dominguez E, Moreno-Otero R. Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:220–2.
 52. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1101–8.
 53. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:728–36, quiz 51, 53.
 54. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:622–9.
 55. Iglesias Garcia J, Dominguez-Munoz JE. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the evaluation of pancreatic tumors. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:597–601.
 56. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delperro JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006;38:344–8.
 57. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:294–9.
 58. Kaufman AR, Sivak Jr MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*. 1989;35:214–9.
 59. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795–803.
 60. Pellisé M. Updates on colonoscopy in the screening, follow-up and treatment of colorectal cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 1:64–9.
 61. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006;63 Suppl 4:S16–28.
 62. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:385–91.
 63. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2533–41.
 64. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:33–6.
 65. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, Reymunde A, Kimmey MB, Chuttani R, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy*. 2010;42:781–9.
 66. Sampliner RE. Endoscopic therapy for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:716–20.
 67. Giraldez Jimenez MD. Which dysplasia screening strategy should be used in patients with Barrett's esophagus? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:162–3.
 68. Inadomi JM. Surveillance in Barrett's esophagus: a failed premise. *Keio J Med*. 2009;58:12–8.
 69. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:185–95.
 70. Calvet X. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: epidemiology, diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 1:28–34.
 71. Fernandez-Esparrach G, Rodriguez-D'Jesus A. Radiofrequency in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:35–40.
 72. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, Reymunde A, Kimmey MB, Chuttani R, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:867–76.

73. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:788–97.
74. Sharma P, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Durability of new squamous epithelium after endoscopic reversal of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:159–64.
75. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, Lightdale CJ, Kimmey M, Nava HR, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:460–8.
76. Wani S, Sayana H, Sharma P. Endoscopic eradication of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:147–66.