

A stylized letter 'G' composed of white dots of varying sizes, set against a blue background with a repeating geometric pattern of interlocking hexagons.

NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Comparison of a hemostatic powder and standard treatment in the control of active bleeding from upper nonvariceal lesions. A multicenter, noninferiority, randomized trial.

Autores

Lau JYW, Pittayanon R, Kwek A, Tang RS, Chan H, Rerknimitr R, Lee J, Ang TL, Suen BY, Yu YY, Chan FKL, Sung JJY.

Referencia

Annals of Internal Medicine 2022; 175: 171-175.



Artículo

El sangrado gastrointestinal es una urgencia médica y representa la causa más frecuente de hospitalización asociada a una enfermedad digestiva en la mayoría de los países (1-3). La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como el sangrado intestinal a cualquier nivel por encima del ligamento de Treitz, lo que incluye el esófago, el estómago y el duodeno proximal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la HDA son la melena o la hematemesis. Sin embargo, en pacientes con sangrado importante y hemodinámicamente inestables la HDA puede manifestarse en forma de hematoquecia como consecuencia de un ritmo intestinal acelerado. Las tres causas más frecuentes de HDA son la enfermedad ulcerosa péptica (causada por la infección por *H. pylori* y/o el consumo de antiinflamatorios no esteroideos), las varices esofágicas y la esofagitis erosiva (4). En función de la etiología, la HDA puede también clasificarse como HDA no variceal (HDA-NV) o HDA de origen variceal (HDA-V) (5). Los antecedentes clínicos del paciente y la exploración física pueden ayudar a intuir el posible origen del sangrado. La incidencia de la HDA-NV es en la mayoría de los países cinco veces más frecuente que la HDA-V (6).

La incidencia global de la HDA-NV, concretamente la relacionada con el sangrado por lesiones ulcerosas pépticas, ha descendido en los últimos 20 años y se está estabilizando actualmente (7-13). Se está observando un incremento relativo en la HDA causada por lesiones tumorales, lesiones de Dieulafoy, angiodisplasias y esofagitis, a expensas de la reducción de la HDA de origen ulceroso (10). Aunque la mortalidad de la HDA-NV ha descendido en los últimos años (9,14), sigue siendo elevada (en torno a un 5%) (15).

Una vez estabilizado el paciente con fluidoterapia y/o transfusión de sangre y tras la administración de un inhibidor de la bomba de protones por vía intravenosa, el tratamiento hemostático endoscópico juega un papel principal en el manejo de los pacientes con una HDA. Los tratamientos endoscópicos actuales en la HDA-NV incluyen la utilización de clips o termocoagulación de contacto junto a la inyección de adrenalina o sustancias esclerosantes (16). En el tratamiento de lesiones neoplásicas sangrantes y lesiones vasculares difusas se suele emplear argón plasma.

El TC-325 es un polvo hemostático derivado de la bentonita con arcilla de fosilicato de aluminio diseñado para el tratamiento endoscópico del sangrado digestivo (Hemospray®; Cook Medical, Winston-Salem, North Carolina, USA). Se trata de un polvo compuesto de partículas biológicamente inertes que, en contacto con la humedad (sangre), se convierte en un adhesivo formando una barrera mecánica estable en el lugar del sangrado digestivo. Se ha podido comprobar que también es capaz de potenciar la formación del coágulo y acortar el tiempo de coagulación.

El polvo se administra a través de un catéter que se introduce en el canal de trabajo del endoscopio y se pulveriza en el sitio de la hemorragia bajo guía endoscópica sin la necesidad de un contacto directo con el tejido. La primera notificación de su aplicación endoscópica y alta eficacia en el tratamiento de HDA por úlceras gastroduodenales se realizó en el año 2011 (17). Posteriormente, se han publicado resultados sobre pacientes tratados con este compuesto utilizándose como monoterapia o en combinación con otras terapias hemostáticas o como rescate terapéutico cuando fallan las medidas habitualmente utilizadas (18,22). Una revisión sistemática de estudios observacionales ha reflejado una elevada tasa de hemostasia inicial (90%) con empleo de TC-325; sin embargo, la tasa de recurrencia hemorrágica fue del 19% a los tres días del tratamiento (23). Un estudio posterior multicéntrico utilizando este agente hemostático y realizado en Francia ofrece resultados similares (24). Se han realizado dos estudios controlados y aleatorizados comparando TC-325 con el tratamiento convencional en la HDA-NV pero, en ambos, el número de pacientes incluidos fue muy pequeño.

Lau y Cols. han efectuado un estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico en hospitales de la región de Asia-Pacífico para comparar la efectividad de la hemostasia con TC-325 frente al tratamiento hemostático endoscópico convencional en el control del sangrado activo por HDA-NV. Para ello, se incluyeron pacientes con sangrado digestivo activo de origen no variceal (úlceras gastroduodenales, desgarro de Mallory-Weiss, cáncer, lesión de Dieulafoy u otras lesiones vasculares, todas ellas categorizadas como Forrest Ia o Forrest Ib en la endoscopia).

Durante la endoscopia se aleatorizaron (mediante sobres abiertos durante el procedimiento endoscópico) para recibir tratamiento endoscópico con TC-325 o tratamiento estándar endoscópico. Fueron criterios de exclusión: la edad del paciente inferior a los 18 años, no firmar el consentimiento informado, pacientes embarazadas o pacientes en periodo de lactancia materna. Tras el tratamiento endoscópico asignado, los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron la administración de un bolus de 80 mg de inhibidor de la bomba de protones (IBP), seguido de la administración de 8 mg/hora de ese medicamento durante 72 horas. En aquellos pacientes con úlcera gastroduodenal asociada a *H. pylori* se administró, al 4º día, un



Artículo

tratamiento erradicador de la infección. Del día 4 al día 30 todos los pacientes recibieron tratamiento con IBP (40 mg/día). Todos aquellos pacientes que tuvieron diagnóstico inicial negativo de *H. pylori*, se les realizó un nuevo test de la infección mediante test del aliento, test de ureasa o biopsia en una endoscopia de seguimiento hacia la semana 4. El objetivo principal del estudio fue determinar el control de la hemorragia a los 30 días de seguimiento. Otros objetivos del estudio fueron el fallo del control del sangrado durante la endoscopia inicial, la recidiva hemorrágica tras una hemostasia inicial, la necesidad de aplicar otras medidas terapéuticas para el control del sangrado, los requerimientos transfusionales, la hospitalización y la tasa de mortalidad.

Se incluyeron un total de 224 pacientes [136 con úlcera gastroduodenal (60,7%), 33 con tumores (14,7%) y 55 con otras causas de sangrado (24,6%)]. El sangrado se controló en los 30 días de seguimiento en 100 de 111 pacientes (90,1%) en el grupo tratado con TC-325 y en 92 de 113 pacientes (81,4%) del grupo tratado con hemostasia estándar (RD: 8,7 puntos de porcentaje; IC 95%: 0,95 puntos de porcentaje). Hubo menos fallo de control hemostático durante la endoscopia inicial en el grupo tratado con TC-325 [3 (2,7%) vs. 11 (9,7%); OR: 0,26; IC 95%: 0,07-0,95]. Las tasas de recurrencia del sangrado a los 30 días de seguimiento fueron similares en ambos grupos de tratamiento (TC-325 vs. tratamiento estándar): requerimiento de nuevo tratamiento endoscópico: 8 (7,2%) vs. 10 (8,8%); embolización mediante angiografía: 2 (1,8%) vs. 4 (3,5%); cirugía: 1 (0,9%) vs. 0. La media de unidades de concentrados de hematíes transfundidas en pacientes con úlceras y tumores sangrantes fueron similares en ambos grupos. La duración de las hospitalizaciones fue similar en ambos grupos. Se produjeron 14 muertes en cada grupo de tratamiento (TC-325 vs. tratamiento estándar): (12,6% vs. 12,4%).

Los autores concluyen que en el control endoscópico del sangrado en pacientes con HDA-NV con TC-325 no fue inferior al obtenido con los métodos estándar de hemostasia endoscópica. Proponen el empleo de TC-325 como tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes y que debería ser considerado como una alternativa cuando fallan los otros tratamientos estándar. En el estudio, se utilizó TC-325 con éxito como tratamiento de rescate en 9 de 11 pacientes en los que no se logró el control de la hemorragia con los tratamientos estándar.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el carácter no ciego del estudio. Por otro lado, la cohorte de pacientes del estudio fue heterogénea en cuanto a las lesiones endoscópicas, incluyendo 42 pacientes (18,8%) con lesiones tumorales sangrantes, cifra que es mayor de la habitualmente descrita en otras series de HDA. Además, la proporción de pacientes con lesiones sangrantes tumorales fue mayor en el grupo de tratamiento con TC-325 (20,7% vs. 8,8%).



Bibliografía

- 1.- Acosta RD. Differential diagnosis of upper gastrointestinal bleeding proximal to the ligament of Trietz. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 555-566.
- 2.- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-210.
- 3.- Laine, L. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2016; 374, 2367-2376.
- 4.- Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 697-703.
- 5.- Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018;19: 4:18020.
- 6.- Sung JJ, Tsoi KKF, Ma TKW, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105, 84-89.
- 7.- Laine L, Yang, H., Chang, S C, et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012; 107, 1190-1195.
- 8.- Quan S, Frolkis A, Milne K, et al. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes. *World J Gastroenterol* 2014; 20, 17568-17577.
- 9.- Tielleman, T, Bujanda, D, Cryer B, et al. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25, 415-428.
- 10.- van Leerdam M E, Vreeburg EM, Geraedts AAM, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am. J Gastroenterol* 2003; 98, 1494-1499.
- 11.- Lanas A, Pérez-Aisa MA, Ponce J, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100, 1685-1693.
- 12.- Ahsberg K, Ye W, Lu Y, et al. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 33, 578-584.
- 13.- Cavallaro LG, Monica F, Germana B, et al. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospective population based study from 2001 to 2010. *Dig Liver Dis* 2014; 46, 313-317.
- 14.- Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43, 643-663.
- 15.- Jairath V, Martel M, Logan RF, et al. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can J Gastroenterol* 2012; 26, 537-543.
- 16.- Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786-99.
- 17.- Sung JJ, Luo D, Wu JC, et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291-5.
- 18.- Holster IL, Kuipers EJ, Tjwa, et al. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopy* 2013; 45: 63-6.
- 19.- Masci E, Arena M, Morandi E, et al. Upper gastrointestinal active bleed- ing ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1290-5.
- 20.- Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ, et al. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: e89-92.
- 21.- Sulz MC, Frei R, Meyenberger C, et al. Routine use of Hemospray for gastrointestinal bleeding: prospective two-center experience in Switzerland. *Endoscopy* 2014; 46: 619-24.
- 22.- Yau AH, Ou G, Galorport C, et al. Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 72-6.
- 23.- Chen YI, Barkun AN. Hemostatic powders in gastrointestinal bleeding: a systematic review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 535-52.
- 24.- Haddara S, Jacques J, Leclaire S, et al. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy* 2016; 48: 1084-95.

A stylized letter 'G' composed of white dots of varying sizes, arranged in a circular pattern with a tail extending downwards.

NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor.

Autores

Parrot L, Dong C, Carbonnel F, Meyer A.

Referencia

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2022; 55; 380-388.



Artículo

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, que cursa con periodos de actividad y remisión, de etiología desconocida, asociada a una respuesta inmunológica alterada y que condiciona gravemente la calidad de vida de los pacientes. Afecta por igual a hombres y mujeres. Tiene una edad de comienzo con una distribución bimodal, con un primer pico entre los 20 y 40 años y otro segundo entre los 50 y 60 años (1). Su incidencia y prevalencia han aumentado significativamente en todo el mundo, siendo mayores en las regiones más desarrolladas económicamente y en las zonas urbanas. La etiología de la EC es desconocida y la patogenia no está completamente establecida. Las evidencias actuales sugieren que la enfermedad es consecuencia de una alteración en la homeostasis del sistema inmunológico de la mucosa intestinal en personas genéticamente predispuestas y bajo la influencia de determinados factores medioambientales (tabaco, historia de apendicectomía, exposición a antibióticos en la infancia, los anticonceptivos orales y los antiinflamatorios no esteroideos) (2-4).

Muchos de los tratamientos actualmente utilizados para la EC tienen importantes limitaciones entre las que se encuentran una eficacia inadecuada y efectos adversos. Aunque los corticoides se utilizan con frecuencia para inducir la remisión de la enfermedad (5), su uso prolongado se asocia con toxicidad, resistencia, dependencia y un aumento del riesgo de mortalidad (6). Los inmunosupresores suelen utilizarse como tratamiento de mantenimiento; sin embargo, las tiopurinas se asocian a un mayor riesgo de cáncer de piel y linfoma y a una mayor susceptibilidad a infecciones virales (7). El metotrexato puede producir hepatotoxicidad (8) y neumonitis aguda (9). Los nuevos fármacos biológicos han supuesto un cambio radical en el manejo de la EC; así, los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) son fármacos seguros y efectivos tanto en la inducción de la remisión, como en el tratamiento de mantenimiento en los casos de EC moderada y grave (10). Más del 30% de los pacientes con EC son tratados con anti-TNF en los 5 primeros años desde el diagnóstico de la enfermedad (11,12). Aproximadamente un 13-40% de los pacientes son no respondedores primarios a los anti-TNF (13). En aquellos pacientes que sí responden inicialmente, el riesgo anual de pérdida de eficacia es de aproximadamente un 20% con adalimumab y un 13% con infliximab (14-16). Pero, además, en los siguientes años al inicio del tratamiento con infliximab, un 13% de los pacientes suspenden la terapia como consecuencia de efectos adversos (17). De tal modo, un número importante de pacientes acaban siendo no respondedores o intolerantes a los anti-TNF.

Cuando fallan los anti-TNF en pacientes con EC suele recurrirse a los nuevos fármacos, como ustekimumab y vedolizumab. Ustekimumab es un anticuerpo humano monoclonal dirigido a la p40, subunidad que es común de la interleuquina (IL) IL-12 y de la IL-23. El vedolizumab es un anticuerpo humanizado monoclonal que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ provocando una inhibición de los linfocitos intestinales. Estudios controlados y aleatorizados con placebo han mostrado la eficacia de ustekimumab y vedolizumab en pacientes con EC en los que no se ha utilizado y sí se ha utilizado previamente anti-TNF (18,19). Sin embargo, no se han hecho estudios que comparen la eficacia de estos dos medicamentos.

Parrot y Cols. han efectuado una revisión sistemática y metaanálisis para comparar la eficacia de ustekimumab y vedolizumab en pacientes con EC refractaria al tratamiento con anti-TNF. Para ello, realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed, EMBASE, y en la Cochrane Library desde mayo de 2021 para identificar los estudios en los que se comparaba ustekimumab y vedolizumab en pacientes con EC refractaria, por fallo o intolerancia, a anti-TNF. El objetivo principal del estudio fue determinar la remisión clínica y la remisión clínica libre de esteroides a las semanas 14 y 52 del tratamiento con estos fármacos. Como objetivos secundarios se estudió la remisión biológica (valores de proteína C reactiva en suero $\leq 5\text{mg/L}$ o valores de calprotectina fecal $\leq 250\ \mu\text{g/g}$) a las semanas 14 y 52 y la persistencia del tratamiento a la semana 52 (entendiéndose como tal que los pacientes siguen estando tratados bien con ustekimumab o con vedolizumab).

Tras la búsqueda bibliográfica se encontraron 1.513 estudios. De ellos, 38 se consideraron que cumplían los criterios de selección y finalmente, se seleccionaron 5 estudios. Estos últimos fueron de alta calidad metodológica: cuatro eran retrospectivos y uno prospectivo. Se analizaron un total de 1.026 pacientes; 659 recibieron ustekimumab y 367 recibieron vedolizumab. A la semana 14, las tasas de remisión clínica (OR: 1,36; IC 95%: 0,74-2,47; I²=50%), de remisión clínica libre de esteroides (OR: 1,24; IC 95%: 0,79-1,92; I²=52%) y de remisión biológica (OR: 0,80; IC 95%: 0,50-1,28; I²=0%) fueron similares con los dos tratamientos. A la semana 52, ustekimumab se asoció con tasas más altas de remisión clínica (OR: 1,87; IC 95%: 1,18-2,98; I²=0%), de remisión clínica libre de esteroides (OR: 1,56; IC 95%: 1,23-1,97; I²=0%), de remisión biológica (OR: 1,86; IC 95%: 1,03-3,37; I²=29%) y de persistencia del tratamiento (OR: 2,37; IC 95%: 1,56-3,62; I²=0%) que vedolizumab.

Los autores concluyen que en pacientes con EC refractaria a anti-TNF, ustekimumab y vedolizumab tienen igual de eficacia en la inducción a la remisión de la enfermedad. Pero en el tratamiento de mantenimiento, ustekimumab parece ser más eficaz que vedolizumab.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el reducido número de estudios analizados (cinco estudios) y la ausencia de estudios aleatorizados. Por otro lado, no se han estudiado objetivos endoscópicos ni de pruebas de imagen para valorar la mejoría de la enfermedad con los tratamientos empleados.



Bibliografía

- 1.- Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, et al. Crohn's disease. *Med Clin (Barc)* 2018; 151: 26-33.
- 2.- Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40-6.
- 3.- Ungaro R, Bernstein CN, Garry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1728-38.
- 4.- Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 350-9.
- 5.- Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 22.
- 6.- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667.
- 7.- Goel RM, Blaker P, Mentzer A, et al. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 138-146.
- 8.- Domenech E, Manosa M, Navarro M, et al. Long-term methotrexate for Crohn's disease: safety and efficacy in clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 395-399.
- 9.- Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 803-812.
- 10.- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 4-22.
- 11.- Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskis L, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2019; 68: 423-433.
- 12.- Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 37-49.
- 13.- Ding NS, Hart A, Cruz PD. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 30-51.
- 14.- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 24-30.
- 15.- Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2019; 15: 656-665.
- 16.- Singh S, George J, Boland BS, et al. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 635-643.
- 17.- Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492-500.
- 18.- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1946-1960.
- 19.- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013; 369: 711-721.

A stylized letter 'G' composed of white dots of varying sizes, arranged in a circular pattern with a tail extending downwards.

NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Associations between sleep position and nocturnal gastroesophageal reflux: a study using concurrent monitoring of sleep position and esophageal pH and impedance.

Autores

Schuitenmaker JM, van Dijk M, Oude RAB Nijhuis, Smout AJPM, Bredenoord AJ.

Referencia

American Journal of Gastroenterology 2022; 117: 346-351.



Artículo

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define desde diferentes perspectivas. Así, de acuerdo con la elegante y simple definición de Montreal (1), "la ERGE es la enfermedad que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago hacia el esófago es capaz de provocar síntomas desagradables al paciente y/o complicaciones". Sin embargo, esta definición no tiene en cuenta cofactores que interactúan con el reflujo gastroesofágico y que condicionan distintos fenotipos de la enfermedad. La definición del Consenso de Lyon (2) define la ERGE como la presencia de un exceso de reflujo gastroesofágico, alteraciones en la motilidad esofágica y un aumento de la permeabilidad epitelial esofágica relacionada con el reflujo. Sin embargo, muchas de estas características no son específicas de la ERGE. La definición de la Conferencia Roma IV (3) se basa en la sintomatología, centrada en la definición de síndromes funcionales con características de la ERGE. De nuevo, tiene sus detractores dado que los síndromes funcionales pueden simular una ERGE sin que haya una causalidad con el reflujo gastroesofágico (4).

La ERGE es una enfermedad que afecta a todas las regiones del mundo, con prevalencias muy dispares que van desde el 2,5% de China al 51,2% de Grecia (5,6). Esta gran variabilidad refleja las diferentes metodologías utilizadas en los distintos estudios a la hora de considerar la sintomatología atribuible a la ERGE. Aunque la prevalencia de la ERGE es similar entre los distintos grupos raciales (7), las complicaciones de esta enfermedad (como la esofagitis y el adenocarcinoma de esófago) son más comunes en la raza blanca, especialmente entre las personas con obesidad central (4). La ERGE está aumentando entre la población más joven, especialmente en el grupo de edad entre 30-39 años (8), observándose un aumento del cáncer esofágico en las personas menores de 50 años (9).

Más del 80% de los pacientes con ERGE refieren sintomatología durante la noche que puede tener un efecto deletéreo en la calidad del sueño (10,11). Distintos estudios en voluntarios sanos (12,13), niños (14-17) y en pacientes con ERGE (18-20) han observado que la posición en decúbito lateral derecho se asocia con un mayor tiempo de exposición ácida del esófago si se compara con la posición en decúbito lateral izquierdo. Sin embargo, estos estudios no reflejan de forma adecuada lo que ocurre durante el periodo nocturno del sueño, pues se han realizado durante el día, en vigilia, estudiando solo el periodo postprandial y sin utilizar la tecnología de la pH-impedanciometría (20).

Schuitenmaker y Cols. han realizado un estudio prospectivo para estudiar el efecto de las posiciones espontáneas durante el sueño en la aparición de reflujo gastroesofágico nocturno.

Para ello, se estudiaron pacientes remitidos, de forma consecutiva, para la realización de forma ambulatoria de una pH-impedanciometría para monitorizar el reflujo gastroesofágico. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes en los que se detectó una exposición ácida en el esófago $\geq 5\%$ durante la posición en supino. A esos mismos pacientes se les estudió la posición adoptada durante el sueño nocturno mediante un dispositivo que registraba la posición en intervalos de 10 segundos. En cada episodio de reflujo nocturno se estudió su composición (líquida o mixta de gas y líquido), el tipo (ácida o débilmente ácida) y el grado de su extensión hacia las porciones más proximales del esófago; todo ello relacionándolo con la posición adoptada durante el descanso nocturno (decúbito lateral izquierdo, decúbito lateral derecho, decúbito supino y decúbito prono).

Se incluyeron un total de 57 pacientes. La posición más frecuente durante el sueño fue el decúbito lateral izquierdo (media: 30,6%; P25-P75: 15,4-48,2%), seguida de la posición en decúbito lateral derecho (media: 27,3%; P25-P75: 14,4-40,7%) y la posición en decúbito supino (media: 26,0%; P25-P75: 10,2-48,1%). El tiempo en decúbito prono (media: 0,4%; P25-P75: 0-4,2%) y en posición erguida (media: 1,0%; P25-P75: 0,4-3,0%) durante el descanso nocturno fueron muy reducidos, por lo que el análisis se realizó durante las principales posiciones nocturnas (supino, izquierdo y derecho). En el análisis de los datos se observó un tiempo de exposición ácida del esófago significativamente más corto en la posición de decúbito lateral izquierdo (media: 0,0%; P25-P75: 0,0-35) comparado con el observado durante el decúbito lateral derecho (media: 1,2%; P25-75: 0,0-7,5%; $P=0,002$) y la posición de decúbito supino (media: 0,6%; P25-P75: 0,0-8,3%, $P=0,022$). El tiempo de aclaramiento ácido esofágico fue significativamente más corto en la posición de decúbito lateral izquierdo (media: 35 segundos, 16-115 segundos) comparado con el de la posición en decúbito supino (media: 76 segundos, 22-257 segundos; $P=0,030$) y con el de la posición en decúbito lateral derecho (media: 90 segundos; 26-250 segundos; $P=0,002$). No se observaron diferencias en el número de episodios de reflujo entre las tres principales posiciones del sueño (izquierdo, derecho y supino).

Los autores concluyen que la posición de decúbito lateral izquierdo durante el descanso nocturno se asocia a una duración significativamente menor de la exposición ácida del esófago y a un aclaramiento más rápido del ácido frente a lo observado en las posiciones en decúbito supino y en decúbito lateral derecho.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que gran parte de los pacientes incluidos provenían de centros terciarios, lo que implica que la mayoría podrían haber sido instruidos previamente de recomendaciones higiénicas para prevenir la ERGE, entre ellas la postura a adoptar durante el sueño.



Bibliografía

- 1.- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
- 2.- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351-62.
- 3.- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-61.
- 4.- Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ* 2020 Nov 23;371:m3786.
- 5.- Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 267- 76.
- 6.- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro- oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430-40.
- 7.- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-80.
- 8.- Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, et al. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: are patients getting younger? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 559-69.
- 9.- Sawas T, Manrique GC, Iyer PG, et al. Young adults with esophageal adenocarcinoma present with more advanced stage tumors and have shorter survival times. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1756-62.
- 10.- Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, et al. Nighttime heartburn is an under- appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1487-93.
- 11.- Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol* 2012; 47: 760-9.
- 12.- Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 280-3.
- 13.- van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJ, et al. Effect of different recumbent positions on postprandial gastroesophageal reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2731-6.
- 14.- Omari TI, Rommel N, Staunton E, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004; 145: 194-200.
- 15.- Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, et al. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: Evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007; 151: 591-e1.
- 16.- van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr* 2007; 151: 585-902.
- 17.- Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastro-oesophageal reflux: A case for left lateral positioning. *Arch Dis Child* 1997; 76: 254-8.
- 18.- Shay SS, Conwell DL, Mehindru V, et al. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 54-60.
- 19.- PatrickFG. Investigation of gastroesophageal reflux in various positions with a two-lumen pH electrode. *Gut* 1970; 11: 659-67.
- 20.- Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, et al. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2069-73.