

Volumen 10 - Nº 2 - Año 2020

Impact
Factor
17.943

Gut

An International Journal of
Gastroenterology
and Hepatology

Selección de artículos

Edición en Español

gut.bmj.com

BMJ

SUMARIO

BMJ

© BMJ Publishing Group Limited, British Society of Gastroenterology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in an electronic retrieval system or transmitted in any copied form or by any other means, electronic, mechanical by photocopying, recording or otherwise, without the prior written permission of the BMJ.

Copyright material reproduced under license from the BMJ.

Gut

Journal of the British Society of Gastroenterology,
a registered charity

Editor

Emad El-Omar (Australia)

Deputy Editor (Hepatology)

Alexander Gerbes (Germany)

Deputy Editor (Luminal Gastroenterology)

William Grady (USA)

Deputy Editor (Endoscopy)

Thomas Rösch (Germany)

Associate Editors

Guy Boeckxstaens (Belgium)
Patrice Cani (Belgium)
Jean-Francois Dufour (Switzerland)
Thomas Gress (Germany)
Christian Jobin (USA)
Arthur Kaser (UK)
Ernst Kuipers (The Netherlands)
Siew C Ng (Hong Kong)
Francisco Real (Spain)
Robert Thimme (Germany)
Herbert Tilg (Austria)
Fabien Zoulim (France)

Artificial Intelligence/Machine Learning Editor

Akbar Waljee (USA)

Statistics Editors

Ruben Hernaez (USA)
Susan Hutfless (USA)

Specialist Editors

Martin Blaser (USA)
Willem de Vos (The Netherlands)
Suzanne Mahady (Australia)
Catherine Postic (France)
Kentarō Sugano (Japan)
Joseph Sung (Hong Kong)

Guidelines Editor

Rupert Ransford (UK)

Book Review Editor

Mark Pritchard

Education and Digital Media Editor

Philip Smith (UK)

Guidelines for Authors and Reviewers

Full instructions are available online at <http://gut.bmj.com/pages/authors>. Articles must be submitted electronically <http://mc.manuscriptcentral.com/gut>. Authors retain copyright but are required to grant Gut an exclusive licence to publish (<http://gut.bmj.com/pages/authors/>).

Aims and Scope: *Gut* is a leading international journal in gastroenterology and hepatology with an established reputation for publishing first class clinical research of the alimentary tract, the liver, biliary tree and pancreas likely to impact on clinical practice within the foreseeable future. *Gut* delivers up-to-date, authoritative, clinically oriented coverage of all areas in gastroenterology. Regular features include articles by leading authorities, commentaries on published papers, recent advances in basic science and clinical practice, images illustrating important clinical messages (GI snapshots) and letters. The Journal has an authoritative global Editorial Board and a growing international readership.

Editorial Board

K Aden (Germany)
T Adolph (Austria)
A Aghemo (Italy)
M Avila (Spain)
D C Baumgart (Canada)
T Baumert (France)
S Ben-Horin (Israel)
C Berasain (Spain)
T Berg (Germany)
A Bertoletti (Singapore)
U Beuers (The Netherlands)
M Bourke (Australia)
A Boyd (France)
J Bruix (Spain)
M Buchholz (Germany)
J Burisch (Denmark)
M Camilleri (USA)
M H Chen (China)
M Cornberg (Germany)
S Crowe (USA)
F Cubero (Spain)
E N De Toni (Germany)
G Falony (Belgium)
D M Fan (China)
P Ferenci (Austria)
R Fitzgerald (UK)
B Gao (USA)
P Gibson (Australia)
M Goggins (USA)
R Hansen (UK)
C Hassan (Italy)
C Hellerbrand (Germany)
G Hold (Australia)
X-T Jiang (Australia)
J-H Kao (Taiwan)
T H Karlson (Norway)
P Kennedy (UK)
P Lampertico (Italy)
J Lee (UK)
M M Lerch (Germany)
L J Li (China)
J Liang (USA)
J-T Lin (Taiwan)
P Lochhead (USA)
R Loomba (USA)
P Martinelli (Austria)
J V Mayerle (Germany)
P Michl (Germany)
C Mooser (Switzerland)
D J Mutimer (UK)
J-C Nault (France)
F Negro (Switzerland)
N Nieto (USA)
J Panes (Spain)
M Parkes (UK)
L Peyrin-Biroulet (France)
M Pinzani (UK)
H Pohl (USA)
N Reddy (India)
C Rees (UK)
J Rosendahl (Germany)
A Salas (Spain)
A Sanyal (USA)
B Schnabl (USA)
R Schwabe (USA)
T Seufferlein (Germany)
M Simren (Sweden)
H Sokol (France)
S Sookoian (Argentina)
F Tacke (Germany)
G Targher (Italy)
T Tham (UK)
J Trebicka (Germany)
G Watermeyer (South Africa)
C J van der Woude (The Netherlands)
S Vermeire (Belgium)
A Villanueva (USA)
A J M Watson (UK)
S Wong (Hong Kong)
C-Y Wu (Taiwan)
K-C Wu (China)
M-S Wu (Taiwan)
H Yamamoto (Japan)
YS Yang (China)
K G Yeoh (Singapore)
J Yu (Hong Kong)
S Zeissig (Germany)
M Zilbauer (UK)

Editorial Office

Gut BMJ Journals
BMA House, Tavistock Square
London, WC1H 9JR, UK
E: info.gut@bmj.com

British Society of Gastroenterology

3 St Andrew's Place, Regents Park,
London NW1 4LB, UK
T: +44 (0)20 7935 3150
E: membership@bsg.org.uk
<http://www.bsg.org.uk>

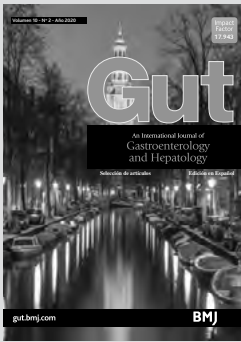


Content'Ed Net S.A. de Argentina
Fitz Roy 1925 oficina 201 - Buenos Aires, Argentina
admin.ar@contentednet.com

Copyright de la publicación original en inglés © 2020 BMJ Publishing Group Ltd.

Esta publicación ha sido reproducida por Content'Ed Net S.A. con el permiso de BMJ Publishing Group Ltd.

Estos artículos están protegidos por Copyright. Para cualquier reproducción o distribución deben contar con consentimiento escrito de BMJ Publishing Group Ltd.



The magnificent Zuiderkerk Church Tower, Amsterdam, Netherlands. Read in this issue the exciting international study by van Baar et al on endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

An international journal of gastroenterology and hepatology

Impact Factor: 17.943

Editor

Emad El-Omar (Australia)

Deputy Editor (Hepatology)

Alexander Gerbes (Germany)

Deputy Editor (Luminal Gastroenterology)

William Grady (USA)

Deputy Editor (Endoscopy)

Thomas Rosch (Germany)

Associate Editors

Guy Boeckxstaens (Belgium)

Patrice Cani (Belgium)

Jean-Francois Dufour (Switzerland)

Thomas Gress (Germany)

Christian Jobin (USA)

Arthur Kaser (UK)

Ernst Kuipers (The Netherlands)

Siew C Ng (Hong Kong)

Robert Thimme (Germany)

Herbert Tilg (Austria)

Fabien Zoulim (France)

Editorial Office

Gut

BMJ Journals

BMA House, Tavistock Square

London, WC1H 9JR, UK

E: info.gut@bmj.com

ISSN: 0017-5749 (print)

ISSN: 1468-3288 (online)

Disclaimer The Editor of *Gut* has been granted editorial freedom and *Gut* is published in accordance with editorial guidelines issued by the World Association of Medical Editors and the Committee on Publication Ethics. *Gut* is primarily intended for healthcare professionals and its content is for information only. The Journal is published without any guarantee as to its accuracy or completeness and any representations or warranties are expressly excluded to the fullest extent permitted by law. Readers are advised to independently verify any information on which they choose to rely. Acceptance of advertising by *Gut* does not imply endorsement. Neither *BSG* nor BMJ Publishing Group Limited shall have any liability for any loss, injury or damage howsoever arising from *Gut* (except for liability which cannot be legally excluded).

Copyright © 2020 BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without prior permission

Gut is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper.

Gut (ISSN: 0017-5749) is distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431. POSTMASTER: send address changes to *Gut*, Air Business Ltd, c/o WN Shipping USA, 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA.

Contenido

Pautas

5 Pautas de la Sociedad Británica de Gastroenterología para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria durante la pandemia de COVID-19

Nicholas A Kennedy, Gareth-Rhys Jones, Christopher A Lamb, Richard Appleby, Ian Arnott, R Mark Beattie, Stuart Bloom, Alenka J Brooks, Rachel Cooney, Robin J Dart, Cathryn Edwards, Aileen Fraser, Daniel R Gaya, Subrata Ghosh, Kay Greveson, Richard Hansen, Ailsa Hart, A Barney Hawthorne, Bu'Hussain Hayee, Jimmy K Limdi, Charles D Murray, Gareth C Parkes, Miles Parkes, Kamal Patel, Richard C Pollok, Nick Powell, Chris S Probert, Tim Raine, Shaji Sebastian, Christian Selinger, Philip J Smith, Catherine Stansfield, Lisa Younge, James O Lindsay, Peter M Irving, Charlie W Lees

13 Terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con hipertensión, enfermedades concomitantes cardiovasculares, renales o gastrointestinales: recomendaciones conjuntas de APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA

Cheuk-Chun Szeto, Kentaro Sugano, Ji-Guang Wang, Kazuma Fujimoto, Samuel Whittle, Gopesh K Modi, Chen-Huen Chen, Jeong-Bae Park, Lai-Shan Tam, Kriengsak Vareesangthip, Kelvin K F Tsoi, Francis K L Chan

Helicobacter pylori

27 Terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* para prevenir el cáncer gástrico: análisis sistemático y metaanálisis

Alexander Charles Ford, Yuhong Yuan, Paul Moayyedi

Avances recientes en la práctica clínica

37 Avances en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

Rohit Loomba, Leon A Adams

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Pautas de la Sociedad Británica de Gastroenterología para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria durante la pandemia de COVID-19

Nicholas A Kennedy ^{1,2} Gareth-Rhys Jones ^{3,4} Christopher A Lamb ^{5,6}
 Richard Appleby ⁷ Ian Arnott ⁴ R Mark Beattie ⁸ Stuart Bloom ⁹
 Alenka J Brooks ¹⁰ Rachel Cooney ^{11,12} Robin J Dart ^{13,14} Cathryn Edwards ¹⁵
 Aileen Fraser ¹⁶ Daniel R Gaya ^{17,18} Subrata Ghosh ^{11,12} Kay Greveson ¹⁴
 Richard Hansen ^{18,19} Ailsa Hart ^{20,21} A Barney Hawthorne ²²
 Bu'Hussain Hayee ^{13,23} Jimmy K Limdi ^{24,25} Charles D Murray ¹⁴
 Gareth C Parkes ^{26,27} Miles Parkes ²⁸ Kamal Patel,²⁹ Richard C Pollok ^{29,30}
 Nick Powell ^{21,31} Chris S Probert ^{32,33} Tim Raine ²⁸ Shaji Sebastian ³⁴
 Christian Selinger ³⁵ Philip J Smith ³² Catherine Stansfield ³⁶ Lisa Younge ³⁷
 James O Lindsay ^{26,27} Peter M Irving ^{13,38} Charlie W Lees ^{3,4}

► El material adicional está publicado en línea únicamente. Para verlo, por favor visite la publicación en línea (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321244>).

Para las afiliaciones numeradas, ver el final del artículo.

Correspondencia a

Profesor Charlie W Lees,
 Institute of Genetics & Molecular
 Medicine, University of
 Edinburgh, Edinburgh, EH4 2XU,
 UK; charlie.lees@ed.ac.uk

Recibido el 28 de marzo de 2020
 Revisado el 3 de abril de 2020
 Aceptado el 6 de abril de 2020

© Autor(es) [o su(s) empleador(es)]
 2020. . Reutilización permitida
 bajo CC BY-NC. Sin reutilización
 comercial. Ver derechos y permisos.
 Publicado por BMJ.

Para citar: Kennedy NA,
 Jones G-R, Lamb CA, et al. Gut
 publicación electrónica previa
 a impresión: [por favor incluir
 Día Mes Año]. doi:10.1136/
 gutjnl-2020-321

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 está ejerciendo una presión sin precedentes sobre los sistemas de asistencia médica globalmente. Las primeras percepciones han sido posibles gracias al rápido intercambio de datos de China e Italia. En el Reino Unido, hemos movilizado rápidamente a los centros de enfermedad intestinal inflamatoria (EII), con el fin de que puedan hacerse preparativos para proteger a nuestros pacientes y a los servicios clínicos de los cuales dependen. Este es un coronavirus novedoso; se sabe muy poco en cuanto a cómo afectará a las personas con EII. También carecemos de información sobre el efecto de diferentes medicamentos inmunodepresores. Para abordar esta incertidumbre, el Grupo de Trabajo sobre EII y COVID-19 de la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) utilizó los mejores datos disponibles y la opinión de expertos para generar una grilla de riesgo en la cual se agrupa a los pacientes en categorías de riesgo más elevado, moderado y más bajo. Esta grilla permite instruir a los pacientes para que sigan las recomendaciones del gobierno del Reino Unido sobre el aislamiento de personas vulnerables, y las recomendaciones rigurosas y estándares en lo que respecta al distanciamiento social, respectivamente. Se brindan consideraciones a futuro para la provisión de servicios, la terapia médica y quirúrgica, la endoscopia, el diagnóstico por imágenes y los ensayos clínicos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII), compuesta de la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), es una enfermedad en la cual el sistema inmunitario gastrointestinal responde de manera impropia. Por lo tanto, la EII a menudo se trata con medicamentos inmunodepresores para controlar la inflamación y prevenir “recrudescimientos”, un empeoramiento de los síntomas, que pueden ser imprevisibles.

Si bien se sabe que el 0,8% de las personas en el Reino Unido actualmente presentan EII (aproximadamente 524.000 pacientes), solo el 44% asistieron a una clínica en los últimos 3 años.^{1,2} Habrá muchos pacientes que están preocupados por el efecto de la pandemia de coronavirus (enfermedad por SARS-CoV-2 o COVID-19) sobre la EII y viceversa, muchos de los cuales serán desconocidos para la asistencia secundaria.

Durante el brote de COVID-19, haremos todo lo posible para mantener a salvo a nuestros pacientes con EII. Los riesgos mayores se relacionan no solo con la infección misma, sino también con la reorganización de urgencia de los servicios hospitalarios y de la medicina general para manejar la pandemia. Esto conllevará a cambios significativos en los servicios de rutina para la EII. Por lo tanto, se requiere de un enfoque combinado que abarque la asistencia primaria y secundaria para mantener a los pacientes vulnerables con EII fuera de los hospitales todo lo que se pueda.

Las nuevas percepciones desde Hubei, China, y desde Italia indican que asistir al hospital por una enfermedad que no sea COVID-19 puede proporcionar un reservorio que propague aún más la infección. Sin embargo, las modificaciones a la forma en que administramos la asistencia para la EII en el Reino Unido deben sopesarse con los riesgos de una EII activa que no se trata como es debido. Lo que es importante es que los pacientes con EII activa probablemente presenten un riesgo más elevado de infección en la comunidad y durante la asistencia hospitalaria, incluso ante la ausencia de un tratamiento inmunodepresor.³ Por lo tanto, es de primordial importancia controlar la inflamación intestinal en la EII para prevenir resultados adversos.

ENFERMEDAD POR COVID-19 Y EII

El efecto de la inmunodepresión sobre la gravedad de la enfermedad por COVID-19 aún no está claro. Según los datos notificados de 1099 pacientes chinos

con COVID-19, no se observó que la inmunodeficiencia fuera un factor de riesgo de enfermedad grave (definida conforme a las pautas de la Sociedad Torácica Estadounidense para la neumonía adquirida en la comunidad).⁴ Los factores pronósticos que actualmente se comprende que están relacionados con la mortalidad por COVID-19 al momento de la internación hospitalaria son una edad mayor (OR 1,1; IC 95% 1,03 a 1,17 por aumento anual), un puntaje de evaluación del fallo orgánico secuencial más elevado (OR 5,65; IC 95% 2,61 a 12,23) y un dímero d >1 µg/mL (OR 18,42; IC 95% 2,64 a 128,55).⁵ Sin embargo, el tabaquismo, las enfermedades concomitantes, en particular la hipertensión, la enfermedad vascular, la diabetes y el sexo masculino se relacionaron con un resultado escaso.⁴⁻⁹ Una enfermedad prolongada y las complicaciones por la infección respiratoria quizás sean más comunes cuando se utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), pero actualmente no existen datos en el COVID-19.^{10 11} Dado que los AINES también se implicaron en el recrudescimiento de la EII, el paracetamol se recomienda como analgésico/antipirético de primera línea.¹²

Al momento de la escritura, el registro de Epidemiología de Vigilancia del Coronavirus Bajo Exclusión de Investigación (SECURE)-IBD notificó 239 (el 54% hombres) casos de COVID-19 en pacientes con EII (137 con EC, 94 con CU, 5 con EII no clasificada), de los cuales 64 fueron internados y 11 pacientes fallecieron.¹³ Siete pacientes recibieron ventilación. En los 11 pacientes que fallecieron, se observó una variedad de medicamentos; cinco pacientes recibían mesalazina sola o ninguna terapia, aunque todos tenían 69 años de edad o más; cuatro recibían esteroides solos o en combinación y el paciente más joven que falleció tenía 33 años y recibía una terapia combinada con adalimumab, azatioprina y prednisolona.¹³ La Socie-

dad Británica de Gastroenterología (BSG), a la par con la Organización Internacional para el Estudio de la EII y la Organización Europea de Crohn y Colitis, recomiendan que los pacientes con EII no suspendan rutinariamente la medicación para prevenir una infección o un resultado adverso con COVID-19.^{14 15}

El “distanciamiento social” (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults>) y el “aislamiento de personas vulnerables” (<https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19>) son medidas para reducir la propagación dentro de la población y proteger a los grupos de riesgo elevado. Estos también son una fuente comprensible de ansiedad en los pacientes con EII.¹⁶

En representación de la BSG, se estableció un Grupo de Trabajo sobre EII y COVID-19 en todo el Reino Unido y el riesgo para los pacientes se definió como más elevado, moderado y más bajo de un resultado escaso relacionado con el COVID-19 (ver la tabla 1 y abajo para la justificación de los agrupamientos). Los pacientes clasificados como riesgo más elevado corresponden al grupo 5 en la instrucción del gobierno del Reino Unido de someterse al “aislamiento de personas vulnerables”, la forma más estricta de aislamiento. Al grupo moderado se le recomienda ser incluso más estricto en cuanto a seguir las instrucciones del gobierno respecto al distanciamiento social. Obsérvese que todos los pacientes igual deben asistir para las infusiones de productos biológicos, independientemente de la estratificación del riesgo.

El Departamento de Salud del Reino Unido solicitó los detalles de contacto de los pacientes a los servicios locales de asistencia secundaria

Tabla 1 Grilla de riesgo de COVID-19 en la enfermedad intestinal inflamatoria de la Sociedad Británica de Gastroenterología: estratificación del riesgo de enfermedad grave por COVID-19 en categorías de riesgo más elevado, moderado y más bajo en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria

Riesgo más elevado “aislamiento de personas vulnerables”	Riesgo moderado “distanciamiento social estricto”*	Riesgo más bajo “distanciamiento social”
<ol style="list-style-type: none"> Pacientes con EII que presentan ya sea una enfermedad concomitante (respiratoria, cardíaca, hipertensión o diabetes mellitus) y/o tienen ≥70 años de edad y están bajo alguna terapia de “riesgo moderado” para la EII (según la columna del medio) y/o presentan una enfermedad moderada a gravemente activa Pacientes con EII de cualquier edad independientemente de la enfermedad concomitante y que cumplen con uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – Esteroides intravenosos u orales ≥20 mg de prednisolona o equivalente por día (solo mientras bajo esta dosis) – Inicio de producto biológico más inmunomodulador o esteroides sistémicos en las 6 semanas previas‡ – Enfermedad moderada a gravemente activa§ no controlada mediante tratamientos de “riesgo moderado” – Síndrome de intestino corto que requiere de apoyo nutricional – Requerimiento de nutrición parenteral 	<ol style="list-style-type: none"> Pacientes bajo los siguientes medicamentos¶: <ul style="list-style-type: none"> – Monoterapia con anti-FNT (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) – Producto biológico más inmunomodulador‡ en pacientes estables – Ustekinumab – Vedolizumab – Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina) – Metotrexato – Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) – Inhibidores de la cinasa Janus (JAK) (tofacitinib) – Medicamento inmunodepresor en ensayo – Micofenolato de mofetilo – Talidomida – Prednisolona <20 mg o equivalente por día Pacientes con enfermedad moderada a gravemente activa§ que no están bajo ninguno de los medicamentos en esta columna 	Pacientes bajo los siguientes medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> ▶ 5-ASA ▶ Terapias rectales ▶ Esteroides de acción tópica administrados oralmente (budesonida o beclometasona) ▶ Terapias para la diarrea por ácidos biliares (colestiramina, colesevelam, colestipol) ▶ Antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) ▶ Antibióticos por sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal

No se realizan recomendaciones específicas en lo que respecta a la EII y el embarazo, y las mujeres embarazadas con EII son alentadas a seguir las pautas disponibles del gobierno del Reino Unido para mujeres embarazadas en la población general.

Estas pautas fueron actualizadas por última vez por el Grupo de Trabajo sobre EII y COVID-19 de la BSG el 2 de abril de 2020, y se basaron en la opinión de expertos y la evidencia disponible en ese momento.

*El gobierno del Reino Unido recomienda a aquellos con un aumento del riesgo, pero que no alcanzan el riesgo más elevado, de enfermedad grave por coronavirus (COVID-19) que sean particularmente estrictos cuando aplican las recomendaciones de distanciamiento social.

†Es decir, al menos una (enfermedad concomitante mencionada arriba o ≥70 años de edad) más al menos una (terapia de la columna del medio o enfermedad moderada a gravemente activa).

‡Los pacientes deben categorizarse como riesgo más elevado (que requiere aislamiento de personas vulnerables) dentro de las 6 semanas luego de iniciar los productos biológicos, si están bajo tratamiento inmunomodulador concomitante o esteroides sistémicos, ya sea que hayan iniciado simultáneamente o previo al producto biológico. Luego de 6 semanas, pueden ingresar en la categoría de riesgo “moderado”, siempre y cuando no cumplan con los otros criterios de riesgo más elevado, por ejemplo, enfermedad moderada-grave no controlada mediante tratamiento. El producto biológico más el inmunomodulador en los pacientes estables puede aumentar el riesgo con respecto a la monoterapia, pero no hay evidencia específica para esta situación.

§Según lo juzgado por el equipo clínico responsable de la asistencia del paciente.

¶Los pacientes que suspendieron los productos biológicos o los inmunomoduladores deben permanecer dentro de la categoría de riesgo pre cese del tratamiento durante 3 meses; para los fármacos con una semivida mucho más breve (por ejemplo, tofacitinib), recomendamos el criterio del médico.

5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; EII, enfermedad intestinal inflamatoria; FNT, factor de necrosis tumoral.

para la EII, para aquellos que cumplen con el riesgo más elevado. Se adoptó un enfoque pragmático para identificar a los individuos dentro del grupo de riesgo más elevado:

1. Donde sea viable, se está interrogando a los conjuntos de datos nacionales para identificar a los pacientes de “riesgo más elevado”.
2. Comunicación directa con los pacientes a través de la BSG, y volumen de trabajo de Crohn's and Colitis UK.
3. Los pacientes pueden autoidentificarse en un grupo de riesgo (<https://www.ibdregistry.org.uk/covid-19>) y/o contactar al equipo local de EII (lo ideal sería por correo electrónico).
4. Los equipos de asistencia secundaria para la EII luego proporcionarán los detalles de los pacientes al Servicio Nacional de Salud (NHS).

La herramienta de autoidentificación (punto 3 de arriba) se desarrolló con el uso de la información en la tabla 1, conjuntamente con el Registro de la EII, como una solución pragmática para obtener información actualizada de los pacientes con EII del Reino Unido y maximizar la capacidad de identificar a los pacientes en el grupo de riesgo más elevado. La identificación e intervención temprana (educación sobre el aislamiento de personas vulnerables) de 318 pacientes chinos con EII en Hubei con un riesgo de COVID-19 fue bien recibida por los pacientes y puede haberlos protegido contra la infección, con ninguno de ellos que notificara la infección, a partir del 28 de febrero de 2020.¹⁷

Al momento de la escritura, hay mucha actividad a nivel del gobierno del Reino Unido acerca del uso de tapabocas por parte de la población general en los espacios públicos y los hospitales. La BSG recomienda a los miembros del público que sigan las recomendaciones más actualizadas del gobierno con respecto a esto.

La mayoría de los pacientes con EII estarán incluidos en los grupos de riesgo moderado o más bajo. Definir un grupo de “riesgo más elevado” no es preciso, con poca o ninguna evidencia específica para el COVID-19. Por lo tanto, el agrupamiento se determinó según un debate extenso entre especialistas en EII del Reino Unido, con el aporte de colegas internacionales. Según la evidencia actual, comprendemos que una edad en aumento, una cardiopatía, la diabetes y la hipertensión se encuentran entre los factores de mayor riesgo de un resultado escaso en el COVID-19.^{4,9} De ese modo, se dio prioridad a estos factores junto a los medicamentos, aparte de los individuos que reciben esteroides en dosis elevadas (tabla 1 y abajo). Donde el riesgo está determinado principalmente por la EII (factores del paciente y del tratamiento), reconocemos que esto es un proceso dinámico, es decir, los pacientes pueden moverse entre las categorías de riesgo a lo largo de la duración de la pandemia.

Este es un momento muy atareado para los equipos clínicos por la reorganización con el fin de manejar la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, tenemos el objetivo de enviar mensajes simples y claros donde sea posible. Por este motivo, deliberadamente no proporcionamos una descripción de la eliminación fármaco por fármaco y recomendamos 3 meses luego del cese de una terapia farmacológica antes de que un paciente cambie de categoría de riesgo. En parte, esto es para desalentar la práctica de suspender fármacos meramente para cambiar de categoría de riesgo. La excepción son los esteroides, que están tratados explícitamente en la grilla. Como grupo de trabajo, debatimos un poco sobre el tofacitinib, que presenta una semivida mucho más breve; en este caso, recomendamos el criterio del médico en lo que respecta al punto temporal en el cual el cese afecta la categorización del riesgo.

Quisiéramos hacer mucho hincapié en:

- ▶ Los pacientes deben continuar con los medicamentos actuales.
- ▶ El acceso al tratamiento inyectable (infliximab, vedolizumab, ustekinumab, adalimumab, certolizumab y golimumab) debe mantenerse, independientemente de la categoría de riesgo y de las recomendaciones de distanciamiento/aislamiento.
- ▶ Los servicios de las salas de infusión (con métodos de distanciamiento social adecuados) deben mantenerse como área prioritaria para

Recuadro 1 10 consejos principales para todas las personas con enfermedad intestinal inflamatoria durante la pandemia de COVID-19

1. Haremos todo lo posible por mantenerlo salvo y sano durante la pandemia de COVID-19. Obsérvese que los hospitales están realizando una reorganización enorme con el fin de preparar la atención para aquellos con una infección grave.
2. No suspenda la medicación; prevenir los recrudescimientos de la enfermedad es una prioridad. Queremos mantenerlo fuera de los hospitales, de ser posible, pero si usted se siente mal, podrá contar con nosotros.
3. Asegúrese de tener una buena cantidad de medicamentos en caso de necesitar autoaislarse o protegerse. No reciba esteroides (prednisolona) del médico de cabecera sin consultar con el equipo local de enfermedad intestinal inflamatoria (EII).
4. Contacte al equipo local de EII a través de las líneas de ayuda telefónica o por correo electrónico si experimenta un recrudescimiento.
5. Lávese las manos frecuentemente y evite tocarse el rostro; esto es para todo el mundo.
6. Trabaje desde el domicilio, de ser posible, y evite los viajes no esenciales y el contacto con personas que actualmente se sienten mal.
7. Deje de fumar, dado que esto aumenta el riesgo y la gravedad de la infección por COVID-19, y evite los fármacos antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, ibuprofeno).
8. Las pautas del gobierno sobre el autoaislamiento y el distanciamiento social cambian rápidamente, por eso, por favor visite www.gov.uk y www.nhs.uk para mantenerse actualizado. (Si no está seguro de su nivel de riesgo, contacte a la línea de ayuda local para la EII, para más recomendaciones).
9. Si usted, o un miembro de la casa, desarrolla tos continua, síntomas pseudogripales o fiebre, usted debe:
 - a. Seguir las recomendaciones del gobierno sobre el autoaislamiento y la cuarentena en el domicilio.
 - b. Si usted da positivo para COVID-19, debe contactar al equipo de EII.
 - c. Deje de tomar los medicamentos en la columna del medio de la tabla 1. Los esteroides deben disminuirse progresivamente con la recomendación del equipo de EII y no suspenderse abruptamente. Catorce días luego de que los síntomas se hayan resuelto, o si un miembro de la casa se ve afectado, el período de cuarentena en el domicilio finaliza, contacte al equipo local de EII para recomendaciones en lo que respecta a reiniciar la medicación.
 - d. Si siente que no puede manejar los síntomas en el domicilio, o la situación empeora, o los síntomas no mejoran luego de 7 días, entonces utilice el servicio en línea sobre el coronavirus NHS 111. Si no tiene acceso a internet, llame a NHS 111. Para emergencias médicas, llame al 999.
10. Cuídese, pero también sea amable y considerado con los otros en estos tiempos difíciles.

prevenir el recrudescimiento del tratamiento, la internación y el aumento del riesgo de inmunogenicidad.

- ▶ La provisión de medicamentos subcutáneos para la atención domiciliar debe mantenerse como prioridad para los pacientes con EII.

Las recomendaciones generales para todos los pacientes con EII se brindan en el recuadro 1.

CAMBIOS A LAS PRÁCTICAS ACTUALES DE LA ASISTENCIA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Los servicios hospitalarios están reorganizándose para manejar mejor las infecciones graves por COVID-19. El trabajo voluntario está suspendiéndose para maximizar la dotación de personal y el espacio para los ingresos agudos. También debemos tener mucho cuidado de que la rápida institución de los servicios de telemedicina no afecte adversamente la asistencia primaria (por ejemplo, flebotomía y receta de fármacos).

Debe considerarse la reorganización de los servicios para ayudar adecuadamente al personal que trabaja desde el domicilio cuando sea posible, para minimizar su propia exposición vírica. La enfermedad del personal probablemente se convierta en un factor muy importante durante esta pandemia y, por eso, se debe intentar minimizar esto desde las primeras etapas.

Se notificó la transmisión presintomática, aunque los porcentajes calculados varían entre los estudios. Las reuniones presenciales entre el personal, en particular en los espacios reducidos, deben minimizarse y, donde sea necesario, debe evitarse que las personas estén en estrecha cercanía, de ser posible. Los servicios como Microsoft Teams (<https://teams.microsoft.com>), WebEx (<https://www.webex.com>) y Zoom (<https://zoom.us>) pueden utilizarse para facilitar las reuniones virtuales (ver también <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>).

Línea de ayuda telefónica y por correo electrónico de enfermeros de EII

Para tratar y ayudar a los pacientes con EII cuando las clínicas ambulatorias están convirtiéndose a la examinación telefónica, la provisión mínima del servicio debe incluir una línea de ayuda telefónica/por correo electrónico para ayudar a los pacientes que presentan recrudescimientos de la enfermedad y para responder a las preguntas en lo que respecta al tratamiento con inmunodepresores/productos biológicos. Lo ideal sería que la provisión se realizara de modo que un miembro del equipo de enfermería trabaje desde el domicilio para garantizar que esto se mantenga, con la examinación pertinente de un superior para sustentar el proceso de toma de decisiones clínicas. Esto reduciría la carga sobre la asistencia primaria y secundaria, en particular el departamento de accidentes y urgencias. Esto debe sustentarse con la capacidad de que los pacientes reciban una examinación urgente en caso de ser necesario en una “clínica segura”.

Se solicita a los pacientes que continúen recibiendo la terapia habitual para la EII. Si los pacientes dejan de tomar los medicamentos sin debatirlo primero con el equipo clínico, existe el riesgo de un recrudescimiento de la enfermedad. La enfermedad activa está relacionada con un aumento del riesgo de infección, exposición a los esteroides (aumento del riesgo por la infección), internación y cirugía mayor.^{3,18}

Clínicas ambulatorias

Llevar a cabo las citas clínicas por teléfono o un sistema de telemedicina formal donde sea posible. Los análisis de sangre de rutina pueden postergarse hasta que la situación mejore, según la capacidad local. El acceso a las pruebas de la calprotectina fecal (CF), una alternativa potencial a la endoscopia, puede limitarse debido a la presencia del virus en las heces. En caso de ser accesible, considerar la introducción de pruebas de la calprotectina de diagnóstico inmediato. Los kits de diagnóstico inmediato de la CF podrían distribuirse más efectivamente a los pacientes de riesgo elevado en una nueva clínica para pacientes/recrudescimientos o al momento del alta hospitalaria (muestreo cada 2-3 meses según la capacidad). Debido al acceso limitado a la evaluación endoscópica de la enfer-

medad, la combinación de la CF y los puntajes clínicos de la enfermedad (por ejemplo, el Índice Parcial de Mayo/Actividad de la Colitis Clínica Simple, el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica, el Índice de Harvey-Bradshaw o el Índice Ponderado de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica) puede ayudar a orientar las decisiones del tratamiento más objetivamente.

Nuevos pacientes con EII

En concordancia con las pautas para la endoscopia del Grupo Asesor Conjunto/BSG dadas a conocer el 26 de marzo de 2020, todas las endoscopias que no son de urgencia deben suspenderse inmediatamente. Deberá debatirse detenidamente caso por caso para decidir el momento de la endoscopia diagnóstica para posibles casos nuevos más urgentes de EII. Si los centros se retrasan en la evaluación de los nuevos pacientes con EII, debe adoptarse un sistema de triage telefónico para evaluar la urgencia clínica.

Examinación ambulatoria urgente

Los pacientes que pueden requerir internación deberán continuar siendo evaluados de un modo oportuno. Considerar la ubicación más adecuada para hacer esto, que esté lejos de las áreas de evaluación del COVID-19. Deben considerarse “clínicas para recrudescimientos” diarias (virtuales, donde sea posible) con números limitados de pacientes que presentan un riesgo elevado de una internación inminente. Donde sea posible, limitar las consultas en el hospital y limitar la deambulacion de pacientes por el hospital geográficamente.

CONSIDERACIONES GENERALES EN LO QUE RESPECTA A LOS MEDICAMENTOS PARA LA EII

- ▶ Equilibrar el riesgo de los fármacos modificadores de la respuesta inmunitaria con el riesgo relacionado con la enfermedad activa.
- ▶ Se les recomienda a los pacientes no suspender o reducir la medicación sin debatirlo con el equipo de EII, debido al riesgo de que un recrudescimiento conlleve a la necesidad de esteroides u otra inmunodepresión adicional o internación.
- ▶ Los efectos inmunodepresores de los medicamentos pueden persistir durante muchas semanas o meses luego del cese del tratamiento.
- ▶ Identificar a una persona experimentada/superior que supervise los análisis de sangre, el inicio de los productos biológicos y la receta de los productos biológicos, y ayude a los pacientes en consecuencia. Reducir los análisis de sangre de control relacionados con cualquier terapia a una frecuencia mínima segura.
- ▶ Debe identificarse el apoyo administrativo para garantizar que las recetas de los productos biológicos subcutáneos sean enviadas para la asistencia domiciliar de un modo oportuno.
- ▶ Los pacientes deben recibir los detalles de la línea de ayuda para contactarse por recomendaciones en lo que respecta al retraso de los repartos.
- ▶ Mantener un servicio de infusión funcional durante la pandemia debe ser una prioridad.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DE LA TERAPIA

Debido a la escasez de datos en lo que respecta a los efectos de los medicamentos para la EII sobre la evolución del COVID-19, se alienta la contribución de casos confirmados al registro internacional (SECURE-IBD, <https://covidibd.org>).

- ▶ Corticosteroides
 - Deben evitarse de ser posible, pero igual serán necesarios para algunos que luego deben atenerse al “aislamiento de personas vulnerables” mientras la dosis de prednisolona sea ≥ 20 mg por día.
 - Las dosis elevadas de esteroides son un factor de riesgo

establecido de infección de las vías respiratorias e infección oportunista en la EII y septicemia.^{19,20}

- La disminución progresiva rápida (10 mg/semana) debe considerarse donde sea posible. Esto debe sopesarse con los riesgos de extender la exposición a los esteroides en general mediante la disminución demasiado rápida de la dosis.
- No deben suspenderse repentinamente sin recomendación.
- Considerar el uso de budesonida MMX (9 mg/día por 8 semanas) o beclometasona (5 mg/día por 4 semanas) en los pacientes con un recrudescimiento de la CU (importante evaluar luego de 2 semanas).
- Considerar el uso de la nutrición enteral exclusiva en los pacientes con un recrudescimiento de la EC.
- Considerar la budesonida (Entocort, Budenofalk, 9 mg/día por 8 semanas) para el intestino delgado activo y la EC ileocecal.
- ▶ Inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, metotrexato, tacrolimus, micofenolato de mofetilo)
 - Sin evidencia actual de un aumento del riesgo de infección por COVID-19.
 - El inicio de la monoterapia puede no ser adecuado.
 - La terapia combinada con productos biológicos debe realizarse luego de un debate detenido sobre los riesgos y los beneficios caso por caso.
 - Los pacientes mayores (>60 años) o aquellos con una enfermedad concomitante significativa que se encuentran en remisión continua bajo tiopurinas quizás deseen considerar la suspensión luego de un debate adecuado con el equipo de EII.
- ▶ Terapia con fármacos anti-factor de necrosis tumoral (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)
 - Sin evidencia actual de un aumento del riesgo de infección por COVID-19.
 - Considerar el inicio con monoterapia (por lo tanto, considerar el adalimumab para fomentar la atención domiciliaria y disminuir el riesgo de inmunogenicidad concerniente al infliximab).
 - Utilizar un control terapéutico temprano de los fármacos donde sea posible, destacando aquellos que son adecuados para una inmunodepresión combinada posterior donde sea necesario.
 - No se recomienda el cambio forzado de intravenosa a subcutánea.
- ▶ Terapia con anti-interleucina-12/23p40 (ustekinumab)
 - Sin evidencia actual de un aumento del riesgo de infección por COVID-19.
 - Una ventaja del ustekinumab es una dosis de inducción sin suministro intravenoso seguida de una administración de mantenimiento subcutánea (efecto mínimo sobre la sala de infusión).
- ▶ Terapia con fármacos anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab)
 - Sin evidencia actual de un aumento del riesgo de infección por COVID-19.
 - Poco probable que aumente el riesgo de complicaciones por COVID-19, aunque hay que tener mucho cuidado cuando se aplican los datos de ensayos existentes al COVID-19.
- ▶ Inhibidores de la cinasa Janus (tofacitinib)
 - Sin evidencia actual de un aumento del riesgo de infección por COVID-19.
- ▶ Derivados del ácido 5-aminosalicílico (mesalazina)
 - Sin evidencia actual de un aumento del riesgo de infección por COVID-19.
 - En los pacientes con CU con síntomas no controlados, la dosis oral del ácido 5-aminosalicílico debe optimizarse con o sin la adición del ácido 5-aminosalicílico (rectal) tópico.

CONSIDERACIONES PARA LOS SERVICIOS

El monitoreo remoto de la actividad de la enfermedad puede alcanzarse a través de clínicas virtuales con el uso de análisis de sangre extraída

en sitios apartados del hospital (por ejemplo, centros satélites o a través de un médico de cabecera), con un control de la CF de laboratorio estándar o de diagnóstico inmediato, donde esté disponible.

El servicio de infusión es un área prioritaria. Considerar irse del sitio a un área “limpia”, de ser posible, o a una instalación con un acceso alternativo, evitando la necesidad de pasar por el área principal del hospital. Los visitantes ya no deberían permitirse. Los pacientes no deben asistir para la infusión si son sintomáticos para COVID-19 y, donde sea posible, deben ser examinados al momento de la llegada por síntomas y fiebre. Debe emplearse un espacio de dos metros entre los pacientes, y debe haber un área de espera específica aparte, de ser posible. Debe imponerse una política estricta de lavado de manos al momento de la llegada. Las sillas de infusión deben limpiarse adecuadamente entre pacientes. Los servicios de reemplazo parenteral de electrolitos y de hierro deben reservarse para casos urgentes únicamente. Si la capacidad se reduce debido a la falta de personal, debe realizarse un triage de infusiones diario/semanal.

Endoscopia

La BSG proporcionó pautas por separado para la endoscopia y el COVID-19 (<https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/>). Los procedimientos de vigilancia de la EII deben postergarse. El alcance de la evaluación de la enfermedad de EII deberá evaluarse detenidamente en cuanto a la prioridad. Deben considerarse métodos alternativos de evaluación de la enfermedad, entre ellos el uso de biomarcadores, radiología y endoscopia con cápsula.

Diagnóstico por imágenes

La capacidad del diagnóstico por imágenes ambulatorio puede reducirse. Sin embargo, esto debe debatirse dentro de los hospitales individuales. El acceso a diferentes modalidades por imágenes puede variar durante la pandemia y esto puede influir en la elección de la investigación en los pacientes con EII.

Cirugía

Las operaciones programadas de rutina se postergaron en la mayoría de los centros. Donde sea posible, el tratamiento de urgencia de la septicemia perianal debe realizarse como procedimiento ambulatorio. La cirugía compleja por EII debe postergarse, donde sea posible, y el momento debe analizarse regularmente en reuniones multidisciplinarias. Los procedimientos de emergencia (por ejemplo, colectomía subtotal en la CU grave aguda, resección intestinal para controlar la enfermedad penetrante en la EC) continuarán como parte de la asistencia de rutina. Al igual que con la enfermedad activa, la elección de la terapia postoperatoria para prevenir las recidivas deberá considerarse en el contexto de la pandemia de COVID-19. Si se requiere una cirugía por síntomas obstructivos subagudos, puede ser posible evitar o retrasar la cirugía mediante el uso de regímenes de nutrición enteral parcial o exclusiva.²¹

Ensayos clínicos

El Instituto Nacional de Investigación de la Salud (NIHR) y la Oficina del Director Científico (CSO) presentaron pautas para la gestión de ensayos clínicos que se actualizarán regularmente (NIHR <https://www.nihr.ac.uk/news/dhsc-issues-guidance-on-the-impact-on-covid-19-on-research-funded-or-supported-by-nihr/24469>; CSO <http://www.nhsresearchscotland.co.uk/news/covid-19---guidance-for-sponsors-sites-and-researchers>). Muchos ensayos ya habrán sido pausados por los patrocinadores.

Donde esto no sucedió, la identificación sistemática, la incorporación y la continuación de los participantes (para los participantes ya incorporados) debe analizarse a nivel local en cuanto a la idoneidad en la situación clínica actual. Los beneficios de evitar la cirugía y/o

los corticosteroides mediante la recepción de la medicación del ensayo, que de otro modo puede no estar disponible, debe sopesarse con el riesgo de las consultas presenciales y los efectos desconocidos de los productos medicinales de investigación sobre la evolución del COVID-19. Donde sea posible, las consultas del ensayo deben ocurrir virtualmente, y las investigaciones que requieren de la concurrencia al hospital deben posponerse, a menos que sean clínicamente importantes. Deben realizarse correcciones de los protocolos de los cuerpos reguladores pertinentes, y debe consultarse a los directores de investigación y desarrollo inmediatamente para proteger a los participantes, dado que la aprobación formal puede retrasarse considerablemente. Los ensayos con ocultamiento plantean una inquietud particular; los investigadores principales deben estar preparados para revelar la asignación de los participantes donde la información va a influir en el tratamiento del participante, o cuando está considerándose la evaluación y el tratamiento del coronavirus. Además, a los pacientes que pueden estar bajo una medicación de placebo que no requiere de autoaislamiento o distanciamiento social se les debe resaltar esto, en caso de que deseen retirarse del estudio. Los patrocinadores deben considerar minimizar la carga de las tareas administrativas mientras los equipos de asistencia médica estén exigidos; muchos miembros del equipo de investigación ya están siendo reubicados a la asistencia clínica directa.

RECOMENDACIONES PARA EL PERSONAL DEL NHS CON EII

El personal de primera línea con EII debe seguir las mismas precauciones que los otros pacientes con EII. Sin embargo, debido al riesgo elevado de exposición del personal de primera línea al SARS-CoV-2, sería aconsejable que los equipos hospitalarios consideraran utilizar a los miembros del equipo con EII en funciones en las que la exposición es limitada (es decir, clínicas telefónicas en vez de listas de endoscopia y trabajo de sala), en especial si ese individuo es de riesgo “moderado” o presenta otra enfermedad concomitante, en cuyo caso, debe recibir apoyo para trabajar desde el domicilio, de ser posible. Si para ellos es esencial trabajar en el entorno hospitalario, deben asegurarse de evitar el contacto estrecho con otros miembros del personal y de mantener el distanciamiento social.

CONCLUSIÓN

La pandemia de COVID-19 planteó desafíos sin precedente a los profesionales de la asistencia médica en todo el mundo. La comunidad con EII debe continuar demostrando una adaptabilidad en este campo que se mueve rápidamente. El trabajo colaborativo es de vital importancia para garantizar que reunamos la mayor cantidad de conocimiento posible conjuntamente, compartiendo ideas para proporcionar los mejores resultados a nuestros pacientes a medida que surge evidencia nueva.

Afiliaciones de los autores

¹Fideicomiso de la Fundación del NHS de Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido

²Universidad de Exeter, Exeter, Reino Unido

³Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido

⁴Hospital General Occidental, Edimburgo, Reino Unido

⁵Universidad de Newcastle, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

⁶Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales de Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, Reino Unido

⁷Fideicomiso de la Fundación del NHS del Hospital de Chelsea y Westminster, Londres, Reino Unido

⁸Hospital de Niños de Southampton, Fideicomiso de la Fundación del NHS del Hospital Universitario de Southampton, Southampton, Reino Unido

⁹Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales Universitarios de Londres, Londres, Reino Unido

¹⁰Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales Universitarios de Sheffield, Sheffield, Reino Unido

¹¹Fideicomiso de la Fundación del NHS del Hospital Reina Isabel de Birmingham,

Birmingham, Reino Unido

¹²Universidad de Birmingham, Birmingham, Reino Unido

¹³Universidad King's College de Londres, Londres, Reino Unido

¹⁴Hospital Libre Real de Londres, Londres, Reino Unido

¹⁵Fideicomiso de la Fundación del NHS de Torbay y South Devon, Torquay, Reino Unido

¹⁶Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales Universitarios de Bristol, Bristol, Reino Unido

¹⁷Hospital Real de Glasgow, Glasgow, Reino Unido

¹⁸Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido

¹⁹Hospital Real para Niños, Glasgow, Reino Unido

²⁰Hospital de St. Mark, Londres, Reino Unido

²¹Universidad Imperial de Londres, Londres, Reino Unido

²²Hospital Universitario de Gales, Cardiff, Reino Unido

²³Fideicomiso de la Fundación del NHS del Hospital de la Universidad King's College, Londres, Reino Unido

²⁴Fideicomiso del NHS de los Hospitales de Agudos de Pennine, Manchester, Reino Unido

²⁵Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido

²⁶Barts y la Facultad de Medicina y Odontología de Londres, Londres, Reino Unido

²⁷Hospital Real de Londres, Fideicomiso del NHS de Barts Health, Londres, Reino Unido

²⁸Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales Universitarios de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

²⁹Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales de la Universidad de St. George, Londres, Reino Unido

³⁰Universidad de St. George de Londres, Londres, Reino Unido

³¹Fideicomiso del NHS de la Asistencia Médica de la Universidad Imperial, Londres, Reino Unido

³²Fideicomiso de la Fundación del NHS de los Hospitales Universitarios de Liverpool, Liverpool, Reino Unido

³³Universidad de Liverpool, Liverpool, Reino Unido

³⁴Fideicomiso del NHS de los Hospitales Universitarios de la Universidad de Hull, Hull, Reino Unido

³⁵Fideicomiso del NHS de los Hospitales Universitarios de Leeds, Leeds, Reino Unido

³⁶Fideicomiso de la Fundación del NHS de Salford Royal, Salford, Reino Unido

³⁷Crohn's and Colitis UK, St. Albans, Reino Unido

³⁸Fideicomiso de la Fundación del NHS de Guy y St Thomas, Londres, Reino Unido

Twitter

Nicholas A Kennedy @DrNickKennedy, Gareth-Rhys Jones @gastro_GRJ, Christopher A Lamb @DrChrisLamb, Richard Appleby @rmappleby, R Mark Beattie @RMBeattie50, Alenka J Brooks @alenkabrooks, Robin J Dart @rjcdart, Cathryn Edwards @CathrynEdwards, Daniel R Gaya @carmunnock, Richard Hansen @paedshr, A Barney Hawthorne @ABHawthorne, Bu'Hussain Hayee @IBDdoc, Jimmy K Limdi @jklmldi, Nick Powell @NickPowellLab, Chris S Probert @ChrisProbert62, Tim Raine @IBD_MB, Shaji Sebastian @ibdseb, Philip J Smith @DrPhilipSmith, Catherine Stansfield @ibdportal, Lisa Younge @LisaYounge2 y Charlie W Lees @charlie_lees

Agradecimientos

Estas pautas han sido desarrolladas por el Grupo de Trabajo sobre EII y COVID-19 de la Sociedad Británica de Gastroenterología, y agradecemos el aporte de los colaboradores dentro del grupo. El Grupo de Trabajo sobre EII y COVID-19 de la Sociedad Británica de Gastroenterología agradece el apoyo de Crohn's and Colitis UK para el desarrollo de una versión de estas pautas que es práctica para los pacientes, y al Registro de EII del Reino Unido por apoyar el desarrollo de una herramienta de autoidentificación de los pacientes que implementa las pautas.

Colaboradores CWL, NAK, G-RJ y CAL dirigieron el grupo de escritura. Todos los autores contribuyeron con uno o ambos debates en lo que respecta a las pautas expuestas en este manuscrito y la edición del documento final.

Financiamiento Los autores no declararon una subvención específica para esta investigación de parte de ninguna agencia de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés Para detalles sobre los conflictos de interés, ver la tabla 1 adicional en línea.

Participación de los pacientes y del público Las reacciones valiosas y en tiempo real de los pacientes que utilizaron las herramientas del Registro de EII del Reino Unido y de Crohn's and Colitis UK, al igual que las versiones previas de estas pautas en el sitio web de la Sociedad Británica de Gastroenterología, ayudaron a aclarar las ambigüedades en la grilla de estratificación del riesgo original. Esto proporcionó un mecanismo poderoso y excepcional para un codesarrollo rápido del paciente-médico de estas pautas clínicas.

Consentimiento de los pacientes para la publicación No requerido.

Procedencia y revisión por pares No encargado; revisado por pares internamente.

Declaración de disponibilidad de los datos Todos los datos pertinentes al estudio se incluyen en el artículo.

Acceso abierto Este es un artículo de acceso abierto distribuido conforme a la licencia de Atribución No Comercial de Creative Commons (CC BY-NC 4.0), la cual permite que otros distribuyan, combinen, adapten, y desarrollen este trabajo de manera no comercial, y reciban la licencia de los trabajos derivados en diferentes términos, siempre y cuando el trabajo original sea debidamente citado, se dé crédito de manera adecuada, se indique si se realizaron cambios, y el uso sea no comercial. Véase: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD



Nicholas A Kennedy <http://orcid.org/0000-0003-4368-1961>
 Gareth-Rhys Jones <http://orcid.org/0000-0001-7355-2357>
 Christopher A Lamb <http://orcid.org/0000-0002-7271-4956>
 Richard Appleby <http://orcid.org/0000-0001-5887-8922>
 Ian Arnott <http://orcid.org/0000-0003-3352-9253>
 R Mark Beattie <http://orcid.org/0000-0003-4721-0577>
 Stuart Bloom <http://orcid.org/0000-0002-6361-4662>
 Alenka J Brooks <http://orcid.org/0000-0001-7162-7845>
 Rachel Cooney <http://orcid.org/0000-0003-3710-157X>
 Robin J Dart <http://orcid.org/0000-0003-3470-8210>
 Cathryn Edwards <http://orcid.org/0000-0002-5550-9184>
 Aileen Fraser <http://orcid.org/0000-0001-6462-5091>
 Daniel R Gaya <http://orcid.org/0000-0003-1942-7568>
 Subrata Ghosh <http://orcid.org/0000-0002-1713-7797>
 Kay Greveson <http://orcid.org/0000-0003-4713-7306>
 Richard Hansen <http://orcid.org/0000-0002-3944-6646>
 Ailsa Hart <http://orcid.org/0000-0002-7141-6076>
 A Barney Hawthorne <http://orcid.org/0000-0002-8768-4550>
 Bu'Hussain Hayee <http://orcid.org/0000-0003-1670-8815>
 Jimmy K Limdi <http://orcid.org/0000-0002-1039-6251>
 Charles D Murray <http://orcid.org/0000-0001-6736-1546>
 Gareth C Parkes <http://orcid.org/0000-0002-5285-7714>
 Miles Parkes <http://orcid.org/0000-0002-6467-0631>
 Richard C Pollok <http://orcid.org/0000-0001-6452-6763>
 Nick Powell <http://orcid.org/0000-0003-3231-6950>
 Chris S Probert <http://orcid.org/0000-0003-0477-6714>
 Tim Raine <http://orcid.org/0000-0002-5855-9873>
 Shaji Sebastian <http://orcid.org/0000-0002-3670-6545>
 Christian Selinger <http://orcid.org/0000-0003-2022-5859>
 Philip J Smith <http://orcid.org/0000-0003-1568-3978>
 Catherine Stansfield <http://orcid.org/0000-0002-7775-2337>
 Lisa Younge <http://orcid.org/0000-0002-3436-9696>
 James O Lindsay <http://orcid.org/0000-0003-3353-9590>
 Peter M Irving <http://orcid.org/0000-0003-0972-8148>
 Charlie W Lees <http://orcid.org/0000-0002-0732-8215>

BIBLIOGRAFÍA

- Jones G-R, Lyons M, Plevris N, *et al*. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut* 2019;68:1953–60.
- Jones GR, Lyons M, Plevris N, *et al*. A capture-recapture study of all-age IBD point prevalence. *Gut* 2019;68:A63–4.

- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, *et al*. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409–22.
- Guan W-jie, Ni Z-yi, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- Integrated surveillance of COVID-19 in Italy. The COVID-19 Task force of the Department of Infectious Diseases and the IT Service Istituto Superiore di Sanit, 2020. Available: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_19marzo%20ENG.pdf [Accessed 24th Mar 2020].
- Yang J, Zheng Y, Gou X, *et al*. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
- Wenham C, Smith J, Morgan R, *et al*. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet* 2020;395:846–8.
- Little P, Moore M, Kelly J, *et al*. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013;347:f6041.
- Little P, Stuart B, Andreou P, *et al*. Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet doctor). *BMJ Open* 2016;6:e009769.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al*. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–106.
- SECURE-IBD Registry. SECURE-IBD registry: surveillance epidemiology of coronavirus (COVID-19) under research exclusion, 2020. Available: <https://covidibd.org/currentdata/> [Accessed 27th Mar 2020].
- International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, 2020. Available: <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohnsdisease-and-ulcerative-colitis/> [Accessed 27th Mar 2020].
- European Crohn's and Colitis Organisation. 1st interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. Available: https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf [Accessed 27th Mar 2020].
- Mao R, Liang J, Shen J, *et al*. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020:426–8.
- An P, Ji M, Ren H, *et al*. Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China. Available: <https://ssrn.com/abstract=3543590> [Accessed 27th Feb 2020].
- Wisniewski A, Kirchgerner J, Seksik P, *et al*. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United Eur Gastroenterol J* 2019;22:205064061988976.
- Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, *et al*. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013;48:595–600.
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common infections in patients prescribed systemic glucocorticoids in primary care: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2016;13:e1002024.
- Heerasing N, Thompson B, Hendy P, *et al*. Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:660–9.

Terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en pacientes con hipertensión, enfermedades concomitantes cardiovasculares, renales o gastrointestinales: recomendaciones conjuntas de APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA

Cheuk-Chun Szeto,^{1,2} Kentaro Sugano,^{3,4} Ji-Guang Wang,^{5,6} Kazuma Fujimoto,^{7,8} Samuel Whittle,^{9,10} Gopesh K Modi,^{2,11} Chen-Huen Chen,^{12,13} Jeong-Bae Park,^{13,14} Lai-Shan Tam,^{1,10} Kriengsak Vareesangthip,^{2,15} Kelvin K F Tsoi ,¹⁶ Francis K L Chan ¹⁶

► El material adicional está publicado en línea únicamente. Para verlo, por favor visite la publicación en línea (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>).

Para las afiliaciones numeradas, ver el final del artículo.

Correspondencia a

Professor Francis K L Chan, Chinese University of Hong Kong, New Territories, Hong Kong; fkfchan@cuhk.edu.hk

C-CS y KS contribuyeron por igual.

Recibido el 1 de julio de 2019
Revisado el 6 de diciembre de 2019
Aceptado el 22 de diciembre de 2019
Publicado en línea por primera vez el 14 de enero de 2020

© Autor(es) [o su(s) empleador(es)] 2020. Sin reutilización comercial. Ver derechos y permisos. Publicado por BMJ.

Para citar: Szeto C-C, Sugano K, Wang J-G, et al *Gut* 2020; **69**:617-629

RESUMEN

Antecedente Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son uno de los medicamentos más comúnmente recetados, pero están relacionados con un número de efectos adversos graves, entre ellos hipertensión, enfermedad cardiovascular, lesión renal, y complicaciones GI.

Objetivo Desarrollar un conjunto de recomendaciones multidisciplinares para la receta segura de los AINES.

Métodos Se analizaron los ensayos controlados aleatorios y los estudios de observación publicados antes de enero de 2018, con 329 artículos incluidos para la síntesis de las recomendaciones basadas en la evidencia.

Resultados Siempre que sea posible, un AINE debe evitarse en los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento, riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica (ERC). Antes de iniciar el tratamiento con un AINE, debe medirse la presión arterial, debe realizarse la identificación sistemática de la ERC no reconocida en los casos de riesgo elevado y debe investigarse la anemia ferropénica no explicada. En los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, y si el tratamiento con AINES no puede evitarse, se prefiere naproxeno o celecoxib. En los pacientes con un riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica, debe utilizarse la monoterapia con un AINE no selectivo más un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); en aquellos con un riesgo elevado de enfermedad por úlcera péptica, se requiere un inhibidor selectivo de la COX-2 más un IBP. En los pacientes con hipertensión preexistente que reciben bloqueantes del sistema renina-angiotensina, debe considerarse la adición empírica (o el aumento de la dosis) de un fármaco antihipertensivo de una clase diferente. La presión arterial y la función renal deben controlarse en la mayoría de los casos.

Conclusión Los AINES son un arsenal terapéutico valioso en la medicina clínica, pero el reconocimiento adecuado de los casos de riesgo elevado, la selección de un fármaco específico, la elección de la profilaxis de la úlcera y el control luego de la terapia son necesarios para minimizar el riesgo de eventos adversos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), a veces conocidos como terapia analgésica antiinfla-

matoria, son una de las clases de medicamentos más comúnmente recetadas en la práctica clínica y representan el 5-10% de todos los fármacos recetados cada año.¹⁻⁴ Los AINES son un grupo de agentes farmacológicos que tienen como objetivo a la ciclooxigenasa (COX) celular e inhiben la síntesis de las prostaglandinas desde el ácido araquidónico.^{5,6} La ciclooxigenasa presenta dos isoformas principales: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) es la fuente principal de prostaglandinas citoprotectoras en el tubo gastrointestinal (GI), mientras que la ciclooxigenasa 2 (COX-2) es la isoforma predominante en los sitios de inflamación.^{6,7} Los AINES se utilizan mucho para el tratamiento de la artritis aguda o crónica, el dolor de cabeza, el dolor visceral, el dolor postoperatorio y varios problemas musculoesqueléticos.⁸⁻¹⁴ Hay un buen conjunto de evidencia que confirma que los AINES eficazmente alivian el dolor, reducen la respuesta inflamatoria local y sistémica, y mejoran la función musculoesquelética y la calidad de vida.⁸⁻¹⁴

Sin embargo, los AINES están relacionados con un número de efectos adversos graves,¹⁵ entre ellos hipertensión,¹⁶⁻¹⁸ enfermedad cardiovascular,¹⁹⁻²² lesión renal^{18,23,24} y complicaciones GI.^{22,25-27} En los últimos 20 años, se publicó una cantidad considerable de datos sobre el riesgo específico de los efectos adversos individuales, el riesgo relativo con diferentes AINES y la eficacia de varias estrategias profilácticas para prevenir los efectos adversos individuales. Sin embargo, gran parte de la literatura publicada trata las complicaciones cardiovasculares y GI,²⁸⁻³¹ mientras que los efectos adversos sobre la presión arterial (PA) y las complicaciones renales están menos abarcadas. Además, la mayoría de las pautas por lo general se enfocan en la complicación de un único sistema y carecen de consideraciones multidisciplinares. Aunque los efectos adversos son similares entre los diferentes grupos étnicos, los AINES se recetan mucho, de forma adecuada e impropia, en la región de Asia Pacífico, que presenta una población cada vez mayor de personas que buscan tratamientos para el dolor agudo y crónico, creando un mercado para los analgésicos que crece rápidamente.^{32,33} Este artículo tenía el objetivo de desarrollar un conjunto de recomendaciones multidisciplinares sobre la receta segura de los AINES.

Es importante observar que, aunque la aspirina en una dosis suficiente presenta la propiedad de un AINE, la aspirina en dosis bajas se utiliza más comúnmente en la práctica clínica moderna para la protección cardiovascular.³⁴ Dado que la aspirina en dosis bajas no presenta un efecto antiinflamatorio sistémico y sus efectos adversos probablemente sean diferentes de aquellos de otros AINES,^{34, 35} nuestras recomendaciones no abarcan, y no deben aplicarse, a los pacientes que utilizan aspirinas en dosis bajas para las indicaciones cardiovasculares.

Hacemos mucho hincapié en la importancia de la toma de decisiones compartida sobre el uso de los AINES.³⁶ Aunque nuestras recomendaciones proporcionan información útil sobre los riesgos de los AINES, la información sobre los posibles beneficios debe brindarse por separado. El papel de los doctores es esbozar los beneficios, los riesgos y las cargas del tratamiento de un modo claro y comprensible. Nuestras recomendaciones no pretenden ser normativas, y es el paciente quien debe ponderar la información, junto con otras inquietudes pertinentes, y tomar la decisión. El sentido común clínico también indicaría que, a pesar del requerimiento de un AINE, debe utilizarse la dosis más baja efectiva solo mientras sea clínicamente necesario.

MÉTODOS

Marco

Las declaraciones de posición para el uso seguro de los AINES se corroboraron mediante el análisis de la literatura con referencia al requerimiento de los métodos en los Ítems de Informe Preferidos para Análisis Sistemáticos y Metaanálisis (PRISMA). Se convocó a una reunión del comité directivo para proponer estas declaraciones de posición y confirmar las invitaciones a los expertos de diferentes sociedades o asociaciones médicas. Se formó un panel de expertos antes de la versión preliminar de las declaraciones de posición. Se llevó a cabo un análisis de la literatura para identificar publicaciones en las que se notificaran eventos adversos debido al uso de AINES. La evidencia de la literatura se resumió y se hizo circular entre los miembros del panel. En la reunión del panel de expertos, los miembros se encontraron para debatir, ultimar y aprobar estas declaraciones de posición. Los detalles sobre la reunión del comité directivo y la reunión del panel de expertos se esbozan en la información adicional en línea.

Análisis de la literatura

Se realizó un análisis de la literatura con antelación a la reunión del comité directivo (figura 1 adicional en línea). Los términos de búsqueda, entre ellos “fármaco antiinflamatorio”, “no esteroide”, “inhibidores de la ciclooxigenasa 2” y “AINE”, se utilizaron para examinar la literatura pertinente de Medline, Embase y Cochrane Library. Las bibliografías de las publicaciones pertinentes se examinaron en busca de posibles artículos adicionales. Los estudios idóneos incluían ensayos controlados aleatorios y estudios de observación publicados antes de enero de 2018. Se identificó un total de 22.683 artículos en la búsqueda inicial. Luego de eliminar 6791 registros duplicados de la base de datos, se analizaron 15.892 resúmenes en cuanto a la relevancia. Por último, se incluyó un total de 329 artículos luego de excluir los artículos con temas irrelevantes, como los mecanismos patógenos, el análisis psicológico, los planes de seguro, con niños como sujetos para la incorporación, la efectividad de la dosis, la hipoacusia como evento adverso y otros tratamientos analgésicos tópicos. Se evaluó el texto completo de los artículos incluidos, y se incorporó un total de 104 artículos sobre el uso de los AINES en los adultos con artritis. Se buscaron otras pautas clínicas o artículos de análisis de forma manual como bibliografía adicional para la versión preliminar de las de-

claraciones. Todas las declaraciones de posición se debatieron en las reuniones del panel de expertos y luego se prepararon como manuscrito académico con la aprobación de todos los miembros. Cada declaración se debatió en cuanto al nivel de evidencia disponible y a la fortaleza de la recomendación con el uso del sistema de Clasificación de la Evaluación, Desarrollo y Valoración de las Recomendaciones (GRADE) (tabla 1 adicional en línea).³⁷

Definiciones

Los AINES se clasifican convenientemente en “AINES tradicionales” no selectivos, que inhiben no selectivamente a la COX-1 y a la COX-2, e “inhibidores selectivos de la COX-2”. Debe señalarse que el término “inhibidores de la ciclooxigenasa 2” se utiliza comúnmente para representar a los inhibidores selectivos de la COX-2, pero una cantidad de inhibidores relativamente selectivos de la COX-2 no entran en la categoría de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (por ejemplo, nabumetona, meloxicam y etodolac). En este artículo, utilizamos el término “inhibidores selectivos de la COX-2”, a menos que el debate se refiera específicamente a los “inhibidores de la ciclooxigenasa 2”. La receta de un AINE podría ser a corto plazo o crónica, y en ambos casos, podría utilizarse como tratamiento habitual o a demanda. No hay un valor divisorio generalmente aceptado para los AINES a corto plazo *versus* crónicos. Como definición arbitraria, consideramos una duración del tratamiento deseada de 4 semanas o más como terapia crónica con AINES, sin tener en cuenta la pauta posológica habitual o a demanda.

La hipertensión se definió según las pautas más recientes del Colegio Estadounidense de Cardiología/la Asociación Estadounidense del Corazón.³⁸ La hipertensión resistente se definió como la incapacidad de alcanzar la PA objetivo a pesar del cumplimiento con tres fármacos antihipertensivos adecuados, o una PA controlada con el objetivo individualizado del paciente mientras recibe tratamiento con al menos cuatro fármacos antihipertensivos.^{39, 40} El evento vascular isquémico se definió como un antecedente de angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o claudicación intermitente. La enfermedad renal crónica (ERC) se definió como anomalías de la estructura o la función renal, presentes durante al menos 3 meses, con implicancias para la salud.⁴¹ Los factores de riesgo de ERC incluyen diabetes, hipertensión, enfermedad renal previa, evento vascular isquémico, insuficiencia cardíaca o edad >80 años. La ERC en estadio 3 se refiere a una velocidad de filtración glomerular estimada (VfGe) de 30-59 mL/min/1,73 m²; la ERC en estadio 4 o 5 se refiere a una VfGe <30 mL/min/1,73 m².⁴¹ Los eventos adversos GI superiores incluyen úlcera sintomática, perforación u obstrucción, hemorragia gastroduodenal y dispepsia; los eventos adversos GI inferiores incluyen hemorragia del intestino delgado o grueso, anemia significativa a nivel clínico, perforación y enfermedad diverticular complicada. El riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica se definió como el hecho de poseer uno o dos de los siguientes factores de riesgo: edad >65 años; antecedente de úlcera no complicada; uso simultáneo de aspirina (dosis baja y elevada), fármacos antiplaquetarios, corticosteroides o anticoagulantes; y riesgo elevado de enfermedad por úlcera péptica en los pacientes con un antecedente de úlcera previamente complicada (especialmente, las recientes).

EFFECTOS DE LOS AINES SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

Declaraciones de las pautas

1.1 Recomendamos medir la PA antes del inicio de los AINES. [1D]
1.2 Recomendamos controlar la PA luego del inicio de la terapia crónica con AINES. [1C]

1.2.1 Sugerimos que la PA se mida en la clínica 4 semanas luego del

- inicio de los AINES (o antes, si está clínicamente indicado). [2C]
- 1.2.2 El control de la PA en el domicilio es conveniente. [2D]
- 1.2.3 El autocontrol de la retención de líquidos mediante el peso corporal y el chequeo del edema maleolar es conveniente. [2D]
- 1.3 En los pacientes con hipertensión preexistente, recomendamos controlar la PA incluso con la terapia a corto plazo con AINES. [1C]
- 1.4 Si un AINE es necesario en los pacientes con hipertensión preexistente, la evidencia no permite la recomendación preferencial de ningún fármaco específico. (no clasificada)
- 1.5 En los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento, recomendamos evitar los AINES, de ser posible. [2C]
- 1.6 En los pacientes que ya reciben un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA), recomendamos considerar la adición empírica (o el aumento de la dosis) de un fármaco antihipertensivo de una clase diferente, cuando se receta una terapia crónica con AINES. [2C]

Antecedente

Se mostró que los AINES aumentan los niveles de la PA, causan hipertensión de inicio nuevo y empeoran el control de la PA de los pacientes con hipertensión preexistente, en múltiples estudios de observación,⁴²⁻⁴⁴ ensayos controlados aleatorios,⁴⁵⁻⁵³ análisis sistemáticos y metaanálisis.⁵⁴⁻⁵⁹ La magnitud absoluta del aumento de la PA, por lo general, es escasa. En los pacientes sin hipertensión preexistente que reciben una terapia crónica con AINES, los aumentos promedio de la PA sistólica y diastólica son cerca de 2,0 y 0,5 mm Hg, respectivamente.⁴⁷ Se observa una magnitud similar del aumento de la PA en los pacientes con hipertensión preexistente.^{42 43 47 53} Sin embargo, un grupo minoritario considerable de pacientes desarrolla hipertensión de inicio nuevo o un empeoramiento del control de la PA luego de un AINE. Cerca del 2-30% de los pacientes tratados con un AINE requiere de la modificación del tratamiento antihipertensivo.^{44 47 50-52}

Los diferentes AINES presentan una diferencia considerable en cuanto a su efecto sobre la PA. En la mayoría de los estudios, se muestra que el ibuprofeno, el etoricoxib y el rofecoxib causan un mayor aumento de la PA, mientras que los efectos del naproxeno y el celecoxib son relativamente escasos.^{42 48 50-52 54-57 59} El aumento de la PA probablemente sea más marcado en los pacientes que reciben un inhibidor de la ECA o un BRA.^{42 43 49 52}

Razones

Pauta 1.1

La hipertensión es un factor contribuyente importante a la carga global de la enfermedad y la mortalidad.^{60 61} Hay evidencia buena que corrobora la identificación sistemática de la PA elevada en los adultos⁶²⁻⁶⁴ y está recomendada por el Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF),⁶⁵ el Colegio Estadounidense de Cardiología/la Asociación Estadounidense del Corazón (ACC/AHA),⁶⁶ el Grupo de Trabajo Canadiense sobre la Asistencia Médica Preventiva,⁶⁷ la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión⁶⁸ y la Sociedad Internacional de Hipertensión.⁶⁹ Dado que el uso de un AINE puede aumentar la PA, y dado que la hipertensión frecuentemente es asintomática, y la medición de la PA es simple y no invasiva, recomendamos medir la PA antes del inicio de los AINES.

Pauta 1.2

Como se describió anteriormente, un AINE causa sistemáticamente un aumento de la PA.^{44 47 50-52} Aunque la magnitud absoluta del aumento de la PA por lo general es escasa, el 4-23% de los pacientes desarrolla hipertensión de inicio nuevo^{45-47 70} y el 2-30% de los

pacientes con hipertensión preexistente requiere de la modificación del tratamiento farmacológico.^{44 47 50-52} Dado que no hay factores pronósticos confiables del desarrollo de hipertensión de inicio nuevo o un empeoramiento del control de la PA luego de la terapia con AINES, recomendamos controlar la PA en todos los pacientes, incluyendo aquellos sin un antecedente de hipertensión, luego del inicio de la terapia crónica con AINES. Sin embargo, el beneficio de la intervención preventiva para controlar la PA aún es incierto.

Pauta 1.2.1

La evolución temporal del aumento de la PA luego del tratamiento con AINES sigue sin definirse completamente. En la mayoría de los estudios, se muestra que puede observarse un aumento de la PA luego de 4-8 semanas de terapia con AINES y el efecto persiste mientras los pacientes continúan recibiendo el tratamiento.^{43 44 48 52 53} Por ejemplo, Sowers *et al.*⁵³ observaron que la PA sistólica aumentó en 2,6 mm Hg luego de 4 semanas de terapia con celecoxib. Luego de 6 semanas de tratamiento con rofecoxib, Whelton *et al.*⁵² observaron que el 14,9% de los pacientes requirió del ajuste de la dosis del régimen antihipertensivo. Aunque hay pocos estudios publicados sobre la relación entre el cambio agudo y retardado (por ejemplo, luego de 4 semanas) de la PA, sugerimos que la PA se mida en la clínica 4 semanas luego del inicio de un AINE.

Pauta 1.2.2

En pocos estudios, se comparó específicamente la diferencia entre la respuesta de la PA en el consultorio, en el domicilio y ambulatoria, en los pacientes hipertensos que reciben un AINE. El aumento de la PA ambulatoria probablemente sea similar a aquel de la PA en la clínica,^{48 50 51} pero la aplicación del control en el domicilio de la PA no se estudió específicamente. Sin embargo, las pautas más recientes de la ACC/AHA para la prevención, la detección, la evaluación y el tratamiento de la PA elevada en los adultos hacen mucho hincapié en el papel del control ambulatorio de la PA (CAPA) y del control en el domicilio de la PA (CDPA) en el diagnóstico y el control de la hipertensión.⁶⁶ Dado que el CAPA y el CDPA utilizan diferentes umbrales de PA para definir la PA elevada de aquellos en los métodos basados en el consultorio, los mejores cálculos correspondientes a la PA en la clínica, el CDPA, el CAPA durante el día, el CAPA durante la noche y el CAPA de 24 horas deben considerarse como una guía e interpretarse con precaución.⁶⁶

Pauta 1.2.3

La retención de líquidos, que se manifiesta como un aumento de peso o un edema maleolar, es común luego de la terapia con AINES.^{71 72} Whelton *et al.*⁵² observaron que el edema de tobillo sintomático se desarrolló en el 4,7-7,7% de los pacientes luego de 6 semanas de terapia con un inhibidor de la COX-2. La retención de líquidos puede coexistir o no con la elevación de la PA, pero puede indicar un empeoramiento de la función renal.⁷³ Sugerimos el autocontrol de la retención de líquidos realizando un autochequeo del cambio en el peso corporal o la presencia de edema maleolar.

Pauta 1.3

En los pacientes con hipertensión preexistente, la mayoría de los estudios muestra que el empeoramiento del control de la PA se observa luego de 4-8 semanas de terapia con AINES.^{44 47-51} Sin embargo, Whelton *et al.*⁵² observaron que podía observarse un aumento de la PA luego de 2 semanas de tratamiento con un inhibidor selectivo de la COX-2, mientras que Sowers *et al.*⁵¹ observaron que el 16-30% de los pacientes con hipertensión preexistente requieren del ajuste ascendente de la dosis del régimen antihipertensivo luego de la terapia con AINES.⁵¹ En conjunto, parece una

práctica segura controlar la PA con la terapia a corto plazo (es decir, menos de 4 semanas) con AINES en los pacientes con hipertensión preexistente.

Pauta 1.4

No hay una diferencia constante en cuanto al efecto sobre la PA entre los diferentes AINES, y no hay una diferencia constante en cuanto al cambio en la PA entre los AINES tradicionales y los inhibidores de la COX-2.⁴⁵⁻⁵¹ Aunque en cuatro metaanálisis o análisis en red se muestra que el efecto sobre el control de la PA depende del AINE específico,^{55-57 59} no se mostró convincentemente que algún fármaco fuera mejor que los otros. Por lo tanto, concluimos que la evidencia actual no permite la recomendación de ningún AINE específico en los pacientes con hipertensión preexistente.

Pauta 1.5

La hipertensión resistente se definió como la incapacidad de alcanzar la PA objetivo a pesar del cumplimiento con tres fármacos antihipertensivos adecuados, o una PA controlada con el objetivo individualizado del paciente mientras recibe tratamiento con al menos cuatro fármacos antihipertensivos.^{39 40} A nuestro entender, no hay datos publicados sobre el efecto de la PA luego de la terapia con AINES en los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento. Aunque la magnitud y el porcentaje de pacientes con una PA elevada parecen similares entre los pacientes con y sin hipertensión preexistente,^{44-47 50-52 70} hasta el 30% de los pacientes presentaron un empeoramiento del control de la PA luego de un AINE y requirieron del ajuste ascendente de la dosis del régimen antihipertensivo.^{47 50-52} Las opciones farmacológicas son limitadas para la hipertensión resistente y, por consiguiente, parece lógico recomendar que se evite la terapia con AINES en los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento, con el fin de evitar cualquier empeoramiento involuntario del control de la PA.³⁹

Pauta 1.6

En la mayoría de los estudios que incluyen análisis de subgrupo de diferentes regímenes antihipertensivos, se notifica que el aumento de la PA (especialmente, la PA sistólica) luego de un AINE es más marcado en los pacientes que son tratados con un inhibidor de la ECA o un BRA que otros fármacos.^{42 43 49 52 72} En dos estudios de observación, con un total de más de 3800 pacientes que recibían un AINE, se observó que los pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la ECA presentaron un mayor aumento de la PA sistólica que aquellos tratados con otras clases de fármacos antihipertensivos.^{42 43} En un estudio cruzado aleatorio, los pacientes que recibían lisinopril presentaron un 7-10% de aumento de la PA luego de la terapia con AINES, comparado con un 1,1-1,6% cuando recibían amlodipina.⁷⁴ Aunque el riesgo de un empeoramiento del control de la PA es considerable, otro aumento de la dosis de los inhibidores de la ECA o los BRA probablemente no sea efectivo y el riesgo de una lesión renal aguda es dependiente de la dosis.^{75 76} Por lo tanto, sugerimos que en los pacientes que reciben inhibidores de la ECA o BRA, se considere la adición empírica (o el aumento de la dosis) de un fármaco antihipertensivo de una clase diferente, cuando se utiliza un AINE.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA TERAPIA CON AINES

Declaraciones de las pautas

2.1 Recomendamos evitar la terapia crónica con AINES, de ser posible, en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado. [2B]

2.2 En los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado en quienes no puede evitarse la terapia crónica con AINES, pueden considerarse el naproxeno y el celecoxib. [2B]

Antecedente

La relación entre la enfermedad cardiovascular y los AINES se examinó exhaustivamente en múltiples estudios de observación,^{70 77-84} análisis sistemáticos y metaanálisis.^{56 58 85-101} Es importante observar que la mayoría de los metaanálisis en los que se examina el riesgo cardiovascular absoluto de los AINES extrae los datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) en los cuales se notifican los eventos cardiovasculares como criterios de valoración secundarios. Casi todos los ECA volcados a la inocuidad cardiovascular comparan a diferentes AINES en vez de compararlos con el placebo o la ausencia de tratamiento.¹⁰²⁻¹⁰⁸

Los AINES están relacionados en particular con dos tipos de enfermedad cardiovascular: la insuficiencia cardíaca congestiva y los eventos cardiovasculares ateroscleróticos. El riesgo parece ser dependiente de la dosis.^{77 80 85 99} Aunque en dos metaanálisis se notificó que el riesgo de infarto de miocardio aumenta durante los primeros 1 a 3 meses de tratamiento,^{85 89} la mayoría de los estudios en los que se notifica un riesgo cardiovascular excesivo se refieren al tratamiento a largo plazo,^{78 80 84} y se observó que la duración del tratamiento con AINES está independientemente relacionada con el riesgo de eventos cardiovasculares.¹⁰⁹ Otros efectos cardiovasculares de los AINES se debaten en la información 1 adicional en línea.

Razones

Pauta 2.1

Aunque se notificó adecuadamente que el tratamiento crónico con AINES está relacionado con un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte vascular, el riesgo absoluto es escaso en la población general^{77 78 82 85} o en los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo (por ejemplo, con artritis crónica).^{80-82 85 91 106} En los pacientes con un riesgo bajo, en dos ECA, se mostró que el riesgo de un evento cardiovascular fue del 0,3-0,4% a los 6 meses¹⁰³ y del 2,3-2,7% a los 34 meses,¹⁰⁸ luego de la terapia con AINES. De manera similar, MacDonald *et al.*¹⁰⁶ notificaron que el riesgo de un evento cardiovascular fue 0,86-0,95 por 100 pacientes-años de AINES en los pacientes con artritis crónica. Por otro lado, el riesgo de enfermedad cardiovascular luego de la terapia con AINES es considerable en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado^{84 86 89} o una enfermedad cardiovascular preexistente.^{70 83} En los pacientes con artritis crónica y un antecedente de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, en un ECA, se mostró que el riesgo de un evento cardiovascular luego de la terapia con AINES durante 18 meses es del 4,4-5,5%.¹⁰²

Por desgracia, la definición de “riesgo cardiovascular elevado” es variable a lo largo de diferentes estudios^{84 104 105} y el uso de calculadores del riesgo cardiovascular (por ejemplo, las ecuaciones de cohortes combinadas de la ACC/AHA³⁸) no se validó en las poblaciones asiáticas. Sopesando la evidencia disponible y la practicidad, recomendamos evitar la terapia crónica con AINES en los pacientes con un antecedente de evento vascular isquémico^{70 83 89 99} o insuficiencia cardíaca.¹¹⁰

Pauta 2.2

El riesgo cardiovascular excesivo relacionado con los AINES es muy variable entre los diferentes fármacos, cuando se comparan individualmente, se comparan con la ausencia de tratamiento o el placebo,^{70 77 81 84-86 89 94-96 98 99} o se comparan directamente mediante estudios comparativos directos^{57 59 79 87 88 90 102 104 105 107 108} o metaanálisis en red.^{86 89 93 94 97} Aunque se postuló que los inhibidores de la COX-2 presentan un riesgo cardiovascular más elevado que los AINES tradicionales,^{111 112} el riesgo en exceso en gran parte se limitó al rofecoxib.¹¹¹ En dos ensayos aleatorios recientes, se mostró que el celecoxib no confiere un riesgo cardiovascular en exceso, comparado

con los AINES tradicionales.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ En el estudio SCOT,¹⁰⁶ el riesgo de un evento cardiovascular fue 0,95 *versus* 0,86 por 100 pacientes-años luego del tratamiento con celecoxib y AINES tradicionales, respectivamente. En el ensayo PRECISION,^{107 108} la incidencia de un evento cardiovascular a los 34 meses fue del 2,3%, el 2,5% y el 2,7% luego del tratamiento con celecoxib, naproxeno e ibuprofeno, respectivamente. De todos los AINES, en dos metaanálisis en red, se indica que el riesgo cardiovascular del diclofenac es el más elevado, con un riesgo relativo de 1,1 a 1,2, comparado con otros fármacos.^{89 97} En contraste, en la mayoría de los estudios, se indica que el naproxeno y el celecoxib no conllevan a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares.^{58 70 79 84-86 90 94 95 98-101} En un ECA en el que se comparó el celecoxib y el naproxeno, se mostró que el riesgo de un evento cardiovascular en los pacientes de riesgo elevado no difiere considerablemente entre los dos fármacos.¹⁰² En conjunto, recomendamos que en los pacientes con un antecedente de evento vascular isquémico en quienes la terapia crónica con AINES es necesaria, el naproxeno y el celecoxib sean los fármacos preferidos.

EFFECTOS RENALES DE LA TERAPIA CON AINES

Declaraciones de las pautas

3.1 Recomendamos evitar un AINE en los pacientes con ERC grave (VFGe <30 mL/min/1,73 m²) o los pacientes con ERC moderada (VFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²) que reciben inhibidores de la ECA, BRA o diuréticos. [1C]

3.2 Si un AINE se administra a pacientes con un riesgo elevado de ERC, recomendamos realizar una prueba de la función renal, si no se realizó en los últimos 6 meses. [2D]

3.3 Si un AINE es necesario en pacientes con ERC, la evidencia no favorece la recomendación de ningún fármaco específico. (no clasificada)

3.3.1 Recomendamos controlar la función renal 1 semana luego del inicio de un AINE. [1C]

3.3.2 El control regular de la función renal durante la terapia crónica con AINES es conveniente. [2C]

3.3.3 Recomendamos chequear la función renal, si se desarrolla una retención de líquidos o hay rasgos clínicos de deterioro de la función renal durante la terapia con AINES. [1D]

Antecedente

La evidencia buena sobre los efectos renales adversos de los AINES es relativamente limitada y la mayoría de los estudios publicados son de observación.¹¹³⁻¹²¹ En un número de análisis sistemáticos y metaanálisis publicados, también se exploró la inocuidad renal como criterio de valoración.^{58 73 110 122 123} En dos ECA, se proporcionó el riesgo absoluto de una lesión renal aguda (LRA) como criterio de valoración secundario luego del tratamiento con AINES,^{45 124} pero ninguno de ellos incluyó un grupo de placebo o no tratado para la comparación.

La inquietud más importante sobre la inocuidad renal relacionada con un AINE es el desarrollo de una LRA, por lo general en forma de necrosis tubular aguda (NTA) como resultado de alteraciones hemodinámicas y efectos perjudiciales sobre la circulación intrarrenal. La nefritis tubulointersticial (NTI) alérgica aguda es otra causa típica de LRA como consecuencia de un AINE, pero la incidencia absoluta probablemente sea más baja que aquella de la NTA. Un inhibidor de la bomba de protones (IBP), que comúnmente se utiliza para la profilaxis de la úlcera péptica durante la terapia con AINES, es otra causa común de NTI alérgica.¹²⁵ Sin una biopsia renal, no siempre es posible diferenciar la NTA de la NTI alérgica de forma clínica. Sin embargo, el tratamiento de las dos enfermedades a menudo es similar. Dado que la mayoría de los estudios publicados sobre el riesgo renal de los AINES no diferencian entre las dos causas patológicas, utilizamos LRA como

término genérico para debatir el riesgo de una pérdida de la función renal aguda. Otros efectos renales de los AINES se debaten en la información 1 adicional en línea.

Razones

Pauta 3.1

Aunque el uso de los AINES está relacionado con el desarrollo de una LRA en una población normal o en los pacientes con un riesgo renal bajo,^{73 110 114 118 123} el riesgo absoluto es bajo. En un metaanálisis de 114 ECA, con un total de 116.094 pacientes, se mostró que el riesgo absoluto de una LRA es del 0,2% en los pacientes con un riesgo bajo.⁷³ Sin embargo, la ERC preexistente es un factor de riesgo importante de LRA causada por los AINES.^{123 126} En un metaanálisis de cinco estudios de observación, el 12,1% de los pacientes con ERC desarrolló una LRA luego de la terapia con AINES, con un 63% de riesgo en exceso, comparado con la ausencia de tratamiento.¹²³ Además, la LRA superpuesta en los pacientes con ERC está relacionada con una evolución más rápida a enfermedad renal terminal dependiente de diálisis.¹²⁷⁻¹³⁰ En un estudio retrospectivo de 618 pacientes gravemente enfermos con LRA, los pacientes con ERC subyacente tenían más probabilidades de ser dependientes de diálisis al momento del alta hospitalaria.¹³⁰ En otro estudio de observación de 6862 pacientes con ERC, la LRA superpuesta estuvo relacionada con un riesgo más elevado de muerte (riesgo relativo ajustado 2,32) y diálisis (riesgo relativo ajustado 2,33).¹²⁷ Como resultado, desaconsejamos el uso de un AINE en los pacientes con ERC preexistente.

El riesgo de una LRA causada por los AINES también es considerable en los pacientes que reciben una terapia con inhibidores de la ECA o BRA.^{114 119 131 132} En un estudio retrospectivo de pacientes con un riesgo bajo, la LRA se desarrolló en el 1,9% de los pacientes que recibían una terapia combinada con un AINE y un inhibidor de la ECA, pero en el 0% de los pacientes que recibían cualquiera de los dos fármacos por separado.¹³¹ El riesgo de LRA es particularmente elevado cuando el paciente también recibe fármacos diuréticos. En un estudio de casos-controles anidados de 78.379 pacientes, el aumento absoluto del riesgo de una LRA fue más elevado cuando los AINES se utilizaron con fármacos diuréticos y un inhibidor de la ECA o BRA *versus* los AINES con un inhibidor de la ECA o BRA, pero sin fármacos diuréticos.¹³² En otro estudio retrospectivo de 487.372 pacientes hipertensos, el uso simultáneo de esta combinación estuvo relacionado con un 31% de aumento del riesgo de LRA, en especial durante los primeros 30 días de tratamiento.¹¹⁹

La gravedad de la insuficiencia renal por la cual los AINES deben evitarse no se definió adecuadamente. Möller *et al.*¹²⁰ notificaron que un AINE es un factor pronóstico independiente de un deterioro acelerado de la función renal, cuando la VFGe en situación inicial era <30 mL/min/1,73 m². Además, con una ERC preexistente moderada a grave, una LRA leve sería suficiente para generar un desequilibrio y exigir diálisis. Recomendamos evitar un AINE en los pacientes con una VFGe en situación inicial <30 mL/min/1,73 m² (es decir, ERC en estadio 4 o 5 según Enfermedad Renal: Mejora de los Resultados Globales [KDIGO]) o en los pacientes con una VFGe en situación inicial de 30-59 mL/min/1,73 m² (es decir, ERC en estadio 3 según KDIGO) que reciben inhibidores de la ECA o BRA. Aunque la literatura es limitada, creemos que nuestras recomendaciones también aplican a los receptores de un aloinjerto renal. El riesgo de una LRA luego de los AINES es considerable en los receptores de un aloinjerto renal con insuficiencia de la función renal o aquellos que reciben un inhibidor de la calcineurina.¹³³ Aunque la LRA por lo general no es una inquietud en los pacientes que se someten a diálisis, la función renal residual es un factor pronóstico importante de la mortalidad

y la morbilidad.¹³⁴ Es razonable evitar los AINES en los pacientes que se someten a diálisis para evitar un empeoramiento de la función renal residual.¹³⁵

Pauta 3.2

Dado que la ERC leve a moderada por lo general es asintomática,¹³⁶⁻¹³⁷ es importante identificar sistemáticamente la ERC no diagnosticada antes del inicio de un AINE. La identificación sistemática de la ERC en el público general o los pacientes con un riesgo bajo no es necesaria porque el rendimiento es bajo y la mayoría de las pautas publicadas recomiendan una identificación sistemática orientada de la ERC en las poblaciones con un riesgo elevado.¹³⁷⁻¹⁴¹ Aunque la definición de “grupo de riesgo elevado” es diferente entre las pautas, por lo general abarca a las personas mayores, los pacientes con hipertensión subyacente, diabetes, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedades urológicas, enfermedades autoinmunitarias sistémicas y aquellos con un antecedente familiar de ERC.¹³⁸⁻¹⁴¹ Recomendamos que si un AINE se administra a los pacientes en riesgo de ERC, se realice una prueba de la función renal en situación inicial, si no se realizó en los últimos 6 meses. Dado que el nivel de creatinina sérica puede no aumentar por encima del límite superior de la normalidad hasta que más del 50% de la función renal se haya perdido, sugerimos seguir la recomendación de KDIGO de utilizar una ecuación para el cálculo de la VFG para obtener la VFG.¹³⁹

Pauta 3.3

El riesgo relativo de una LRA entre los diferentes AINES se estudió en diversos estudios de observación y metaanálisis, pero los resultados son contradictorios.⁷³⁻¹¹⁰⁻¹¹⁸ No hay una diferencia constante en cuanto al riesgo renal entre los AINES tradicionales y los inhibidores de la COX-2.¹¹⁰⁻¹¹⁸ En un ECA en el que se comparó el celecoxib y el diclofenac, el riesgo de una LRA fue del 5,6% y del 6,3%, respectivamente (P=0,8).⁴⁵ En otro estudio en el que se comparó el celecoxib y el naproxeno, el riesgo de un aumento de la creatinina sérica fue del 3,3% y del 2,5%, respectivamente.¹²⁴ Concluimos que la evidencia no permite la recomendación de ningún AINE específico en los pacientes con ERC.

Pauta 3.3.1

El control de la función renal luego del inicio de un AINE es lógico, pero pocas publicaciones describen el protocolo óptimo para dicho control. La LRA está relacionada con el uso de un AINE en los últimos 1 a 30 días.¹¹⁴ Teóricamente, la NTA debido a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina y al efecto hemodinámico de los AINES debería desarrollarse poco después del tratamiento, en especial en los pacientes cuya perfusión renal depende de la prostaglandina local.¹⁴²⁻¹⁴³ Por otro lado, se necesitan 7 a 10 días para que el cuerpo prepare una respuesta inmunitaria mediada por células para la NTI alérgica en los pacientes no sensibilizados.¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ A fin de cuentas, sugerimos que la función renal se controle 3 a 7 días luego del inicio de un AINE en los pacientes con ERC.

Pauta 3.3.2

Aunque un AINE típicamente provoca una LRA poco después del inicio del tratamiento, los pacientes que reciben una terapia a largo plazo con AINES (por ejemplo, para el tratamiento de la artritis crónica) continúan presentando un aumento del riesgo de LRA meses o años más tarde.⁵⁸⁻⁷³⁻¹²³ Los factores precipitantes comunes incluyen infecciones concomitantes, deshidratación, fármaco diurético concomitante, terapia con un inhibidor de la ECA o BRA, y exposición a radiocontraste.¹⁴⁶ Además, un AINE también puede aumentar la velocidad del deterioro de la función renal

sin causar una LRA en los pacientes con ERC preexistente (ver la información 1 adicional en línea). Sugerimos el control regular de la función renal mediante la VFG en los pacientes que reciben una terapia crónica con AINES, en particular cuando hay otros factores predisponentes a la LRA.

Pauta 3.3.3

La función renal debe chequearse cuando hay rasgos clínicos de una LRA. Sin embargo, la oliguria y los síntomas urémicos evidentes son rasgos tardíos. La retención de líquidos y el edema maleolar a menudo están presentes en la LRA.⁷³⁻¹⁴⁷ El edema periférico en sí es un factor de riesgo del desarrollo de una LRA. En un estudio de cohorte de 12.778 pacientes gravemente enfermos, la presencia de un edema periférico al momento de la internación estuvo relacionada con un aumento del riesgo de una LRA dentro de los primeros 7 días de la enfermedad crítica.¹⁴⁸ La presencia de +1, +2 y +3 edemas estuvo relacionada con un 17%, un 47% y un 57% de riesgo más elevado de una LRA, respectivamente, comparado con los pacientes sin edemas.¹⁴⁸ El aumento de la PA también se observa comúnmente en los pacientes con NTA causada por los fármacos.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰ Recomendamos evaluar la función renal, si se desarrolla una retención de líquidos o hay rasgos clínicos de un deterioro de la función renal durante la terapia con AINES.

EFFECTOS GASTROINTESTINALES DE LA TERAPIA CON AINES

Declaraciones de las pautas

- 4.1 Para el tratamiento de la dispepsia relacionada con los AINES:
 - 4.1.1 Recomendamos el uso de un IBP. [1B]
 - 4.1.2 No recomendamos el uso de antiácidos o antagonistas del receptor H2. [1C]
- 4.2 Para la prevención de las complicaciones GI superiores:
 - 4.2.1 Recomendamos la monoterapia con un AINE no selectivo más un IBP o un inhibidor selectivo de la COX-2 en los pacientes con un riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica. [1A]
 - 4.2.2 Recomendamos un inhibidor selectivo de la COX-2 más un IBP en los pacientes con un riesgo elevado de enfermedad por úlcera péptica. [1A]
- 4.3 En los pacientes con anemia ferropénica no explicada que requieren de un AINE:
 - 4.3.1 Recomendamos la derivación a un gastroenterólogo. [1D]
 - 4.3.2 Recomendamos el uso del celecoxib sobre otros AINES. [1A]

Antecedente

Los AINES están relacionados con un aumento del riesgo de eventos adversos GI superiores e inferiores.⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁵³⁻⁵⁸⁻⁹⁰⁻⁹⁷⁻¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹²⁴⁻¹⁵¹⁻¹⁸¹ El evento adverso GI más común es la dispepsia. El evento adverso GI más grave es la úlcera (gástrica o duodenal) péptica con hemorragias. Sin embargo, la correlación entre los síntomas dispépticos y la presencia de úlcera péptica es escasa, y la necesidad de una profilaxis de la úlcera depende de los factores de riesgo más que de los síntomas. El riesgo absoluto de la úlcera y sus complicaciones luego de un AINE también se ve considerablemente afectado por el estado de *Helicobacter pylori*.¹⁸²⁻¹⁸⁵ y el uso concomitante de aspirina u otros fármacos antitrombóticos.¹⁵³⁻¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Otros efectos gastrointestinales de los AINES se debaten en la información 1 adicional en línea.

Razones

Pauta 4.1

Pauta 4.1.1

El uso de un AINE está relacionado con la dispepsia, el dolor abdominal y una variedad de síntomas abdominales no específicos.¹⁵²⁻¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Sin embargo, la correlación entre la dispepsia y la patología documentada endoscópicamente es escasa. La mayoría de los ensayos clínicos sobre

los problemas GI superiores relacionados con los AINES se centran en la úlcera o la hemorragia confirmada endoscópicamente y se publicaron pocos datos sobre el tratamiento de la dispepsia relacionada con los AINES. Sin embargo, la dispepsia funcional es común en la población general incluso sin recibir un AINE y un subconjunto de estos pacientes está relacionado con el aumento de la sensibilidad de la mucosa al ácido.¹⁸⁹ En un análisis de 15 ECA en los que se comparó la terapia con IBP y el placebo para el tratamiento de la dispepsia funcional, se mostró una mejoría significativa de los síntomas de dispepsia.¹⁹⁰ Aunque los datos comparativos directos que comparan a un inhibidor de la COX-2 con un AINE tradicional más un IBP son limitados, la evidencia indirecta indica que los IBP son el tratamiento preferido para la dispepsia causada por los AINES.¹⁹⁰⁻¹⁹² En un metaanálisis de 30 estudios, se mostró que un AINE tradicional más un IBP redujo el riesgo de dispepsia en un 66%, comparado con un AINE tradicional solo, mientras que los inhibidores de la COX-2 solos redujeron el riesgo en un 12% únicamente.¹⁹¹

Pauta 4.1.2

Las estrategias de tratamiento aparte de los IBP se utilizan comúnmente para el tratamiento de la dispepsia relacionada con los AINES. Sin embargo, los datos publicados sobre su eficacia son escasos, y en ningún ensayo clínico comparativo directo se compararon los antiácidos o los antagonistas del receptor H2 con los IBP. En un análisis sistemático de seis ECA, se mostró que los IBP fueron considerablemente más efectivos que los antagonistas del receptor H2 o los antiácidos para el tratamiento de la dispepsia no específica.¹⁹³ Aunque los antiácidos pueden aliviar los síntomas abdominales, el riesgo de una úlcera péptica y sus complicaciones no se reduce.¹⁵⁶ Aunque la eficacia de los antagonistas del receptor H2 es inferior a aquella de los IBP, la receta de los antagonistas del receptor H2 sigue siendo una práctica común, en parte debido a los riesgos notificados de demencia, alteraciones electrolíticas, daño renal, infecciones y osteoporosis en los consumidores crónicos de IBP.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Sin embargo, las incidencias reales de las complicaciones mencionadas anteriormente son escasas. El resultado combinado de dos ECA mostró que los IBP son considerablemente más efectivos que los procinéticos para el tratamiento de la dispepsia funcional.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Sopesando el riesgo y la eficacia, concluimos que los antiácidos o los antagonistas del receptor H2 no se recomiendan para el tratamiento de la dispepsia relacionada con los AINES.

Pauta 4.2

Pauta 4.2.1

En muchos ensayos controlados con placebo, se mostró que un IBP reduce el riesgo de úlcera péptica causada por los AINES.³⁰ En una publicación combinada de dos ECA, los porcentajes de úlcera fueron del 17,0%, el 5,2% y el 4,6% para los grupos del placebo, el esomeprazol 20 mg y el esomeprazol 40 mg, respectivamente.²⁰⁰ En otro estudio de casos-contróles, la terapia con IBP estuvo relacionada con una reducción significativa del riesgo de hemorragia GI superior.^{188 201} El esomeprazol es efectivo en cuanto a prevenir la recidiva de la úlcera en los consumidores de AINES positivos y negativos para *H. pylori*,¹⁹⁹ y el tratamiento a largo plazo con esomeprazol se tolera adecuadamente y es eficaz para prevenir la recidiva de la úlcera en los consumidores de AINES.^{197 202} En la mayoría de los estudios, se utilizó omeprazol o esomeprazol para la profilaxis de la úlcera,^{45 46 102 160-162 164 171 176} pero otros IBP probablemente sean igual de efectivos.^{124 180 203} El vonoprazan, un bloqueante de ácido competitivo con potasio que inhibe a la ATPasa-H⁺/K⁺, es no inferior al lansoprazol para la prevención de la recidiva de la úlcera durante la terapia a largo plazo con AINES,²⁰⁴ pero se necesitan más datos.

Otros fármacos se utilizaron para la profilaxis de la úlcera, pero por lo general son menos efectivos que los IBP. Los antagonistas del receptor H2 pueden reducir el riesgo de úlcera péptica en los consumidores de AINES,^{159 169} pero la evidencia es controvertida.¹⁵⁶ En un ECA, se mostró que la famotidina en dosis elevadas redujo considerablemente la incidencia de las úlceras gástricas y duodenales en los consumidores crónicos de AINES.¹⁶⁹ En un análisis combinado, se mostró que la profilaxis con famotidina conllevó a un 44% de reducción de las úlceras GI superiores en los consumidores de ibuprofeno y fue igualmente efectiva en los pacientes que también recibían aspirina en dosis bajas.¹⁵⁹ En dos estudios de modelado económico, se indicó que el tratamiento con antagonistas del receptor H2 es una estrategia rentable para la prevención de la hemorragia por úlcera en los consumidores de AINES.^{205 206} Sin embargo, en otro estudio, se mostró que los antiácidos o los antagonistas del receptor H2 no disminuyeron considerablemente el riesgo de complicaciones GI graves.¹⁵⁶ En un metaanálisis de 14 ensayos, se observó que los antagonistas del receptor H2 fueron protectores en dosis elevadas, pero en las dosis habituales, redujeron el riesgo de las úlceras duodenales, pero no gástricas.²⁰⁷ De manera similar, en estudios, se mostró que el misoprostol reduce el riesgo de complicaciones GI en los consumidores de AINES.²⁰⁸⁻²¹⁰ En un metaanálisis en red de siete estudios, se observó que el misoprostol más un AINE no selectivo estuvo relacionado con un riesgo considerablemente más bajo de eventos GI.²¹¹

Sin embargo, los antagonistas del receptor H2 y el misoprostol por lo general son menos efectivos que los IBP para la profilaxis de la úlcera. En dos ECA, se mostró que el omeprazol redujo considerablemente el riesgo de úlceras relacionadas con los AINES, en comparación con la ranitidina²¹² o el misoprostol.²¹³ En otro ECA, se mostró que el lansoprazol fue más efectivo que el gefarnato (un éster geranilo del ácido farnesilacético con propiedades protectoras de la mucosa) en cuanto a reducir el riesgo de recidiva de la úlcera péptica en los consumidores a largo plazo de AINES.¹⁹⁹ En un metaanálisis en red, se mostró que un antagonista del receptor H2 más un AINE tradicional está relacionado con un riesgo más elevado de complicación por úlcera que un IBP más un AINE (riesgo relativo 3,09, IC 95% 1,39 a 6,30) o un inhibidor selectivo de la COX-2 solo (riesgo relativo 3,52, IC 95% 1,38 a 7,56).²¹¹ En conjunto, debido a la eficacia superior de los IBP, la profilaxis con un antagonista del receptor H2 o el misoprostol no se recomienda para la prevención de la úlcera en los consumidores de AINES.

En muchos ECA y metaanálisis, se mostró que la monoterapia con un inhibidor selectivo de la COX-2 es igual de efectiva que un AINE no selectivo más un IBP para reducir el riesgo de úlcera en los pacientes con un riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica.^{45 46 124 160 161 164 171 176 180} La mayoría de la evidencia publicada sobre los inhibidores selectivos de la COX-2 implicó al celecoxib,^{45 46 124 160 161 164 171} pero otros inhibidores de la COX-2 probablemente presenten efectos GI similares.^{58 176 179-181} Como resultado, recomendamos la monoterapia ya sea con un AINE no selectivo más un IBP o un inhibidor selectivo de la COX-2 en los pacientes con un riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica. Sin embargo, la definición de "riesgo moderado" podría ser arbitraria. En los pacientes mayores sin antecedente de úlceras, o aquellos con un antecedente de eventos cardiovasculares, el uso concomitante de IBP estuvo relacionado con una reducción de dos tercios del riesgo de complicaciones graves por úlcera debido a los AINES.^{214 215} Como resultado, definimos al riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica como la posesión de uno o dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 65 años; antecedente de úlcera no complicada; uso simultáneo de aspirina (dosis baja y elevada), fármacos antiplaquetarios, corticosteroides o fármacos

anticoagulantes. Aún no está claro si los pacientes de riesgo bajo (es decir, los pacientes jóvenes sin un antecedente de úlcera y enfermedad cardiovascular) requieren de una profilaxis de la úlcera.

Pauta 4.2.2

Aunque la monoterapia con un AINE no selectivo más un IBP o un inhibidor selectivo de la COX-2 reduce el riesgo de las úlceras pépticas y sus complicaciones, el riesgo absoluto (principalmente, hemorragia GI) sigue siendo considerable en los pacientes con un riesgo elevado de enfermedad por úlcera péptica, que se definió como los pacientes con un antecedente de úlcera previamente complicada. En un ECA, se mostró que el tratamiento combinado con omeprazol y celecoxib fue más efectivo que el celecoxib solo para la prevención de la hemorragia por úlcera recurrente en los pacientes de riesgo elevado.¹⁶² En otro ECA de pacientes en riesgo elevado de eventos cardiovasculares y GI, que requirieron de aspirina y AINE concomitantes, la incidencia acumulativa de la hemorragia por úlcera recurrente a los 18 meses fue del 5,6% en el grupo de celecoxib más omeprazol y del 12,3% en el grupo de naproxeno más omeprazol.¹⁰² Concluimos que un inhibidor selectivo de la COX-2 más un IBP se recomienda en los pacientes con un riesgo elevado de úlcera péptica.

Pauta 4.3

Pauta 4.3.1

En el público general, sin la consideración de un AINE, la identificación sistemática de rutina de la anemia ferropénica en las mujeres embarazadas asintomáticas está recomendada por varias organizaciones profesionales.²¹⁶⁻²¹⁸ En contraste, la identificación sistemática de rutina no se recomienda en los hombres asintomáticos y las mujeres postmenopáusicas.²¹⁹ Sin embargo, la evaluación de la ferropenia debe realizarse en los pacientes con signos y síntomas de anemia y debe realizarse una evaluación completa si se confirma la ferropenia.²²⁰ Cuando se descarta la hemorragia uterina anormal, la mayoría de las anemias ferropénicas son causadas por patologías GI.²²⁰⁻²²³ Se recomienda la derivación a un gastroenterólogo para una investigación endoscópica.²²⁰ Específicamente, todos los hombres adultos y las mujeres postmenopáusicas con anemia ferropénica deben ser identificados sistemáticamente por cáncer GI.^{220 223 224} Las mismas recomendaciones deberían ser aplicables a los pacientes con anemia ferropénica no explicada y que necesitan tratamiento con AINES, aunque esta recomendación se basa en la extrapolación de la evidencia en los pacientes médicos generales.

Además, los AINES aumentan el riesgo de hemorragia por úlcera péptica,^{151-153 156} hemorragia GI inferior debido a diverticulosis, y otras patologías del colon,^{90 152-155 157 169 172 177 178} al igual que hemorragia por una lesión de la mucosa del intestino delgado.²²⁵⁻²²⁷ Cerca del 10-15% de los pacientes presentan anemia ferropénica relacionada con el uso a largo plazo de aspirina u otros AINES, según cabe presumir como resultado de una hemorragia GI de bajo grado.^{220 222 223} Una investigación GI también parecería adecuada, si se desarrolla anemia ferropénica en los pacientes durante la terapia con AINES.

Pauta 4.3.2

Cerca del 10-15% de los pacientes presentan anemia ferropénica relacionada con el uso a largo plazo de aspirina o un AINE, probablemente debido a una hemorragia GI de bajo grado.^{220 222 223} Como se debatió anteriormente, la monoterapia ya sea con un AINE no selectivo más un IBP^{30 198-201 228} o un inhibidor selectivo de la COX-2^{45 46 124 160 161 164 171 176 180} reduce el riesgo de hemorragia GI superior. Sin embargo, un IBP no previene las complicaciones GI inferiores relacionadas con los AINES, sino que en cambio

Recuadro 1 Resumen de las recomendaciones

- (A) Evitar los AINES, de ser posible
 - ▶ hipertensión resistente al tratamiento
 - ▶ riesgo cardiovascular elevado
 - ▶ pacientes con ERC grave (VFGe <30 mL/min/1,73 m²) o pacientes con ERC moderada (VFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²) que reciben inhibidores de la ECA, BRA o fármacos diuréticos
- (B) Antes del inicio de un AINE
 - ▶ medir la presión arterial
 - ▶ riesgo elevado de ERC: chequear la función renal, si no se realizó en los últimos 6 meses
 - ▶ anemia ferropénica no explicada: derivar al paciente a un gastroenterólogo
- (C) Opción de AINE y terapia concomitante
 - ▶ riesgo cardiovascular elevado y uso de AINE no puede evitarse: considerar el naproxeno o el celecoxib
 - ▶ hipertensión preexistente y recepción de inhibidores de la ECA o BRA: adición empírica (o aumento de la dosis) de un fármaco antihipertensivo de una clase diferente
 - ▶ dispepsia relacionada con los AINES: IBP
 - ▶ riesgo moderado de enfermedad por úlcera péptica: monoterapia con AINE no selectivo más IBP o inhibidor selectivo de la COX-2
 - ▶ riesgo elevado de enfermedad por úlcera péptica: inhibidor selectivo de la COX-2 más IBP
 - ▶ anemia ferropénica no explicada y uso de AINE no puede evitarse: considerar el celecoxib
- (D) Control durante el tratamiento con AINES
 - ▶ presión arterial
 - ▶ hipertensión no preexistente: medir la PA en la clínica 4 semanas luego del inicio del AINE (o antes, si está clínicamente indicado)
 - ▶ hipertensión preexistente: controlar la PA incluso con el uso a corto plazo de los AINES
 - ▶ el control de la PA en el domicilio, el autocontrol de la retención de líquidos mediante el peso corporal y el chequeo del edema maleolar son convenientes
 - ▶ función renal
 - ▶ todos los pacientes: chequear la función renal, si hay una retención de líquidos o rasgos clínicos de deterioro de la función renal
 - ▶ ERC preexistente: chequear la función renal 1 semana luego del inicio de un AINE, seguido de control regular durante el uso crónico de los AINES

aumenta el riesgo de colitis microscópica.²²⁹ La inhibición de los ácidos con los IBP provoca disbiosis intestinal,²²⁹ que exacerba la lesión del intestino delgado causada por los AINES.²³⁰⁻²³² Por otro lado, los inhibidores selectivos de la COX-2 están relacionados con un riesgo más bajo de complicaciones GI inferiores que los AINES tradicionales. En un ECA de 8076 pacientes con artritis reumatoide, el riesgo de un evento GI inferior fue considerablemente más bajo en los pacientes tratados con rofecoxib que en aquellos tratados con naproxeno (0,41 vs. 0,89 por 100 pacientes-años).¹⁶⁶ En un análisis sistemático, se mostró que, en comparación con los AINES tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 presentaron un riesgo considerablemente más bajo de algún evento GI inferior, lesión de la mucosa endoscópica, y hemorragia GI inferior evidente.¹⁷⁸ Aunque todos los inhibidores selectivos de la COX-2 probablemente presenten efectos GI similares,^{58 176 179-181} gran parte de la evidencia publicada sobre los inhibidores selectivos de la COX-2 son estudios

sobre el celecoxib.^{45 46 124 160 161 164 171} Por lo tanto, recomendamos el celecoxib en los pacientes con anemia ferropénica no explicada que requieren de un AINE.

LIMITACIONES

Aunque este conjunto de pautas tiene la intención de basarse en la evidencia, muchas de nuestras recomendaciones provienen de opiniones de expertos corroboradas por datos publicados limitados. También prestamos atención a las pautas publicadas pertinentes de otros cuerpos profesionales (por ejemplo, las pautas para la hipertensión de la ACC/AHA), aunque pueden no referirse directamente al uso de los AINES. Es importante observar que, para el efecto sobre la PA y el riesgo renal, nuestras recomendaciones se centran en el inicio de los AINES y el riesgo a corto plazo. Por otro lado, el debate sobre el riesgo cardiovascular en gran parte se refiere al tratamiento a largo plazo.

Uno debe ser cauto con la calidad de la evidencia. Aunque hay muchos estudios de observación amplios, a menudo de bases de datos de la asistencia médica establecidas adecuadamente, sobre el riesgo de los AINES, las poblaciones de pacientes son muy diferentes entre los estudios, de modo que una conclusión coherente y constante no siempre es posible. También hay una escasez de datos de observación sobre el efecto a largo plazo sobre la PA y el riesgo GI. La relación entre la terapia a largo plazo con AINES y la ERC es otra área de controversia, dado que muchos de los comparadores en los estudios de observación (en particular, el paracetamol) en sí pueden presentar propiedades de toxicidad renal a largo plazo.

En la mayoría de los ECA publicados sobre los AINES, se comparan dos fármacos (típicamente, un inhibidor de la COX-2 con un AINE tradicional como control) en vez de comparar con el placebo o la ausencia de tratamiento, y se notifican los riesgos relativos en vez de los absolutos. Muchos de los ensayos se centraron en la eficacia y notifican los efectos adversos (en particular, los eventos cardiovasculares y renales) como criterios de valoración secundarios o de la inocuidad.

PROBLEMAS DE IMPLEMENTACIÓN

Aunque las complicaciones cardiovasculares, renales y GI de los AINES se reconocen cada vez más, y contamos con pautas con una base científica razonable, existen problemas de implementación importantes. En esencia, las complicaciones mencionadas anteriormente por lo general son atendidas por los cardiólogos, los nefrólogos y los gastroenterólogos, pero los AINES normalmente son recetados por los médicos de cabecera, los reumatólogos o los cirujanos. Las pautas sobre el uso adecuado de los AINES y la prevención de las complicaciones deben darse a conocer a estos especialistas. La educación adecuada de los especialistas pertinentes sería importante, y el intento combinado de varias sociedades de especialidades y cuerpos profesionales sería necesario. Con la disponibilidad de pautas conjuntas, los simposios multidisciplinares en las conferencias principales son formas posibles de aumentar la concientización sobre las complicaciones cardiovasculares, renales y GI, y el uso adecuado de los AINES. Sin embargo, con la participación de no menos de seis especialidades y cada una con su propia sociedad nacional o colegio de profesionales, el intento de coordinar y mediar la diferencia en cuanto a la prioridad entre las diferentes especialidades y varios países sería una obra de romanos.

PERSPECTIVA

Las recomendaciones se resumen en el recuadro 1. Es importante comprender que, aunque intentamos mantener un enfoque basado en la evidencia mientras preparábamos las declaraciones de las recomendaciones, los ensayos clínicos publicados a menudo son irregulares y pueden no responder directamente a un interrogante

clínico práctico. En particular, hay muchos ECA y metaanálisis excelentes sobre las complicaciones cardiovasculares y GI, de modo que nuestras recomendaciones a menudo son fuertes y hechas con seguridad. Por otro lado, los ensayos publicados son limitados con respecto a la PA y las complicaciones renales de los AINES, y nuestras recomendaciones en estas áreas por lo general se basan en datos de observación, complementados con los criterios de valoración secundarios de algunos ensayos aleatorios. Hay una brecha de conocimiento particular con respecto al control luego del inicio de los AINES. Nuestras recomendaciones actuales sobre el control de la PA y la función renal en gran parte son opiniones de expertos. Aunque la anemia es una manifestación principal de las complicaciones GI de los AINES, no hay datos publicados sobre ninguna estrategia de control de la hemoglobina. Se necesitan con urgencia más investigaciones para aclarar la estrategia óptima y el programa óptimo de control de los pacientes en estas áreas.

Afiliaciones de los autores

¹Departamento de Medicina y Terapéutica, Universidad China de Hong Kong, Nuevos Territorios, Hong Kong

²Sociedad de Nefrología del Pacífico Asiático (APSN), Hong Kong, Hong Kong

³Universidad Médica Jichi, Shimotsuke, Tochigi, Japón

⁴Asociación de Gastroenterología del Pacífico Asiático (APAGE), Tochigi, Japón

⁵Instituto de Hipertensión de Shanghai, Shanghai, Shanghai, China

⁶Sociedad de Hipertensión del Pacífico Asiático (APSH), Shanghai, China

⁷Universidad de Saga, Saga, Japón

⁸Sociedad de Endoscopia Digestiva de Asia-Pacífico (APSDE), Saga, Japón

⁹Universidad de Adelaida, Adelaida, Australia del Sur, Australia

¹⁰Liga de Asociaciones de Reumatología de Asia-Pacífico (APLAR), Adelaida, Australia del Sur, Australia

¹¹Instituto y Centro de Investigación Renal Samarpan, Bhopal, India

¹²Universidad Nacional Yang-Ming, Taipéi, Taiwán

¹³Pulse of Asia (PoA), Taipéi, Taiwán

¹⁴Laboratorio y Clínica JB y Facultad de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Seúl, Corea

¹⁵Universidad Mahidol, Nakorn Pathom, Tailandia

¹⁶Universidad China de Hong Kong, Nuevos Territorios, Hong Kong

Aviso de corrección Este artículo ha sido corregido desde que se publicó en Online First. Se actualizaron los detalles del autor para la correspondencia y se corrigió la afiliación 14.

Colaboradores KS, KF y FKLC son responsables del análisis de la literatura y la preparación de las declaraciones de la sección de gastroenterología. JGW, CHC y JBP son responsables del análisis de la literatura y la preparación de las declaraciones de las secciones cardiovascular e hipertensión. CCS, GKM y KV son responsables del análisis de la literatura y la preparación de las declaraciones de la sección renal. SW y LST son responsables del análisis de la literatura global y de las declaraciones interdisciplinarias. KT es responsable de la búsqueda de la literatura principal y de la corrección final del manuscrito. CCS, KS y FKLC son responsables de la escritura del manuscrito.

Financiamiento Este trabajo estuvo financiado por subvenciones educativas ilimitadas de Pfizer Inc. y la Facultad de Medicina, Universidad China de Hong Kong. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recolección y el análisis de los datos, la decisión de publicar, o la preparación del manuscrito.

Conflictos de interés C-CS es consejero o asesor de Baxter Healthcare y Gilead Sciences; conferenciante de Baxter Healthcare, AstraZeneca, Pfizer Inc. KS notifica conflictos de interés con Takeda Pharmacol Inc. y Astra-Zeneca Pharma. J-GW recibió subvenciones de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (91639203) y el Ministerio Estatal de Ciencia y Tecnología (2018YFC1704902), Pekin, China, y las Comisiones de Shanghai de Ciencia y Tecnología (15XD1503200) y Salud (15GWZK0802) y una subvención especial de "académico principal", Shanghai, China. J-GW también notifica que recibe honorarios por conferencias y asesoría de Astra-Zeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Omron, Pfizer, Sanofi, Servier y Takeda. C-HC es consejero o asesor de Novartis Pharmaceuticals Corporation; conferenciante o miembro del comité de conferenciantes de AstraZeneca, Pfizer Inc., Bayer AG, Bristol-Myers Squibb Company, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Daiichi Sankyo Inc., Novartis Pharmaceuticals Corporation, SERVIER, Merck & Co. Inc., Sanofi, TAKEDA Pharmaceuticals International. FKLC notifica honorarios como conferenciante de AstraZeneca, Pfizer, Eisai y Takeda.

Consentimiento de los pacientes para la publicación No requerido.

Procedencia y revisión por pares No encargado; revisado por pares externamente.

Declaración de disponibilidad de los datos Todos los datos pertinentes al estudio se incluyen en el artículo o están subidos como información adicional.

ORCID iD

Kelvin K F Tsoi <http://orcid.org/0000-0001-5580-7686>Francis K L Chan <http://orcid.org/0000-0001-7388-2436>

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001;110:S4–7.
- 2 Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National health and nutrition examination survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:315–26.
- 3 Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, et al. Frequent monthly use of selected non-prescription and prescription non-narcotic analgesics among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:257–66.
- 4 Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis* 2018;9:143–50.
- 5 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232–5.
- 6 Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986–1000.
- 7 Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res* 2009;50:S29–34.
- 8 Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
- 9 Zhang W, Doherty M, Arden N. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–81.
- 10 Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
- 11 Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.
- 12 Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1165–81.
- 13 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1269–78.
- 14 Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD012087.
- 15 Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:294–312.
- 16 de Leeuw PW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risks in perspective. *Drugs* 1996;51:179–87.
- 17 Brook RD, Kramer MB, Blaxall BC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *J Clin Hypertens* 2000;2:319–23.
- 18 LeLorier J, Bombardier C, Burgess E, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002;18:1301–8.
- 19 Antman EM. Evaluating the cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2017;135:2062–72.
- 20 Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8:173–82.
- 21 Varga Z, Szabwari Srafayali, Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health issue. *Cureus* 2017;9:e1144.
- 22 Jones R, Rubin G, Berenbaum F, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2008;121:464–74.
- 23 Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:161–3.
- 24 Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:669–81.
- 25 Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2018;154:500–14.
- 26 Scheiman JM. NSAID-Induced gastrointestinal injury: a focused update for clinicians. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:5–10.
- 27 Chan FKL. NSAID-associated lower gastrointestinal bleeding: where do we stand? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1060–1.
- 28 Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for cardiovascular pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1015–23.
- 29 Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005;111:1713–6.
- 30 Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–38.
- 31 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502–17.
- 32 Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005;13:343–70.
- 33 McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013;10:e1001388.
- 34 Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–83.
- 35 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287–94.
- 36 Yudkin JS, Kavanagh J, McCormack JP. Guidelines for treating risk factors should include tools for shared decision making. *BMJ* 2016;353:i3147.
- 37 Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- 38 Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935–59.
- 39 Braam B, Taler SJ, Rahman M, et al. Recognition and management of resistant hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:524–35.
- 40 Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Circulation* 2008;117:e510–26.
- 41 Stevens PE, Levin A. Kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease Guideline development work group members. evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825–30.
- 42 Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:93.
- 43 Ishiguro C, Fujita T, Omori T, et al. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol* 2008;18:119–24.
- 44 Lin HY, Cheng TT, Wang JH, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis* 2010;13:144–50.
- 45 Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104–10.
- 46 Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1537–45.
- 47 Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the medal study. *J Hypertens* 2009;27:886–93.
- 48 MacDonald TM, Reginster J-Y, Littlejohn TW, et al. Effect on blood pressure of lumiracoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis and controlled hypertension: a randomized trial. *J Hypertens* 2008;26:1695–702.
- 49 MacDonald TM, Richard D, Lheritier K, et al. The effects of lumiracoxib 100 mg once daily vs. ibuprofen 600 mg three times daily on the blood pressure profiles of hypertensive osteoarthritis patients taking different classes of antihypertensive agents. *Int J Clin Pract* 2010;64:746–55.
- 50 Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen ambulatory blood pressure measurement) trial. *Eur Heart J* 2017;38:3282–92.
- 51 Sowers JR, White WB, Pitt B, et al. Celecoxib rofecoxib efficacy and safety in comorbidities evaluation trial (crescent) investigators. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161–8.
- 52 Whelton A, White WB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959–63.
- 53 Yang M, Wang H-T, Zhao M, et al. Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine* 2015;94:e1592.
- 54 Aw T-J, Haas SJ, Liew D, et al. Meta-Analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490–649.
- 55 Chan CC, Reid CM, Aw T-J, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332–41.


- 56 Fabule J, Adebajo A. Comparative evaluation of cardiovascular outcomes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis on recommended doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6:111–30.
- 57 Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289–300.
- 58 Moore RA, Derry S, Makinson GT, et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R644–65.
- 59 Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477–84.
- 60 Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–88.
- 61 Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet* 2012;380:611–9.
- 62 Sheridan S, Pignone M, Donahue K. Screening for high blood pressure: a review of the evidence for the U.S. preventive services Task force. *Am J Prev Med* 2003;25:151–8.
- 63 Wolff T, Miller T. Evidence for the reaffirmation of the U.S. preventive services task force recommendation on screening for high blood pressure. *Ann Intern Med* 2007;147:787–91.
- 64 Kaczorowski J, Chambers LW, Dolovich L, et al. Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of cardiovascular health awareness program (CHAP). *BMJ* 2011;342:d442.
- 65 U.S. Preventive Services Task Force. Final recommendation statement. Hypertension in adults: screening and home monitoring. Available: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatement/hypertension-in-adults-screening> [Accessed 13 Dec 2018].
- 66 Whelton PK, Carey RM, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Circulation* 2018;138:e426–83.
- 67 Lindsay P, Connor Gorber S, Joffres M, et al. Recommendations on screening for high blood pressure in Canadian adults. *Can Fam Physician* 2013;59:927–33.
- 68 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
- 69 Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al. An analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health* 2017;2018:e736–43.
- 70 Olsen A-M, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients—a nationwide study. *PLoS One* 2013;8:e54309.
- 71 Henry DA. Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988;2:425–54.
- 72 Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002;89:18–25.
- 73 Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619–32.
- 74 Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, et al. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:e372–82.
- 75 Meune C, Mourad J-J, Bergmann J-F, et al. Interaction between cyclooxygenase and the renin-angiotensin-aldosterone system: rationale and clinical relevance. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003;4:149–54.
- 76 Nygård P, Jansman FGA, Kruik-Kollöffel WJ, et al. Effects of short-term addition of NSAID to diuretics and/or RAAS-inhibitors on blood pressure and renal function. *Int J Clin Pharm* 2012;34:468–74.
- 77 Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (SOS) project consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
- 78 de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:1128–38.
- 79 Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, et al. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Circ J* 2014;78:194–205.
- 80 Hung Y-M, Lin L, Chen C-M, et al. The effect of anti-rheumatic medications for coronary artery diseases risk in patients with rheumatoid arthritis might be changed over time: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0179081.
- 81 Lapi F, Piccinni C, Simonetti M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med* 2016;11:49–59.
- 82 Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1515–21.
- 83 Schjerning Olsen A-M, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:805–14.
- 84 Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum* 2008;59:1097–104.
- 85 Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909.
- 86 Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.
- 87 Mackenzie IS, Wei L, MacDonald TM. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of randomised controlled trials in patients with osteoarthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:133–41.
- 88 Matchaba P, Gitton X, Krammer G, et al. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of all randomized controlled trials ≥ 1 week and up to 1 year in duration of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2005;27:1196–214.
- 89 McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.
- 90 Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD009865.
- 91 Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480–9.
- 92 Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102–7.
- 93 Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1296–304.
- 94 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- 95 Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015;26:685–90.
- 96 Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol* 2016;39:111–8.
- 97 van Walssem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:66.
- 98 Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1225–36.
- 99 Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:559–70.
- 100 Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep* 2015;5:16827.
- 101 Zeng C, Wei J, Li H, et al. Comparison between 200 mg QD and 100 mg BID oral celecoxib in the treatment of knee or hip osteoarthritis. *Sci Rep* 2015;5:10593.
- 102 Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (concern): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017;389:2375–82.
- 103 Cryer B, Li C, Simon LS, et al. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:392–400.
- 104 Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the medal program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:542–50.
- 105 Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cardiovasc Ther* 2012;30:342–50.
- 106 MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the standard care vs. celecoxib outcome trial (SCOT). *Eur Heart J* 2017;38:1843–50.
- 107 Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29.
- 108 Solomon DH, Husni ME, Libby PA, et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the precision trial. *Am J Med* 2017;130:1415–22.
- 109 Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee

- osteoarthritis. *J Med Assoc Thai* 2009;92:519–26.
- 110 Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, et al. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26:285–91.
 - 111 Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520–8.
 - 112 McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633–44.
 - 113 Chang Y-K, Liu J-S, Hsu Y-H, et al. Increased risk of end-stage renal disease (ESRD) requiring chronic dialysis is associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Medicine* 2015;94:e1362.
 - 114 Chou C-I, Shih C-J, Chen Y-T, et al. Adverse effects of oral nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs on hospitalization for acute kidney injury. *Medicine* 2016;95:e2645.
 - 115 Hsu C-C, Wang H, Hsu Y-H, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension. *Hypertension* 2015;66:524–33.
 - 116 Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One* 2015;10:e122899.
 - 117 Kaewput W, Disorn P, Satirapoj B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor use and progression of renal function in patients with chronic kidney disease: a single-center retrospective cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:273–8.
 - 118 Lafrance J-P, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:923–31.
 - 119 Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2012;346:e8525.
 - 120 Möller B, Puijijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:718–23.
 - 121 Nderitu P, Doos L, Strauss VY, et al. Analgesia dose prescribing and estimated glomerular filtration rate decline: a general practice database linkage cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e005581.
 - 122 Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:247–55.
 - 123 Zhang X, Donnan PT, Bell S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18:256.
 - 124 Lai K-C, Chu K-M, Hui W-M, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271–8.
 - 125 Blank M-L, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86:837–44.
 - 126 Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury?: table 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1690–5.
 - 127 Lafrance J-P, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2203–9.
 - 128 Hsu RK, Hsu C-yuan, Hsu CY. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2016;36:283–92.
 - 129 Belayev LY, Palevsky PM. The link between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:149–54.
 - 130 Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1914–9.
 - 131 Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J* 1990;83:1144–8.
 - 132 Dreischulte T, Morales DR, Bell S, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88:396–403.
 - 133 Delzer LM, Gollightly LK, Kiser TH, et al. Calcineurin inhibitor and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction: implications of changes in renal function associated with concurrent use. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1443–51.
 - 134 Szeto CC, Lai KN, Wong TY, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1056–64.
 - 135 Szeto C-C, Kwan BC-H, Chow K-M, et al. Predictors of residual renal function decline in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2015;35:180–8.
 - 136 Fraser S, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res* 2016;7:21–32.
 - 137 Berns JS. Routine screening for CKD should be done in asymptomatic adults ... selectively. *CJASN* 2014;9:1988–92.
 - 138 Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic kidney disease: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:567–70.
 - 139 Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
 - 140 National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic kidney disease (partial update): early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
 - 141 Johnson DW, Atai E, Chan M, et al. KHA-CARI guideline: early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology* 2013;18:340–50.
 - 142 Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, et al. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (2). *N Engl J Med* 1988;319:761–7.
 - 143 Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987;32:1–12.
 - 144 Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778–83.
 - 145 Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2046–9.
 - 146 Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals* 2010;3:2291–321.
 - 147 Andreucci M, Federico S, Andreucci VE. Edema and acute renal failure. *Semin Nephrol* 2001;21:251–6.
 - 148 Chen KP, Cavender S, Lee J, et al. Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:602–8.
 - 149 Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin* 2015;31:675–84.
 - 150 Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-Induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010;38:S169–74.
 - 151 Chang C-H, Chen H-C, Lin J-W, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:763–71.
 - 152 Lanás A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the evidence study of European routine practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:675–81.
 - 153 Lanás Ángel, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:906–12.
 - 154 Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc* 2014;80:1124–31.
 - 155 Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1786–93.
 - 156 Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
 - 157 Strate LL, Liu YL, Huang ES, et al. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2011;140:1427–33.
 - 158 Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:765–72.
 - 159 Bello AE, Kent JD, Grahn AY, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcers in patients with osteoarthritis receiving single-tablet ibuprofen/famotidine versus ibuprofen alone: pooled efficacy and safety analyses of two randomized, double-blind, comparison trials. *Postgrad Med* 2014;126:82–91.
 - 160 Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038–43.
 - 161 Chan FKL, Lanás A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173–9.
 - 162 Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621–6.
 - 163 Cheung R, Cheng TT, Dong Y, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with celecoxib or diclofenac: pooled results from three 12-week trials in Chinese patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2010;13:151–7.
 - 164 Cryer BL, Sostek MB, Fort JG, et al. A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium has comparable upper gastrointestinal tolerability to celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee: results from two randomized, parallel-group, placebo-controlled trials. *Ann Med* 2011;43:594–605.

- 165 Essex MN, O'Connell MA, Behar R, *et al.* Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. *Int J Rheum Dis* 2016;19:262–70.
- 166 Laine L, Connors LG, Reicin A, *et al.* Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288–92.
- 167 Laine L, Curtis SP, Langman M, *et al.* Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008;135:1517–25.
- 168 Lubis A, Wang W, Lima G, *et al.* Comparing the safety and efficacy of celecoxib for the treatment of osteoarthritis in Asian and non-Asian populations: an analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled, Active-comparator trials. *Pain Ther* 2017;6:235–42.
- 169 Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, *et al.* Famotidine for the prevention of gastric duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435–9.
- 170 Ashcroft DM, Chapman SR, Clark WK, *et al.* Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2001;35:829–34.
- 171 Datto C, Hellmund R, Siddiqui MK. Efficacy and tolerability of naproxen/esomeprazole magnesium tablets compared with non-specific NSAIDs and COX-2 inhibitors: a systematic review and network analyses. *Open Access Rheumatol* 2013;5:1–19.
- 172 Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619.
- 173 Edwards JE, McQuay HJ, Moore AR. Efficacy and safety of valdecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 2004;111:286–96.
- 174 Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, *et al.* Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD012095.
- 175 Garner SE, Fidan DD, Frankish R, *et al.* Rofecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD005115.
- 176 Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013;48:830–8.
- 177 Kvasnovsky CL, Papagrigoriadis S, Bjarnason I. Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16:O189–96.
- 178 Laine L, Smith R, Min K, *et al.* Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751–67.
- 179 Rostom A, Muir K, Dubé C, *et al.* Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818–28.
- 180 Wang X, Tian HJ, Yang HK, *et al.* Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:876–80.
- 181 Yuan JQ, Yang M, Threapleton DE, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the gastrointestinal benefits of COX-2 selective inhibitors with concomitant use of low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:785–95.
- 182 Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2–17.
- 183 Hawkey CJ. Risk of ulcer bleeding in patients infected with Helicobacter pylori taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:310–1.
- 184 Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
- 185 Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:130–42.
- 186 Hunt RH, Yuan Y. Acid-NSAID/ aspirin interaction in peptic ulcer disease. *Dig Dis* 2011;29:465–8.
- 187 Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, *et al.* Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684–9.
- 188 Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011;141:71–9.
- 189 Ishii M, Kusunoki H, Manabe N, *et al.* Evaluation of duodenal hypersensitivity induced by duodenal acidification using transnasal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:913–8.
- 190 Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, *et al.* ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988–1013.
- 191 Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, *et al.* Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:448.e27–448.e36.
- 192 van Zanten SJOV, Bradette M, Chiba N, *et al.* Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol* 2005;19:285–303.
- 193 Delaney B, Ford AC, Forman D, *et al.* Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001961.
- 194 Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, *et al.* Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–53.
- 195 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, *et al.* Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–46.
- 196 Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 2018;378:2506–16.
- 197 Hsu Y-C, Liou J-M, Yang T-H, *et al.* Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? *J Gastroenterol* 2011;46:183–90.
- 198 Jung H-K, Lee KJ, Choi M-G, *et al.* Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in functional dyspepsia compared to pantoprazole: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:254–63.
- 199 Sugano K, Kontani T, Katsuo S, *et al.* Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term non-steroidalanti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol* 2012;47:540–52.
- 200 Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, *et al.* Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701–10.
- 201 Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, *et al.* Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507–15.
- 202 Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, *et al.* Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMC Gastroenterol* 2013;13:54.
- 203 Regula J, Butruk E, Dekkers CPM, *et al.* Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1747–55.
- 204 Mizokami Y, Oda K, Funao N, *et al.* Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomized, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018;67:1042–51.
- 205 Brown T, Hooper L, Elliott R, *et al.* A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006;10:1–183.
- 206 Elliott RA, Hooper L, Payne K, *et al.* Preventing non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: are older strategies more cost-effective in the general population? *Rheumatology* 2006;45:606–13.
- 207 Rostom A, Wells G, Tugwell P, *et al.* The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000;27:2203–14.
- 208 Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, *et al.* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241–9.
- 209 Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ, *et al.* Comparison of the upper gastrointestinal safety of arthroce® 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999;21:659–74.
- 210 Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J, *et al.* Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:881–5.
- 211 Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1262–75.
- 212 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, *et al.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719–26.
- 213 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, *et al.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727–34.
- 214 Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:177–94.
- 215 Vonkeman HE, Fernandes RW, van der Palen J, *et al.* Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R52.
- 216 U. S Preventive services Task force. Screening for iron deficiency anemia, including iron supplementations for children and pregnant women: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2006;74:461–4.

- 217 Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1–29.
- 218 American College of obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:201–7.
- 219 Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4638–43.
- 220 Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician* 2013;87:98–104.
- 221 Van Vranken M. Evaluation of microcytosis. *Am Fam Physician* 2010;82:1117–22.
- 222 Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309–16.
- 223 Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:109–16.
- 224 Hopper AD, Leeds JS, Hurlstone DP, et al. Are lower gastrointestinal investigations necessary in patients with coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:617–21.
- 225 Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2016;36:1557–61.
- 226 Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, et al. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:538–47.
- 227 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55–9.
- 228 Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *WJG* 2005;11:4861–4.
- 229 Verhaegh BPM, de Vries F, Masclee AAM, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1004–13.
- 230 Thompson R. Gastrointestinal bleeding: PPIs shown to exacerbate NSAID injury in rats through dysbiosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:475.
- 231 Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011;141:1314–22.
- 232 Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:175–82.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* para prevenir el cáncer gástrico: análisis sistemático y metaanálisisAlexander Charles Ford ,^{1,2} Yuhong Yuan,³ Paul Moayyedi³

► El material adicional está publicado únicamente en línea. Para verlo, por favor visite la publicación en línea (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839>).

¹Instituto de Gastroenterología de Leeds, Hospital Universitario de St. James, Leeds, Reino Unido

²Instituto de Investigaciones Médicas de Leeds en St. James, Universidad de Leeds, Leeds, Reino Unido

³División de Gastroenterología, Centro Médico de la Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá

Correspondencia a

Professor Alexander Charles Ford, Leeds Gastroenterology Institute, St. James's University Hospital, Leeds LS9 7TF, UK; alexf12399@yahoo.com

Recibido el 6 de febrero 2020

Revisado el 26 de febrero de 2020

Aceptado el 9 de marzo de 2020

© Autor(es) [o su(s) empleador(es)] 2020. Sin reutilización comercial. Ver derechos y permisos. Publicado por BMJ.

Para citar: Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Gut* publicación electrónica previa a impresión: [por favor incluir Día Mes Año]. doi:10.1136/gutjnl-2020-320839.

RESUMEN

Objetivos El cáncer gástrico está fuertemente relacionado con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Llevamos a cabo un análisis sistemático y metaanálisis previo en el que se indicó que la terapia de erradicación redujo la incidencia a futuro del cáncer gástrico, pero el tamaño del efecto fue incierto, y no hubo una reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico. Actualizamos este metaanálisis, dado que se acumularon más datos. También evaluamos el efecto de la terapia de erradicación sobre el riesgo a futuro de cáncer gástrico en los pacientes que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa por una neoplasia gástrica.

Diseño Realizamos una búsqueda de la literatura médica hasta febrero de 2020 para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA) en los que se examinara el efecto de la terapia de erradicación sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico en adultos sanos positivos para *H. pylori* y en pacientes positivos para *H. pylori* con una neoplasia gástrica que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa. El grupo de control recibió placebo o ningún tratamiento. El seguimiento fue ≥ 2 años. Calculamos el número que es necesario tratar (NNT) para el riesgo relativo (RR) y evaluamos los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) ganados con la identificación sistemática del metaanálisis.

Resultados Identificamos 10 ECA; en siete, se incorporaron 8323 individuos sanos y en tres, se asignaron aleatoriamente a 1841 pacientes con neoplasia gástrica. En los individuos sanos, la terapia de erradicación redujo la incidencia del cáncer gástrico (RR=0,54; IC 95% 0,40 a 0,72, NNT=72) y redujo la mortalidad por cáncer gástrico (RR=0,61; IC 95% 0,40 a 0,92, NNT=135), pero no afectó la mortalidad por todas las causas. Estos datos indican que se ganarían 8.743.815 AVAD (IC 95% 5.646.173 a 11.847.456), si la identificación sistemática y el tratamiento de la población se implementaran globalmente. En los pacientes con neoplasia gástrica, la terapia de erradicación también redujo la incidencia del cáncer gástrico a futuro (RR=0,49; IC 95% 0,34 a 0,70, NNT=21). Los eventos adversos se notificaron de forma incompleta.

Conclusión Hay evidencia moderada que indica que la terapia de erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia del cáncer gástrico en los individuos sanos y en los pacientes con una neoplasia gástrica en los países de Asia Oriental. También parece haber una reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico.

INTRODUCCIÓN

A pesar de una incidencia en disminución en el mundo en vías de desarrollo,¹ el cáncer gástrico es

La importancia de este estudio**¿Qué se sabe sobre este tema?**

- El cáncer gástrico es la tercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo y está causalmente relacionado con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).
- En un análisis sistemático y metaanálisis previo, se demostró que la erradicación de *H. pylori* en los individuos infectados sanos redujo la incidencia del cáncer gástrico, pero la eficacia fue relativamente moderada, y no pareció haber ningún efecto sobre la mortalidad.

¿Cuáles son los nuevos hallazgos?

- En cuanto a los ensayos llevados a cabo en individuos sanos, identificamos un nuevo ensayo que contenía a 1826 individuos y un ensayo existente completó un seguimiento de hasta 22 años.
- El número que es necesario tratar (NNT) para prevenir un cáncer gástrico disminuyó de 124 en total en nuestro metaanálisis previo a 72.
- El efecto fue incluso más fuerte en los individuos con una neoplasia gástrica; el NNT con la terapia de erradicación para prevenir un cáncer gástrico a futuro fue apenas 21.
- Además, la terapia de erradicación estuvo relacionada con una reducción significativa de la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico en los individuos sanos; el NNT para prevenir una muerte relacionada con el cáncer gástrico fue 135.
- Se ganarían 8,7 millones de años de vida ajustados por discapacidad mediante la institución de la identificación sistemática y el tratamiento de *H. pylori* globalmente.

¿Cómo podría afectar a la práctica médica en un futuro inmediato?

- En este metaanálisis, se proporcionan cálculos contemporáneos del efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la incidencia y la mortalidad del cáncer gástrico, que pueden utilizarse para informar las decisiones de la salud pública a futuro.

la tercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo.² En 2017, hubo más de 850.000 muertes atribuibles al cáncer gástrico, y se calcula que 1 de 33 hombres y 1 de 78 mujeres desarrollará la enfermedad durante su vida.² La mortalidad global

por cáncer gástrico probablemente aumente aún más debido a la mejoría en la expectativa de vida en los países en vías de desarrollo y a las observaciones recientes de un aumento del riesgo en las generaciones más jóvenes.¹

Helicobacter pylori (*H. pylori*) coloniza el estómago de aproximadamente el 50% de la población mundial.³ La infección con la bacteria causa gastritis crónica.⁴ En una minoría de individuos susceptibles,⁵ esto puede conllevar a una evolución escalonada a través de atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia, hasta el desarrollo de carcinoma.⁶ Como resultado, *H. pylori* es clasificada como un carcinógeno humano por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).⁷ La erradicación de la infección en las poblaciones en riesgo elevado de cáncer gástrico, por lo tanto, podría conllevar a una reducción de la incidencia y la mortalidad del cáncer gástrico⁸ y, en 2014, en un informe del grupo de trabajo de la IARC, se recomendó que los países exploraran la posibilidad de introducir programas de identificación sistemática y tratamiento de *H. pylori* basados en la población.⁹ El cáncer gástrico es una causa principal de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; se calcula que más de 19 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) actualmente se pierden debido a la enfermedad.¹⁰

A pesar de esto, la mayoría de los países en riesgo elevado de cáncer gástrico no consideraron esta política seriamente, aunque en 2013 Japón aprobó el reembolso del uso de la terapia de erradicación como tratamiento de la gastritis causada por *H. pylori*¹¹ y en China hay un ensayo en curso sobre la identificación sistemática y el tratamiento de la población, en el que se incorporó a más de 180.000 individuos.¹² Sin embargo, ya hay cierta cantidad de evidencia de estudios de observación y controlados de que la erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia a futuro del cáncer gástrico. En 2004 en las Islas Matsu, una región de Taiwán con una tasa de mortalidad anual por cáncer gástrico tres veces aquella del resto del país, se introdujo un programa de erradicación de *H. pylori* basado en la población. Durante los 4 años previo al comienzo del programa de identificación sistemática, la incidencia del cáncer gástrico era 40,3 por 100.000 personas-año, comparado con 30,4 durante los años 2004 a 2008; un 25% de reducción de la incidencia.¹³ En un análisis sistemático y metaanálisis previo de la Colaboración Cochrane de seis ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre la terapia de erradicación, comparado con el placebo o ningún tratamiento, se demostró un 34% de reducción del riesgo relativo (RR) de un cáncer gástrico nuevo, y un número que es necesario tratar (NNT) de 124.^{14,15}

Este efecto es relativamente moderado, según el NNT, y no hubo un efecto significativo de la terapia de erradicación sobre la mortalidad por cáncer gástrico.^{14,15} El efecto puede ser más drástico en los grupos de riesgo más elevado, como aquellos con una neoplasia gástrica, con la inclusión de la displasia o el cáncer gástrico temprano. Dado que pasaron 6 años desde la publicación de este metaanálisis, la posibilidad de que ahora pueda haber más ensayos publicados, al igual que una duración más prolongada del seguimiento en los ensayos existentes, nos llevó a reexaminar este tema. Además, evaluamos cómo puede afectar la identificación sistemática y el tratamiento poblacional a los AVAD en la población. Nuestra hipótesis era que, como resultado del seguimiento más prolongado en los ensayos existentes, al igual que de los estudios publicados posterior a nuestro análisis sistemático previo, el efecto de la terapia de erradicación en cuanto a reducir la incidencia del cáncer gástrico a futuro se volvería más fuerte y que ahora puede haber un efecto significativo sobre la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico que puede traducirse en una ganancia significativa de AVAD. También teníamos el objetivo de estudiar el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la incidencia del cáncer gástrico a futuro en los pacientes con una neoplasia gástrica.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Actualizamos nuestro análisis sistemático y metaanálisis previo en el que se examinó este tema.^{14,15} Realizamos una búsqueda en MEDLINE (1947 a febrero de 2020), Embase y Embase Classic (1947 a febrero de 2020) y el registro central de Cochrane de ensayos controlados para identificar estudios potenciales. Además, realizamos una búsqueda en ClinicalTrials.gov de ensayos no publicados o de datos adicionales de estudios potencialmente idóneos. Con el fin de identificar estudios publicados solo en forma de resumen, realizamos una búsqueda manual de actas de congresos (Semana de Enfermedades Digestivas, Colegio Estadounidense de Gastroenterología, Semana de Gastroenterología de la Unión Europea y Semana Digestiva del Pacífico Asiático) entre 2001 y 2019. Contactamos a los autores de los informes de ensayos publicados solo como resúmenes y les solicitamos que contribuyeran con conjuntos de datos completos o artículos terminados. Por último, realizamos una búsqueda recursiva, con el uso de las bibliografías de todos los artículos obtenidos.

En los ECA idóneos, se examinó el efecto de al menos 7 días de terapia de erradicación sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico en sujetos adultos positivos para *H. pylori* (≥ 18 años) que por lo demás estaban sanos (tabla 1 adicional en línea), o en sujetos adultos positivos para *H. pylori* con una neoplasia gástrica, con la inclusión de la displasia o el cáncer gástrico temprano, que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa. Se requería una duración mínima del seguimiento de 2 años y al menos dos cánceres gástricos debían ocurrir durante el seguimiento. Extrajimos todos los criterios de valoración en el último punto del seguimiento que fueron notificados, con el uso de la publicación más contemporánea de cada ensayo.

Dos investigadores (YY y ACF) llevaron a cabo la búsqueda en la literatura, independientemente del otro. Los términos de búsqueda utilizados se detallan en los materiales adicionales en línea. Dos investigadores (YY y ACF) evaluaron todos los resúmenes identificados mediante la búsqueda en cuanto a la idoneidad, una vez más independientemente del otro. Obtuvimos todos los artículos potencialmente relevantes y los evaluamos con más detalle con el uso de formas prediseñadas, con el fin de evaluar la idoneidad independientemente, de acuerdo con los criterios predefinidos. Resolvimos los desacuerdos entre los investigadores mediante debate. No hubo restricciones de idioma. Tradujimos los artículos en lengua extranjera, donde se requirió.

Para los estudios publicados completamente en los que no se notificaban datos en lo que concierne a la incidencia posterior del cáncer gástrico, contactamos al primer autor o autor principal con el fin de maximizar nuestras probabilidades de identificar estudios idóneos. También contactamos a los autores de todos los estudios idóneos en los que sí se notificaba sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico, con el fin de obtener datos en el punto más reciente del seguimiento. Por último, donde se hallaban artículos múltiples para un único estudio, contactábamos al primer autor o autor principal con el fin de garantizar que se extrajeran solo los datos de la publicación más reciente de cada estudio idóneo.

Evaluación de los criterios de valoración

Nuestro criterio de valoración principal fue el efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori*, comparado con el placebo o ningún tratamiento, sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el efecto de la terapia de erradicación sobre la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico, el efecto sobre la mortalidad por todas las causas y los eventos adversos que surgen de la terapia de erradicación.

Extracción de datos

Extrajimos todos los datos independientemente. Esto fue realizado por dos investigadores (YY y ACF) como criterios de valoración dicotómicos (presencia o ausencia de cáncer gástrico). Además, extrajimos los siguientes datos de cada ensayo: ubicación geográfica, país de origen, número de centros, método utilizado para confirmar la infección por *H. pylori*, tipo de régimen de erradicación de *H. pylori* utilizado (con la inclusión de la dosis y la pauta posológica de los fármacos individuales), duración del tratamiento, porcentaje de erradicación, duración del seguimiento, mortalidad por cáncer gástrico, mortalidad por otras causas y número total de eventos adversos notificados.

Extrajimos los datos con el uso de un análisis por intención de tratar modificado. En este, excluimos del análisis a los individuos que se observó eran ilegibles luego de la asignación aleatoria (por ejemplo, individuos sanos en quienes se detectó un cáncer gástrico en situación inicial, pacientes con una neoplasia gástrica que se sometieron a una cirugía en vez de a una resección endoscópica de la mucosa o cualquier participante del ensayo que se observó era negativo para *H. pylori*) y a aquellos que no recibieron la intervención a la cual fueron asignados y, debido a la naturaleza relativamente poco común del criterio de valoración de interés, supusimos que todos los sujetos que se perdieron en el seguimiento no habían desarrollado un cáncer gástrico, pero los mantuvimos en el denominador del estudio. Esto fue particularmente importante, dado que la duración más breve del seguimiento en los estudios que identificamos fue ≥ 3 años, por lo tanto, los porcentajes de abandono fueron relativamente elevados. También realizamos un análisis de casos completos, como análisis de sensibilidad, en el que todos los participantes de los que faltaban datos o no estaban disponibles fueron excluidos del análisis totalmente.¹⁶

Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

Realizamos esto a nivel del estudio. El riesgo de sesgo fue evaluado por dos investigadores independientemente (YY y ACF), con el uso de la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane.¹⁷ Resolvimos los desacuerdos mediante debate. Registramos el método utilizado para generar el esquema de asignación aleatoria y ocultar la asignación del tratamiento, al igual que si el ocultamiento se implementó para los participantes, el personal y la evaluación de los criterios de valoración, si hubo evidencia de datos incompletos sobre los criterios de valoración, y si hubo evidencia de un informe selectivo de los criterios de valoración.

Síntesis de los datos y análisis estadístico

Combinamos los datos con el uso de un modelo de efectos aleatorios,¹⁸ para brindar un cálculo más cauteloso del efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori* sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico, tomando en consideración cualquier grado de heterogeneidad entre los estudios. Expresamos el efecto de la terapia de erradicación, comparado con el placebo o ningún tratamiento, como un RR de incidencia del cáncer gástrico con los IC 95%. Planeamos resumir los datos sobre los eventos adversos con los RR. Calculamos el NNT, con un IC 95%, con el uso de la fórmula $NNT=1/[\text{riesgo de control asumido (RCA)} \times (1 - RR)]$.

También modelamos el efecto que la identificación sistemática y el tratamiento de *H. pylori* tendrían sobre los AVAD, con el uso de los cálculos de los AVAD perdidos debido al cáncer gástrico en varias poblaciones,¹⁰ con el uso de fuentes de datos y metodología descritas anteriormente.² Los AVAD ganados se calcularon aplicando el RR con los IC 95% provenientes del metaanálisis a los AVAD perdidos debido al cáncer gástrico (con los IC 95%),² con el uso de la simulación de Monte Carlo con 10.000 ejecuciones.

Se supuso que los AVAD y el RR siguieron una distribución normal y, en estos análisis, supusimos que cualquier beneficio de la terapia de erradicación persistió más allá de la duración del seguimiento de los ECA.

Evaluamos la heterogeneidad entre los estudios con el uso del estadístico I^2 con un valor divisorio $\geq 50\%$ y la prueba de χ^2 con un valor de $p < 0,10$, para definir un grado significativo de heterogeneidad.¹⁹ Utilizamos Review Manager V.5.3.5 (RevMan para Windows 2014, Centro Nórdico Cochrane, Copenhagen, Dinamarca) para generar los diagramas de bosque de los RR combinados para los criterios de valoración principales y secundarios con los IC 95%, al igual que los diagramas en embudo. Evaluamos los últimos en busca de evidencia de una asimetría y, por lo tanto, de un posible sesgo de publicación u otros efectos pequeños del estudio, con el uso de la prueba de Egger,²⁰ si había ≥ 10 estudios idóneos incluidos en el metaanálisis, en concordancia con las recomendaciones previas.²¹ Utilizamos Excel (Microsoft Excel para Mac, V.16.33) para llevar a cabo las simulaciones de Monte Carlo.

RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda, se identificaron 2115 citas. Analizamos los títulos y los resúmenes, y recuperamos y evaluamos 37 artículos que parecían potencialmente idóneos para la inclusión (figura 1 adicional en línea). De estos, en 10 artículos²²⁻³¹ en los que se notificaron datos de siete ECA diferentes, se comparó la terapia de erradicación de *H. pylori* con el placebo o ningún tratamiento en 8323 individuos sanos y se proporcionaron datos sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico. En todos estos ensayos, se incorporó a personas sanas de la comunidad, con la excepción de un ECA coreano, en el cual se incorporó a parientes en primer grado sanos de pacientes con cáncer gástrico.²⁹ En otros tres ensayos, se comparó la terapia de erradicación de *H. pylori* con el placebo o ningún tratamiento en 1841 pacientes con una neoplasia gástrica que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa y se proporcionaron datos sobre la incidencia del cáncer gástrico a futuro.³²⁻³⁴

Las características de los estudios idóneos e incluidos se brindan en las tablas 1 y 2. Tres de los ensayos, notificados en cinco publicaciones diferentes, fueron de diseño factorial con algunos participantes asignados aleatoriamente también a recibir vitaminas, antioxidantes o celecoxib.^{22 23 26-28} Todos los ensayos se llevaron a cabo en Asia Oriental, excepto un estudio que se llevó a cabo en una población en riesgo elevado de cáncer gástrico en Colombia.^{22 23} La duración más prolongada del seguimiento en los estudios que identificamos fue 22 años²⁷ y la duración más breve fue ≥ 3 años.³² La evaluación del riesgo de sesgo de todos los ECA incluidos se brinda en la tabla 2 adicional en línea. Catalogamos a cuatro ensayos como en riesgo bajo de sesgo,²⁵⁻²⁹ dos ensayos fueron de riesgo poco claro^{24 34} y cuatro ensayos fueron de riesgo elevado de sesgo.^{22 23 30-33} Tres fueron de riesgo elevado de sesgo debido al hecho de que no se utilizó un comparador con placebo del régimen activo de terapia de erradicación y, por lo tanto, esta parte del ensayo fue sin ocultamiento.^{22 23 32 33} El otro se consideró de riesgo elevado debido a contradicciones en la notificación de los datos en varios puntos del seguimiento.^{30 31}

Efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori* en los individuos sanos

Cuando combinamos los datos de los siete ECA en el último punto del seguimiento en nuestro análisis principal,²²⁻³¹ hubo 68 (1,6%) cánceres gástricos que ocurrieron en 4206 sujetos infectados sanos que recibieron la terapia de erradicación de *H. pylori*, comparado con 125 (3,0%) en 4117 individuos asignados al placebo o a ningún

Tabla 1 Características de los ensayos controlados aleatorios sobre la terapia de erradicación de *H. pylori* versus el placebo o ningún tratamiento en la prevención del cáncer gástrico en los individuos sanos

Estudio	Ubicación	Método utilizado para confirmar la presencia de <i>H. pylori</i>	Tamaño de la muestra (N que recibió la terapia de erradicación de <i>H. pylori</i>)	Características de los participantes	Porcentaje con lesiones pre neoplásicas* en situación inicial	Régimen de terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> utilizado	Porcentaje de erradicación†	Último punto del seguimiento	Método de determinación de los casos de cáncer gástrico
Correa 2000 y Correa 2001 ^{22,23}	Dos comunidades en la Provincia de Nariño, Colombia.	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	852 (437)	Media de edad 51,1 años (margen 29-69 años), el 46,1% hombres.	100%	Subsalicilato de bismuto 262 mg, amoxicilina 500 mg y metronidazol 375 mg t.i.d.‡ durante 2 semanas.	58,0%	6 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los 6 años.
Leung 2004 y Zhou 2014 ^{30,31}	Once pueblos en el Condado de Yantai, Provincia de Shandong, China.	Examinación histológica, y prueba rápida de ureasa, de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	587 (295) ³¹ 552 (276) Zhou 2014 ³⁰	Media de edad 52,0 años (margen 35-75 años), el 47,8% hombres	33,7%	Omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg b.i.d.§ durante 1 semana.	55,6%	5 años en Leung, 10 años en Zhou.	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los 2, 5, 8 y 10 años.
Wong 2004 ²⁵	Siete pueblos en el Condado de Changle, Provincia de Fujian, China.	Examinación histológica, y prueba rápida de ureasa, de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	1630 (817)	Media de edad 42,2 años (margen 35-65 años), el 54,0% hombres.	37,7%	Omeprazol 20 mg, co-amoxiclav 750 mg y metronidazol 400 mg b.i.d. durante 2 semanas	83,7%	7,5 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los 7,5 años o, si se diagnosticó antes de los 7,5 años, análisis de historia clínica y especímenes patológicos a cargo de tres médicos con ocultamiento.
Saito 2005 ²⁴	145 centros en Japón.	No notificado.	692 (379)	Media de edad no notificada (margen 20-59 años), porcentaje de hombres no notificado	No notificado.	Lansoprazol 30 mg, amoxicilina 1,5 g y claritromicina 400 mg o.d.¶ durante 1 semana	74,4%	≥4 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los ≥4 años.
Ma 2012 y Li 2019 ^{27,28}	Trece pueblos en el Condado de Linqu, Provincia de Shandong, China	Pruebas serológicas.	2258 (1130)	Media de edad 46,8 años (margen 35-64 años), el 50,0% hombres.	64,0%	Omeprazol 20 mg y amoxicilina 1 g b.i.d. durante 2 semanas.	73,2%	22,3 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior, o de datos clínicos, de laboratorio o patológicos.
Wong 2012 ²⁶	Doce pueblos en el Condado de Linqu, Provincia de Shandong, China.	Pruebas del aliento con urea marcada con carbono.	513 (255)	Media de edad 53,0 años (margen 35-64 años), el 46,4% hombres.	100%	Omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg b.i.d. durante 1 semana.	63,5%	5 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los 5 años.
Choi 2020 ²⁹	Un hospital en Goyang, Corea del Sur.	Examinación histológica, y prueba rápida de ureasa, de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	1826 (912)	Media de edad 48,8 años (margen 40-65 años), el 49,5% hombres.	No notificado.	Lansoprazol 30 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg b.i.d. durante 1 semana.	60,4%	9,2 años	Acceso a la Base de Datos Nacional Coreana de Incidencia del Cáncer para confirmar todos los casos de cáncer gástrico diagnosticados mediante vigilancia endoscópica durante el ensayo.

*Definidas como atrofia gástrica, metaplasia intestinal o displasia.

†Análisis por intención de tratar real, con la suposición de que todos los abandonos fracasaron con la terapia de erradicación.

‡t.i.d., tres veces por día.

§b.i.d., dos veces por día.

¶o.d., una vez por día.

H. pylori, *Helicobacter pylori*.

Tabla 2 Características de los ensayos controlados aleatorios sobre la terapia de erradicación de *H. pylori* versus el placebo o ningún tratamiento en la prevención del cáncer gástrico a futuro en los individuos con una neoplasia gástrica que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa

Estudio	Ubicación	Método utilizado para confirmar la presencia de <i>H. pylori</i>	Tamaño de la muestra (N que recibió la terapia de erradicación de <i>H. pylori</i>)	Características de los participantes	Régimen de terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> utilizado	Porcentaje de erradicación*	Último punto del seguimiento	Método de determinación de los casos de cáncer gástrico
Fukase 2008 ³²	Cincuenta y un hospitales en Japón.	Examinación histológica, y prueba rápida de ureasa, de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	544 (272)	Mediana de edad 68,5 años (margen 20–79 años), el 76,4% hombres.	Lansoprazol 30 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 200 mg b.i.d. durante 1 semana	74,9%	3 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los ≥3 años.
Choi 2018a ³³	Un hospital en Seúl, Corea del Sur.	Examinación histológica, y prueba rápida de ureasa, de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	901 (444)	Media de edad 60,4 años (margen 20–75 años), el 67,7% hombres.	Omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg b.i.d. durante 1 semana.	81,3%	6 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.
Choi 2018b ³⁴	Un hospital en Goyang, Corea del Sur.	Examinación histológica, y prueba rápida de ureasa, de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior.	396 (194)	Media de edad 59,8 años (margen 18–75 años), el 75,3% hombres.	Rabeprazol 10 mg, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg b.i.d. durante 1 semana.	80,4%	5,9 años	Examinación histológica de biopsias gástricas obtenidas en endoscopia gastrointestinal superior a los 3 meses y a los 3 años.

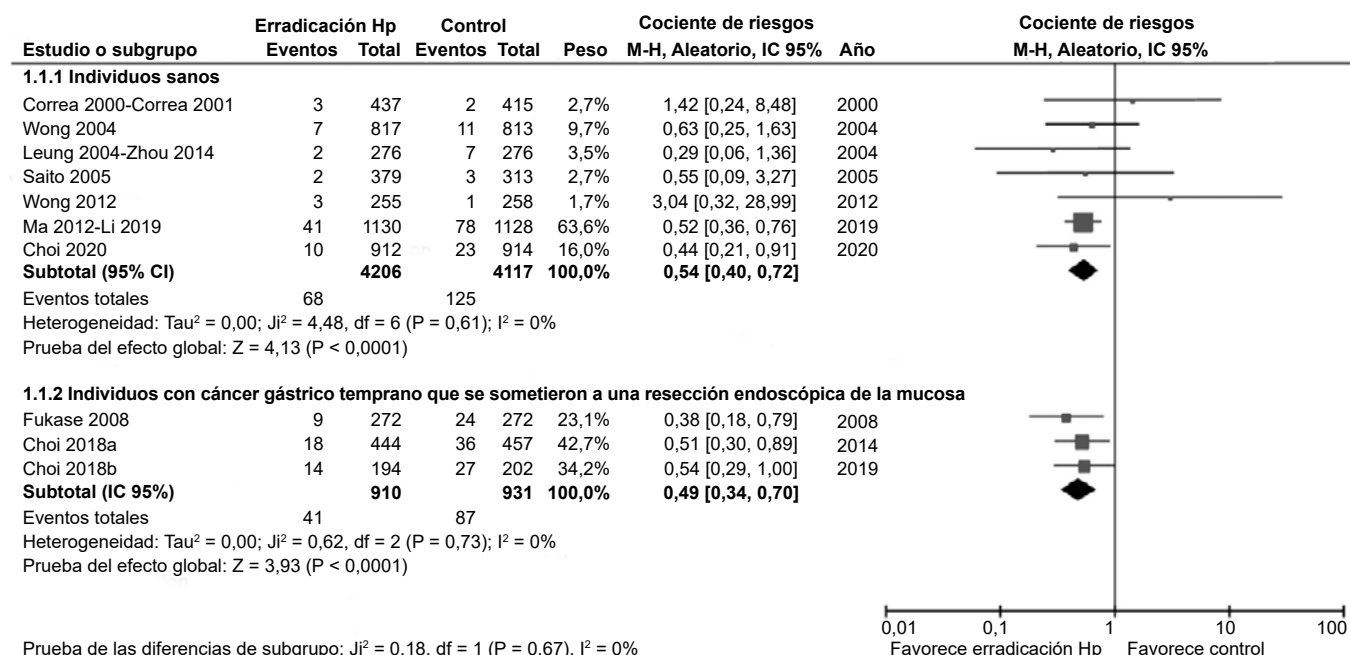
*Análisis por intención de tratar real, con la suposición de que todos los abandonos fracasaron con la terapia de erradicación. b.i.d., dos veces por día; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

tratamiento. Hubo un solo caso de linfoma de TLM (tejido linfoide asociado a mucosa) gástrica notificado en los seis estudios,²⁴ pero este no fue incluido en los análisis. El RR de una incidencia posterior del cáncer gástrico con la terapia de erradicación versus el placebo o ningún tratamiento fue 0,54 (IC 95% 0,40 a 0,72) (figura 1), sin heterogeneidad entre los estudios (I²=0%, p=0,61). No pudimos evaluar la asimetría del diagrama en embudo, dado que no había suficientes ECA. El NNT, con el uso de los datos del metaanálisis con un RCA del 3,0%, fue 72 (IC 95% 56 a 119).

Modelamos estos datos para calcular el efecto de la identificación sistemática y el tratamiento poblacional de *H. pylori* sobre los AVAD ganados. Calculamos que este programa conllevaría a una

ganancia de más de 8,8 millones de AVAD (IC 95% 5,7 a 11,9) globalmente (tabla 3); 5,65 millones (IC 95% 3,7 a 7,6 millones) de AVAD se ganaron en hombres y 3,2 millones (IC 95% 2,0 a 4,3 millones) de AVAD se ganaron en mujeres. El efecto fue más elevado en Asia Oriental (3,75 millones de AVAD ganados) y más bajo en Australasia (18.000 AVAD ganados) (tabla 3).

Llevamos a cabo un análisis de sensibilidad combinando los datos de estos siete ensayos, con el uso de un análisis de casos completos. Hubo 67 (1,7%) cánceres gástricos en 3894 personas asignadas a la terapia de erradicación, comparado con 125 (3,3%) en 3804 personas asignadas al placebo o a ningún tratamiento (RR=0,53; IC 95% 0,40 a 0,71), sin heterogeneidad entre los



Prueba de las diferencias de subgrupo: Ji² = 0,18, df = 1 (P = 0,67), I² = 0%

Figura 1 Diagrama de bosque de los ensayos controlados aleatorios sobre la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*: efecto sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico (análisis por intención de tratar modificado). Hp, *Helicobacter pylori*.

Tabla 3 Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad ganados mediante la identificación sistemática y el tratamiento de *Helicobacter pylori* en diferentes poblaciones*

Población	Media de AVAD ganados	IC 95%
Global	8.814.649	5.742.067 a 11.887.230
Hombres	5.650.560	3.672.479 a 7.628.640
Mujeres	3.165.033	2.049.244 a 4.280.822
Asia Oriental	3.754.826	2.459.850 a 5.049.802
Asia Meridional	1.211.289	786.289 a 1.636.290
África del Norte y Medio Oriente	395.681	254.071 a 537.291
Europa Oriental	468.015	304.225 a 631.804
Europa Occidental	470.721	303.803 a 637.640
Norte América de ingresos elevados	192.702	124.729 a 260.675
América Latina Central	224.425	144.883 a 303.966
América Latina Meridional	93.391	59.901 a 126.881
Australasia	18.286	11.638 a 24.933

*Estos análisis se relacionan con todo el efecto de las pruebas y la erradicación de *H. pylori* en la población descrita, y los AVAD ganados es lo que se alcanzaría hipotéticamente durante la vida de la población identificada sistemáticamente en un punto temporal determinado.

AVAD, años de vida ajustados por discapacidad; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

estudios ($I^2=0\%$, $p=0,61$). El NNT fue 64 (IC 95% 51 a 104). También evaluamos el efecto de excluir el ensayo con la duración más prolongada del seguimiento y la mayoría de los eventos de interés, lo cual contribuyó con el 63,6% del peso para el análisis.^{27,28} Aun así, hubo un efecto significativo de la terapia de erradicación, comparado con el placebo o ningún tratamiento, en cuanto a prevenir la incidencia posterior del cáncer gástrico (RR=0,56; IC 95% 0,35 a 0,92), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0\%$, $p=0,49$), y un NNT de 144 (IC 95% 98 a 795).

Hubo cuatro estudios, que contenían 6301 sujetos, en los que se proporcionaron datos sobre la mortalidad por cáncer gástrico.^{25,27,29,31} El seguimiento en estos tres ensayos osciló entre 5 años y 22,3 años. En total, hubo 36 muertes (1,1%) por cáncer gástrico en 3154 individuos infectados sanos asignados aleatoriamente a la terapia de erradicación, comparado con 59 (1,9%) muertes en 3147 participantes asignados al placebo. El RR de muerte por cáncer gástrico con la terapia de erradicación, comparado con el placebo, fue 0,61 (IC 95% 0,40 a 0,92) (figura 2), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0\%$, $p=0,95$). El NNT, con el uso de un RCA del 1,9%, fue 135 (IC 95% 88 a 658).

Hubo cinco estudios en los que se notificó la mortalidad por todas las causas en 7079 individuos incorporados de acuerdo con la asignación del tratamiento.^{22,25,26,28,29} El seguimiento en estos cinco ECA osciló entre 6 años y 14,7 años. En total, 315 (8,9%) de 3551 sujetos infectados sanos que recibieron la terapia de erradicación estaban muertos en el último punto del seguimiento, comparado con 323 (9,2%) de 3528 individuos que recibieron placebo o nin-

gún tratamiento. El RR de muerte por cualquier causa en el último punto del seguimiento con la terapia de erradicación, comparado con el placebo o ningún tratamiento, fue 0,97 (IC 95% 0,85 a 1,12) (figura 3), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0\%$, $p=0,50$).

Efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori* en los individuos con una neoplasia gástrica que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa

Cuando combinamos los datos de los tres ECA en el último punto del seguimiento en nuestro análisis principal,³²⁻³⁴ hubo 41 (4,5%) cánceres gástricos a futuro que ocurrieron en 910 pacientes asignados aleatoriamente a la terapia de erradicación, comparado con 87 (9,3%) en 931 pacientes que recibieron placebo o ningún tratamiento. El RR de un cáncer gástrico a futuro con la terapia de erradicación *versus* el placebo o ningún tratamiento fue 0,49 (IC 95% 0,34 a 0,70) (figura 1), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0\%$, $p=0,73$). Una vez más, hubo solo tres ensayos en los que no pudimos evaluar la asimetría del diagrama en embudo. El NNT, con el uso de los datos del metaanálisis con un RCA del 9,3%, fue 21 (IC 95% 16 a 36). Cuando utilizamos un análisis de casos completos en estos tres ensayos en un análisis de sensibilidad, hubo 41 (4,6%) cánceres gástricos en 886 pacientes asignados a la terapia de erradicación, comparado con 87 (9,8%) en 892 pacientes asignados al placebo o a ningún tratamiento (RR=0,48; IC 95% 0,33 a 0,69), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0\%$, $p=0,72$). El NNT fue 20 (IC 95% 15 a 33). Los datos sobre la mortalidad fueron notificados solo por dos de estos ECA.^{32,34} En el primer ensayo, hubo una muerte por enfermedad extragástrica en cada grupo de tratamiento³² y, en el segundo ECA, hubo 11 muertes (una por cáncer gástrico) en el grupo de la terapia de erradicación y seis (una por cáncer gástrico) en el grupo del placebo ($p=0,19$).³⁴

Eventos adversos

Los datos sobre los eventos adversos fueron notificados de forma incompleta por la mayoría de los ensayos. En un ECA llevado a cabo en individuos sanos, estos se notificaron en un artículo diferente;³⁵ no hubo diferencias significativas a nivel estadístico en cuanto a los porcentajes de eventos adversos, con la excepción del exantema que ocurrió en el 3,1% de aquellos que recibieron la terapia de erradicación, comparado con el 0,1% de aquellos asignados al placebo. En otro ensayo en individuos sanos, se notificó que los eventos adversos relacionados con el fármaco fueron considerablemente más comunes con la terapia de erradicación (el 53,0% *vs.* el 19,1%, $p<0,001$), pero que la mayoría fueron leves.²⁹ En el estudio colombiano, se notificó que los efectos secundarios se controlaron detenidamente y no se detectó ninguno de importancia clínica.²² En los ensayos llevados a cabo en pacientes con neoplasia gástrica, se notificó que las heces blandas y la diarrea ocurrieron en el 12% y el 7%, respectivamente, de aquellos que recibieron la terapia de

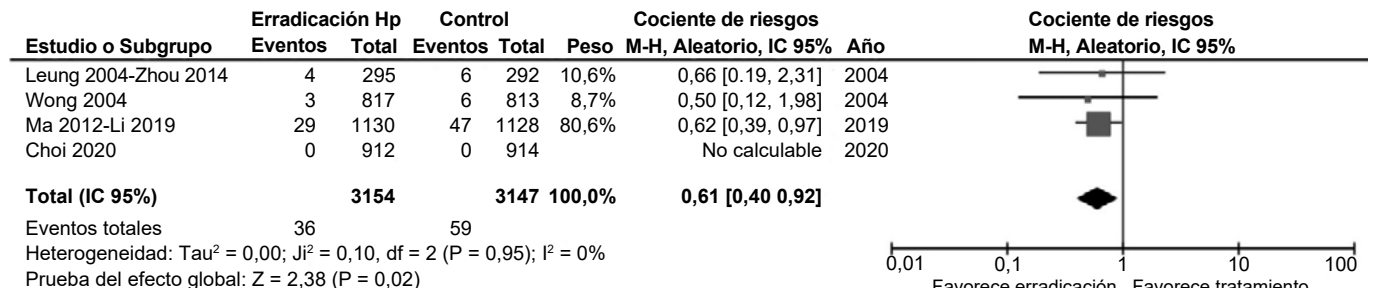


Figura 2 Diagrama de bosque de los ensayos controlados aleatorios sobre la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*: efecto sobre la mortalidad posterior por cáncer gástrico. Hp, *Helicobacter pylori*.

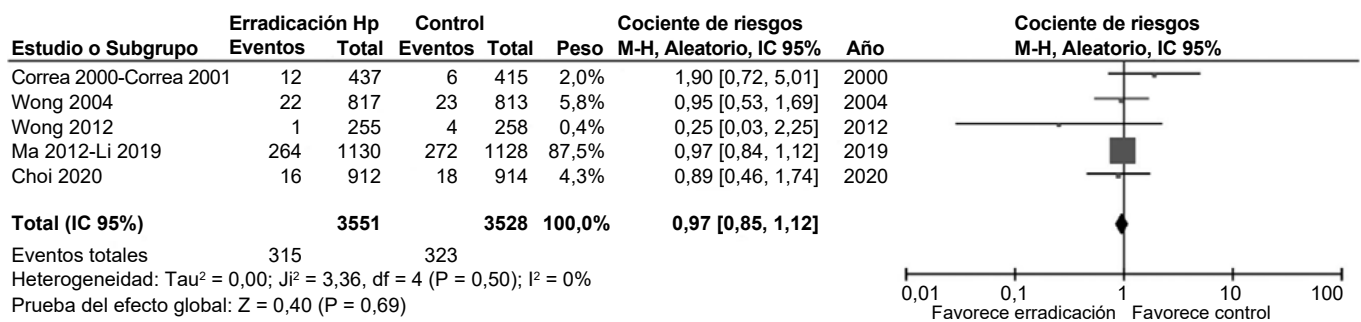


Figura 3 Diagrama de bosque de los ensayos controlados aleatorios sobre la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori*: efecto sobre la mortalidad posterior por todas las causas. Hp, *Helicobacter pylori*.

erradicación en un ECA,³² y en el ensayo controlado con placebo de Corea, los eventos adversos leves relacionados con el fármaco fueron considerablemente más comunes con la terapia de erradicación (el 42,0% vs. el 10,2%, p<0,001).³⁴

DISCUSIÓN

En este análisis sistemático y metaanálisis actualizado, se demuestra que la erradicación de *H. pylori*, en los individuos sanos y en los pacientes con una neoplasia gástrica que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa, reduce considerablemente la incidencia a futuro del cáncer gástrico. El efecto fue más fuerte en aquellos con una neoplasia gástrica, con un NNT de 21. Sin embargo, en los individuos sanos, debido a un aumento del seguimiento en uno de los ensayos existentes, y a un ensayo nuevo realizado en 1826 personas, el NNT para prevenir un cáncer gástrico descendió considerablemente, de nuestro cálculo de 124 en la versión previa de este metaanálisis^{14 15} a 72. Además, en las poblaciones en riesgo más elevado de cáncer gástrico, calculamos que la identificación sistemática y el tratamiento de *H. pylori* podría conllevar a 3,7 millones de AVAD ganados en Asia Oriental, donde la mayoría de estos ensayos se llevaron a cabo. Por último, observamos un efecto significativo de la erradicación de *H. pylori* sobre la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico, con un NNT para prevenir una muerte por cáncer gástrico de 135.

Actualizamos nuestro análisis sistemático y metaanálisis previo con el uso de una estrategia de búsqueda contemporánea y exhaustiva. Esto nos permitió identificar un ensayo existente con un seguimiento más prolongado y un ensayo nuevo en el que se incorporó a más de 1800 individuos, lo cual significa que pudimos combinar los datos de más de 8000 sujetos en nuestro análisis principal llevado a cabo en individuos sanos. También contactamos a los autores de algunos de los estudios incluidos, con el fin de obtener los datos del último punto del seguimiento, al igual que para garantizar que no hubiéramos pasado por alto ECA potencialmente idóneos, o incluido datos del mismo estudio en dos puntos del seguimiento diferentes. Por último, utilizamos un modelo de efectos aleatorios y un análisis por intención de tratar modificado, con el fin de minimizar la posibilidad de que el efecto de la terapia de erradicación sobre la incidencia a futuro del cáncer gástrico, y la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico, se haya sobreestimado.

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que solo uno de los ensayos se llevó a cabo fuera de Asia Oriental,^{22 23} lo cual significa que no es posible evaluar el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la incidencia del cáncer gástrico en otras poblaciones. En cuanto a la evaluación de la calidad de los ECA que identificamos, solo cuatro fueron de riesgo bajo de sesgo.²⁵⁻²⁹ En todos estos, se incorporó a individuos sanos, y cuando el análisis se limitó solo a estos ensayos sobre la terapia de erradicación, aun así conllevó a una reducción significativa de la incidencia del cáncer

gástrico (RR=0,54; IC 95% 0,39 a 0,73). Uno de los ensayos, con 22,3 años de seguimiento,^{27 28} contribuyó el mayor peso a los análisis. La exclusión de este estudio del análisis del efecto de la terapia de erradicación sobre la incidencia posterior del cáncer gástrico no modificó la significación estadística de nuestros resultados, pero la magnitud del efecto se redujo. Si este ensayo se excluyera del análisis del efecto sobre la mortalidad por cáncer gástrico, no habría un efecto significativo de la terapia de erradicación sobre este criterio de valoración. Debido al diseño factorial de algunos de los ensayos, es difícil determinar si la reducción del RR de cáncer gástrico posterior se debió solamente a la terapia de erradicación, aunque cuando el análisis se limitó a los cuatro ensayos en los que se utilizó la terapia de erradicación sola,^{24 25 29-31} igual hubo un beneficio (RR=0,48; IC 95% 0,28 a 0,80). Los regímenes de erradicación utilizados variaron mucho entre los ensayos individuales y, algunos, como la terapia doble con inhibidores de la bomba de protones, ahora se considerarían “históricos”. Sin embargo, en todo caso, los porcentajes más bajos de erradicación con estos regímenes más antiguos probablemente conllevaron a un cálculo demasiado bajo del efecto de la terapia de erradicación en cuanto a prevenir el cáncer gástrico a futuro. Por último, los datos sobre los eventos adversos individuales no se notificaron en muchos de los ECA que identificamos, lo cual significa que equilibrar los beneficios y los daños de la erradicación de *H. pylori*, particularmente en los individuos sanos, podría ser difícil.

No obstante, nuestros hallazgos corroboran la identificación sistemática y el tratamiento de *H. pylori* en los individuos sanos y los pacientes con una neoplasia gástrica, como forma de reducir la incidencia a futuro del cáncer gástrico. Una vez que *H. pylori* se erradicó con éxito, es poco probable que se adquiera nuevamente,³⁶ de modo que, a diferencia de otros programas de prevención del cáncer, es probable que la identificación sistemática solo deba ocurrir una vez durante la vida de un individuo. Sin embargo, lo ideal sería que cualquier programa de identificación sistemática del cáncer también fuera rentable. En el primer modelo económico para examinar este tema, el cual se basó en la identificación sistemática y el tratamiento de personas a los 50 años de edad, se notificó una rentabilidad de US\$25.000 por año de vida salvado.⁸ En numerosos estudios posteriores y similares, en los que se modelaron varias poblaciones y métodos de identificación sistemática, se demostró una rentabilidad con el uso de un valor divisorio de US\$50.000 por año de vida salvado.³⁷⁻⁴³ Aunque es poco probable que esto sea relevante en los países occidentales, donde la incidencia del cáncer gástrico está disminuyendo,¹ puede haber otros beneficios con la erradicación de *H. pylori* en estas poblaciones, como la reducción de la prevalencia de la enfermedad de úlcera péptica o la incidencia de la dispepsia en la comunidad,^{13 44 45} y los costos relacionados con el tratamiento de estas enfermedades.⁴⁶⁻⁴⁸ Asimismo, nuestros datos indican que podría haber aproximadamente 0,5 millones de AVAD

ganados en las poblaciones relativamente acaudaladas, como Europa Occidental, de modo que la identificación sistemática y el tratamiento de la población pueden ser incluso adecuados en algunos continentes que se consideran en “riesgo bajo”.

Dado que la gran mayoría de la infección por *H. pylori* se adquiere en la infancia,⁴⁹ probablemente entre los 6 y los 15 años de edad,⁵⁰⁻⁵¹ el punto más lógico para realizar la identificación sistemática sería ya sea en la adolescencia o la adultez joven. Esto también puede otorgar la mejor oportunidad de interrumpir la evolución de la cascada precancerosa hacia el cáncer gástrico. Los programas de identificación sistemática preliminares en estos tipos de poblaciones ahora están en marcha en algunas regiones de Japón,^{52,53} aunque pasarán muchos años hasta que sus efectos se conozcan. Una preocupación respecto a adoptar esas estrategias puede ser que recomendar la terapia de erradicación en las personas más jóvenes fomente la resistencia a los antibióticos o conlleve a alteraciones considerables del microbioma,⁵⁴ aunque la evidencia reciente indica que la disbiosis microbiana gástrica observada con la infección por *H. pylori* se revierte mediante la erradicación y también parece haber efectos beneficiosos sobre la microbiota intestinal.⁵⁵ Sin embargo, nuestros datos demuestran que incluso en los pacientes que se sometieron a una resección endoscópica de la mucosa por una neoplasia gástrica, la terapia de erradicación en esta etapa tardía puede tener un efecto sobre la incidencia del cáncer gástrico, lo cual indica que la erradicación de *H. pylori* a cualquier edad aún puede tener un efecto beneficioso.

En un análisis sistemático y metaanálisis previo, en el cual se combinaron datos de ECA y de estudios de observación, se demostró una reducción de la incidencia a futuro del cáncer gástrico con la terapia de erradicación y también se notificó que el beneficio varió según el riesgo de cáncer gástrico en la situación inicial.⁵⁶ Debido a la identificación de dos ECA nuevos desde la publicación de este metaanálisis,^{29,34} al igual que a un seguimiento más prolongado en uno de los ensayos identificados anteriormente,²⁷ nuestro estudio pudo brindar un cálculo más contemporáneo de la magnitud del efecto de la terapia de erradicación de *H. pylori* sobre la incidencia a futuro del cáncer gástrico y también pudo demostrar una reducción de la mortalidad específica de la enfermedad.

De acuerdo con los últimos cálculos del Estudio sobre la Carga Global de la Enfermedad de 2017, hubo 1,2 millones de casos nuevos de cáncer gástrico y 865.000 muertes en todo el mundo.² Las tasas de incidencia aumentaron en un 25% entre 2007 y 2017, debido a los cambios en la estructura etaria de la población y la expansión poblacional.² Esto indica que el número total de muertes por cáncer gástrico puede continuar aumentando en el futuro inmediato, en parte debido a un aumento en la edad promedio de la población mundial.⁵⁷ La migración de personas de regiones con una prevalencia elevada a regiones con una prevalencia baja, debido a una combinación de motivos económicos y del entorno, probablemente también garantice que continúe siendo una preocupación importante para la salud pública en todo el mundo.⁵⁸ A pesar de esto, y de las recomendaciones de la IARC,⁹ ningún país adoptó un programa nacional de identificación sistemática y tratamiento de *H. pylori*. Sin embargo, incluso si la identificación sistemática y el tratamiento de la población se adoptaran en los países de riesgo elevado, puede haber barreras para la implementación de la identificación sistemática masiva, como la priorización *versus* otros desafíos para la salud pública, la falta de infraestructura para proporcionar un servicio eficiente y organizado y el bajo cumplimiento con la terapia de erradicación en los individuos infectados, debido a los riesgos percibidos *versus* los beneficios propuestos.

Nuestro análisis sistemático y metaanálisis actualizado proporciona evidencia de calidad moderada de que la búsqueda y la erradicación

de *H. pylori* puede reducir la incidencia del cáncer gástrico en los individuos infectados sanos, y en los pacientes con una neoplasia gástrica. El NNT en estos dos grupos fueron 72 y 21, respectivamente, pero estos no deben extrapolarse a las poblaciones fuera de Asia Oriental. Nuestra confianza en el cálculo mejoró, la magnitud del efecto aumentó y ahora hay una reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer gástrico, aunque no de la mortalidad por todas las causas. Más de 8 millones de AVAD se ganarían globalmente, si se introdujera la identificación sistemática y el tratamiento poblacional de *H. pylori*. Sin embargo, el informe sobre los daños potenciales de la terapia de erradicación de *H. pylori* en estas situaciones aún es limitado. A pesar de esto, debido a la reducción del NNT, es probable que algún beneficio de la terapia de erradicación de *H. pylori* sea mayor que los daños potenciales, en especial en los países con un riesgo elevado de cáncer gástrico. Otros ECA están en curso y continuaremos actualizando este trabajo a medida que haya más evidencia disponible en el futuro.

Colaboradores Garante: ACF es el garante. Acepta la responsabilidad completa por el trabajo y la realización del estudio, tuvo acceso a los datos y controló la decisión de publicar. El autor para correspondencia atestigua que todos los autores mencionados cumplen con los criterios de autoría y que ningún otro que cumpliera con los criterios se omitió. Aportes de autores específicos: ACF, YY y PM concibieron y prepararon el estudio. ACF, YY y PM recolectaron todos los datos. ACF, YY y PM analizaron e interpretaron los datos. ACF, YY y PM redactaron el borrador del manuscrito. Todos los autores comentaron sobre los borradores del artículo. Todos los autores aprobaron el borrador final del manuscrito.

Financiamiento Los autores no declararon una subvención específica para esta investigación de parte de ninguna agencia de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés PM: recibió honorarios de Allergan y Salix, y financiamiento para investigaciones de Allergan.

Participación de los pacientes y del público Los pacientes y/o el público no participaron en el diseño, o la realización, o el informe o los planes de difusión de esta investigación.

Consentimiento de pacientes para la publicación No requerido.

Procedencia y revisión por pares No encargado; revisado por pares externamente.

Declaración de disponibilidad de datos Todos los datos pertinentes al estudio se incluyen en el artículo o están subidos como información adicional.

ORCID iD



Alexander Charles Ford <http://orcid.org/0000-0001-6371-4359>

BIBLIOGRAFÍA

- Arnold M, Park JY, Camargo MC, et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? a global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut* 2020. doi:10.1136/gutjnl-2019-320234
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and National cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2019;5:1749–68.
- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33–9.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436–9.
- Yan C, Zhu M, Ding Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies and functional assays decipher susceptibility genes for gastric cancer in Chinese populations. *Gut* 2020;69:641–51.
- Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983;2:437–50.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:177–241.
- Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348:150–4.
- IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8), 2014. Available: <http://www.iarcfr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>

- 10 GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:42–54.
- 11 Product updates from Japan, 2013. Available: http://www.pmlive.com/pharma_news/product_updates_from_japan_464695
- 12 Pan K-feng, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65:9–18.
- 13 Lee Y-C, Chen TH-H, Chiu H-M, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676–82.
- 14 Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
- 15 Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd005583.
- 16 Akl EA, Johnston BC, Alonso-C oello P, et al. Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 2013;8:e57132.
- 17 Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011], 2011. Available: <http://handbook-5-1cochraneorg/>
- 18 DerSimonian R, Laird N. Meta-Analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–88.
- 19 Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.
- 20 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.
- 21 Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
- 22 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881–8.
- 23 Gail MH, Brown LM, You W-c, et al. Re: chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:559–60.
- 24 Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: Endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-S study): A randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128:A4.
- 25 Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
- 26 Wong BCY, Zhang L, Ma J-ling, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012;61:812–8.
- 27 Li W-Q, Zhang J-Y, Ma J-L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019;366:l5016.
- 28 Ma J-L, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488–92.
- 29 Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med* 2020;382:427–36.
- 30 Zhou L, Lin S, Ding S, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J* 2014;127:1454–8.
- 31 Leung WK, Lin S-R, Ching JYL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244–9.
- 32 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392–7.
- 33 Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88:475–85.
- 34 Choi IJ, Kook M-C, Kim Y-I, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085–95.
- 35 Gail MH, You WC, Chang YS, et al. Factorial trial of three interventions to reduce the progression of precancerous gastric lesions in Shandong, China: design issues and initial data. *Control Clin Trials* 1998;19:352–69.
- 36 Yan T-L, Hu Q-D, Zhang Q, et al. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:963–8.
- 37 Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999;159:142–8.
- 38 Mason J, Axon ATR, Forman D, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:559–68.
- 39 Lee Y-C, Lin J-T, Wu H-M, et al. Cost-Effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:875–85.
- 40 Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, et al. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157–66.
- 41 Roderick P, Davies R, Raftery J, et al. The cost-effectiveness of screening for *Helicobacter pylori* to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model. *Health Technol Assess* 2003;7:1–86.
- 42 Xie F, Luo N, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness analysis of *Helicobacter pylori* screening in prevention of gastric cancer in Chinese. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24:87–95.
- 43 Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, et al. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing *Helicobacter pylori* screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol* 2009;6:317–23.
- 44 Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds help Study Group. *Lancet* 2000;355:1665–9.
- 45 Harvey RF, Spence RW, Lane JA, et al. Relationship between the birth cohort pattern of *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of duodenal ulcer. *QJM* 2002;95:519–25.
- 46 Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;129:1910–7.
- 47 Harvey RF, Lane JA, Nair P, et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations - the Bristol *Helicobacter* Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:394–400.
- 48 Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1833–55.
- 49 Kuipers EJ, Peña AS, van Kamp G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:328–31.
- 50 Banatvala N, Mayo K, Megraud F, et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219–21.
- 51 Nabwera HM, Nguyen-Van-Tam JS, Logan RF, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Kenyan schoolchildren aged 3-15 years and risk factors for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:483–7.
- 52 Kakiuchi T, Matsuo M, Endo H, et al. A *Helicobacter pylori* screening and treatment program to eliminate gastric cancer among junior high school students in SAGA Prefecture: a preliminary report. *J Gastroenterol* 2019;54:699–707.
- 53 Kusano C, Gotoda T, Suzuki S, et al. Safety of first-line triple therapy with a potassium-competitive acid blocker for *Helicobacter pylori* eradication in children. *J Gastroenterol* 2018;53:718–24.
- 54 Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-Life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults. *Pediatr Ann* 2015;44:e265–9.
- 55 Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut* 2019. doi:10.1136/gutjnl-2019-319696
- 56 Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113–24.
- 57 Yeh JM, Goldie SJ, Kuntz KM, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection and smoking on gastric cancer incidence in China: a population-level analysis of trends and projections. *Cancer Causes Control* 2009;20:2021–9.
- 58 Forman D. *Helicobacter pylori*: the gastric cancer problem. *Gut* 1998;43:533–4.

Avances en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

Rohit Loomba ,¹ Leon A Adams ²

¹Centro de Investigación sobre EHGNA, División de Gastroenterología y Epidemiología, Universidad de California en San Diego, La Jolla, California, Estados Unidos

²Medicina y Farmacología, Universidad de Australia Occidental, Nedlands, Australia Occidental, Australia

Para las afiliaciones numeradas, ver el final del artículo.

Correspondencia a

Professor Rohit Loomba, Division of Gastroenterology and Epidemiology, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093, USA; roloomba@ucsd.edu

Recibido el 9 de septiembre de 2019
Revisado el 27 de enero de 2020
Aceptado el 28 de enero de 2020

RESUMEN

La fibrosis hepática debe evaluarse en todos los individuos con una enfermedad hepática crónica, ya que pronostica el riesgo de morbilidad a futuro relacionada con el hígado y, por consiguiente, la necesidad de tratamiento, control y vigilancia. Las pruebas no invasivas (PNI) para la fibrosis superan muchas limitaciones de la biopsia hepática y ahora se incorporan rutinariamente a la práctica clínica especializada. Las pruebas simples basadas en el suero (por ejemplo, el Puntaje de Fibrosis 4, el Puntaje de Fibrosis en la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica) constan de sustitutos bioquímicos que pueden adquirirse fácilmente y factores de riesgo clínicos de fibrosis hepática (por ejemplo, la edad y el sexo). Estas se validaron exhaustivamente a lo largo de un espectro de enfermedades hepáticas crónicas. Sin embargo, tienden a ser menos precisas que las pruebas séricas más "complejas", que incorporan mediciones directas de fibrogenia o fibrólisis (por ejemplo, ácido hialurónico, porción N-terminal del pro péptido del colágeno tipo tres). Los métodos de elastografía cuantifican la rigidez hepática como un marcador de la fibrosis y son más precisos que las PNI séricas simples. Sin embargo, sufren porcentajes cada vez mayores de poca confiabilidad con una obesidad cada vez mayor. La elastografía por RM parece más precisa que la elastografía ecográfica y no se ve considerablemente afectada por la obesidad, pero es costosa y su disponibilidad es limitada. Las PNI son valiosas para descartar la fibrosis avanzada o la cirrosis. Sin embargo, no son lo suficientemente pronósticas cuando se utilizan aisladamente. La combinación de las técnicas séricas y de elastografía aumenta la precisión diagnóstica, y pueden utilizarse como pruebas de identificación sistemática y de confirmación, respectivamente. Por desgracia, aún no se demostró que las PNI reflejen con precisión el cambio de la fibrosis en respuesta al tratamiento, limitando su papel en el control de la enfermedad. Sin embargo, en estudios recientes, se demostraron perfiles lipídicos, proteómicos y del microbioma intestinal, al igual que firmas de microARN, que son técnicas prometedoras para la evaluación de la fibrosis en el futuro.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la capacidad regenerativa considerable del hígado, la lesión crónica conlleva al desarrollo de fibrosis hepática. La fibrosis ocurre como un gradiente de la gravedad, que aumenta en presencia de una lesión continua, pero también puede revertirse con la eliminación del agente perjudicial o la infección.¹ El grado de fibrosis hepática en los pacientes con una enfermedad hepática crónica (EHC) pronostica la probabilidad de desarrollar una morbilidad relacionada con el hígado y la muerte.² Por con-

Mensajes clave

- ▶ En la población general, solo los pacientes en riesgo de una enfermedad hepática deben ser identificados sistemáticamente con el uso de pruebas no invasivas (PNI), debido a la posibilidad de resultados falsos positivos.
- ▶ Las pruebas basadas en el suero pueden descartar con cierta precisión la fibrosis avanzada/cirrosis y pueden integrarse con las pruebas de diagnóstico inmediato en la comunidad.
- ▶ Las técnicas de elastografía ecográfica son más precisas en cuanto a diagnosticar la cirrosis que las PNI séricas y pueden confirmar un resultado elevado de la prueba sérica.
- ▶ El uso simultáneo de suero y elastografía de transición con vibración controlada aumenta la precisión diagnóstica y la especificidad para determinar la fibrosis avanzada.
- ▶ La obesidad afecta considerablemente el porcentaje de éxito de la gammagrafía y la validez de los métodos más recientes de elastografía ecográfica, como la elastografía de punto de onda de corte.
- ▶ Las pruebas séricas y de elastografía ecográfica presentan una precisión limitada en cuanto al control del cambio en la fibrosis en respuesta a la terapia.
- ▶ En los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), un Índice de Relación AST-Plaquetas, un Puntaje de Fibrosis 4 y un Puntaje de Fibrosis en la EHGNA estables confirman la ausencia de una evolución de la fibrosis. Sin embargo, el aumento del puntaje es escasamente pronóstico de la evolución de la fibrosis.
- ▶ La elastografía por RM actualmente es la PNI más precisa a lo largo del espectro de la fibrosis hepática y resulta prometedora para la evaluación de la respuesta a los fármacos antifibróticos.

© Autor(es) [o su(s) empleador(es)] 2020. Sin reutilización comercial. Ver derechos y permisos. Publicado por BMJ.

Para citar: Loomba R, Adams LA. Gut publicación electrónica previa a impresión: [por favor incluir Día Mes Año]. doi:10.1136/gutjnl-2018-317593

siguiente, la evaluación de la fibrosis hepática es una parte esencial de la evaluación de cualquier paciente con una EHC con el fin de pronosticar, estratificar las estrategias terapéuticas y de vigilancia, y evaluar la respuesta al tratamiento con el paso del tiempo. Además, la fibrosis se utilizó como criterio de valoración sustituto clave para los ensayos clínicos en los pacientes con una EHC, permitiendo la aprobación acelerada del tratamiento farmacológico eficaz.

El método óptimo de evaluación de la fibrosis hepática

debe ser preciso (preciso en su medición), reproducible (que proporcione el mismo resultado en mediciones repetidas) y dinámico (que responda al cambio en los niveles de la fibrosis con el paso del tiempo). Las características adicionales importantes incluyen la aceptabilidad del paciente y del médico, la accesibilidad y la rentabilidad. La biopsia hepática brinda una medición directa de la fibrosis hepática. Sin embargo, presenta limitaciones, que se describieron adecuadamente, por el carácter invasivo y la aceptabilidad limitada del paciente y del médico, la variabilidad interobservador e intraobservador, y el costo. Las posibles complicaciones del procedimiento incluyen dolor, infección, hemorragia, perforación de los órganos cerca del hígado y, muy rara vez, incluso la muerte. Además, los sistemas actuales de estadificación histopatológica de la fibrosis brindan solo una medición semicuantitativa de la fibrosis, que puede no ser sensible a los cambios sutiles en la fibrosis con el paso del tiempo. Las pruebas no invasivas (PNI) que incluyen biomarcadores basados en la sangre y las técnicas por imágenes, como la elastografía, superan una cantidad de estas limitaciones y, por lo general, son preferidas por los pacientes y los médicos en la práctica clínica de rutina.

Las PNI estuvieron disponibles durante casi dos décadas, y ya se incorporan rutinariamente a la práctica clínica en muchos centros. No obstante, aún siguen surgiendo datos en lo que respecta a la forma de uso óptima de estas pruebas (identificación sistemática vs. diagnóstico, simple vs. múltiple, combinación de pruebas en conjunto o secuencial). Muchas pruebas continúan perfeccionándose, y sus dificultades y limitaciones, al igual que su papel en el control de la fibrosis con el paso del tiempo o la respuesta al tratamiento, actualmente están definiéndose. Además, las innovaciones recientes en los métodos de elastografía, por imágenes y ómicos ofrecen la posibilidad de un aumento de la precisión diagnóstica, y se debatirán en este análisis.

PRINCIPIOS GENERALES

Los métodos no invasivos para la fibrosis proporcionan una medición continua de la cual se selecciona un valor divisorio para pronosticar un grado binario de fibrosis hepática, como la fibrosis

(en puente) avanzada o la cirrosis. En situaciones estandarizadas, la precisión de estos métodos normalmente es contundente para la fibrosis avanzada/cirrosis. Sin embargo, las características diagnósticas varían mucho según el valor divisorio. Típicamente, un valor divisorio “elevado” brinda una mayor especificidad para la fibrosis avanzada y la cirrosis, y un valor divisorio “bajo” brinda una mayor sensibilidad para la ausencia de fibrosis y la fibrosis mínima. Debido a la prevalencia (o probabilidad pre prueba) generalmente baja de la fibrosis avanzada y la cirrosis en la población evaluada, el valor pronóstico positivo (VPP) de un resultado por arriba del valor divisorio elevado típicamente es moderado y, a menudo, no es suficiente para ser diagnóstico ante la falta de información clínica adicional de apoyo. En contraste, el valor pronóstico negativo (VPN) de las PNI por lo general es muy elevado, lo cual le permite al médico tener la confianza de que se descartó la fibrosis avanzada o la cirrosis.

BIOMARCADORES BASADOS EN LA SANGRE

Los análisis de sangre simples para los biomarcadores [por ejemplo, el Puntaje de Fibrosis 4 (FIB-4), el Índice de Relación AST-Plaquetas (APRI), la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)] incorporan marcadores “indirectos” de la fibrosis hepática como las aminotransferasas hepáticas, a menudo con parámetros clínicos como la edad y el sexo, para aumentar la precisión. Los análisis de sangre “complejos” para los biomarcadores [por ejemplo, el Puntaje de Fibrosis Hepática Incrementada (ELF), el Hepascore y el Fibrospect II] incorporan a algunos de los marcadores directos de la fibrogenia y la fibrinólisis (por ejemplo, las metaloproteinasas tisulares séricas y el ácido hialurónico) y requieren de una evaluación especializada de laboratorio, pero por lo general son más precisos que los biomarcadores “simples” en cuanto a pronosticar la fibrosis avanzada y la cirrosis (tabla 1).³⁻⁶

La precisión de las PNI basadas en la sangre varía de acuerdo con la etiología subyacente de la EHC. Diversas pruebas séricas son específicas para etiologías particulares de la EHC; FibroMeter y Fibrospect II presentan algoritmos específicos del virus de la hepatitis y la EHGNA, y el Puntaje de Fibrosis en la EHGNA es específico para la EHGNA. Se desarrollaron otras pruebas para los pacientes con

Tabla 1 Comparación de los biomarcadores basados en la sangre de la fibrosis hepática

Biomarcador	Componentes	Especificidad para la enfermedad	Validación	Precisión*	Casos indeterminados	Capacidad pronóstica*
APRI	AST, plaquetas	HCC, EHGNA	+++	+ / ++	50%-60%	+
FIB-4	AST, ALT, plaquetas, edad	HCC, EHGNA	+++	+++	20%-30%	++
Puntaje de Fibrosis en la EHGNA	Edad, IMC, GAD/diabetes, AST, ALT, plaquetas, albúmina	EHGNA	+++	+++	20%-35%	++
Fibrotest/fibrosure	Edad, sexo, bilirrubina, GGT, α2M, haptoglobina, apo-A1	HCC, HBC, EHA, EHGNA	+++	+++‡	0%-35%	++++
Hepascore	Edad, sexo, bilirrubina, GGT, α2M, AH	HCC, HBC, EHA, EHGNA	+++	++++	0%-30%	++++
Fibrospect (HCC)	α2M, AH, TIMP-1	HCC	++	+++‡	0%	NA
Fibrospect (EHNA)	α2M, AH, TIMP-1	EHGNA	+	++++	0%-40%	NA
FibroMeter ^{V2G} (virus)	Edad, sexo, plaquetas, ALT, AST, GGT, PTI, urea, α2M	HCC, HBC	++	+++	0%	++++
FibroMeter (SNAFFLED)	Edad, sexo, peso, plaquetas, ALT, AST, ferritina, glucosa	EHGNA	++	++	0%-35%	NA
Puntaje de fibrosis hepática incrementada	AH, TIMP-1, PNPIII	HCC, HBC, EHA, EHGNA, CEP	+++	++++ / +++++	0%-40%	++++

+++++ABC ≥0,90, ++++ABC 0,85-0,89, +++ABC 0,80-0,84, ++ABC 0,75-0,79, +ABC <0,75 (índice c de Harrell reemplazado por ABC para categoría pronóstica).

*Precisión para determinar la fibrosis (en puente) avanzada extraída de los metaanálisis donde estuviera disponible^{9 12 118} o de cohortes amplias de pacientes con una enfermedad hepática crónica.^{26 59 74 119-123}

†Porcentaje de casos que quedan dentro de un margen indeterminado para el pronóstico de la fibrosis avanzada.^{6 38 72 119 120 124-127}

‡ABC para la fibrosis significativa (F2-4).

EHA, enfermedad hepática alcohólica; ALT, alanina aminotransferasa; Apo-A1, apolipoproteína A1; APRI, Índice de Relación AST-Plaquetas; AST, aspartato aminotransferasa; ABC, área bajo la curva; IMC, índice de masa corporal; HBC, hepatitis B crónica; HCC, hepatitis C crónica; AH, ácido hialurónico; GAD, glucosa en ayunas deficiente; α2M, macroglobulina α2; NA, no aplicable; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; PNPIII, porción N-terminal del pro péptido del colágeno III; CEP, colangitis esclerosante primaria; PTI, índice de protrombina; TIMP-1, inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 1.

Tabla 2 Comparación de las técnicas de elastografía en el pronóstico de la fibrosis hepática

Técnica de elastografía	Grupos de enfermedad validados	Precisión†	Confiabilidad (CCI)	Capacidad pronóstica*	Criterios de confiabilidad	Casos indeterminados‡
VCTE	HCC, HBC, EHGNA, EHA, CBP, CEP	+++ /++++	0,99	EHGNA, HCC, CBP, CEP	Sí	30%-40%
pSWE	VHC, EHGNA	++ /++++	0,98	NA	Sí	NA
SWE-2D	VHC, VHB, EHGNA	++++	0,98-1,0	NA	No	NA
ERM-2D	HCC, HBC, EHGNA	++++	0,99	CEP, cirrosis	Sí	NA

++++ABC $\geq 0,90$, +++ABC 0,85-0,89, ++ABC 0,80-0,84, +ABC 0,75-0,79, +ABC $< 0,75$ (índice c de Harrell reemplazado por ABC para categoría pronóstica).

CCI según fantasmas para las técnicas de elastografía ecográfica¹²⁸ y pacientes para la ERM.⁴⁷

*Precisión para determinar la fibrosis (en puente) avanzada extraída de los metaanálisis donde estuviera disponible o de cohortes amplias de pacientes.^{24 27 54 55 129}

†Porcentaje de casos que quedan dentro de un margen indeterminado para el pronóstico de la fibrosis avanzada.^{124 130}

EHA, enfermedad hepática alcohólica; ABC, área bajo la curva; HBC, hepatitis B crónica; HCC, hepatitis C crónica; ERM-2D, elastografía por RM bidimensional; SWE-2D, elastografía de onda de corte bidimensional; VHB, infección con virus de la hepatitis B; VHC, infección con virus de la hepatitis C; CCI, coeficiente de correlación intraclase; NA, no aplicable; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; CBP, colangitis biliar primaria; pSWE, elastografía de punto de onda de corte; VCTE, elastografía de transición con vibración controlada.

hepatitis C crónica (HCC) (por ejemplo, Fibrotest, Hepascore), pero son precisas en otros grupos de enfermedad hepática.⁷ El APRI se desarrolló para los pacientes con HCC y consta de parámetros que pueden adquirirse fácilmente (aspartato aminotransferasa, recuento de plaquetas), presenta una buena precisión para la fibrosis avanzada [área bajo la curva (ABC) de resumen 0,80] en esta población,⁸ pero rinde moderadamente en la EHGNA (ABC de resumen 0,77)⁹ y es menos confiable en la hepatitis B crónica (HBC)¹⁰ y la enfermedad hepática alcohólica (EHA).¹¹ El FIB-4 también está compuesto de los niveles de las aminotransferasas y las plaquetas, y se desarrolló para los pacientes coinfectados con HCC/VIH y se validó en la HCC y la EHGNA. La prueba ELF está compuesta de tres marcadores directos de la fibrogenia/lisis y se validó como un factor pronóstico preciso (ABC $> 0,85$) de la fibrosis avanzada en los pacientes con etiologías mixtas de la EHC, con la excepción de los pacientes con HBC.^{12 13}

Los factores de confusión deben descartarse cuando se interpretan las PNI basadas en la sangre, en particular la inflamación sistémica y hepática significativa, que puede aumentar los niveles sanguíneos de los biomarcadores, independientemente del estadio de la fibrosis.¹⁴ Los biomarcadores que incorporan a la bilirrubina (Hepascore, Fibrotest) pueden aumentar falsamente en el ámbito del síndrome de Gilbert o la hemólisis. Además, el FIB-4 y el Puntaje de Fibrosis en la EHGNA pueden ser menos precisos en los individuos < 35 años (aunque la prevalencia de la fibrosis avanzada es baja en este grupo) y volverse menos específicos con una edad cada vez mayor, y se propusieron valores divisorios más elevados para descartar la fibrosis avanzada en aquellos > 65 años.¹⁵ La ELF también aumenta con la edad, aunque la modificación de los valores divisorios no se recomienda a esta altura.¹⁶

ELASTOGRAFÍA

Las técnicas de elastografía sacan partido de las propiedades físicas de la fibrosis hepática que vuelven “más rígido” al hígado, mediante la cuantificación de la velocidad de la “onda de corte” o del desplazamiento tisular generado por un impulso ultrasónico o físico. En la elastografía de transición con vibración controlada (VCTE o Fibroscan) y la elastografía por RM (ERM), se utiliza un impulsor mecánico para generar la onda de corte y medir su velocidad, con el uso de técnicas de Doppler ecográfico o por RM, respectivamente. En la elastografía de punto de onda de corte (pSWE o impulso por fuerza de radiación acústica) y la SWE bidimensional (SWE-2D), se utilizan impulsos ecográficos de alta frecuencia para la generación de la onda de corte. En la pSWE, se mide la onda de corte generada de una frecuencia ecográfica en metros/segundo, mientras que en la SWE-2D, se miden las ondas ecográficas en múltiples frecuencias en tiempo real, con el uso de una ecografía en 2D, en kilopascales (kPa). Por último, en la elastografía (de compresión) en tiempo real, se utiliza una ecografía estándar para medir el desplazamiento tisular hepático (o compresión) provocado por una sonda ecográfica o por un impulso cardíaco. Debido a la diferente metodología utilizada entre las tecnologías, los valores de la elastografía entre diferentes técnicas no son comparables.

Técnicas de elastografía ecográfica

La VCTE fue la primera técnica de elastografía en comercializarse y, por consiguiente, la validación y la evaluación de sus fortalezas y limitaciones fueron exhaustivas, en comparación con otros métodos (tablas 2 y 3). La medición de la rigidez hepática (MRH)

Tabla 3 Limitaciones de los biomarcadores basados en la sangre y las técnicas de elastografía para el pronóstico de la fibrosis hepática

Marcador de la fibrosis	Porcentaje de fracaso	Factores relacionados con el fracaso	Porcentaje de resultados inválidos/poco confiables	Factores de confusión
Biomarcadores basados en la sangre indirectos	Insignificante	–	30% indeterminados (FIB-4, Puntaje de Fibrosis en la EHGNA)	Hepatitis aguda, colestasia, inflamación sistémica, síndrome de Gilbert/hemólisis (puntajes con bilirrubina)
Biomarcadores basados en la sangre directos	Insignificante	–	?	Hepatitis aguda, inflamación sistémica
VCTE	3%-14%	Obesidad (menos con sonda XL), ascitis	1%-9%	Hepatitis aguda, colestasia, bloqueantes beta, ingesta de alimentos, obesidad, congestión cardíaca
pSWE	0%-1%	Obesidad	16%-24%	Hepatitis aguda, ingesta de alimentos, obesidad*
SWE-2D	1%-13%	Obesidad	0%	Hepatitis aguda, ingesta de alimentos*
ERM-2D	$< 5\%$	Claustrofobia, incapacidad de caber en IRM o de contener la respiración	Insignificante	Sobrecarga de hierro, hepatitis aguda, ascitis masiva

*Los factores de confusión adicionales para la VCTE probablemente también afecten a la SWE.

ERM-2D, elastografía por RM bidimensional; SWE-2D, elastografía de onda de corte bidimensional; FIB-4, Puntaje de Fibrosis 4; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; pSWE, elastografía de punto de onda de corte; VCTE, elastografía de transición con vibración controlada.

mediante VCTE puede aumentar por la hepatitis aguda y la colestasia, la respiración, la insuficiencia cardíaca congestiva, la ingesta de alimentos reciente y de alcohol en exceso, y un índice de masa corporal (IMC) cada vez mayor.¹⁷⁻¹⁹ Los factores de confusión para otras técnicas de elastografía están menos definidos. Sin embargo, probablemente sean similares. Con el uso de la VCTE con una sonda específica para la obesidad (XL), la incapacidad para realizar la gammagrafía (es decir, fracaso de la gammagrafía) o las gammagrafías poco confiables ocurren en el 3%-14% y el 1%-9% de los pacientes, respectivamente, y son más probables con los pacientes considerablemente obesos y los operarios inexpertos.²⁰⁻²⁴ Aproximadamente el 30% de los pacientes obesos presentó gammagrafías ya sea poco confiables o inválidas en una cohorte de 291 pacientes con EHGNA evaluados prospectivamente, independientemente de si se utilizó la VCTE, la pSWE o la SWE-2D.²⁵ La concordancia intraobservador para la VCTE es excelente (coeficiente de correlación intraclase 0,98), aunque es más baja con grados menores de fibrosis, una esteatosis cada vez mayor, y un IMC cada vez mayor.²⁵ La pSWE presenta un porcentaje muy bajo (0%-1%) de fracaso de la gammagrafía. Sin embargo, es poco confiable en el 16%-24% de los sujetos^{24 26 27} y presenta una curva de aprendizaje con una concordancia intraobservador que aumenta luego de 130 exámenes.²⁸ La SWE-2D no presenta criterios de confiabilidad validados y, por consiguiente, típicamente no se notifican gammagrafías inválidas, aunque presenta un porcentaje de fracaso del 1%-13%, siendo más bajo en los pacientes con HBC y más elevado en los pacientes con EHGNA.^{23 24 29 30} La SWE-2D también requiere de un grado de experiencia radiológica comparado con la VCTE, y se observó una mayor variabilidad intraobservador en los operarios menos experimentados.³¹ Ante la falta de una sonda específica para la obesidad, un IMC cada vez mayor parece ser una limitación significativa para las técnicas de SWE de punto y en 2D, y las gammagrafías poco confiables o inválidas se notificaron aproximadamente en el 30% de los pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) con EHGNA, y las gammagrafías de pSWE poco confiables se notificaron en >50% de los pacientes cuando la distancia entre la piel y la cápsula hepática fue ≥30 mm.^{23 32 33} Un IMC cada vez mayor también reduce la precisión de la VCTE, con valores del ABC para determinar una fibrosis avanzada que descienden a <0,80 en los morbidamente obesos (IMC ≥35 kg/m²).¹⁷ La elastografía en tiempo real se criticó por una variabilidad del observador que surge de su naturaleza cualitativa, y presenta una validación limitada.³⁴

Los valores divisorios son variables entre las etiologías de la enfermedad hepática y no están universalmente aceptados dentro de las causas de la enfermedad hepática. Sin embargo, los valores bajos (VCTE <6,0 kPa o SWE-2D de Aixplorer <7,1 kPa) descartan con cierta precisión la fibrosis avanzada y la cirrosis.³⁵ Los valores elevados pueden ser falsamente altos, y la repetición de la VCTE dentro de los 6 meses luego de un valor elevado puede aumentar la certeza de una fibrosis avanzada o una cirrosis.³⁶ No obstante, el valor pronóstico de la VCTE aumenta a medida que aumenta la MRH, y los valores >20 kPa son muy sugestivos de una cirrosis y plantean la posibilidad de una hipertensión portal significativa. El consenso de Baveno VI actual indica un umbral de MRH de 20 kPa o un recuento de plaquetas <150 para la identificación sistemática endoscópica de las vrices.³⁷

En términos generales, la SWE-2D parece presentar una precisión comparativa a la VCTE en la EHA y la EHGNA, pero una mayor precisión en otras etiologías, en particular en los pacientes con HBC.^{9 23 24 35 38} Los estudios prospectivos en los que se compara la VCTE y la pSWE son limitados. Sin embargo, no indican diferencias significativas en cuanto a la precisión.^{23 24 28 39} Se requieren más estudios comparativos prospectivos para confirmar las fortalezas y

limitaciones relativas de estas técnicas de elastografía, aunque una ventaja de las técnicas de SWE es su fácil aplicación a las máquinas de ecografía tradicionales, mientras que la VCTE puede utilizarse como prueba de diagnóstico inmediato.

Elastografía por RM

La ERM examina secciones completas del hígado y, por consiguiente, es menos propensa al error de muestreo y presenta un porcentaje bajo de fracaso técnico (≤5%), aunque es más elevado en los pacientes con ascitis masiva.⁴⁰⁻⁴² Una secuencia espín-eco eco-planar recientemente desarrollada supera las dificultades previas causadas por un hierro hepático significativo.⁴³ Los informes sobre el efecto de la obesidad sobre la adquisición exitosa de la ERM son contradictorios,^{40 44} sin embargo, parece menos problemática en comparación con la VCTE, con gammagrafías exitosas registradas en el 96% y el 88%, respectivamente, de los pacientes con obesidad grave (IMC ≥35 kg/m²).⁴⁵ La ERM puede realizarse en diferentes modelos de máquina de IRM y fuerzas de tesla,⁴⁶ y presenta una reproducibilidad contundente entre los radiólogos.⁴⁷ La experiencia con la ERM es limitada, en comparación con la VCTE. Sin embargo, en los estudios de los pacientes con hepatitis vírica predominantemente crónica o EHGNA, se demostró que presenta una precisión excelente para el pronóstico de la fibrosis significativa, la fibrosis avanzada y la cirrosis, con valores del ABC sistemáticamente por encima de 0,90.⁴⁸ La obesidad, la inflamación hepática y el grado de esteatosis no afectan la precisión en la EHGNA. Sin embargo, se observa un aumento de las MRH con la inflamación hepática en la hepatitis vírica crónica B y C.⁴⁹⁻⁵² El número de estudios comparativos en los que se examinaron las técnicas de ERM y de elastografía ecográfica también es limitado. Sin embargo, los datos a la fecha demuestran que la ERM presenta una precisión considerablemente mayor que la VCTE y la pSWE en la EHGNA,⁵³ y es más precisa que la VCTE en la HBC.^{9 54 55} Otras técnicas por RM con el uso de imágenes ponderadas por difusión o contraste también se evaluaron como pruebas diagnósticas para la fibrosis hepática. Sin embargo, parecen ser menos precisas que la ERM.^{56 57}

BIOMARCADORES BASADOS EN LA SANGRE *VERSUS* ELASTOGRAFÍA

Precisión

En términos generales, las técnicas de elastografía ecográfica presentan una mayor precisión que los biomarcadores sanguíneos “directos” simples (APRI, FIB-4, BARD) para el pronóstico de la cirrosis en la hepatitis vírica crónica, la EHA y la EHGNA.^{6 58-62} Los marcadores basados en la sangre presentan la ventaja de un porcentaje de fracaso insignificante y la confiabilidad de que no se ven afectados por un IMC cada vez mayor (tabla 3). Sin embargo, en el ámbito de una gammagrafía confiable, la VCTE y la SWE-2D presentan una mayor precisión que los biomarcadores basados en la sangre “directos” (ELF, Fibrotest, Hepascore) para el pronóstico de la fibrosis avanzada y la cirrosis a lo largo de una variedad de EHC.^{38 62-65} Cuando los pacientes con gammagrafías poco confiables son incluidos por “intención de diagnosticar”, la precisión para pronosticar la fibrosis avanzada en los pacientes con EHA es similar entre ELF y Fibrotest, VCTE y SWE-2D.^{5 38} La ERM presenta una mayor precisión que los marcadores sanguíneos indirectos en la EHGNA y la hepatitis vírica crónica.⁶⁶⁻⁶⁹ En metaanálisis sobre cohortes con EHGNA, se demostró que la ERM presenta la precisión más elevada para el pronóstico de la fibrosis. Sin embargo, hubo pocos estudios disponibles con comparaciones directas.⁵⁴ Se requieren más estudios comparativos prospectivos en los que se implique a la ERM, los métodos de elastografía ecográfica y los biomarcadores sanguíneos directos.

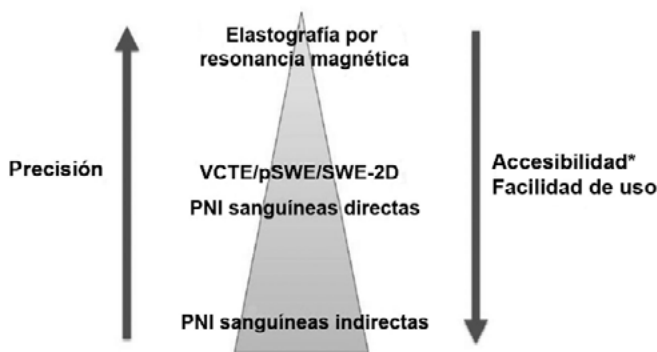


Figura 1 Precisión comparativa y accesibilidad de las pruebas no invasivas (PNI) para la fibrosis. SWE-2D, elastografía de onda de corte bidimensional; pSWE, elastografía de punto de onda de corte; VCTE, elastografía de transición con vibración controlada.

EVALUACIÓN COMBINADA

En general, los biomarcadores basados en la sangre y las técnicas de elastografía son excelentes para descartar la fibrosis avanzada y la cirrosis con VPN elevados (>85%), pero presentan una capacidad moderada para diagnosticar la cirrosis con VPP entre el 40% y el 70%.⁶⁻⁵⁸ Además, las PNI pueden presentar valores divisorios superiores e inferiores que son optimizados para pronosticar o descartar la fibrosis, lo cual significa que algunos resultados quedan dentro de una zona indeterminada o gris (tabla 1). Aproximadamente un tercio de los resultados de las pruebas basadas en el suero y la VCTE pueden ser indeterminados, con márgenes indeterminados para otras técnicas de elastografía que aún deben validarse adecuadamente. El uso simultáneo de las PNI séricas (Fibrotest, FIB-4, NFS) y la VCTE aumenta la precisión y la especificidad diagnósticas, con resultados concordantes que descartan o confirman con cierta precisión la cirrosis (VPN y VPP >90%). Sin embargo, los resultados discordantes que requieren de una biopsia hepática ocurren en el 25%-70%.⁶⁰⁻⁷² Las PNI séricas secuenciales, en las que se utiliza una segunda prueba cuando la primera está en la “zona gris”, se examinaron en la HCC, en la que el algoritmo “SAFE” (APRI seguido de Fibrotest) evita la realización de más biopsias, pero a expensas de una precisión más baja y un VPP más bajo (56%-78%) para el diagnóstico de la cirrosis.⁷⁰⁻⁷³ Por último, se demostró que la combinación de una PNI sérica (FibroMeter de segunda generación) y la VCTE en un algoritmo patentado (FibroMeterVCTE2G) presenta un grado elevado de precisión (ABC >0,9) para el pronóstico de la cirrosis en cohortes de pacientes con hepatitis predominantemente vírica, aunque presenta una complejidad adicional y requiere de una validación independiente.⁷⁴

IDENTIFICACIÓN SISTEMÁTICA BASADA EN LA POBLACIÓN

El uso de una PNI sérica como prueba de identificación sistemática inicial seguida de la VCTE es un algoritmo atractivo para la identificación sistemática de poblaciones grandes. Las PNI séricas pueden conseguirse con facilidad, son económicas, aplicables en pacientes obesos, y se prestan para incorporarse a los sistemas de apoyo para las decisiones clínicas y a las pruebas de diagnóstico inmediato en las que las técnicas de elastografía no están disponibles.⁷⁵ Los biomarcadores basados en la sangre también pronostican el riesgo de muerte relacionada con el hígado en la población general, lo cual corrobora su idoneidad como prueba de identificación sistemática de la enfermedad hepática.⁷⁶ No obstante, su fortaleza es descartar (en vez de diagnosticar) la fibrosis avanzada, con una concordancia escasa entre las PNI séricas en cuanto al pronóstico de la fibrosis avanzada.⁷⁷

Las técnicas de elastografía presentan una mayor precisión para el diagnóstico de la cirrosis que las PNI basadas en la sangre y, por con-

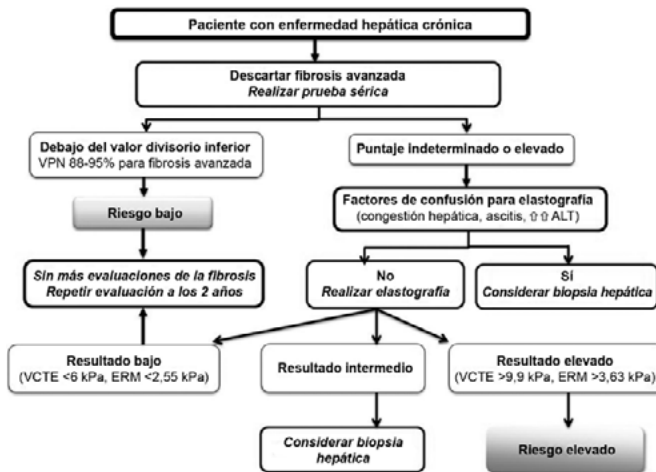


Figura 2 Algoritmo para la evaluación de la fibrosis avanzada en los pacientes con una enfermedad hepática crónica. Una biopsia hepática puede considerarse en el contexto clínico correcto luego de un resultado indeterminado o elevado en la prueba sérica, juntamente con un resultado elevado en la elastografía, dado que el valor pronóstico positivo para la fibrosis avanzada puede ser menor al 80%. ERM, elastografía por RM; VPN, valor pronóstico negativo; VCTE, elastografía de transición con vibración controlada; ALT, alanina aminotransferasa.

siguiente, son adecuadas como pruebas diagnósticas de confirmación (figura 1). La elastografía ecográfica está cada vez más disponible en los servicios comerciales de radiología, aunque es menos precisa que la ERM, que es costosa y está limitada a los centros especializados. La VCTE se implementó en los programas de identificación sistemática en la asistencia primaria de los sujetos con o en riesgo de una EHC, y puede identificar a los pacientes con cirrosis y a aquellos con un riesgo de descompensación hepática. Sin embargo, requiere de máquinas especializadas, operarios especializados y la interpretación de especialistas.²¹⁻⁷⁸ En un estudio en el cual se identificó sistemáticamente a 1358 sujetos que se sometieron a un chequeo médico basado en la comunidad con una VCTE, se reveló que el 7,5% presentó una MRH elevada (>8 kPa), de los cuales todos presentaban una enfermedad hepática y el 0,6%, cirrosis sin diagnosticar previamente.⁷⁸ Sin embargo, 12 de cada 13 sujetos en esta población no presentaban una enfermedad hepática (definido mediante VCTE), y 166 sujetos fueron examinados mediante gammagrafía por cada cirrótico hallado, lo cual indica que es sensato implementar una estrategia de estratificación de los factores de riesgo y/o una prueba de identificación sistemática inicial con PNI séricas. No está claro cuál es la PNI sérica óptima para la identificación sistemática. Sin embargo, gran parte de la experiencia es con pruebas no patentadas, como el APRI, el FIB-4 y el Puntaje de Fibrosis en la EHGNA. Por desgracia, la sensibilidad de estos marcadores típicamente es <80%,⁸⁻⁵⁴⁻⁷⁴ lo cual plantea el interrogante de si las PNI séricas “directas” más precisas serían la prueba de primera línea preferible a costa de un gasto extraordinario. Además, la edad afecta la precisión de los marcadores indirectos simples, como el FIB-4 y el Puntaje de Fibrosis en la EHGNA, lo cual limita su utilidad en los sujetos >60 años.⁷⁵⁻⁷⁹

Con una estrategia de identificación sistemática en serie en la práctica general que giró en torno a la identificación de factores de riesgo de una enfermedad hepática (consumo peligroso de alcohol, diabetes tipo 2, o ALT elevada), seguida de un biomarcador sanguíneo indirecto simple (BARD o relación AST/ALT), se observó que un biomarcador sanguíneo normal excluyó al 12% de los pacientes con factores de riesgo de una enfermedad hepática de la realización de más investigaciones con la VCTE. Luego de la VCTE, se observó un 3% de prevalencia de la cirrosis. En particular, el APRI y el FIB-4 hubieran pasado por alto al 100%

Tabla 4 Evaluación de la respuesta antifibrótica según las pruebas no invasivas en comparación con las biopsias hepáticas emparejadas

Estudio	Enfermedad hepática	Tratamiento	Prueba no invasiva	N (margen de fibrosis)	Seguimiento	ABC para evaluación de la fibrosis post tratamiento	Comentario
Kim <i>et al.</i> ¹⁰	HBC	Tenofovir	Biomarcadores sanguíneos		4,6 años	NR	Sin correlación entre el cambio en el APRI o el FIB-4 y el cambio en la fibrosis con el paso del tiempo
Liang <i>et al.</i> ¹³¹	HBC	Telbivudine	VCTE	164 (F0-4)	2 años	NR	A los 2 años, una MRH >9,0 kPa presentó un VPP del 22% para la fibrosis avanzada; una MRH <6,0 kPa presentó un VPN del 100% para la fibrosis avanzada
Dong <i>et al.</i> ¹³²	HBC	Entecavir	VCTE	182 (F0-6)	1,5 años	Para fibrosis avanzada 0,85; para cirrosis 0,88	Descenso de la MRH equivalente entre aquellos con regresión y estabilización de la fibrosis
D'Ambrosio <i>et al.</i> ³⁴	HCC	IFN	Biomarcadores sanguíneos	38 (F4)	5 años	Para cirrosis: APRI 0,58, FIB-4 0,59, Forns 0,56, ELF 0,63	A los 5 años, un VPP para la cirrosis del 47%-100%, un VPN del 66%-78%
Tadi <i>et al.</i> ¹³³	HCC	IFN	Biomarcadores sanguíneos	115 (F0-4)	5 años	Para fibrosis avanzada: APRI 0,89, FIB-4 0,81, Forns 0,86	A los 5 años, un VPP para la fibrosis avanzada del 29%-45%, un VPN del 96%-98%
Tadi <i>et al.</i> ¹³⁴	HCC	IFN y AAD	pSWE	140 (F0-4)	5 años	NR	La MRH en el seguimiento fue más baja en los pacientes con F1 o F2 en situación inicial que presentaron una regresión de la fibrosis, pero no en aquellos con fibrosis avanzada que presentaron una regresión de la fibrosis
Pan <i>et al.</i> ³⁹	HCC	AAD	VCTE	15 (F3-4)	3 años	NR	A los 3 años, una MRH >9,5 kPa presentó un VPP del 100% para la fibrosis avanzada, una MRH <9,5 kPa presentó un VPN del 31% para la fibrosis avanzada
D'Ambrosio <i>et al.</i> ³³	HCC	IFN	VCTE	33 (F4)	5 años	Para cirrosis: 0,77	A los 5 años, una MRH ≥ 12,0 kPa presentó un VPP del 89% para la cirrosis, una MRH <12,0 presentó un VPN del 79% para la cirrosis
Mauro <i>et al.</i> ⁸⁷	HCC post TH	IFN y AAD	VCTE	112 (F1-4)	1,5-2 años	Para fibrosis avanzada: VCTE 0,90, ELF 0,76	A los 2 años, un 50% de reducción de la MRH en situación inicial presentó un VPP del 75% y un VPN del 44% para pronosticar una regresión de la fibrosis. ABC 0,65
Chalasan <i>et al.</i> ⁸⁸	EHGNA	Ácido obeticolico	ELF		1,5 años	NR	El ABC para pronosticar una mejoría de la fibrosis fue 0,72 (APRI), 0,68 (FIB-4), y 0,65 (NFS) cuando se combinó con el estado de la fibrosis en situación inicial, el cambio en el biomarcador, y el grupo de tratamiento. VPP 36%-43%, VPN 89%-91%
Vilar-Gómez <i>et al.</i> ³⁰	EHGNA	Intervención del estilo de vida	Blood biomarkers	261 (F0-3)	1 año	NR	El ABC para que un cambio en el biomarcador pronosticara la mejoría de la fibrosis fue 0,65 (APRI), 0,65 (FIB-4) y 0,69 (NFS)
Jayakumar <i>et al.</i> ⁸⁹	EHGNA	Selonseritib		54 (F2,3)	24 semanas	Para fibrosis avanzada: 0,80	Cualquier reducción en la ERM presentó un VPP del 48% y un VPN del 79% para la mejoría de la fibrosis

*Sistema de estadiación de Ishak.

APRI, Índice de Relación AST-Plaquetas; ABC, área bajo la curva; HBC, hepatitis B crónica; HCC, hepatitis C crónica; AAD, antiviricos de acción directa; ELF, fibrosis hepática incrementada; FIB-4, Puntaje de Fibrosis 4; IFN, interferón; MRH, medición de la rigidez hepática; ERM, elastografía por RM; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; NFS, Puntaje de Fibrosis en la EHGNA; VPN, valor pronóstico negativo; NR, sujeto que no responde; post TH, post trasplante de hígado; VPP, valor pronóstico positivo; pSWE, elastografía de punto de onda de corte; VCTE, elastografía de transición con vibración controlada.

al 82% de los pacientes con cirrosis si se reemplazaban con la VCTE, lo cual pone de relieve las limitaciones de estas PNI séricas simples como pruebas diagnósticas de confirmación.⁸⁰ Se indicó un enfoque escalonado similar para la identificación sistemática basada en población general, con un estudio español de 3076 sujetos en el que se recomendó la VCTE solo en aquellos que presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática (el 58% de la población) y posteriormente un índice de hígado graso elevado (≥ 60) (el 33% de la población completa). La prevalencia de una MRH $\geq 9,2$ kPa fue del 8,7% en este subconjunto (que representa al 2,8% de la población completa), lo cual indica que una mejora aún mayor con una PNI sérica de identificación sistemática puede ser beneficioso.⁸¹ Un algoritmo sugerido para la evaluación de la fibrosis en los individuos con una EHC, que utiliza los biomarcadores basados en la sangre y la elastografía en serie, se esboza en la figura 2.

PREDICCIÓN DEL PRONÓSTICO

Los biomarcadores basados en la sangre pronostican la descompensación hepática y la muerte relacionada con el hígado en una variedad de EHC, lo cual corrobora su validez como pruebas diagnósticas. Los biomarcadores sanguíneos “complejos” por lo general son más precisos que los biomarcadores “simples”.⁵⁹⁻⁸² Sin embargo, estas pruebas presentan una capacidad discriminadora limitada para estos resultados a largo plazo a nivel del paciente individual. La VCTE es más precisa en cuanto a pronosticar los resultados que las PNI séricas (como el FIB-4), aunque cuando los pacientes con gammagrafías poco confiables son incluidos por “intención de diagnosticar”, la precisión para pronosticar eventos a futuro relacionados con el hígado es similar.⁵⁻³⁸ Los datos emergentes indican que una ELF $\geq 9,8$ está relacionada con un riesgo más elevado de evolución a cirrosis en los pacientes con fibrosis en puente debido a la EHGNA y una ELF $\geq 11,3$ está relacionada con un riesgo más elevado de descompensación hepática en los pacientes con cirrosis debido a la EHGNA.⁸³ La ERM también pronostica la descompensación y la supervivencia a futuro en los pacientes con cirrosis, independientemente del puntaje MELD, lo cual demuestra su utilidad más allá del diagnóstico de la cirrosis sola.⁸⁴⁻⁸⁵

Evaluación no invasiva de la respuesta al tratamiento antifibrótico

La experiencia en la evaluación de las PNI en cuanto a la respuesta al tratamiento antifibrótico es limitada. El tratamiento de la EHC inflamatoria típicamente está relacionado con una mejoría de la inflamación hepática, que a su vez puede conllevar a la reducción de la elasticidad hepática y los biomarcadores sanguíneos. Por consiguiente, los valores de las PNI tienden a mejorar independientemente de la regresión de la fibrosis, lo cual conlleva a una tendencia a subestimar el estadio de la fibrosis, reduciendo de ese modo la utilidad de las PNI actualmente disponibles para la evaluación de la respuesta al tratamiento de la fibrosis a corto plazo (tabla 4).⁸⁶⁻⁸⁷

En la EHGNA, los biomarcadores séricos, entre ellos ELF, NFS, FIB-4 y APRI, presentan una precisión escasa a moderada (ABC $< 0,75$) en cuanto a pronosticar la respuesta de la fibrosis hepática al tratamiento farmacológico⁸⁸⁻⁸⁹ o a la intervención del estilo de vida,⁹⁰ y no pueden recomendarse para controlar la respuesta al tratamiento a corto plazo (≤ 1 año). En un ensayo de 24 semanas sobre el selonsertib en la EHGNA, la ERM y la VCTE presentaron una precisión escasa para pronosticar la mejoría de la fibrosis (ABC $< 0,65$). Sin embargo, la precisión de la ERM aumentó a 0,79 cuando se combinó con el valor de la ERM en situación inicial, lo cual indica una utilidad para controlar la respuesta al tratamiento antifibrótico.⁸⁹ La ERM también puede ser útil para controlar la evolución de la fibrosis con el paso del tiempo ante la falta de un

tratamiento, con un aumento mínimo del 15% en el valor durante 1,4 años relacionado con un riesgo 3,4 veces más elevado de evolución de la fibrosis en una cohorte de 102 pacientes con EHGNA.⁹¹ Un algoritmo que combina el recuento de plaquetas, la normalización de la ALT y el cambio en la HbA1c presentó una precisión elevada (ABC 0,96) para pronosticar la mejoría de la fibrosis luego de 1 año de intervención del estilo de vida en los pacientes con EHNA. Sin embargo, requiere de más validación.⁹⁰ Ante la falta de una intervención, el FIB-4, el APRI y el Puntaje de Fibrosis en la EHGNA presentan una precisión escasa a moderada en cuanto a detectar algún grado de evolución de la fibrosis (ABC $< 0,75$), aunque aumenta (ABC 0,80-0,82) para el pronóstico de la evolución a fibrosis avanzada.⁹² Estos parámetros simples no mejoran con la regresión de la fibrosis en la EHGNA y su fortaleza es confirmar la ausencia de evolución (VPN 89%-90%) en vez de diagnosticar la evolución a fibrosis avanzada (VPP 44%-49%).

En la HCC, la precisión diagnóstica de la VCTE post erradicación vírica parece descender (ABC $< 0,80$) y la precisión de los biomarcadores basados en la sangre es escasa (ABC $< 0,70$) hasta 5 años post tratamiento.⁹³⁻⁹⁴ Sin embargo, pasados los 5 años, la precisión de la elastografía y las PNI simples basadas en la sangre parece mejorar, aunque se requiere la modificación de los valores divisorios.⁹⁵ En un estudio de 84 pacientes con HCC post trasplante de hígado, se observó que la VCTE, pero no la ELF, siguió siendo precisa en cuanto a pronosticar la fibrosis avanzada luego del tratamiento antivírico exitoso.⁸⁷

Los datos de cohortes de pacientes cirróticos con HCC y HBC que alcanzaron la erradicación vírica o el control vírico indican que, si bien la rigidez hepática y las PNI basadas en el suero mejoran con el tratamiento exitoso, ninguna es lo suficientemente confiable en cuanto a descartar el riesgo a futuro de un carcinoma hepatocelular (CHC).⁹⁶⁻⁹⁷ Asimismo, la MRH⁹⁸ aumenta en la cirrosis,⁹³⁻⁹⁴⁻⁹⁹ por consiguiente, la interrupción de la vigilancia del CHC en los pacientes cirróticos con PNI que mejoraron bajo terapia antivírica no puede recomendarse actualmente.

TECNOLOGÍAS EMERGENTES

Técnicas basadas en imágenes

La ERM tridimensional (3D) evalúa la propagación de la onda de corte en múltiples planos y evita las suposiciones matemáticas inherentes a las técnicas en 2D. Aunque se demostró que la ERM-3D es más precisa en cuanto a pronosticar la fibrosis avanzada en los pacientes con HBC, HCC y EHGNA, comparado con la ERM-2D,⁶⁷⁻¹⁰⁰ se requiere más validación para comprender el beneficio gradual de esta técnica. Los nuevos métodos que utilizan IRM multiparamétricas incorporan el coeficiente de amortiguamiento en una frecuencia más baja, con el uso de la ERM en 3D junto con la rigidez de la onda de corte en la ERM, y estas pueden ayudar aún más a perfeccionar la detección de la EHNA y la fibrosis relacionada con la EHNA.¹⁰¹⁻¹⁰²

Marcadores de la síntesis del colágeno

La acumulación de la fibrosis es un proceso dinámico que refleja un desequilibrio de la fibrogenia y la fibrinólisis. La tasa de recambio del colágeno hepático en las biopsias hepáticas puede determinarse mediante técnicas isotópicas y está muy correlacionada con la tasa de síntesis fraccional del lumican plasmático, que es un péptido mediador de la síntesis del colágeno que se sobreexpresa en presencia de la fibrosis hepática.⁹⁸⁻¹⁰³ Por consiguiente, la cinética plasmática del lumican puede proporcionar un cálculo en tiempo real de la dinámica del recambio de la fibrosis en el hígado, y aparece como una técnica atractiva para la evaluación rápida de la eficacia farmacológica y la determinación de una posibilidad de evolución, al igual que de regresión, de la fibrosis en los ensayos de fase temprana.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

Durante la formación de la matriz extracelular, la porción N-terminal del pro péptido del colágeno tipo 3 (Pro-C3) se escinde del procolágeno del colágeno tipo III, lo cual refleja una actividad fibrógena. Los niveles séricos del Pro-C3 se correlacionan con la fibrosis hepática y resultan prometedores como un biomarcador preciso de la fibrosis en los pacientes con EHGNA, cuando se combinan con los parámetros clínicos simples.^{106 107}

Modelos pronósticos genéticos

La variabilidad genética entre los individuos conlleva a una susceptibilidad diferencial hacia el desarrollo de la fibrosis hepática y se calcula que representa la mitad de la varianza fenotípica en las EHC como la EHGNA.¹⁰⁸ Las variantes genéticas relacionadas con los polimorfismos de nucleótido simple dentro de los genes o los cambios epigenéticos, como la metilación diferencial del ADN, se relacionaron con la fibrosis en la HCC y la EHGNA.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Aunque en la mayoría de los estudios sobre la metilación del ADN se caracterizaron los cambios en las biopsias hepáticas, los niveles plasmáticos de la metilación del ADN circulante libre de células del PPAR-gamma pueden ser un marcador diagnóstico prometedor y accesible.¹¹¹ Es probable que la inclusión de los factores de riesgo clínicos, como la edad, igual se requiera con el fin de desarrollar modelos pronósticos precisos.¹¹² La validación a lo largo de diferentes orígenes étnicos sigue siendo importante para demostrar la generalizabilidad de los puntajes basados en los genes.

Microbioma

El microbioma intestinal se implicó en la génesis de la lesión hepática y la fibrosis en las EHC. En estudios preliminares de la eficacia en los que se utilizaron diferentes tecnologías de secuenciación, se demostró que la composición bacteriana en las heces varía según el estadio de la fibrosis en los pacientes con EHGNA.^{113 114} Los datos emergentes mostraron que una firma metagenómica del microbioma intestinal junto con la edad, el IMC y el origen étnico pueden utilizarse para detectar la presencia de una fibrosis avanzada con una precisión elevada en los pacientes con EHGNA comprobada mediante biopsia.¹¹⁴ Con el uso de un diseño de estudio familiar, en un estudio reciente, se demostró que una firma de 16S del microbioma intestinal pudo diferenciar a los miembros de la familia que presentaban cirrosis debido a la EHGNA de aquellos que no, con una precisión diagnóstica elevada (ABC >0,9).¹¹⁵ Hay más estudios en marcha para validar estos hallazgos en cohortes de validación externa independiente.

Ómicos que incluyen miARN

La caracterización del fenómeno relacionado con la fibrosis hepática ofrece un enfoque libre de hipótesis para identificar marcadores novedosos de la fibrosis. Con enfoques metabolómicos y proteómicos en los que se utiliza la identificación sistemática mediante la espectroscopía de masas, se identificaron numerosas moléculas relacionadas con la fibrosis avanzada en la EHGNA, la hepatitis vírica y la EHA.^{115 116} La metodología complicada y la falta de una validación independiente limitaron la traducción a la práctica clínica. Los microARN (miARN) son moléculas de ARN no codificante que regulan la expresión génica, y se demostró que están diferencialmente expresados en el hígado de los pacientes con EHGNA según el grado de la fibrosis. Se realizaron menos trabajos en los que se examinaron los niveles plasmáticos circulantes de miARN, sin embargo, el miARN 122a se relacionó con la EHGNA y la fibrosis hepática, pero presenta una precisión limitada (ABC 0,71 y 0,61, respectivamente).¹¹⁷ Las colaboraciones multicéntricas amplias [biomarcadores no invasivos de la enfermedad hepática metabólica (NIMBLE), LITMUS y NASH-CRN] están explorando biomarcadores prome-

tedores de la fibrosis en la EHGNA, y probablemente conlleven al descubrimiento de paneles relevantes a nivel clínico.

CONCLUSIONES

La evaluación no invasiva de la fibrosis hepática se volvió parte de la asistencia clínica de rutina en los pacientes con una EHC. Los métodos séricos y por imágenes precisos ahora están disponibles, junto con una mayor comprensión de sus limitaciones, que se requiere para la interpretación y aplicación correctas. Los marcadores séricos son valiosos para la identificación sistemática debido a su facilidad y costo, mientras que las técnicas basadas en imágenes se prestan como pruebas de confirmación. Los avances en las técnicas por imágenes y la promesa de marcadores novedosos descubiertos mediante enfoques “ómicos” significan que la precisión y la utilidad clínica de las PNI probablemente aumenten aún más en el futuro.

Colaboradores Ambos autores son autores para correspondencia.

Financiamiento RL recibe financiamiento de NIEHS (5P42E5010337), NCATS (5UL1TR001442), NIDDK (R01DK106419, P30DK120515) y DOD PRCRP (CA170674P2).

Conflictos de interés LAA posee patentes para Hepascore y su empleador (Universidad de Australia Occidental) posee un contrato de licencia con Quest Diagnostics. RL trabaja como asesor o es miembro del comité asesor de Arrowhead Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bird Rock Bio, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myer Squibb, Celgene, Ciriuz, CohBar, Conatus, Eli Lilly, Galmed, Gemphire, Gilead, Glympse bio, GNI, GRI Bio, Intercept, Ionis, Janssen, Merck, Metacrine, NGM Biopharmaceuticals, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Prometheus, Sanofi, Siemens, y Viking Therapeutics. Además, su institución recibió subvenciones de Allergan, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Ciriuz, Eli Lilly and Company, Galactin Therapeutics, Galmed Pharmaceuticals, GE, Genfit, Gilead, Intercept, Grail, Janssen, Madrigal Pharmaceuticals, Merck, NGM Biopharmaceuticals, NuSirt, Pfizer, pH Pharma, Prometheus, y Siemens. También es cofundador de Liponexus.

Consentimiento de los pacientes para la publicación No requerido.

Procedencia y revisión por pares Encargado; revisado por pares externamente.

ORCID iD

Rohit Loomba <http://orcid.org/0000-0002-4845-9991>

Leon A Adams <http://orcid.org/0000-0002-3968-7909>

BIBLIOGRAFÍA

- Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:129–41.
- Huang Y, de Boer WB, Adams LA, et al. Image analysis of liver biopsy samples measures fibrosis and predicts clinical outcome. *J Hepatol* 2014;61:22–7.
- Sebastiani G, Castera L, Halfon P, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202–16.
- Adams LA, George J, Bugianesi E, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1536–43.
- Bertrai S, Boursier J, Ducancelle A, et al. Prognostic durability of liver fibrosis tests and improvement in predictive performance for mortality by combining tests. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1240–9.
- Zarski J-P, Sturm N, Guehot J, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;56:55–62.
- Huang Y, Adams LA, Joseph J, et al. The ability of Hepascore to predict liver fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int* 2017;37:121–31.
- Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–36.
- Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetism resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486–501.
- Kim WR, Berg T, Asselah T, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016;64:773–80.
- Parkes J, Guha IN, Harris S, et al. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol* 2012;11:5.
- Xie Q, Zhou X, Huang P, et al. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92772.

- 13 Wong GL-H, Chan HL-Y, Choi PC-L, *et al.* Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:197–208.
- 14 Fagan KJ, Pretorius CJ, Horsfall LU, *et al.* ELF score ≥ 9.8 indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity. *Liver Int* 2015;35:1673–81.
- 15 McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, *et al.* Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740–51.
- 16 Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, *et al.* The enhanced liver fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol* 2013;59:236–42.
- 17 Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, *et al.* Vibration-Controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:156–63.
- 18 European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–64.
- 19 Boursier J, de Ledinghen V, Sturm N, *et al.* Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2014;49:527–37.
- 20 Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, *et al.* Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134–44.
- 21 Bloom S, Kemp W, Nicoll A, *et al.* Liver stiffness measurement in the primary care setting detects high rates of advanced fibrosis and predicts liver-related events in hepatitis C. *J Hepatol* 2018;69:575–83.
- 22 Puigvehi M, Broquetas T, Coll S, *et al.* Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1746–53.
- 23 Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, *et al.* Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817–27.
- 24 Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of supersonic shear imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol* 2014;61:550–7.
- 25 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, *et al.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968–73.
- 26 Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, *et al.* Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography-comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2013;269:283–92.
- 27 Boursier J, Cassinotto C, Hunault G, *et al.* Criteria to determine reliability of noninvasive assessment of liver fibrosis with virtual touch quantification. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:164–71.
- 28 Fraquelli M, Baccarin A, Casazza G, *et al.* Liver stiffness measurement reliability and main determinants of point shear-wave elastography in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:356–65.
- 29 Leung VY-fong, Shen J, Wong VW-sun, *et al.* Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013;269:910–8.
- 30 Zhuang Y, Ding H, Zhang Y, *et al.* Two-Dimensional shear-wave elastography performance in the noninvasive evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: comparison with serum fibrosis indexes. *Radiology* 2017;283:873–82.
- 31 Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, *et al.* Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol* 2012;81:3102–6.
- 32 Yoon JH, Lee JM, Han JK, *et al.* Shear wave elastography for liver stiffness measurement in clinical sonographic examinations: evaluation of intraobserver reproducibility, technical failure, and unreliable stiffness measurements. *J Ultrasound Med* 2014;33:437–47.
- 33 Boursier J, Cassinotto C, Hunault G, *et al.* Criteria to determine reliability of noninvasive assessment of liver fibrosis with virtual touch quantification. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:164–171.e5.
- 34 Paparo F, Corradi F, Cevasco L, *et al.* Real-time elastography in the assessment of liver fibrosis: a review of qualitative and semi-quantitative methods for elastogram analysis. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:1923–33.
- 35 Herrmann E, Ledinghen de V, Cassinotto C, *et al.* Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260–72.
- 36 Chow JC-L, Wong GL-H, Chan AW-H, *et al.* Repeating measurements by transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease patients with high liver stiffness. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:241–8.
- 37 de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52.
- 38 Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, *et al.* Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2018;154:1369–79.
- 39 Lee MS, Bae JM, Joo SK, *et al.* Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
- 40 Wagner M, Corcuera-Solano I, Lo G, *et al.* Technical failure of Mr elastography examinations of the liver: experience from a large single-center study. *Radiology* 2017;284:401–12.
- 41 Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, *et al.* Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:440–51.
- 42 Singh S, Venkatesh SK, Keaveny A, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography in liver transplant recipients: a pooled analysis. *Ann Hepatol* 2016;15:363–76.
- 43 Mariappan YK, Dzyubak B, Glaser KJ, *et al.* Application of modified Spin-Echo-based sequences for hepatic Mr elastography: evaluation, comparison with the conventional gradient-echo sequence, and preliminary clinical experience. *Radiology* 2017;282:390–8.
- 44 Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, *et al.* Hepatic Mr elastography: clinical performance in a series of 1377 consecutive examinations. *Radiology* 2016;278:114–24.
- 45 Chen J, Yin M, Talwalkar JA, *et al.* Diagnostic performance of Mr elastography and Vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology* 2017;283:418–28.
- 46 Trout AT, Serai S, Mahley AD, *et al.* Liver stiffness measurements with Mr elastography: agreement and repeatability across imaging systems, field strengths, and pulse sequences. *Radiology* 2016;281:793–804.
- 47 Runge JH, Bohte AE, Verheij J, *et al.* Comparison of interobserver agreement of magnetic resonance elastography with histopathological staging of liver fibrosis. *Abdom Imaging* 2014;39:283–90.
- 48 Kennedy P, Wagner M, Castéra L, *et al.* Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions. *Radiology* 2018;286:738–63.
- 49 Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, *et al.* Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 2016;26:1431–40.
- 50 Wu W-P, Chou C-T, Chen R-C, *et al.* Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: the diagnostic performance of magnetic resonance elastography in patients with viral hepatitis B or C. *PLoS One* 2015;10:e0140068.
- 51 Ichikawa S, Motosugi U, Nakazawa T, *et al.* Hepatitis activity should be considered a confounder of liver stiffness measured with Mr elastography. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1203–8.
- 52 Imajo K, Kessoku T, Honda Y, *et al.* Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626–37.
- 53 Cui J, Heba E, Hernandez C, *et al.* Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2016;63:453–61.
- 54 Xiao H, Shi M, Xie Y, *et al.* Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186660.
- 55 Hsu C, Caussy C, Imajo K, *et al.* Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:630–7.
- 56 Wu W-P, Hoi C-I, Chen R-C, *et al.* Comparison of the efficacy of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in the detection and staging of hepatic fibrosis. *Medicine* 2017;96:e8339.
- 57 Wang Q-B, Zhu H, Liu H-L, *et al.* Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2012;56:239–47.
- 58 Degos F, Perez P, Roche B, *et al.* Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–21.
- 59 Boursier J, Vergniol J, Guillet A, *et al.* Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570–8.
- 60 Petta S, Vanni E, Bugianesi E, *et al.* The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566–73.
- 61 Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, *et al.* Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–62.
- 62 Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, *et al.* Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188–98.
- 63 Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, *et al.* ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol* 2012;57:281–7.
- 64 Kim BK, Kim HS, Park JY, *et al.* Prospective validation of ELF test in comparison

- with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e41964.
- 65 Tremblant PM, Lampertico P, Parkes J, et al. Performance of enhanced liver fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2014;21:430–8.
 - 66 Cui J, Ang B, Haufe W, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography vs. eight clinical prediction rules for non-invasive diagnosis of advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1271–80.
 - 67 Shi Y, Xia F, Li Q-J, et al. Magnetic resonance elastography for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B and C by using both gradient-recalled echo and spin-echo echo planar imaging: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:823–33.
 - 68 Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci* 2012;11:291–7.
 - 69 Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32–40.
 - 70 Boursier J, de Ledinghen V, Zarski J-P, et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology* 2012;55:58–67.
 - 71 Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:92–104.
 - 72 Petta S, Wong VW-S, Cammà C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:617–27.
 - 73 Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–8.
 - 74 Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:1158–65.
 - 75 Patel YA, Gifford EJ, Glass LM, et al. Identifying nonalcoholic fatty liver disease advanced fibrosis in the Veterans health administration. *Dig Dis Sci* 2018;63:2259–66.
 - 76 Unalp-Arida A, Ruhl CE. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology* 2017;66:84–95.
 - 77 Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN, et al. Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Hepatol* 2014;60:384–91.
 - 78 Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011;60:977–84.
 - 79 Cheng P-N, Chiu H-C, Chiu Y-C, et al. Comparison of FIB-4 and transient elastography in evaluating liver fibrosis of chronic hepatitis C subjects in community. *PLoS One* 2018;13:e0206947.
 - 80 Harman DJ, Ryder SD, James MW, et al. Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open* 2015;5:e007516.
 - 81 Caballería L, Pera G, Arteaga I, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1138–45.
 - 82 Chinnaratha MA, Jeffrey GP, MacQuillan G, et al. Prediction of morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C by non-invasive liver fibrosis models. *Liver Int* 2014;34:720–7.
 - 83 Sanyal AJ, Harrison SA, Ratzliff V, et al. The natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: data from the Simtuzumab trials. *Hepatology* 2019;70:1913–27.
 - 84 Lee DH, Lee JM, Chang W, et al. Prognostic role of liver stiffness measurements using magnetic resonance elastography in patients with compensated chronic liver disease. *Eur Radiol* 2018;28:3513–21.
 - 85 Asrani SK, Talwalkar JA, Kamath PS, et al. Role of magnetic resonance elastography in compensated and decompensated liver disease. *J Hepatol* 2014;60:934–9.
 - 86 Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:656–63.
 - 87 Mauro E, Crespo G, Montironi C, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683–94.
 - 88 Chalasani N, Abdelmalek MF, Loomba R, et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2019;39:924–32.
 - 89 Jayakumar S, Middleton MS, Lawitz EJ, et al. Longitudinal correlations between MRE, MRI-PDFF, and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis: analysis of data from a phase II trial of selonsertib. *J Hepatol* 2019;70:133–41.
 - 90 Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, et al. Serum biomarkers can predict a change in liver fibrosis 1 year after lifestyle intervention for biopsy-proven NASH. *Liver Int* 2017;37:1887–96.
 - 91 Ajmera VH, Liu A, Singh S, et al. Clinical utility of an increase in magnetic resonance elastography in predicting fibrosis progression in NAFLD. *Hepatology* 2019.
 - 92 Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalaanchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1877–85.
 - 93 D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan® for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013;59:251–6.
 - 94 D'Ambrosio R, Degasperis E, Aghemo A, et al. Serological tests do not predict residual fibrosis in hepatitis C cirrhotics with a sustained virological response to interferon. *PLoS One* 2016;11:e0155967.
 - 95 Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:346–55.
 - 96 Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American gastroenterological association Institute clinical practice Update—Expert review: care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:1578–87.
 - 97 Kim BS, Seo YS, Kim YS, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:503–10.
 - 98 Charlton M, Viker K, Krishnan A, et al. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1375–84.
 - 99 Pan JJ, Bao F, Du E, et al. Morphometry confirms fibrosis regression from sustained virologic response to direct-acting antivirals for hepatitis C. *Hepatology* 2018;2:1320–30.
 - 100 Loomba R, Cui J, Wolfson T, et al. Novel 3D magnetic resonance elastography for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:986–94.
 - 101 Allen AM, Shah VH, Therneau TM, et al. The role of three-dimensional magnetic resonance elastography in the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery. *Hepatology* 2018. [Epub ahead of print: 24 Dec 2018].
 - 102 Yin Z, Murphy MC, Li J, et al. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score (NAS) with multiparametric hepatic magnetic resonance imaging and elastography. *Eur Radiol* 2019;29:5823–31.
 - 103 Decaris ML, Emsen CL, Li K, et al. Turnover rates of hepatic collagen and circulating collagen-associated proteins in humans with chronic liver disease. *PLoS One* 2015;10:e0123311.
 - 104 Lawitz EJ, Coste A, Poordad F, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibitor GS-0976 for 12 weeks reduces hepatic de novo lipogenesis and steatosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1983–91.
 - 105 Decaris ML, Li KW, Emsen CL, et al. Identifying nonalcoholic fatty liver disease patients with active fibrosis by measuring extracellular matrix remodeling rates in tissue and blood. *Hepatology* 2017;65:78–88.
 - 106 Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, et al. Adapt: an algorithm incorporating pro-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology* 2019;69:1075–86.
 - 107 Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, et al. Performance of the pro-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports* 2019;1:188–98.
 - 108 Loomba R, Schork N, Chen C-H, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology* 2015;149:1784–93.
 - 109 Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017;58:247–55.
 - 110 Huang H, Shiffman ML, Friedman S, et al. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:297–306.
 - 111 Hardy T, Zeybel M, Day CP, et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017;66:1321–8.
 - 112 Eslam M, Hashem AM, Romero-Gomez M, et al. FibroGENE: a gene-based model for staging liver fibrosis. *J Hepatol* 2016;64:390–8.
 - 113 Caussy C, Tripathi A, Humphrey G, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2019;10:1406.
 - 114 Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2017;25:1054–62.
 - 115 Tokushige K, Hashimoto E, Kodama K, et al. Serum metabolomic profile and potential biomarkers for severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2013;48:1392–400.
 - 116 Nallagangula KS, Shashidhar KN, Lakshmaiah V, et al. Evolution of proteomic biomarker for chronic liver disease: promise into reality. *J Circ Biomark* 2018;7:1849454418777186.
 - 117 Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut* 2015;64:800–12.
 - 118 Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
 - 119 Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic

- hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;41:935–42.
- 120 Loomba R, Jain A, Diehl AM, *et al.* Validation of serum test for advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1867–76.
 - 121 Parkes J, Roderick P, Harris S, *et al.* Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–51.
 - 122 Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, *et al.* Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38:1793–802.
 - 123 Munteanu M, Pais R, Peta V, *et al.* Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1117–27.
 - 124 Chan W-K, Treeprasertsuk S, Goh GB-B, *et al.* Optimizing use of nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score, Fibrosis-4 score, and liver stiffness measurement to identify patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2570–80.
 - 125 Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912–21.
 - 126 Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, *et al.* Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:782–9.
 - 127 Guillaume M, Moal V, Delabaudiere C, *et al.* Direct comparison of the specialised blood fibrosis tests FibroMeter V2G and Enhanced Liver Fibrosis score in patients with non-alcoholic fatty liver disease from tertiary care centres. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1214–22.
 - 128 Mulabecirovic A, Mjelle AB, Gilja OH, *et al.* Repeatability of shear wave elastography in liver fibrosis phantoms—Evaluation of five different systems. *PLoS One* 2018;13:e0189671.
 - 129 Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, *et al.* Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:123–33.
 - 130 Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, *et al.* Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717–30.
 - 131 Liang X, Xie Q, Tan D, *et al.* Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study. *J Viral Hepat* 2018;25:296–305.
 - 132 Dong X-Q, Wu Z, Li J, *et al.* Declining in liver stiffness cannot indicate fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B: A 78-week prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:755–63.
 - 133 Tachi Y, Hirai T, Toyoda H, *et al.* Predictive ability of laboratory indices for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus. *PLoS One* 2015;10:e0133515.
 - 134 Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, *et al.* Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. *Liver Int* 2018;38:59–67.

Eumotil S

TRIMEBUTINA - SIMETICONA








La taza de té - Mary Cassatt, 1879



Restablece el funcionamiento gastrointestinal en el Síndrome de Intestino Irritable

- **Rápida y directa acción intestinal.**
- **Elimina el dolor visceral gastrointestinal.**
- **Suprime el meteorismo.**
- **Disminuye los episodios de constipación/diarrea.**
- **Normaliza la motilidad colónica.**

LINEA Eumotil

	Fórmula	Posología	Presentaciones
Eumotil 100 	Trimebutina maleato 100 mg	1 a 2 comprimidos 3 veces/día	20 comprimidos
Eumotil 200 	Trimebutina maleato 200 mg	1 a 3 comprimidos/día	20, 30 y 40 comprimidos
Eumotil 300 	Trimebutina maleato 300 mg	1 comprimido/día	30 comprimidos de liberación prolongada
Eumotil T 	Trimebutina maleato 100 mg Bromazepam 1,5 mg	1 a 3 comprimidos/día	20 y 50 comprimidos ranurados
Eumotil S 	Trimebutina maleato 200 mg Simeticona 120 mg	1 a 3 comprimidos/día	30 y 60 comprimidos recubiertos



Información completa para prescribir
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir
o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes,
consumidores y/o el público en general.



EUMOTIL 100 / 200 / 300
IOMA



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

EUDON

BROMAZEPAM - CLEBOPRIDE - SIMETICONA

La tranquilidad digestiva



En el conservatorio, James Tissot / 1878

Indicaciones

**Dispepsia funcional - Gastritis - Meteorismo - Aerofagia - Aerogastria
Pesadez postprandial - Reflujo gastroesofágico - Somatización digestiva**

Fórmula:

Bromazepam 1,5 mg; Clebopride 0,5 mg;
Simeticona 200 mg.

Posología:

1 comprimido con las principales comidas

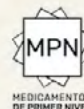
Presentación:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Información completa para prescribir
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir
o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes,
consumidores y/o el público en general.



Baliarda

Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Pantus Baliarda

PANTOPRAZOL



El IBP de superioridad indiscutible

ERGE • Úlcera gastroduodenal • *H. pylori* • Gastritis • Dispepsia no ulcerosa

- Mayor selectividad por la bomba de protones de la mucosa gástrica.
- Mayor eficacia en la disminución de la acidez y aumento del pH gástrico.
- Rápida actividad terapéutica.
- Mayor duración de acción farmacológica.
- Eficacia en la enfermedad ácido sensitiva y dispepsia.
- Alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la ERGE.
- Sin interacciones medicamentosas relevantes.



Pantus 20
Baliarda

Pantoprazol 20 mg



Comprimidos gastroresistentes
15 y 30 comp. gastroresistentes

Pantus 40
Baliarda

Pantoprazol 40 mg



Comprimidos gastroresistentes
15 y 30 comp. gastroresistentes

Pantus I.V.
Baliarda

Pantoprazol 40 mg



Inyectable intravenoso
1 frasco-ampolla liofilizado



Información completa para prescribir
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar