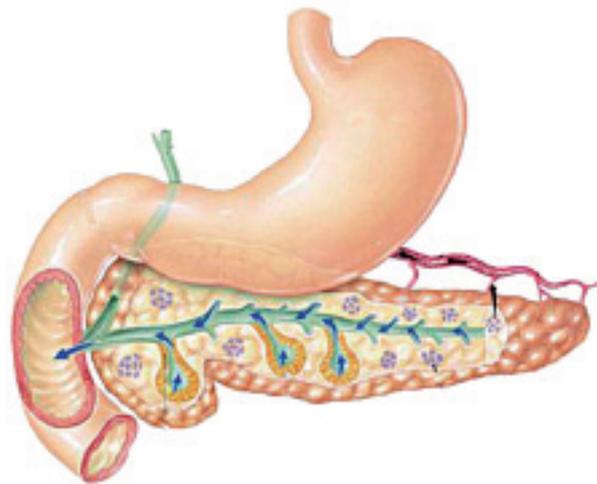




UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA



**IMPLICACIONES DE LA PRESENCIA DE SOBRECRECIMIENTO
BACTERIANO E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN
PACIENTES SOMETIDOS A GASTRECTOMÍA**

LETICIA L. MONGIL POCE

**TESIS DOCTORAL
2015**

DIRECTORES
Ángeles Pérez Aísa
Miguel A. Suárez Muñoz



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Leticia Lucía Mongil Poce

 <http://orcid.org/0000-0001-8783-9041>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**IMPLICACIONES DE LA PRESENCIA DE SOBRECRECIMIENTO
BACTERIANO E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN
PACIENTES SOMETIDOS A GASTRECTOMÍA.**

DIRECTORES

Ángeles Pérez Aísa

Miguel A. Suárez Muñoz

DOCTORANDA

LETICIA L. MONGIL POCE

Málaga, 2015

D^a. Ángeles Pérez Aísa, Doctora en Medicina y Cirugía y **D. Miguel Ángel Suárez Muñoz**, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor asociado del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN:

Que D^a. LETICIA LUCÍA MONGIL POCE ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada **Implicaciones de la presencia de sobrecrecimiento bacteriano e insuficiencia pancreática exocrina en pacientes sometidos a gastrectomía**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que la subscriben revisado su Tesis y estando conformes para que sea juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a 11 de Noviembre de dos mil quince.

Ángeles Pérez Aísa

Miguel A. Suárez Muñoz

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, los doctores Ángeles Pérez Aísa y Miguel Ángel Suárez, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo. En especial, a ti Ángeles por haber confiado en mí para formar parte de él, por tu profesionalidad, por tu tenacidad, y por las innumerables horas que me has dedicado, gracias de todo corazón.

Esta tesis va dedicada a mi familia, a Guille y a mis tres pequeñines, Nico, Guille y Lucas, espero que me perdonéis las horas que no he podido estar con vosotros. Sois lo mejor que tengo.

A mi madre, por todo lo que me has aguantado en la carrera y me sigues aguantando.

A Salva por darme el empujoncito para seguir y por tu ayuda en la corrección, tablas, figuras...

A Mari Carmen porque fue la que me metió en la cabeza hacer la tesis doctoral y por estar siempre dispuesta a ayudar sin esperar nada a cambio.

A mi hermano Roberto, por ser siempre un ejemplo a seguir.

Y por supuesto, a mis abuelos, Paco y Antonia, que estarían enormemente orgullosos de su nieta.

ÍNDICE GENERAL

Índice pormenorizado	7
Índice de acrónimos	10
Índice de tablas	11
Índice de figuras	12
Índice de anexos	12
1. Introducción.....	13
2. Objetivos.....	64
3. Material y método.....	66
4. Resultados	76
5. Discusión	94
6. Conclusiones.....	105
7. Referencias bibliográficas	107
8. Anexos	129

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. Implicaciones fisiopatológicas de la gastrectomía en el proceso de la digestión	14
1.1.1. Breve recuerdo de la fisiología gástrica y pancreática.....	14
1.1.1.1. Secreción ácida gástrica.....	14
1.1.1.2. Motilidad gástrica	15
1.1.1.3. Regulación de la secreción exocrina pancreática.....	17
1.1.2. Gastrectomía y técnicas de reconstrucción del tránsito intestinal ...	18
1.1.3. Técnicas de reconstrucción del tránsito gastrointestinal.....	19
1.1.3.1. La reconstrucción Billroth I.....	19
1.1.3.2. La reconstrucción Billroth II.....	20
1.1.3.3. La gastroyeyunostomía en Y de Roux	21
1.1.4. Síndromes postgastrectomía	22
1.1.4.1. Síndrome de vaciamiento rápido (síndrome de dumping).....	23
1.1.4.2. Síndrome del asa aferente	24
1.1.4.3. Obstrucción del asa eferente	25
1.1.4.4. Gastritis por reflujo alcalino	25
1.1.4.5. Vaciamiento gástrico retardado	25
1.1.4.6. Estasis de Roux o síndrome del asa de Roux.....	26
1.1.4.7. Colelitiasis.....	26
1.1.4.8. Carcinoma gástrico remanente.....	26
1.1.4.9. Trastornos metabólicos	26
1.1.5. Malnutrición y pérdida de peso tras la gastrectomía.....	27
1.2. Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO).....	29
1.2.1. Introducción	29
1.2.2. Definición de SIBO	30
1.2.3. Etiopatogenia.....	31
1.2.4. Prevalencia	32
1.2.5. Fisiopatología y manifestaciones clínicas.....	35
1.2.5.1. Pérdida de peso en SIBO	33
1.2.5.2. Déficits de vitaminas liposolubles A, D y E.....	34
1.2.5.3. Déficits de vitamina B12 e hierro	34
1.2.6. Diagnóstico de SIBO.....	35
1.2.6.1. Aspiración y cultivo cuantitativo de intestino delgado...35	
1.2.6.2. Pruebas del aliento	36

a. Cuestiones metodológicas en las pruebas del aliento con hidrógeno y metano.....	38
b. Test del aliento con lactulosa (TAHL).....	39
c. Test del aliento con glucosa (TAHG).....	40
1.2.6.3. Ensayo terapéutico.....	36
1.2.7. Tratamiento de SIBO.....	42
1.2.7.1. Tratamiento de la enfermedad subyacente.....	42
1.2.7.2. Corrección de los déficits nutricionales.....	43
1.2.7.3. Antibióticos.....	43
1.2.8. SIBO en los pacientes gastrectomizados.....	45
1.3. Insuficiencia pancreática exocrina (IPE).....	47
1.3.1. Introducción.....	47
1.3.2. Causas de IPE.....	47
1.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas.....	48
1.3.4. Diagnóstico de IPE.....	50
1.3.4.1. Pruebas directas.....	50
1.3.4.2. Pruebas indirectas.....	52
a. Pruebas orales.....	52
b. Enzimas pancreáticas en las heces.....	52
c. Cuantificación de grasa fecal (CGF).....	53
d. Prueba del aliento con triglicéridos marcados con ¹³ C.....	53
1.3.5. Tratamiento de IPE.....	56
1.3.5.1. Indicaciones del TES.....	56
1.3.5.2. Modificaciones dietéticas en pacientes con IPE.....	56
1.3.5.3. Factores asociados a una eficacia insuficiente del TES.....	59
1.3.5.4. Efectos secundarios TES.....	60
1.3.6. IPE en los pacientes gastrectomizados.....	60
2. OBJETIVOS.....	64
Objetivo principal.....	65
Objetivos secundarios.....	65
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	66
3.1. Diseño del estudio.....	67
3.1.1. Ámbito y sujetos del estudio.....	67
3.1.2. Criterios de inclusión.....	67
3.1.3. Criterios de exclusión.....	67
3.1.4. Tamaño muestral.....	68
3.1.5. Tiempo.....	68

3.2. Variables del estudio	68
3.2.1. Variables resultados o dependientes	68
3.2.2. Variables secundarias o independientes.....	68
3.2.2.1. Variables sociodemográficas	68
3.2.2.2. Variables clínicas	68
3.3. Cronograma e instrumentación.....	69
3.3.1. Evaluación de SIBO.....	69
3.3.2. Evaluación de IPE	72
3.4. Análisis estadístico	74
3.5. Consideraciones éticas.....	75
4. RESULTADOS	76
4.1. Análisis descriptivo de la población a estudio	77
4.2. Evaluación de la prevalencia de SIBO en los pacientes gastrectomizados ..80	
4.2.1. Análisis bivalente. Análisis comparativo entre la presencia o ausencia de SIBO	81
4.2.2. Análisis descriptivo de los TAHMG y tratamientos utilizados en el SIBO.....	83
4.2.3. Prevalencia de SIBO multirresistente	86
4.3. Análisis descriptivos de los pacientes con SIBO negativizado	86
4.3.1. Comparación de los parámetros nutricionales basales y tras la primera analítica en los SIBO negativizado	87
4.4. Evaluación de la prevalencia de IPE en los gastrectomizados	88
4.4.1. Análisis bivalente. Análisis comparativo entre la presencia o ausencia de IPE.....	88
4.4.2. Prevalencia de IPE en función de ser SIBO negativo naive o SIBO negativizado.....	90
4.4.3. Secuencia de los test de ¹³ C-MTG	91
4.4.4. Seguimiento nutricional en los paciente con presencia de IPE corregida con TES.....	92
5. DISCUSIÓN.....	94
6. CONCLUSIONES.....	105
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
8. ANEXOS	129

ACRÓNIMOS

ATB	Antibiótico
B-I	Billroth I
B-II	Billroth II
CCK	Colecistoquinina
CG	Cáncer gástrico
CAG	Coeficiente de absorción grasa
CGF	Cuantificación de Grasa Fecal
CH₄	Metano
CMM	Complejo Motor Migratorio
¹³C-MTG	Test de Triglicéridos Mixtos Marcados con Carbono 13
CO₂	Dióxido de Carbono
DS	Desviación estándar
EF-1	Elastasa fecal-1
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
HP	Helicobacter Pylori
IBP	Inhibidores de la Bomba de Protones
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
IPE	Insuficiencia Pancreática Exocrina
MCA	Agencia de Control de Medicamentos
MTG	Triglicéridos Mixtos
NIRS	Espectometría por infrarrojos cercano
PABA	Ácido Para-aminobenzoico
PC	Pancreatitis Crónica
PDB-¹³C	Pee Dee Belemnite- ¹³ C
PPM	Partes por Millón
RI	Rango intercuartílico
SIBO	(Small Intestinal Bacterial Overgrowth): Sobrecrecimiento bacteriano
SII	Síndrome de Intestino Irritable
SPG	Síndromes Postgastrectomía
TAHL	Test del aliento con hidrógeno
TAHG	Test del aliento con glucosa
TAHMG	Test del Aliento con Hidrógeno-Metano en Glucosa
TES	Terapia Enzimática Sustitutiva
TCM	Triglicéridos de Cadena Media
TG	Triglicéridos
U.PH.EUR	Unidades de farmacopea europea
USP	Unidades de farmacopea de EE.UU.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Síntomas comunes tras la cirugía gástrica	19
Tabla 2.	Trastornos asociados al SIBO.....	33
Tabla 3.	Recomendaciones para la preparación y rendimiento de las pruebas del aliento	39
Tabla 4.	Métodos diagnósticos de la función pancreática exocrina	50
Tabla 5.	Score de síntomas durante el TAHMG	71
Tabla 6.	Pacientes no incluidos.....	77
Tabla 7.	Características de los pacientes gastrectomizados.....	79
Tabla 8.	Valores antropométricos y analíticos basales en los gastrectomizados.....	80
Tabla 9.	Datos de desnutrición basales en gastrectomizados	80
Tabla 10.	Análisis comparativo de los pacientes gastrectomizados en relación a SIBO negativo y SIBO positivo.....	81
Tabla 11.	Análisis comparativo de clínica basal entre los pacientes SIBO positivos y SIBO negativos.	82
Tabla 12.	Análisis comparativo de datos antropométricos y analíticos entre los pacientes SIBO positivos y SIBO negativos	82
Tabla 13.	Análisis comparativo de parámetros de malnutrición entre los pacientes SIBO positivos y SIBO negativos.....	83
Tabla 14.	Características basales de SIBO negativizados	87
Tabla 15.	Comparación de parámetros nutricionales basales y tras 1ª analítica en los pacientes SIBO negativizados.....	88
Tabla 16.	Análisis comparativo de los pacientes gastrectomizados entre la presencia o ausencia de IPE.....	89
Tabla 17.	Análisis comparativo de clínica basal entre la presencia vs. ausencia IPE ..	89
Tabla 18.	Análisis comparativo de datos antropométricos y analíticos entre los pacientes con presencia de IPE y ausencia de IPE	90
Tabla 19.	Análisis comparativo de parámetros de malnutrición entre la presencia vs. ausencia de IPE	90
Tabla 20.	Prevalencia de IPE en función de SIBO naive o SIBO negativizado.....	91
Tabla 21.	Seguimiento nutricional al mes en los pacientes con IPE y TES	92
Tabla 22.	Seguimiento a tres meses en los pacientes con IPE y TES.....	93



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Reconstrucción Billroth I	20
Figura 2.	Reconstrucción Billroth II.	21
Figura 3.	Reconstrucción en Y de Roux	21
Figura 4.	Representación del test del aliento ¹³ C-MTG.....	55
Figura 5.	Curva de H ₂ espirado en un paciente con SIBO y en otro sin él tras la sobrecarga oral de glucosa.....	70
Figura 6.	Organigrama de trabajo.	74
Figura 7.	Edad media de los pacientes incluidos	78
Figura 8.	Tiempo medio desde la cirugía	78
Figura 9.	Secuencia de los distintos TAHMG	84
Figura 10.	Tratamientos de 3 ^a línea propuestos en el SIBO	85
Figura 11.	Tratamientos de 4 ^a línea propuestos en el SIBO	85
Figura 12.	Tratamientos de 5 ^a línea propuestos en el SIBO	86
Figura 13.	Algoritmo en la secuencia de los ¹³ C-MTG.	91

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.	Consentimiento informado	130
Anexo 2.	Hoja de recogida de datos.....	132
Anexo 3.	Recomendaciones del departamento de nutrición para pacientes gastrectomizados.....	134
Anexo 4.	Recomendaciones para los pacientes que se van a realizar TAHMG	138
Anexo 5.	Recomendaciones para ¹³ C-MTG.....	139
Anexo 6.	Dictamen del comité de ética de investigación del Hospital Costa del Sol	140
Anexo 7.	GastroKit.....	141
Anexo 8.	Componentes para la realización del ¹³ C-MTG.....	142

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) y la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), son dos entidades frecuentes en los pacientes gastrectomizados, describiéndose una prevalencia de SIBO tras la gastrectomía de hasta un 77.6% y una prevalencia de IPE que varía desde un 63% a un 100% de los casos. Ambos participan en la malabsorción y maldigestión grasa presente en estos pacientes, contribuyendo a la pérdida de peso y malnutrición secundaria observada. No existen estudios que evalúen de forma conjunta la prevalencia de SIBO e IPE en los pacientes gastrectomizados. Disponemos de medios diagnósticos, sencillos y de fácil aplicabilidad para poder detectarlos en la práctica clínica, sin embargo, no está establecido de forma estandarizada su diagnóstico en los pacientes gastrectomizados. El reconocimiento de ambas entidades es de gran relevancia clínica, ya que su tratamiento correcto es el único modo de evitar las complicaciones e incluso la mortalidad clásicamente asociados a los estados de malnutrición.

1.1. Implicaciones fisiopatológicas de la gastrectomía en el proceso de la digestión

1.1.1. Breve recuerdo de la fisiología gástrica y pancreática

El estómago es una dilatación sacular del tracto digestivo proximal, en forma de “J”, que se continúa proximalmente con el esófago y distalmente con el duodeno. Sus dos funciones principales son: 1) servir como reservorio del alimento e iniciar el procedimiento de la digestión, mediante la producción de ácido y pepsina; y 2) liberar su contenido de manera controlada para adecuarse a la capacidad limitada del intestino delgado, mediante la motilidad coordinada del estómago, el píloro y el duodeno.

El conocimiento general de la fisiología gástrica y del impacto específico de los péptidos sobre la secreción ácida es esencial para comprender los efectos fisiológicos de las técnicas quirúrgicas gástricas sobre la digestión.

1.1.1.1. Secreción ácida gástrica

El estómago secreta agua, electrolitos (H^+ , K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^-), enzimas con actividad a pH ácido (pepsinas y lipasa gástrica) y diferentes glucoproteínas (factor

intrínseco y mucinas). El jugo gástrico contiene además pequeñas cantidades de calcio y magnesio, así como cinc y hierro en cantidades mínimas.

La secreción de ácido gástrico se produce a partir de un sistema de glándulas ubicadas en el espesor de la mucosa del fondo y cuerpo gástrico. El control de la secreción gástrica ocurre por la interacción de estímulos centrales y locales, mediadas por el sistema nervioso autónomo (extrínseco e intrínseco) y enterohormonal, principalmente representado por las hormonas gastrina y somatostatina, producidas en el antro gástrico. Esta interacción da lugar a las fases de la secreción ácida en el estómago: la fase cefálica (15% de la secreción total) está dada por estímulos visuales y olfatorios antes del inicio de la alimentación, y es mediada por el sistema nervioso autónomo a través del nervio vago, estimulando las células parietales mediante la acetilcolina. La segunda fase o fase gástrica (75% de la secreción total) se produce durante la alimentación propiamente a través de estímulos mecánicos (distensión gástrica), químicos (presencia de ácidos y péptidos digeridos en el lumen gástrico) y estímulo enterohormonal (secreción de gastrina e inhibición de somatostatina, ambos en el antro gástrico)¹.

1.1.1.2. Motilidad gástrica

La principal función del estómago es preparar el alimento ingerido para su digestión y absorción, al tiempo que lo impulsa hacia el intestino delgado. El período inicial de la digestión requiere que los componentes sólidos de una comida sean almacenados durante unas horas mientras son objeto de un proceso de reducción de tamaño y de descomposición en sus constituyentes metabólicos básicos. Además el estómago participa en la regulación y modulación de la función digestiva del páncreas y del intestino superior.

Para poder cumplir mejor estas funciones, el estómago demuestra un cierto grado de especialización regional; desde un punto de vista funcional se divide en tres regiones diferentes: estómago proximal (cardias, el fondo y el cuerpo proximal) que actúa como reservorio; estómago distal (cuerpo distal y antro) en donde se produce la trituración y la mezcla para convertirlos en quimo gástrico; y piloro.

Al iniciarse la secuencia de la deglución, el fondo gástrico experimenta una relajación receptiva mediada por el vago. Cuando la comida llega al estómago, inhibe el tono y las contracciones fásicas en el estómago proximal, dando lugar a un fenómeno de

acomodación en el que el volumen gástrico se duplica o triplica, gracias a lo cual los alimentos quedan retenidos en el estómago hasta que puedan ser distribuidos hacia el antro. El tono fúndico refleja un equilibrio entre aferencias colinérgicas (excitadoras) y nitrérgicas (inhibidoras); durante el ayuno dominan las aferencias colinérgicas. Al ingerir algún alimento, se pone en marcha la respuesta de acomodación mediante la estimulación de los mecanorreceptores que induce la distensión. Mediado por un reflejo vagal, se produce la activación de las eferentes vagales inhibitorias o la inhibición de las eferentes vagales excitatorias al fondo gástrico por lo que se induce la relajación del mismo. En el lado eferente, el principal neurotransmisor inhibitorio es el óxido nítrico; también puede intervenir el péptido inhibidor vasoactivo. En la vía inhibitoria participan también los receptores serotoninérgicos de las neuronas nitrérgicas. Se han identificado otros factores que pueden modular el tono fúndico. La distensión antral (un reflejo gastrogástrico), la acidificación duodenal, la distensión y perfusión intraluminal de líquidos y proteínas (un reflejo duodenogástrico) y la distensión del colon (un reflejo cologástrico) inducen relajación.

El vaciamiento gástrico normal es un proceso complejo, de tal forma que el vaciado de los líquidos y de los sólidos (suspendidos en la fase líquida) depende en última instancia de la interacción entre la fuerza propulsora generada por las contracciones tónicas del estómago proximal y la resistencia que oponen el antro, el píloro y el duodeno.

Los líquidos se dispersan rápidamente por todo el estómago y son evacuados sin un período de retraso. El vaciado de los líquidos sigue un patrón exponencial muy sencillo; la velocidad del vaciado depende del volumen ingerido, del contenido de nutrientes y de la osmolaridad del líquido. La velocidad de evacuación de las comidas líquidas depende en gran medida de la interacción entre el volumen gástrico, por un lado, y los mecanismos de retroalimentación duodenales, por el otro.

Los sólidos se evacúan en dos fases: una fase de retraso inicial, durante la que apenas se produce evacuación, seguida de una fase de vaciado lineal. El componente sólido queda retenido inicialmente en el estómago proximal; al evacuar los líquidos, el componente sólido pasa al antro para ser triturado y posteriormente vaciado. Por consiguiente, la redistribución constituye un componente importante en la fase de retraso. Otro componente fundamental es la capacidad de la región antropilórica para diferenciar las partículas sólidas por su tamaño, de tal manera que solo cuando las

partículas sólidas alcanzan un tamaño de 1 mm. consiguen pasar el píloro y su paso al duodeno se produce de una manera lenta y progresiva, asegurando el papel digestivo de la secreción pancreática.

1.1.1.3. Regulación de la función exocrina del páncreas

La secreción exocrina del páncreas, a través del jugo pancreático, es la responsable de la transformación de los distintos principios inmediatos contenidos en los alimentos en pequeñas moléculas aptas para ser absorbidas a través de la pared intestinal y ser incorporadas al medio interno. Esta se puede producir de forma espontánea (secreción basal o interdigestiva) o en respuesta a la presencia de comida en el duodeno (secreción postprandial).

La regulación de la secreción postprandial está sujeta a un doble control, neuronal y hormonal, que dependiendo de donde se origine se divide de forma didáctica en fase cefálica, gástrica e intestinal, aunque en realidad se superponen y actúan de forma sincrónica.

-Fase cefálica: la visión, el olor y la masticación de los alimentos estimulan los fotorreceptores visuales y quimiorreceptores gustativos y olfativos creando un estímulo encefálico que se trasmite a través del nervio vago hacia el estómago (produciendo la liberación de la gastrina por parte de las células G del antro que provocan una importante secreción gástrica de ácido) y sobre las células acinares del páncreas.

-Fase gástrica: la distensión de las paredes del estómago ante la llegada del alimento contribuye a la secreción gástrica de ácido mediante la liberación de gastrina antral, a la vez que activa reflejos vago-vagales que originan una secreción enzimática e hidroelectrolítica por el páncreas. El estómago, como se ha referido anteriormente, también interviene sobre la secreción pancreática al regular la entrada del quimo al duodeno, modulando la liberación escalonada de estimulantes alimenticios.

-Fase intestinal: el contacto del ácido gástrico en el duodeno libera secretina endógena, presente en los enterocitos duodenales, estimulando la secreción de abundante agua y bicarbonato por parte del páncreas, fundamental para alcalinizar el pH duodenal y así crear un ambiente óptimo para la secreción de las enzimas. Al mismo tiempo, la secretina frena la secreción gástrica, evitando la llegada de una carga

excesiva de ácido durante la fase postprandial tardía. A su vez, la presencia de triglicéridos, péptidos y calcio en el duodeno activa la liberación de colecistoquinina (CCK) por parte de las células duodenales. Ésta estimula la secreción pancreática rica en enzimas, a la vez que provoca la secreción de la vesícula biliar facilitando con ello la llegada de bilis al duodeno. La presencia de las sales biliares a este nivel favorece la emulsión de las grasas, facilitando con ello la acción de la lipasa y fosfolipasa pancreática. Al mismo tiempo la CCK estimula la motilidad intestinal.

1.1.2. Gastrectomía y técnicas de reconstrucción del tránsito intestinal

La gastrectomía es la técnica quirúrgica empleada cuando se extirpa el estómago. Ésta puede ser total, cuando se extirpa el estómago de forma completa o parcial, si es solo una parte del mismo, seguida siempre de la reconstrucción del tránsito digestivo.

Las indicaciones de resección gástrica han cambiado drásticamente en las últimas cuatro décadas, y su incidencia global ha disminuido². La reducción más marcada ha ocurrido en los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica debido al mejor conocimiento de su fisiopatología en la era del *Helicobacter Pilory* (HP) y al desarrollo de fármacos como los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). De tal manera que la cirugía electiva de la úlcera péptica prácticamente ha desaparecido y las indicaciones urgentes como la perforación y el sangrado han disminuido considerablemente, lo que sugiere un mejor control de la enfermedad. Por lo tanto hoy en día, la mayoría de las gastrectomías se realizan debido a procesos neoplásicos del estómago, representado en más del 90% por el adenocarcinoma gástrico, habitualmente denominado cáncer gástrico (CG).

El CG sigue constituyendo la segunda neoplasia maligna digestiva en cuanto a frecuencia, y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo³ a pesar de que su incidencia ha experimentado un progresivo descenso en todo el mundo desde la segunda mitad del siglo XX. Esta disminución puede explicarse por la mejora de las condiciones de vida y de conservación de alimentos, y por el incremento en el consumo de frutas frescas, vitaminas y vegetales. En conjunto, el CG suele afectar a personas de edad avanzada (el 80% de los casos se diagnostica en mayores de 65 años), predomina en los varones y es más frecuente en los estratos de bajo nivel socioeconómico. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo, mediante la ablación quirúrgica completa del tumor con márgenes libres y extirpación de los ganglios linfáticos

adyacentes. De forma general, el tratamiento en pacientes con carcinomas distales es la gastrectomía subtotal y en los proximales, la gastrectomía total⁴. Sin embargo, los efectos adversos de este tipo de cirugía son significativos, incluyendo un amplio espectro de síntomas como se reflejan en la tabla 1 y que de forma general se han incluido dentro de los llamados síndromes postgastrectomía (SPG).

SÍNTOMAS CLÍNICOS COMUNES TRAS LA CIRUGÍA GÁSTRICA
<ul style="list-style-type: none"> • SÍNTOMAS ALIMENTARIOS POSTPRANDIALES <ul style="list-style-type: none"> - Saciedad precoz - Vómitos - Reflujo gástrico alcalino o biliar - Discomfort abdominal • DIARREA • PÉRDIDA DE PESO • MALDIGESTIÓN • ANEMIA • ENFERMEDAD ÓSEA

Tabla 1. Síntomas comunes tras la cirugía gástrica. Tomado de la referencia 3

1.1.3. Técnicas de reconstrucción del tránsito gastrointestinal

Tras la gastrectomía es necesario la reconstrucción del tránsito gastrointestinal superior. Se ha discutido mucho sobre cuál es el mejor método de reconstrucción, de forma que permita una adecuada ingesta oral y evite la malnutrición en estos pacientes. Hoy en día existen más de 70 métodos de reconstrucción⁵. Sin embargo, no existe un método de reconstrucción ideal ya que en mayor o menor medida, todos están relacionados con algún SPG. De forma general se dividen en aquellos que preservan la continuidad duodenal, los que preservan la continuidad yeyunal, los que preservan ambas, y aquellos que incorporan algún tipo de reconstrucción en bolsa, creando un reservorio.

Los métodos de reconstrucción más utilizados tras la gastrectomía parcial son la reconstrucción en Billroth I, en Billroth II y la Y de Roux.

1.1.3.1. La reconstrucción Billroth I preserva la continuidad duodenal y yeyunal anastomosando el remanente gástrico al muñón duodenal con anastomosis término-término. Es el método de reconstrucción preferido cuando el remanente gástrico proximal y el muñón duodenal se pueden aproximar sin tensión, lo cual es generalmente posible solo tras antrectomía (figura 1).

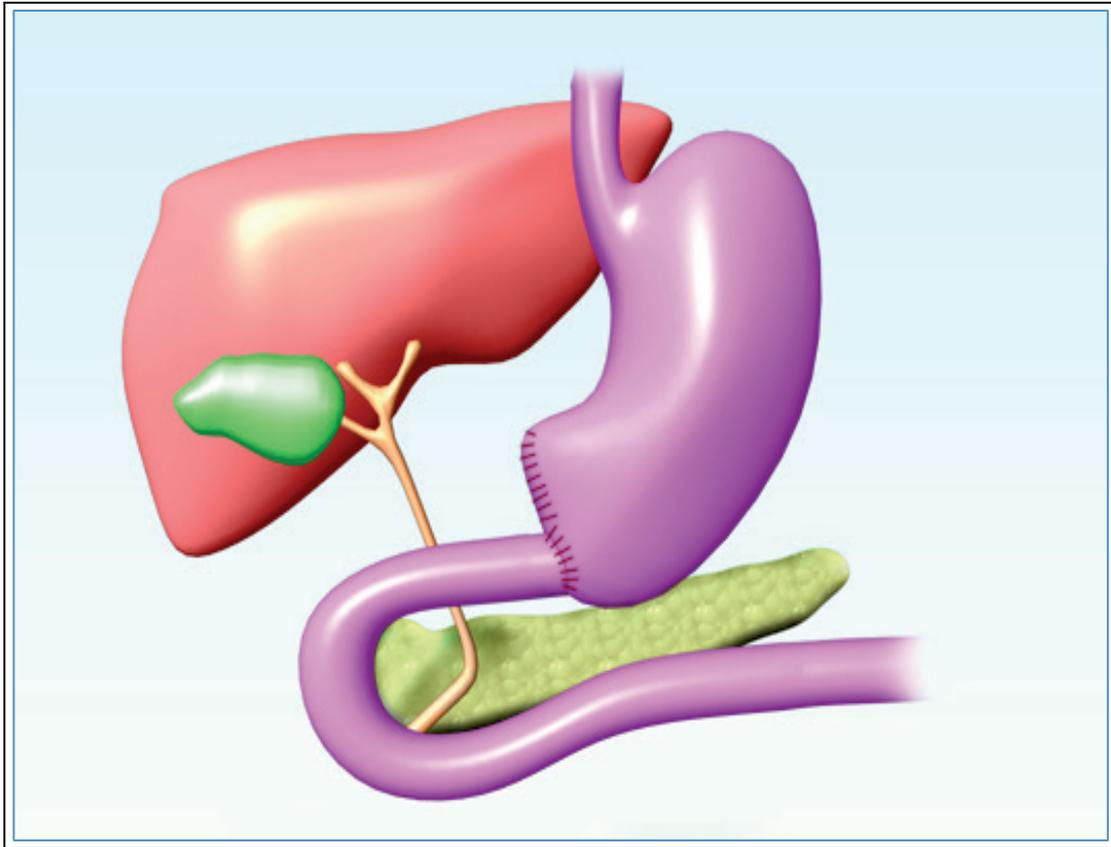


Figura 1. Reconstrucción Billroth I.

1.1.3.2. La reconstrucción Billroth II anastomosa el remanente gástrico al yeyuno proximal con una anastomosis término-lateral. Esta reconstrucción preserva la continuidad yeyunal pero no la duodenal, y se utiliza cuando la reconstrucción Billroth I no es posible tal y como ocurre con una gastrectomía distal más extendida. La reconstrucción en Billroth II tiene un asa aferente desde el duodeno y un asa eferente que se extiende distalmente (figura 2).

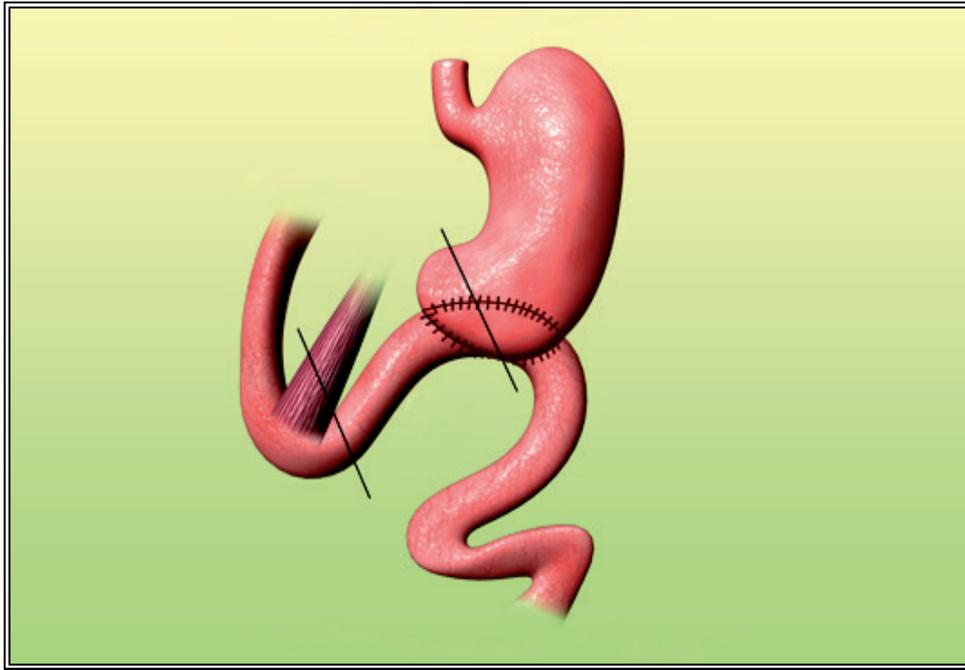


Figura 2. Reconstrucción Billroth II.

1.1.3.3. La gastroyeyunostomía en Y de Roux desvía el drenaje biliar lejos del remanente gástrico, y es la técnica que prefieren la mayoría de los cirujanos en Europa y en Estados Unidos como reconstrucción del tránsito gastrointestinal. Consiste en la sección de un asa yeyunal ascendiendo la porción distal que se anastomosa al estómago restante de forma terminolateral. Distalmente se anastomosa el extremo proximal del yeyuno para crear una Y de forma terminolateral (figura 3).

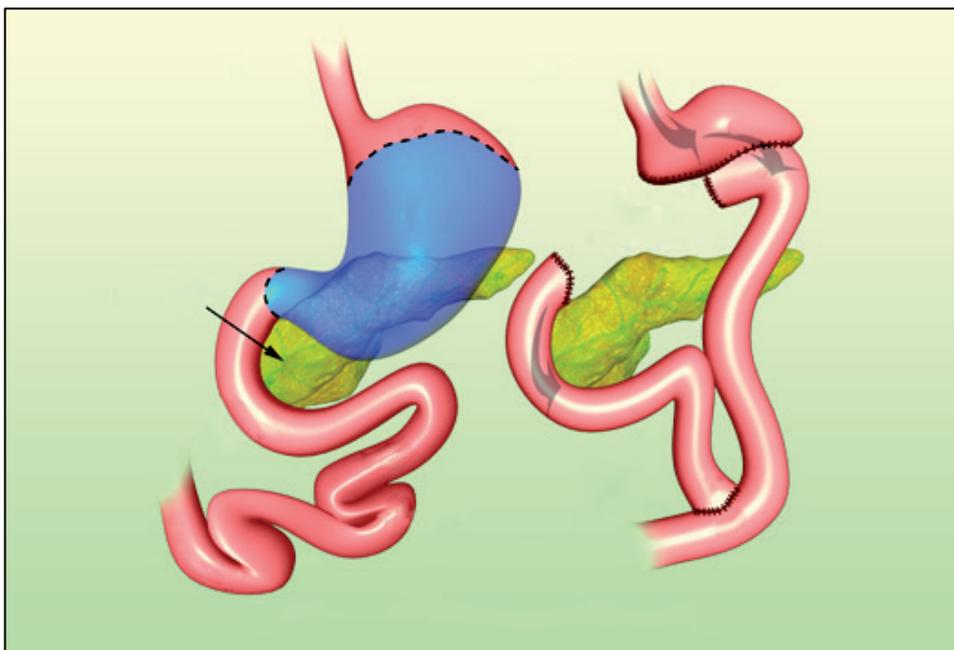


Figura 3. Reconstrucción en Y de Roux

En un metaanálisis reciente donde se compara los tres tipos de reconstrucción del tránsito intestinal tras la gastrectomía distal por cáncer gástrico, se concluye que presentan menos síntomas de reflujo, con reducción significativa de la gastritis y esofagitis por reflujo y una mejora sustancial de la calidad de vida los pacientes con la anastomosis en Y de Roux⁶.

La esofagoyeyunostomía en Y de Roux, es la anastomosis de elección para la reconstrucción del tránsito intestinal tras la gastrectomía total.

Tras la gastrectomía existe una alteración en la fisiología de la digestión y absorción inducidos por el propio procedimiento quirúrgico *per se*, de tal manera que los pacientes desarrollan una pérdida de peso. Muchos autores⁷⁻⁹ han sugerido que la pérdida de peso es secundaria a una inadecuada ingesta calórica, debido a la pérdida de reservorio gástrico. En base a esto, distintos estudios¹⁰⁻¹⁵ han propuesto la construcción de *pouch* o bolsas yeyunales con el fin de aumentar la capacidad de comida postoperatoria y enlentecer el tránsito intestinal, mejorando así la pérdida de peso. Sin embargo, estos estudios tienen pequeño tamaño muestral y utilizan diferentes técnicas de reconstrucción de *pouch*; por lo que actualmente, no existe suficiente evidencia para garantizar que el añadir el tiempo operatorio necesario para la construcción de *pouch* yeyunal como reservorio gástrico mejore los síntomas postgastrectomía.

1.1.4. Síndromes postgastrectomía

Los SPG constituyen el conjunto de signos y síntomas que aparecen tras la cirugía gástrica. Se excluyen las molestias aparecidas en el postoperatorio precoz, que constituyen las complicaciones postoperatorias.

El primer SPG se observó poco después de que se realizara la primera gastrectomía: Billroth reportó un caso de dolor epigástrico asociado a vómitos biliosos como secuela de una cirugía gástrica en 1885¹⁶.

Los SPG excepcionalmente son secundarios a una alteración en la técnica quirúrgica o una selección inadecuada de los pacientes. Generalmente se originan por una o varias de las alteraciones funcionales gástricas, y en ocasiones intestinales y/o bilio-pancreáticas que son provocadas por la cirugía. Estas alteraciones son: la reducción de la secreción clorhidropéptica y del factor intrínseco del estómago

provocadas por la reducción gástrica y la vagotomía, SIBO provocados por la hipoclorhidria, retraso del vaciamiento de sólidos por ausencia de contracciones antrales, reflujo del contenido intestinal al estómago por pérdida de la resistencia antropilórica, asincronía entre el vaciamiento gástrico rápido y el bilio-pancreático más lento, hipotonía de la vesícula biliar por la vagotomía y/o disminución de CCK, IPE por falta de inervación vagal del páncreas y/o secreción de secretina.

La prevalencia de éste síndrome es muy variable según los diferentes autores, en relación con el tipo de estudio (prospectivo o retrospectivo), la técnica quirúrgica utilizada y el tiempo transcurrido desde la cirugía. En general la cirugía más agresiva corresponde a un mayor porcentaje de SPG. Con el paso del tiempo este número disminuye, y a largo plazo el 80% de los sujetos están asintomáticos y del resto solo el 4% tienen síntomas severos.

Debido a la práctica desaparición de la cirugía electiva en la úlcera péptica existe un cambio en el perfil demográfico de los pacientes gastrectomizados, de tal manera que los pacientes con CG suelen tener una edad más avanzada con un ligero predominio masculino¹⁶.

Las entidades clásicas que constituyen este síndrome son: el síndrome de dumping, el remanente gástrico pequeño, gastritis por reflujo alcalino, la atonía gástrica crónica, estasis de Roux, y el síndrome del asa aferente y eferente.

1.1.4.1. Síndrome de vaciamiento rápido (síndrome de dumping)

El síndrome de dumping es uno de los más comunes SPG. Se ha separado en precoz (de 20-30 minutos) y tardío (2 o 3 horas) en función del intervalo entre la ingestión de la comida y el inicio de los síntomas. El vaciamiento precoz es más frecuente, con más efectos digestivos y menos efectos cardiovasculares. Los síntomas digestivos son náuseas y vómitos, sensación de plenitud epigástrica, dolor abdominal y a menudo diarrea explosiva. Los síntomas cardiovasculares son palpitaciones, diaforesis, taquicardia, desvanecimiento, mareo, enrojecimiento cutáneo y, en ocasiones, visión borrosa. Este complejo de síntomas puede desarrollarse tras cualquier técnica quirúrgica pero es más frecuente después de la gastrectomía parcial con reconstrucción Billroth II.

El vaciamiento rápido consiste en el tránsito rápido de alimento de elevada osmolaridad desde el estómago al intestino delgado. Se produce porque la gastrectomía, o cualquier otra interrupción del mecanismo del esfínter pilórico, impiden que el

estómago prepare su contenido y lo libere al intestino proximal en forma de pequeñas partículas en solución isotónica. El bolo alimenticio hipertónico resultante pasa al intestino delgado, lo cual induce un rápido desvío de líquido extracelular a la luz intestinal para alcanzar la isotonicidad, produciendo distensión luminal, que induce las respuestas del sistema nervioso autónomo mencionadas más arriba. Los síntomas asociados al síndrome de vaciamiento precoz pueden ser secundarios a la liberación de varios agentes humorales, como serotonina, sustancias similares a la bradicinina, neurotensina y enteroglucagón. El defecto básico del dumping tardío consiste también en que el estómago se vacía a gran velocidad. Sin embargo, guarda relación de manera específica con los carbohidratos que son liberados rápidamente al intestino proximal. Cuando los carbohidratos pasan al intestino delgado, son absorbidos de inmediato, dando lugar a hiperglucemia, que desencadena la liberación de grandes cantidades de insulina para controlar el aumento de azúcar en la sangre. Ello induce una sobrecompensación, de modo que se produce una profunda hipoglucemia en respuesta a la insulina. En consecuencia, se activa la glándula suprarrenal, que libera catecolaminas, y todo ello resulta en diaforesis, temblor, ligera cefalea, taquicardia y confusión.

Las medidas dietéticas suelen bastar para tratar a la mayoría de los pacientes, entre ellas se incluyen evitar alimentos que contengan grandes cantidades de azúcar, ingerir con frecuencia pequeñas comidas ricas en grasa y proteína. La ingesta diaria se debería dividir en, al menos, 6 comidas y separar líquidos y sólidos durante las comidas. En algunos pacientes sin respuesta a las medidas dietéticas, los agonistas de la somatostatina, el octreótido son los fármacos de elección. Estos péptidos inhiben el vaciamiento gástrico, prolongan el tránsito intestinal de la comida ingerida e inhiben los cambios circulatorios inducidos por la comida. Sin embargo, se ha observado una pérdida de eficacia con el tiempo y abandono del tratamiento por efectos secundarios. La acarbosa, 50 mg. 3 veces al día se puede utilizar para la prevención del dumping tardío, es un inhibidor competitivo de la hidrolasa y retrasa la digestión de los carbohidratos y su absorción. Se han propuesto diversos abordajes quirúrgicos para el tratamiento de estos pacientes.

1.1.4.2. Síndrome del asa aferente

Este SPG no se suele ver en la actualidad debido al importante descenso del tratamiento en la úlcera péptica con gastrectomía parcial y reconstrucción B-II. El síndrome del asa aferente se debe a la obstrucción parcial de la rama aferente que es

incapaz de vaciar su contenido. Después de la obstrucción se produce una acumulación de secreciones pancreáticas y hepatoiliares dentro de la rama, dando lugar a su distensión, lo que provoca molestias epigástricas y espasmos. La presión intraluminal puede aumentar en medida suficiente para vaciar con fuerza el contenido del asa aferente hacia el interior del estómago, dando lugar a vómito biliar, que ocasiona alivio inmediato de los síntomas. Tras la sospecha clínica, el diagnóstico se corrobora mediante un tomografía computerizada que refleja la distensión crónica del duodeno. Para este problema mecánico, está indicada la corrección quirúrgica, revisando la anastomosis B-II o su conversión a construcción en Y de Roux.

1.1.4.3. Obstrucción del asa eferente

La obstrucción del asa eferente es inhabitual. Puede producirse en cualquier momento, aunque más del 50% de los casos se registran en el primer mes después de la intervención. Resulta difícil establecer el diagnóstico. Los síntomas iniciales que puede referir el paciente son dolor en abdomen superior izquierdo de naturaleza cólica, vómitos biliares y distensión abdominal. El diagnóstico suele establecerse por estudio del estómago por contraste gastrointestinal, constatándose la ausencia de la entrada de bario en la rama eferente. El tratamiento es quirúrgico.

1.1.4.4. Gastritis por reflujo alcalino

Esta entidad es menos frecuente ahora de lo que ha sido anteriormente por la preferencia de reconstrucción en Y de Roux por la mayoría de los cirujanos. La gastritis y el reflujo biliar son más frecuentes tras la reconstrucciones B-I y B-II, como se ha demostrado en distintos estudios¹⁷⁻¹⁹. Tras la gastrectomía es frecuente el reflujo de bilis, pero los síntomas incapacitantes son infrecuentes. En un porcentaje reducido de pacientes, este reflujo se asocia a dolor abdominal epigástrico grave, acompañado de vómitos biliares y pérdida de peso. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento ha de orientarse al alivio de los síntomas. Por desgracia la mayoría de los tratamientos médicos que se han intentado no han mostrado beneficios mantenidos. Así pues, en pacientes con síntomas que no responden al tratamiento, la técnica quirúrgica de elección es la conversión de la anastomosis BI y BII en una gastroyeyunostomía en Y de Roux, en la que la rama de Roux se alarga hasta más de 40 cm.

1.1.4.5. Vaciamiento gástrico retardado

Un retraso del vaciamiento gástrico severo que evite la alimentación oral es raro tras la resección quirúrgica de neoplasias gástricas. Sin embargo, la retención de comida en el remanente gástrico tras gastrectomía subtotal distal es un hallazgo frecuente en la endoscopia postoperatoria. Se ha visto que la retención de comida es mayor tras la reconstrucción B-I que tras la B-II y la Y de Roux. Si embargo, ninguno de los pacientes en estos estudios tuvieron un vaciamiento retardado clínicamente significativo y no hubo asociación entre la retención de comida y los síntomas o cambios en el peso corporal^{20,21}.

1.1.4.6. Estasis de Roux o síndrome del asa de Roux

Este síndrome aparece tras la reconstrucción gástrica mediante gastroyeyunostomía en Y de Roux. Se caracteriza por dolor abdominal, náuseas, vómitos y distensión postprandial. La prevalencia de este síndrome varía entre el 16% y el 64%, según los distintos estudios²²⁻²⁴. Varios trabajos apoyan la hipótesis de que la división yeyunal provocaría una interrupción del CMM, no propagándose los complejos originados en el marcapasos duodenal y apareciendo marcapasos yeyunales ectópicos, cuyo gradiente retrógrado disminuiría el efecto del CMM en el asa de Roux, provocando un retraso en el vaciamiento de la misma^{25,26}.

1.1.4.7. Colelitiasis

El riesgo incrementado de colelitiasis está relacionado con la pérdida de inervación vagal de la vesícula con disminución de la motilidad de esta tras la gastrectomía total, y la pérdida de liberación de CCK en el duodeno tras el bypass duodenal cuando se realiza la reconstrucción Y de Roux¹⁹. Por lo que algunos autores proponen la colecistectomía profiláctica en pacientes tras gastrectomía total.

1.1.4.8. Carcinoma gástrico remanente

El riesgo de cáncer en el remanente gástrico tras la gastrectomía parcial ha sido discutido durante muchos años. Parece que los cambios fisiológicos tras la gastrectomía podrían producir un estado procarcinogénico. Así, se ha observado en un modelo experimental en ratas que el reflujo duodenal a través del píloro induce la formación de adenocarcinoma gástrico²⁷.

1.1.4.9. Trastornos metabólicos

El defecto metabólico más frecuente que aparece después de una gastrectomía es la anemia. El hierro se absorbe en el duodeno, el cual está by-paseado en las reconstrucciones B-II e Y de Roux. Además el hierro de la dieta necesita ser reducido en el medio ácido del estómago para ser eficientemente absorbido. La ingesta de vitamina B12 requiere la presencia del factor intrínseco, el cual se produce en el estómago proximal, para su absorción. En un estudio, donde se evaluó la presencia de anemia en 72 pacientes gastrectomía total, el 94% presentó anemia por deficiencia de hierro y el 79% deficiencia de vitamina B12; la causa más frecuente de anemia fue la combinación de ambas²⁸. La anemia por déficit de folato es rara.

La incidencia de alteraciones óseas tras la gastrectomía es considerable. La explicación a este proceso parece ser la disminución en la absorción del calcio causado por el bypass de la superficie de absorción en el intestino delgado superior, en pacientes con reconstrucciones tipo B-II e Y de Roux y el descenso en la disolución e ionización de las sales de calcio en un ambiente libre de ácido tras la gastrectomía²⁹. Si también existe malabsorción grasa, la malabsorción de calcio se ve agravada, ya que los ácidos grasos fijan calcio. La incidencia de este problema aumenta de forma proporcional a la extensión de la resección gástrica. La pérdida mineral ósea es un proceso que ocurre con la edad, y se produce de forma más rápida en mujeres. La gastrectomía total acelera la pérdida ósea más que los procesos fisiológicos. La importancia de la enfermedad ósea tras la cirugía gástrica queda bien ilustrada por la observación de que el riesgo de fractura en los pacientes gastrectomizados es de 2 a 3 veces más alto que el de una población control de referencia³⁰.

1.1.5. Malnutrición y pérdida de peso tras la gastrectomía

Los pacientes sometidos a una resección gástrica (total o parcial) presentan múltiples factores que contribuyen a la malnutrición y deterioro de su calidad de vida³¹. Como se ha explicado anteriormente, la indicación de la gastrectomía ha variado considerablemente en los últimos años, siendo actualmente el adenocarcinoma gástrico localizado la principal indicación. Diversos estudios indican que la tasa de supervivencia tras la neoplasia gástrica adecuadamente tratada se ha visto incrementada debido al diagnóstico precoz y a los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, reduciéndose a menos del 5% la mortalidad por CG². La gran supervivencia a largo

plazo, hace que sea necesario conocer, diagnosticar y tratar todas las consecuencias derivadas de la ausencia de estómago y del tipo de reconstrucción usada, de tal forma, que está adquiriendo mayor importancia la mejora en la calidad de vida de los pacientes que se someten a resecciones gástricas, incrementándose el número de trabajos que focalizan sobre esta cuestión³².

Como hemos mencionado, tras la gastrectomía se produce una pérdida de peso⁷⁻⁹ cuya incidencia varía según los distintos estudios desde el 13% al 80% de los pacientes y se ha descrito en un rango de 10% a 30% del peso preoperatorio³¹⁻³⁶. El peso más bajo se alcanza a los 3-6 meses tras la cirugía. La mayoría de los enfermos que no muestran una recidiva tumoral, muestran un aumento del peso después, de forma que a los 12 meses, el peso normalmente está estabilizado. No se han observado diferencias significativas respecto a la pérdida de peso tras gastrectomía total o parcial^{34,37}.

Los dos factores principales que se han visto involucrados en la pérdida de peso postgastrectomía son la inadecuada ingesta calórica y un síndrome de malabsorción o maldigestión grasa³⁸⁻⁴⁰.

El primero se debe a la pérdida del reservorio gástrico que provoca una saciedad precoz y disminución del apetito además de la coexistencia con otros problemas añadidos como el síndrome de dumping^{8,9,31,41} disminuyendo así la ingesta de comida.

En segundo lugar, la malabsorción o maldigestión grasa, es secundaria a distintos mecanismos entre los que se han propuesto: 1) un tránsito intestinal acelerado por la pérdida del reservorio gástrico y del píloro con insuficiente tiempo para completar la digestión⁴²⁻⁴⁵, 2) déficit de lipasa gástrica⁴⁶, 3) la disminución de la superficie de absorción mucosa, como resultado de la exclusión de intestino delgado³⁸, 4) la existencia de un SIBO debido a que se alteran los mecanismos que previenen el crecimiento de bacterias en el intestino delgado y 5) el desarrollo de una IPE primaria, por inadecuada estimulación neurohormonal pancreática⁴⁷ y secundaria, por asincronía pancreático-cibal.

Estas dos últimas entidades, el SIBO y la IPE son los principales factores responsables del síndrome de maldigestión grasa tras la gastrectomía, el cual puede afectar a la calidad de vida postoperatoria y a la rehabilitación social y profesional del paciente.

Además de la inadecuada ingesta calórica y el síndrome de maldigestión grasa, responsables de la pérdida de peso en los pacientes gastrectomizados, hay que tener en cuenta que dado que la gastrectomía es generalmente secundaria a una neoplasia gástrica, la recurrencia del tumor primario o las posibles metástasis, pueden ser responsables de la pérdida de peso postoperatoria.

A pesar de lo anteriormente expuesto, la ganancia de peso tras la cirugía es posible^{48,49}. El seguimiento nutricional estrecho en el postoperatorio precoz es la clave para prevenir un deterioro en el estado nutricional. De hecho, distintos estudios confirman que, en ausencia de seguimiento nutricional, los pacientes se encuentran progresivamente malnutridos^{8,9,49}.

A continuación pasaremos a revisar de forma más profunda los aspectos relacionados con el SIBO y la IPE.

1.2. Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

1.2.1. Introducción

Al nacimiento el intestino es estéril. En cuestión de horas, los estreptococos y coliformes maternos, comienzan a poblar el aparato digestivo, seguidos posteriormente por lactobacilos y enterococos. En unas tres semanas, el número de coliformes disminuye y los organismos bacteroides llegan a establecer por ellos mismos los organismos predominantes en el colon⁵⁰. El tracto gastrointestinal está poblado por diez veces más microorganismos que células en el cuerpo humano. La interacción entre los genes del bebé, la microbioma, la nutrición y el medio ambiente juegan un papel en el establecimiento rápido de la flora intestinal. El tracto gastrointestinal típico contiene al menos 500 especies diferentes de bacterias y la mayoría de las especies bacterianas permanecen incultivables⁵¹.

Además los tipos de microorganismos y sus concentraciones difieren a lo largo del tracto gastrointestinal:

1. El estómago e intestino delgado proximal generalmente contienen pocas bacterias debido al ácido gástrico y a la actividad motora. Lactobacilos, enterococos, aerobios gram-positivos o anaerobios facultativos predominan en concentraciones de 10^4 organismos/ml. en el yeyuno medio y distal. La concentración de coliformes rara vez exceden los 10^3 organismos/ml. Bacteroides, organismos predominantes en el colon, rara vez se encuentran en el intestino delgado proximal.

2. El íleon terminal representa una zona intermedia entre la flora aeróbica del estómago e intestino delgado proximal y la densa población de organismos anaeróbicos del colon. La concentración de organismos puede ser tan alta como 10^9 /ml. e incluye enterobacterias y otros coliformes.

3. En el colon, la concentración de microorganismos alcanza los 10^{12} /ml. Predominan los anaerobios tales como los bacteroides, lactobacillus, clostridium y bifidobacterias, aunque coexisten múltiples especies⁵².

Las bacterias entéricas realizan importantes funciones fisiológicas saludables como: 1) la biotransformación de los ácidos biliares, 2) la conversión de profármacos en metabolitos activos (por ejemplo la sulfasalazina), 3) la degradación del oxalato de la dieta y de los polisacáridos de origen vegetal, 4) la producción de folato, vitamina B y vitamina K, 5) la producción de ácidos grasos de cadena corta a partir de los nutrientes, 6) la producción de señales reguladoras para la homeostasis inmunitaria y de la mucosa y 7) la regulación del almacén de las grasas⁵³.

1.2.2. Definición de SIBO

El SIBO es un síndrome heterogéneo caracterizado por un incremento en el número y/o alteración del tipo de bacterias en el intestino delgado⁵⁴.

El concepto de SIBO fue sugerido por primera vez en 1939 por Barker y Hummel, los cuales observaron el desarrollo de anemia macrocítica en pacientes con estenosis de intestino delgado y plantearon que la anemia era secundaria al crecimiento bacteriano excesivo⁵⁵.

No existe consenso en la definición actual de SIBO⁵⁶. Tradicionalmente se ha definido como diagnóstico el hallazgo de 10^5 o más unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en el cultivo de un aspirado yeyunal (método considerado como *gold estándar* en el diagnóstico de SIBO). Si bien estos estudios se basaban principalmente en pacientes gastrectomizados con anastomosis Billroth II. Tras una revisión sistemática de la literatura por Gasbarrini *et al.*⁵⁷; Khoshini *et al.*⁵⁸ se cuestiona este umbral, dado que el cultivo yeyunal en sujetos normales, rara vez excede de 1×10^3 UFC/ml, considerándose este umbral como nueva definición de SIBO⁵⁴.

De forma más reciente el SIBO se está definiendo por los cambios medibles en los gases espirados producidos por el metabolismo bacteriano tras la ingesta oral de

carbohidratos o sales biliares, tal y como queda reflejado en una conferencia de Consenso de expertos en Roma⁵⁹.

1.2.3. Etiopatogenia

En condiciones normales, varios mecanismos de defensa previenen el desarrollo de SIBO en el intestino delgado proximal como son 1) la secreción ácida gástrica, que destruye a la mayor parte de los microorganismos antes de abandonar el estómago, 2) el complejo motor migratorio (CMM)⁶⁰ del tubo digestivo que produce un movimiento rápido del contenido intraluminal del intestino delgado ocasionando un “barrido” del mismo, 3) la integridad mucosa de la barrera intestinal, 4) las propiedades bacteriostáticas de la secreción pancreática y biliar, 5) el efecto directo de las bacterias comensales del intestino delgado, 6) la integridad de la válvula ileocecal, que inhibe la traslocación bacteriana del colon al intestino delgado⁶¹ y 7) el sistema inmune intestinal, con la secreción de inmunoglobulinas⁶².

Cualquier condición capaz de afectar adversamente a uno o más de estos mecanismos protectores, se asocia a un aumento en el riesgo para desarrollar SIBO⁶² (tabla 2).

Aunque el SIBO es prevalente en la aclorhidria, su asociación con el uso crónico de IBP no está clara, ya que aunque hay estudios que sugieren una asociación entre ambos^{63,64}, otros no la han encontrado^{65,66} por lo que hacen falta ensayos clínicos aleatorizados y controlados para poder hacer esta afirmación⁶⁷.

Muchos pacientes con SIBO cumplen los criterios de Roma de síndrome de intestino irritable (SII) y ha surgido un gran debate desde que en el año 2000 Pimentel *et al.* publicaron que el 78% de los pacientes con un SII que cumplían los criterios de Roma I tenían un SIBO según el test del aliento con lactulosa⁶⁸, y además el tratamiento antibiótico producía una mejoría clínica y normalizaba la prueba del aliento. Estudios posteriores sugieren una asociación del SIBO con el síndrome de intestino irritable (SII)⁶⁹⁻⁷².

ALTERACIONES ANATÓMICAS O ADQUIRIDAS	
-	Diverticulosis del intestino delgado
-	Estenosis de intestino delgado
-	Fístulas de intestino delgado
-	Enfermedad de Chron de intestino delgado
ALTERACIONES QUIRÚRGICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL	
-	Funduplicatura gástrica
-	Resección gástrica
-	Bypass gástrico
-	Resección del intestino delgado
-	Resección de la válvula ileocecal
ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL	
-	Gastroparesia
-	Pseudoobstrucción de intestino delgado
-	Inercia colónica
OTRAS ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	
-	Enfermedad celíaca
-	Pancreatitis crónica
-	Aclorhidria
-	Cirrosis hepática
ALTERACIONES SISTÉMICAS	
-	Diabetes mellitus
-	Esclerodermia
-	Amiloidosis
-	Hipotiroidismo
-	Estados de inmunodeficiencia
-	Insuficiencia renal terminal
MISCELÁNEAS	
-	Edad avanzada
-	Uso crónico de narcóticos
-	Uso crónico de IBP?

Tabla 2: Trastornos asociados al SIBO

1.2.4. Prevalencia

La prevalencia exacta de SIBO y su relación con otros trastornos clínicos sigue siendo incierta, debido a que no existe consenso en la definición de SIBO. Los datos sobre la prevalencia dependen de la población estudiada y del método diagnóstico empleado para detectar y definir la presencia de SIBO⁷³. De tal forma que se ha descrito un prevalencia de SIBO en la enfermedad celíaca del 9-67%^{74,75}, de un 25-88% en la enfermedad de Crohn^{76,77}, del 34-92% en pancreatitis crónica^{78,79} y del 4-78% en el

SII^{68,71,80-83}. En los pacientes gastrectomizados se ha descrito la presencia de SIBO en un 63-86%⁸⁴⁻⁸⁶.

1.2.5. Fisiopatología y manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con SIBO están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos como distensión, flatulencia o disconfort abdominal.

Existen pocos estudios que se hayan centrado en identificar los síntomas clínicos predominantes en los pacientes con SIBO. Los que lo han realizado, sugieren que el síntoma más frecuente es la diarrea (13-89%), seguido del dolor abdominal y la hinchazón abdominal. Aunque se han descrito otros muchos síntomas en el SIBO, el significado de estos es difícil de determinar, dado que la mayoría de los estudios no han utilizado cuestionarios de síntomas validados⁵⁶.

Además hay que tener presente que dado que el SIBO puede ser secundario a una serie de trastornos locales y sistémicos, sus síntomas están distorsionados por los síntomas de la enfermedad subyacente y por tanto las manifestaciones clínicas del SIBO dependen de la severidad de dicha enfermedad⁵⁴.

Con menor frecuencia, los pacientes presentan signos de malabsorción de nutrientes, como pérdida de peso, déficit de vitaminas liposolubles y déficits de micronutrientes (hallazgos más frecuentes en pacientes con antecedentes de cirugías con bypass yeyunoileal o síndrome de intestino corto)⁸⁷ contribuyendo a la malnutrición de los pacientes.

1.2.5.1. Pérdida de peso en SIBO

La malabsorción de carbohidratos, proteínas y grasas reduce la disponibilidad de nutrientes en el cuerpo humano con la posterior pérdida de peso.

La malabsorción grasa con esteatorrea se debe principalmente a la desconjugación bacteriana de los ácidos biliares, que los hace inhábiles para ejercer su función de emulsión de grasas⁸⁸. Por otra parte, los ácidos biliares libres (hidroxilados) y el ácido litocólico (producto de degradación bacteriana de las sales biliares) ejercen un efecto tóxico sobre la mucosa incrementando la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal, que explica el carácter acuoso de la diarrea en muchos casos, además de contribuir a la malabsorción grasa y de otros nutrientes.

Con respecto a las proteínas, se ha postulado que en el SIBO la microbiota es responsable de la desaminación de las proteínas de la dieta en el lumen intestinal. Como consecuencia existe una desviación del nitrógeno de la dieta hacia la formación de urea, dejando de estar disponible para el anabolismo proteico del cuerpo humano⁸⁹.

La malabsorción de carbohidratos obedece en el SIBO a una reducción de la función de disacaridasas secundario al daño del enterocito y la degradación intraluminal de los azúcares por las propias bacterias. Esto conduce a la aparición de un contenido hiperosmolar en la luz intestinal que explica la aparición de la diarrea al atraer fluido desde el compartimento vascular (diarrea osmótica). Por otra parte, los azúcares no absorbidos son fermentados por las bacterias con la aparición de elevadas cantidades de gases (dióxido de carbono, hidrógeno y metano), lo que explica la distensión y la flatulencia que sufren estos pacientes. A su vez, la degradación de los carbohidratos por las bacterias produce elevadas concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, lactato y acetato) que incrementan la secreción de agua y electrolitos a la luz del colon.

Los tóxicos resultados de la fermentación bacteriana, pueden dañar el revestimiento mucoso interno del intestino y del colon⁹⁰. Un estudio con biopsias de intestino delgado en pacientes con SIBO demostró un adelgazamiento de la mucosa y de las criptas, con un aumento de linfocitos intraepiteliaes⁹¹.

1.2.5.2. Déficits de vitaminas liposolubles A, D y E

La osteomalacia o la hipocalcemia puede ocurrir en el SIBO por déficit de la vitamina D, siendo la osteoporosis una complicación reconocida del SIBO. De tal forma que se ha visto una densidad mineral ósea disminuida en el cuello femoral y de la espina lumbar en los pacientes con SIBO que en una población de referencia⁹².

Se han descrito casos de síndromes por déficit de vitamina E (neuropatía, células T anormales)^{93,94} y un caso de ceguera nocturna por déficit de vitamina A secundario al SIBO⁹⁵.

Los niveles de vitamina K, sin embargo, están normales o elevados en el contexto del SIBO como resultado de la síntesis bacteriana de vitamina K.

1.2.5.3. Déficits de vitamina B12 y hierro

Aunque las bacterias intestinales sintetizan vitamina B12, algunas cepas (aerobios y anaerobios Gram-negativos facultativos) ejercen un efecto competitivo con los mecanismos de absorción de la vitamina B12 determinando una malabsorción de esta⁹⁶, por lo que puede ocurrir una anemia megaloblástica. Se ha publicado una polineuropatía por déficit de vitamina B12, atribuido a la gran reducción de la absorción de la vitamina B12 libre y unida al factor intrínseco⁹⁷ en el SIBO.

La anemia ferropénica parece ser secundaria al daño mucoso causado por las toxinas bacterianas, a los ácidos grasos de cadena corta y/o los ácidos biliares libres (hidroxilados), disminuyendo la absorción de hierro⁵⁶.

Los niveles de folato, en cambio, pueden estar elevados como consecuencia de la producción bacteriana.

1.2.6. Diagnóstico de SIBO

1.2.6.1. Aspiración y cultivo cuantitativo de intestino delgado

La prueba diagnóstica de referencia o *gold estándar* del SIBO es la aspiración de líquido de intestino delgado con cultivo y recuento de bacterias del aspirado⁵³; tradicionalmente se ha definido como diagnóstico el hallazgo de $\geq 10^5$ UFC/ml en el cultivo de un aspirado yeyunal. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, estos primeros estudios se basaban en pacientes con asas ciegas y reconstrucción Billroth II; en una revisión sistemática^{57,58} de la literatura se cuestiona este umbral dado que el cultivo yeyunal en sujetos normales, rara vez excede de 10^3 UFC/ml, considerándose este umbral como nueva definición de SIBO⁵⁴.

Se han descrito diversas técnicas para recoger el contenido del intestino delgado, entre ellas la intubación duodenal con guía radioscópica y la recogida endoscópica de líquido⁹⁸, y el cepillado de la mucosa duodenal con un cepillo citológico⁹⁹. El aspirado puede recogerse fácilmente durante la realización de una endoscopia convencional y probablemente este sea el método más fácil en la práctica clínica habitual. Dado que es imperativo no contaminar la muestra, para recoger el aspirado del intestino delgado se coloca un catéter de aspiración estéril dentro de un tubo externo estéril, que se introduce por el conducto de aspiración del endoscopio. Es importante que la muestra se traslade rápidamente en un vial de transporte para anaerobios a un laboratorio adecuado y se cultive para microorganismos aeróbicos y anaeróbicos⁵³.

Sin embargo, la metodología utilizada para el cultivo varía tal y como se describe en una revisión sistemática de 50 estudios publicados desde 1996 a 2007, existiendo una considerable heterogeneidad en los estudios⁵⁸.

El cultivo del aspirado yeyunal tiene considerables limitaciones⁵⁶: 1) es una técnica invasiva e incómodo para el paciente, 2) conlleva tiempo y es costoso, 3) presenta dificultades técnicas en el transporte y cultivo del aspirado, 4) no existe consenso en el manejo de las muestras y en las técnicas microbiológicas, 5) el cultivo de organismos anaerobios requiere técnicas microbiológicas cuidadosas, pese a que solo aproximadamente el 50% de la flora intestinal total se puede identificar usando los métodos de cultivos convencionales, 6) existe una potencial contaminación con la flora oral orofaríngea, 7) falta de consenso en la definición de SIBO en términos cuantitativos, 8) riesgo potencial de perder el sobrecrecimiento que ocurre en el intestino distal, 9) la representación de la muestra es desconocida, y 10) tanto la localización de la muestra como el contaje del líquido recolectado puede ser variable.

Por tanto, pese a que se sigue considerando el *gold estándar*, las pruebas del aliento son hoy en día una alternativa más frecuentemente utilizada en la práctica clínica, ya que son fáciles de utilizar, no invasivas, seguras y más baratas para el diagnóstico de SIBO.

1.2.6.2. Pruebas del aliento

Estas pruebas miden la concentración de gases [dióxido de carbono (CO_2), hidrógeno (H_2) y metano (CH_4)] en el aire espirado del paciente, tras la administración por vía oral de un sustrato estándar.

Más del 99% del gas intestinal está representado por 5 gases no olorosos: nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, hidrógeno y metano, siendo el nitrógeno el que predomina en condiciones normales. Estos gases presentan variaciones según el segmento del tracto gastrointestinal en donde se analicen; por ejemplo, en el estómago predomina el nitrógeno y el oxígeno, con concentraciones similares a las de la atmósfera, y en el colon predomina el hidrógeno y el metano. Otros gases odoríferos como el amoníaco, sulfuro de hidrógeno, indol, escatol, aminas volátiles y ácido grasos de cadena corta, están presentes en pequeña cantidad y representan menos del 1% del flato. La producción intraluminal de gases se limita a tres de los cinco gases que se encuentran en el intestino: al hidrógeno, al metano y al dióxido de carbono. En el

intestino delgado, se producen grandes cantidades de CO_2 por la interacción del ión hidrógeno y el bicarbonato, en presencia de la anhidrasa carbónica. A diferencia del CO_2 , la producción metabólica bacteriana representa la única fuente de H_2 y CH_4 en el intestino, ya que ni las ratas libres de gérmenes ni en las primeras 12 horas de vida de los recién nacidos se produce H_2 ni CH_4 . En sujetos en ayunas, la producción de H_2 es normalmente baja, pero tras la ingestión de sustratos no digeribles y fermentables, fundamentalmente los carbohidratos, las bacterias intraluminales liberan grandes cantidades de H_2 . Parte del H_2 resultante de este proceso se utiliza para producir CH_4 (una molécula de CH_4 contiene cuatro átomos de H_2) y otras sustancias en cantidades mínimas que pueden llegar al torrente sanguíneo o ser expulsadas como flatos. La presión parcial de los gases intestinales determina la dirección de la difusión de los mismos entre el intestino y el torrente sanguíneo. El hidrógeno y el metano tienen una mayor presión parcial intraluminal que el dióxido de carbono, de ahí que pasen al torrente sanguíneo con mayor rapidez y en mayor cantidad, siendo luego excretados por los pulmones. El H_2 se aclara completamente en el primer paso pulmonar, por tanto la excreción pulmonar de éste es equivalente a su absorción intestinal, y por tanto a su producción.

Las pruebas del aliento iniciales en el diagnóstico del SIBO se basaban en la recuperación y medición de los niveles de CO_2 en el aire espirado y utilizaban como sustratos el ácido glicocólico o la d-xilosa marcados con ^{14}C o ^{13}C . Uno de los mayores retos de estas pruebas fue corregir la producción endógena de CO_2 , la cual difiere de forma considerable según diversos estados de enfermedad afectando negativamente a la precisión de la prueba. Además el proceso de conjugación de los sustratos con carbono marcado añadía coste y limitaba su disponibilidad, por lo que estas pruebas se dejaron de utilizar en la práctica clínica⁶² y se introdujeron las pruebas del aliento con hidrógeno como una alternativa a las anteriores¹⁰⁰.

Por lo tanto, las pruebas del aliento con la medición de H_2 en el aliento espirado se basan en el principio de que el metabolismo bacteriano (fermentación) de los carbohidratos no absorbibles son la única fuente de H_2 y CH_4 en el aliento espirado. En un paciente con SIBO, tras la ingestión oral de los sustratos, generalmente la lactulosa o la glucosa, la fermentación bacteriana produce H_2 y CH_4 el cual se absorbe en el intestino y se mide en el aliento espirado utilizando un cromatógrafo de gases siendo reportado como una concentración en partes por millón (ppm)⁶² con lo que se dibuja

una curva diagnóstica. Una ppm corresponde aproximadamente a 0.05 μmol de H_2 por cada litro de aire espirado.

La adición de metano a la medición de hidrógeno mejora la exactitud diagnóstica de la prueba al capturar del 20-30 % de la población general que produce metano como un subproducto principal de la fermentación de carbohidratos. Las bacterias metanogénicas (por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, especies de *Enterococos*, *Serratia* y *Pseudomonas*) comprenden un grupo de microorganismos que se basan en la producción de metano a partir del H_2 y CO_2 como su única fuente de energía. Dado que el metano no se utiliza en los seres humanos, este debe ser excretado, ya sea como flato (80 %) o por el aliento (20 %) tras su absorción por la mucosa intestinal a la circulación general. Aunque se piensa que las bacterias metanogénicas existen en la mayoría de los seres humanos, solo aquellos con una concentración crítica de tales bacterias produce niveles medibles de metano en el aliento debido a su excreción primaria como flato¹⁰¹.

a. Cuestiones metodológicas en las pruebas del aliento con hidrógeno y metano

El rendimiento de las pruebas del aliento con hidrógeno y metano es variable. Gran parte de esta variabilidad se debe a la falta de estandarización en la preparación, el rendimiento y la interpretación de los resultados. En un intento de abordar esta cuestión, se han publicado una recomendaciones tras una Conferencia de Consenso por un grupo de expertos en Roma (tabla 3)⁵⁹.

PREPARACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Evitar antibióticos 4 semanas antes. - Evitar bismuto de 2-4 semanas antes. - Evitar los probióticos de 2-4 semanas antes del test. - Evitar la limpieza colónica en las 4 semanas antes del test. - Consumir una dieta libre en carbohidratos no absorbibles (pasta, pan, cereales de fibra) en las 12 horas previas. - Ayuno nocturno. - Evitar fumar antes y durante la prueba. - Considerar el enjuague bucal con una solución de clorhexidina antes de la ingestión del sustrato.
RENDIMIENTO DEL TEST
<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar cromatografía de gases estacionaria. - La muestra del aliento debería ser obtenida después de una inspiración máxima, 15 segundos de apnea y una expiración prolongada. - El análisis de las muestras del aliento se debe realizar en las 6 horas tras su recogida, a menos que se almacene a -20°C. - Evitar el ejercicio físico intenso antes y durante la prueba.

Tabla 3. Recomendaciones para la preparación y rendimiento de las pruebas del aliento

b. Test del aliento con lactulosa (TAHL)

La lactulosa es un disacárido sintético no absorbible, formado por la unión de fructosa y galactosa, que se utiliza clínicamente como laxante osmótico. La lactulosa pasa intacta por el intestino delgado y llega al ciego donde es metabolizada por las bacterias colónicas a ácidos grasos de cadena corta y gases de hidrógeno y/o metano que se absorben sistemáticamente y en última instancia se eliminan por el aliento espirado. Estas características explican la razón por la que esta prueba se ha utilizado para evaluar el tiempo de tránsito orocecal⁶².

La primera vez que se utilizó el TAHL en el SIBO fue en 1979¹⁰⁰. En una persona con SIBO, las bacterias desplazadas proximalmente deberían conducir a un aumento precoz de la eliminación de hidrógeno en el aliento. En la descripción clásica de esta prueba, un segundo aumento de la excreción del hidrógeno espirado, debería ocurrir

como consecuencia de la fermentación de la lactulosa en el ciego. Desafortunadamente este patrón clásico de “doble-pico” en la excreción de hidrógeno o metano es más la excepción que la regla ya que es mucho más frecuente la presencia de un único pico amplio⁶². Por lo tanto en una persona sin SIBO, la administración de lactulosa resulta en un pico simple de hidrógeno y/o metano en el aliento durante las 2 o 3 horas debido al metabolismo de la lactulosa por la flora colónica.

El protocolo habitual consiste en la ingestión oral de 10g de lactulosa en 200 ml de agua. Las muestras del aliento se recogen de forma basal (antes de la ingestión del sustrato) y a intervalos de 15 minutos de entre 120 a 240 minutos⁵⁹.

El TAHL se considera positivo, en presencia de uno de los siguientes casos:

- Un nivel de hidrógeno en ayunas mayor de 20 partes por millón (ppm).
- La presencia de “doble-pico” en los niveles de hidrógeno.
- Un rápido incremento (en los primeros 90 minutos) mayor de 20 ppm sobre el valor basal.
- Un incremento sostenido sobre el nivel basal de 10 ppm.

Una de las limitaciones de utilizar la lactulosa como sustrato, es que un incremento rápido en la excreción de hidrógeno o metano en el aliento puede ser resultado de un tránsito rápido orocecal, lo que es más frecuente en pacientes con diarrea. Adicionalmente, como la lactulosa es un laxante osmótico, parece acelerar el tiempo de tránsito intestinal por sí misma¹⁰².

No existe un estándar universalmente validado para definir un estudio positivo. Además los estudios que evalúan las pruebas del aliento son difíciles de interpretar por la falta de reproductibilidad con respecto al *gold estándar*, por lo que la precisión es muy variable. En pacientes con evidencia de SIBO en el cultivo de aspirado yeyunal, el TAHL tienen una sensibilidad del 17 al 68% y una especificidad del 44 al 68%¹⁰³⁻¹⁰⁵.

c. Test del aliento con glucosa (TAHG)

La glucosa es un monosacárido que se absorbe de forma completa en el intestino delgado proximal en condiciones fisiológicas normales. Cuando se utiliza como sustrato en presencia de SIBO, es fermentada por las bacterias y metabolizada a hidrógeno antes de ser absorbida en el intestino delgado proximal⁶². Esta prueba se introdujo por primera vez en 1976 para la valoración de SIBO¹⁰⁶. De manera similar al test del aliento

con lactulosa, no existe un estándar ampliamente validado sobre el rendimiento y la interpretación de la prueba.

El protocolo recomendado para el TAHG por la Conferencia de Consenso de Expertos en Roma consiste en administrar una dosis de 50g de glucosa en 250 ml de agua, con la recolección de las muestras del aliento basal (previo a la toma del reactivo) y cada 15 minutos tras su ingesta sobre un total de 120 minutos. Se considera positivo un incremento en la curva de los niveles de hidrógeno de 10 o 12 ppm comparado con el basal. Se recomienda que este incremento se produzca en 2 mediciones consecutivas. Un pico de hidrógeno mayor o igual a 20 ppm en ayunas es considerado diagnóstico de SIBO, y valores entre 10 y 20 sugieren falta de ayuno o comida de lenta digestión el día anterior a la prueba⁵⁹

Una de las posibles limitaciones de la prueba, es que dado que la glucosa se absorbe de forma completa en el intestino delgado proximal, es posible que no se diagnostiquen pacientes con SIBO distal al utilizar la glucosa como sustrato. También se han descrito falsos positivos, en el entorno de un tránsito rápido de intestino delgado como consecuencia de la llegada de glucosa no absorbida al colon⁶².

La precisión de la prueba del aliento con glucosa varía de forma considerable en los estudios clínicos, con una sensibilidad del 20% al 93% y una especificidad del 30% al 86%, tomando como referencia los pacientes diagnosticados de SIBO por el cultivo de aspirado yeyunal^{104,105,107,108}.

Las prueba del aliento con glucosa presenta mayor precisión diagnóstica que las que utilizan lactulosa en el diagnóstico de SIBO (71 vs 55)^{103,105,109}, como queda reflejado en la Conferencia de Expertos en Roma.

1.2.6.3. Ensayo terapéutico

El tercer acercamiento para el diagnóstico de SIBO es tratar cuando los síntomas y/o los marcadores no-invasivos, son clínicamente sugestivos de SIBO y utilizar la respuesta clínica a los antibióticos como una afirmación de que las molestias del paciente se deben al SIBO⁵⁶. Dadas las limitaciones, coste y falta de disponibilidad de las pruebas disponibles, esta estrategia se podría utilizar en las circunstancias donde la probabilidad pre-test es alta (condiciones predisponentes claras y presentación clínica compatible). No es sorprendente que Khoshini *et al.* encontraron que al menos un tercio de los estudios utilizaban el ensayo terapéutico para el diagnóstico propuesto existiendo

una falta de estandarización en el tipo, dosis y duración de los antibióticos y la respuesta clínica reportada variaba del 35 al 100 % de los casos⁵⁸. Sin embargo, un diagnóstico objetivo de SIBO debería establecerse antes de iniciar el tratamiento empírico con antibióticos orales, dado los potenciales efectos adversos de los mismos.

1.2.7. Tratamiento de SIBO

El tratamiento del SIBO debe ser multifactorial e individualizado. El pilar fundamental del tratamiento es la administración de antibióticos, además del tratamiento de la enfermedad subyacente en el caso de que sea posible y la corrección de los déficits nutricionales asociados.

1.2.7.1. Tratamiento de la enfermedad subyacente

Siempre que sea posible habría que corregir los trastornos subyacentes que originan el SIBO, de tal forma que se debería considerar el tratamiento quirúrgico para corregir la patología que origina el estasis gastrointestinal: fistulas entero-cólicas, asas ciegas, obstrucción intestinal, estenosis, múltiples divertículos de intestino delgado... Se debería intentar eliminar o sustituir, siempre que sea posible, los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal (narcóticos, benzodiazepinas) y los que inhiben la secreción ácida gástrica (fundamentalmente los IBP y en menor medida los antagonistas H₂).

En casos de disminución de la motilidad gastrointestinal, como en una pseudoobstrucción intestinal crónica, se pueden utilizar agentes procinéticos como metoclopramida, domperidona, eritromicina y tegaserod. Sin embargo, los datos que sugieren un beneficio a largo plazo, son limitados¹¹⁰. Se ha sugerido lavados cíclicos del intestino delgado (con polietilenglicol) como terapia de soporte en casos de SIBO refractario.

Un estudio piloto en 5 pacientes con escleroderma intestinal y SIBO encontró una mejoría sintomática y reducción de la excreción de hidrógeno espirado tras la administración de dosis bajas de octreótido (50 microgramos/día) en pacientes que no respondían a los antibióticos, no los toleraban o desarrollaban complicaciones¹¹¹. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos.

1.2.7.2. Corrección de los déficits nutricionales

El soporte nutricional es importante para todos los pacientes con SIBO, particularmente en aquellos con una pérdida de peso significativa o evidencia de déficits de micronutrientes. Los déficits de calcio, magnesio, hierro, vitamina B12 y vitaminas liposolubles incluyendo la vitamina D, son infrecuentes pero pueden indicar signos sutiles de sobrecrecimiento y necesitan ser evaluados y corregidos cuando están presentes.

La manipulación de la dieta puede ser de utilidad en el tratamiento del SIBO. El objetivo principal es proporcionar una dieta con nutrientes que se absorban rápidamente, dejando así menos calorías para el metabolismo bacteriano. Ya que los carbohidratos son la fuente principal de las bacterias, se debería modificar la dieta para reducir los carbohidratos no absorbibles. Una dieta con alto contenido en grasas, y bajo en carbohidratos y fibra, es útil ya que la grasa no se metaboliza de forma significativa por las bacterias y suministra un buena fuente de calorías en los pacientes que requieran nutrición suplementaria. La sustitución de los carbohidratos por las grasas, puede disminuir la producción de gas intestinal, la distensión y el disconfort en el paciente¹¹².

1.2.7.3. Antibióticos

La mayor parte de los enfermos con SIBO requieren tratamiento con antibióticos, ya que es difícil eliminar el factor o la causa subyacente. El objetivo del tratamiento no es erradicar la flora bacteriana, sino modificarla para lograr una mejoría sintomática.

Aunque idealmente, la elección del antibiótico se podría basar en los estudios de sensibilidad bacteriana in vitro, esto no es viable en el SIBO, ya que en el cultivo bacteriano coexisten múltiples especies bacterianas con distinta sensibilidad a los antibióticos, y además muchas de ellas no crecen en los medios de cultivo disponibles. Por lo que los antibióticos utilizados en el SIBO son empíricos y de amplio espectro para cubrir tanto a las enterobacterias aeróbicas como anaeróbicas.

No existe un consenso en el tipo, dosis y duración de la terapia antibiótica. Estas limitaciones quedan claramente ilustradas en una reciente revisión sistemática por Shah et al¹¹³. Existen pocos estudios controlados y randomizados sobre los antibióticos en el SIBO, y la evidencia disponible se basa en estudios observacionales¹¹³.

Los primeros antibióticos utilizados en el SIBO fueron las tetraciclinas. Sin embargo, se asociaban a distintos efectos secundarios y bajas tasas de erradicación

(sobre el 30 %) ya que no tienen actividad directa contra anaerobios, pueden no ser efectivos contra los bacteroides, y su farmacocinética se encuentra marcadamente alterada en pacientes desnutridos, un hallazgo frecuente en los pacientes con SIBO, por lo que dejaron de utilizarse¹¹⁴.

De forma alternativa el metronidazol, efectivo contra bacterias anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas, como Bacteroides, Fusobacterium y Peptostreptococos y menor tasa de efectos secundarios, se ha utilizado en el SIBO con una tasa de normalización de la prueba del aliento del 51,2%¹¹³.

Otros antibióticos propuestos para el tratamiento del SIBO son ciprofloxacino, norfloxacino, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas, aunque existen muy pocos trabajos al respecto que evalúen su efectividad y además con escaso número de pacientes¹¹³.

Sin embargo, todos los antibióticos sistémicos, si bien presentan perfil de eficacia de tratamiento, se asocian a distintos efectos secundarios, como diarrea, estreñimiento, mareos, debilidad, rash cutáneos y dispepsia. La seguridad y la tolerabilidad de los antibióticos es tan importante como su eficacia, especialmente en el SIBO el cual presenta altas tasas de recurrencia y necesita cursos repetidos de antibióticos. De tal forma que los antibióticos no absorbibles como la rifaximina y neomicina, ambos capaces de actuar contra las bacterias de forma tópica en el lumen intestinal, han sido propuestos en el tratamiento del SIBO para minimizar los posibles efectos secundarios de los antibióticos sistémicos. La neomicina, es un aminoglucósido no absorbible, pero que ha demostrado poca eficacia en el tratamiento del SIBO, con tasa de normalización del test del aliento con lactulosa del 20%¹¹⁵.

La rifaximina es un análogo semisintético de la rifamicina, con actividad antibacteriana por inhibición de la síntesis bacteriana del ARN, de amplio espectro (cubre organismos Gram-positivos y Gram-negativos, tanto aerobios como anaeróbicos), y con escasa absorción gastrointestinal (menos de 0.1%) por lo que la tasa de efectos secundarios es muy baja convirtiéndola en el antibiótico de elección. El antibiótico más usado y estudiado en monoterapia en el SIBO, consiguiendo una tasa de normalización en la prueba del aliento del 22 al 61% de los casos¹¹⁶. Recientemente, se ha demostrado que dosis altas de rifaximina (1.200 o 1.600 mg/día) presentan una alta eficacia terapéutica (60% de normalización en TAHG) en cuanto a erradicación de SIBO en pacientes con SII que cumplían criterios de Roma II, con respecto a la dosis estándar

(600 o 800 mg/día) sin observarse un aumento de los efectos secundarios¹¹⁷. Otra ventaja de la rifaximina es en cuanto a su resistencia bacteriana, demostrándose que las cepas resistentes desaparecen rápidamente del intestino permitiendo así la administración cíclica de la misma^{118,119}. Una posible limitación puede ser su alto coste¹¹³.

Como se ha mencionado, la recurrencia del SIBO es frecuente tras el tratamiento. En un estudio con 80 pacientes con SIBO que se trataron con éxito con rifaximina, se observaron unas tasas de recurrencias del 13%, 28% y 44% a los 3, 6 y 9 meses respectivamente¹²⁰. No existen estudios controlados que indiquen la duración y el manejo del SIBO recurrente y las recomendaciones se basan principalmente en la experiencia clínica. Los pacientes con síntomas recurrentes requieren cursos intermitentes y generalmente se suelen pautar de forma cíclica (tales como los primeros 7 a 10 días de cada mes o en otras semanas). Se recomienda rotar los fármacos para evitar resistencias¹¹³.

Actualmente no existen datos suficientes para apoyar el tratamiento con probióticos y prebióticos en el SIBO, ya que los estudios existentes son limitados y generalmente de poca calidad^{121,122}.

1.2.8. SIBO en los pacientes gastrectomizados

Tal y como hemos comentado anteriormente uno de los factores que contribuyen a la malnutrición y pérdida de peso de los pacientes gastrectomizados es la existencia de un síndrome de maldigestión y malabsorción grasa bien documentada³⁸⁻⁴⁰ y que puede ser secundaria, entre otros factores, a la existencia de un SIBO, el cual constituye una de las principales causas de la misma.

Tras la gastrectomía se alteran tres de los principales factores que previenen el desarrollo de enterobacterias en la luz del tracto intestinal superior, favoreciendo el desarrollo de SIBO⁸⁶ como son:

- 1) la alteración de la motilidad intestinal con disminución del aclaramiento intestinal,
- 2) la disminución o supresión de la secreción ácida gástrica, y
- 3) la disminución de las secreciones intestinales inmunológicas y bacteriostáticas.

Además cuando se excluye el duodeno del tránsito intestinal, como ocurre tras las reconstrucciones BII e Y de Roux, se crea un asa ciega, con la exclusión del bolo alimenticio, favoreciendo así que aniden las bacterias y su proliferación.

Los datos que recogen la prevalencia de SIBO tras gastrectomía total y subtotal son escasos y variables. Se ha descrito la presencia de SIBO hasta un 63-88%⁸⁴⁻⁸⁶ tras la gastrectomía.

No obstante la evidencia disponible que evalúe el impacto de la presencia de SIBO en los pacientes gastrectomizados es escasa.

En un estudio multicéntrico Brägelmann *et al.* evaluaron los efectos de la colonización bacteriana con la aparición y severidad de los síntomas clínicos y el estatus nutricional. Para ello utilizaron el TAHL en 174 pacientes, con un promedio de 573 días tras la gastrectomía total. 47 pacientes se excluyeron del estudio por presentar un tránsito intestinal acelerado y la colonización bacteriana se diagnosticó en el 37% restante⁸⁴.

Utilizando el TAHG, Iivonen *et al.* demostraron SIBO en el 88% de los pacientes tras gastrectomía total y reconstrucción en Y de Roux⁸⁶.

Bradley *et al.* detectaron anaerobios mediante cultivo de aspirado yeyunal en el 100% de los 10 pacientes estudiados tras gastrectomía total³¹. Bjorneklett *et al.* estudiaron 22 pacientes tras resección Billroth II y todos tuvieron sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, también lo tuvieron la mitad de los controles sanos¹²³. Drasar and Shiner evaluaron 43 pacientes tras una gastrectomía subtotal y encontraron SIBO en 13 de ellos (30 %) mediante cultivo de aspirado yeyunal¹²⁴.

Hay que tener en cuenta que el SIBO comparte manifestaciones clínicas y bioquímicas comunes a los síndromes postgastrectomías. Por lo tanto, no es de extrañar, que algunos síntomas y signos clínicos etiquetados inicialmente dentro de estos síndromes se deban a la presencia de un SIBO⁸⁴.

No obstante pese a ser una de las principales causas de malabsorción grasa en los pacientes gastrectomizados no está establecido de forma estandarizada la investigación del SIBO en este tipo de pacientes.

Como hemos mencionado anteriormente no existe un consenso en el tipo, dosis y duración de la terapia antibiótica en el SIBO y la evidencia disponible se basa en

estudios observacionales¹¹³; menos aún sobre cual es la mejor pauta de tratamiento en pacientes gastrectomizados. La rifaximina es uno de los antibióticos más estudiados en el SIBO ya que es un antibiótico de amplio espectro y con buen perfil de seguridad, convirtiéndola en el antibiótico de elección. Sin embargo, en un estudio realizado por Di Stefano *et al*¹²⁵ en 21 pacientes gastrectomizados (6 con gastrectomía total y 15 con gastrectomía parcial con BII) observaron una mayor eficacia terapéutica y sintomática con el metronidazol (ATB absorbible) que con la rifaximina (ATB no absorbible), concluyendo los autores que en este tipo de pacientes, donde existe un factor predisponente para el SIBO por la existencia de asas ciegas, la utilización de ATB no absorbibles como la rifaximina no son eficaces ya que no pueden alcanzar el lugar donde existe el SIBO con una adecuada concentración local para ser efectivos.

1.3. Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)

1.3.1. Introducción

La IPE se define como la reducción de la actividad de las enzimas pancreáticas en el lumen intestinal por debajo del umbral necesario para mantener una digestión normal, causado por una insuficiente producción enzimática, una activación enzimática insuficiente o una alteración en las enzimas de desactivación¹²⁶.

En condiciones normales, la secreción de enzimas pancreáticas en el período posprandial es 10 veces superior a la necesaria para asegurar una digestión normal. Por tanto, esta gran capacidad funcional del páncreas exocrino hace que la función digestiva se mantenga hasta que se ha perdido al menos el 90% de la secreción de las enzimas, produciendo entonces un cuadro de maldigestión grasa¹²⁷. Reducciones menos marcadas de la secreción pancreática definen los distintos tipos de hipofunción pancreática¹²⁷

1.3.2. Causas de IPE

La IPE puede ser consecuencia de enfermedades que conducen a una pérdida del parénquima pancreático, constituyendo las causas primarias de IPE, o consecuencia de distintas entidades extrapancreáticas, donde la IPE es secundaria. Entre las causas primarias destacan la pancreatitis crónica (causa más frecuente de IPE), la fibrosis quística, la pancreatitis aguda necrotizante, el cáncer de páncreas, la pancreatectomía y la diabetes mellitus tipo 1 y 2. La IPE secundaria se caracteriza por un parénquima morfológicamente intacto que no libera suficientes enzimas pancreáticas en el intestino para la digestión. Entre las entidades que pueden producir una IPE secundaria, destacan

la enfermedad celíaca no tratada (donde disminuye la estimulación pancreática por la atrofia vellositaria), la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de Zollinger-Ellison (por inactivación de las enzimas pancreáticas mediada por el ácido), y las resecciones quirúrgicas gastrointestinales, como la gastrectomía total/subtotal, el bypass gástrico y la duodenectomía, debido a la asincronía postprandial y a la disminución de la estimulación pancreática ¹²⁸.

1.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas

La lipasa, es la principal enzima lipolítica del jugo pancreático, responsable de la maldigestión grasa que sufren los pacientes con IPE.

En la IPE la digestión de las grasas está más alterada y precede a la maldigestión de los hidratos de carbono y proteínas debido a una serie de factores¹²⁹:

- 1) A medida que la función pancreática se va deteriorando, la secreción de lipasa se deteriora antes y de forma más severa que el resto de las enzimas;
- 2) La lipasa se inactiva a lo largo del tránsito intestinal por la acción de proteasas pancreáticas y se produce en tramos más proximales que la degradación de la amilasa o las propias proteasas;
- 3) En la IPE la secreción de bicarbonato está considerablemente disminuida, desprotegiendo a las enzimas pancreáticas de la desnaturalización por el ácido gástrico. La lipasa es más sensible a pH ácido que otras enzimas pancreáticas, de tal forma que con un pH menor de 4 se produce una inactivación irreversible de la misma;
- 4) Otro efecto de la disminución del bicarbonato, es que las sales biliares pueden precipitar conduciendo a un descenso postprandial de la solubilización lipídica duodenal¹³⁰.
- 5) La insuficiencia de amilasa y proteasas pancreáticas no son clínicamente importantes ya que se compensan por mecanismos extrapancreáticos (amilasa salival, proteasas y peptidasas intestinales) a diferencia de la insuficiencia de lipasa, que es pobremente compensada por la secreción de lipasa lingual o gástrica;

Como consecuencia de todo lo anteriormente expuesto, existe un incremento de lípidos y de otros nutrientes en el intestino delgado distal, lo que origina alteraciones

significativas en la motilidad intestinal produciendo un vaciamiento gástrico y un tránsito intestinal acelerado. Esto resulta, en una marcada disminución del tiempo disponible para la absorción y digestión de los nutrientes, contribuyendo a la malabsorción¹³¹⁻¹³³.

Por lo tanto la manifestación clínica fundamental de la IPE es la **malnutrición y pérdida de peso**, secundaria a la maldigestión grasa y pobre absorción de nutrientes, que desarrollan estos pacientes. Consecuencia de ello, presentan niveles plasmáticos circulantes bajos de micronutrientes, vitaminas liposolubles y lipoproteínas, lo que se ha relacionado con una alta morbilidad y mortalidad secundaria a un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la desnutrición y eventos cardiovasculares¹²⁸.

Otros síntomas inespecíficos, como las molestias y la distensión abdominal se pueden pasar por alto o atribuir a otras causas (por ejemplo un SII) en ausencia de un alto índice de sospecha clínica. Las características heces grasas asociadas a la esteatorrea (deposiciones sueltas, grasientas, con olor fétido y voluminosas, difíciles de eliminar) altamente sugestivo de malabsorción grasa no están siempre presentes, ya que depende de la causa que origine la IPE, así en la PC (etiología más frecuente de IPE) su instauración progresiva hace que el paciente adapte su dieta limitando la ingesta de grasa por un mayor consumo de carbohidratos y proteínas.

La maldigestión grasa en la IPE se asocia a una malabsorción de vitaminas liposolubles, con las consecuencias clínicas derivadas de ello¹³⁴. Así pues, una malabsorción de la vitamina D conducirá a la disminución de la densidad mineral ósea y al desarrollo de osteopenia y osteoporosis^{135,136}; la deficiencia de la vitamina E podría acarrear mayores eventos cardiovasculares isquémicos y una menor respuesta inmune; mientras que la malabsorción de la vitamina A podría conducir a problemas oculares. Por otra parte es raro que la malabsorción de la vitamina K produzca efectos clínicos relevantes dado que esta solo aparece en estadios muy avanzados de la IPE.

En la IPE, se produce una disminución de la leptina sérica que conlleva una disminución de la lipólisis y la liberación de la grasa hacia tejidos periféricos como el músculo y el hígado, donde se oxidan conduciendo a un mayor depósito de grasa en el tejido vascular y a la aparición consiguiente de vasculopatías¹³⁷.

La malabsorción de proteínas e hidratos de carbono es infrecuente.

1.3.4. Diagnóstico de IPE

La función pancreática exocrina es difícil de cuantificar debido a que tanto el órgano como sus secreciones son relativamente inaccesibles, no existiendo un método ideal que la identifique de forma sencilla y eficaz. Cuando la IPE es leve o moderada, la dificultad es mayor, pues en la mayoría de los casos no se aprecian síntomas sugestivos de maldigestión.

El diagnóstico precoz de la IPE es fundamental para prevenir los síntomas que puedan disminuir la calidad de vida de los pacientes, prevenir la malnutrición secundaria a la malabsorción de nutrientes y minimizar el desarrollo de complicaciones secundarias.

Se han desarrollado diversas pruebas para medir la función exocrina del páncreas incluyéndose dentro de dos categorías generales: directas e indirectas (tabla 4).

PRUEBAS DIRECTAS
<ul style="list-style-type: none"> - Prueba de la secretina - Prueba de la colecistocinina (CCK) - Prueba de la secretina-CCK o ceruleína - Prueba de Lundh
PRUEBAS INDIRECTAS
<ul style="list-style-type: none"> - Enzimas pancreáticas en heces - Cuantificación de la grasa fecal - Pruebas orales - Prueba del aliento con triglicéridos marcados con ^{13}C

Tabla 4. Métodos diagnósticos de la función pancreática exocrina

1.3.4.1. Pruebas directas

Las pruebas directas se basan en el principio de que el volumen máximo, la secreción de bicarbonato y la secreción de enzimas pancreáticas guardan relación con la masa funcional del páncreas. Para ello, se necesita la recogida de las secreciones pancreáticas mediante intubación duodenal y medición de la secreción máxima enzimática, mientras que el páncreas es estimulado con hormonas exógenas de forma intravenosa (secretina, CCK o ambas) o nutrientes intestinales (prueba de Lundh).

Para estos estudios se necesitan tubos de doble o incluso triple luz, para aspirar de forma continua las secreciones gástricas que podrían interferir con la capacidad de medir el volumen y la secreción de bicarbonato por el páncreas.

Históricamente la prueba de la secretina (administración intravenosa de esta sustancia con determinación del volumen y del bicarbonato) fue la primera que aportó información sobre la función pancreática en diversas situaciones clínicas. La administración de CCK y la medida de la secreción de enzimas digestivas también se ha empleado con éxito para confirmar la insuficiencia pancreática. Dado que la combinación de secretina y CCK estimula las dos unidades funcionales del páncreas exocrino, esta ha sido la combinación que más se ha utilizado, considerándose el método de referencia para el diagnóstico de IPE, con una sensibilidad y especificidad que alcanzan el 95%¹³⁸. La CCK se debe administrar mediante infusión intravenosa continua. Las medidas, corregidas en función de la recuperación porcentual de un marcador no reabsorbible, reflejan el volumen, la concentración de proteínas y bicarbonato, y la actividad de las enzimas digestivas durante las recogidas en períodos de 15 minutos en 1 hora. La amilasa, la tripsina, la quimiotripsina y la lipasa son las enzimas digestivas que con más frecuencias se miden. Una de las limitaciones básicas de esta prueba es la rápida inactivación de las enzimas pancreáticas en el jugo duodenal, lo cual se intenta limitar parcialmente mediante el enfriamiento inmediato de las muestras obtenidas y la adición de antiproteasas a esta¹³⁹. Esta prueba permite la clasificación del grado de hipofunción pancreática exocrina en leve, moderada y grave, según el porcentaje de reducción de la secreción pancreática. Sus inconvenientes radican en que se trata de una técnica invasiva que requiere sondaje duodenal y personal entrenado.

De forma más reciente, se ha descrito una adaptación de la pruebas de intubación duodenal a la endoscopia alta. En el momento de realización de la endoscopia se administra secretina-CCK por vía intravenosa y se procede a recoger las secreciones gástricas con el endoscopio. Sin embargo, continúa siendo invasiva y laboriosa (el endoscopio se sitúa en segunda porción duodenal al menos 60 minutos) y es menos específica, por lo que no se recomienda en la práctica clínica¹⁴⁰.

Aunque las pruebas directas son los métodos más sensibles y específicas para evaluar la función pancreática exocrina, son laboriosas, de duración prolongada,

invasivas y de alto coste, por lo que limitan su uso rutinario en la práctica clínica, reservándose solo en determinados centros especializados para fines de investigación.

1.3.4.2. Pruebas indirectas

a. Pruebas orales

Se basan en el efecto de la secreción pancreática tras una comida de prueba asociada a distintos marcadores que son hidrolizados por la acción digestiva de las enzimas pancreáticas y, posteriormente, los metabolitos resultantes son reabsorbidos por lo que pueden medirse tanto en el suero como en la orina tras su eliminación renal. La cantidad de marcadores recuperado es un índice de la función pancreática exocrina. Los marcadores más empleados son el ácido PABA (para-aminobenzoico) y el dilaurato de fluoresceína (prueba de pancreolauril), siendo esta última la principal prueba oral para la valoración de la función pancreática exocrina, considerándose normal si el pico de concentración de fluoresceína sérica durante 4 horas es mayor a 4,5 µg/ml. La prueba de pancreolauril parece más sensible que la elastasa fecal para el diagnóstico de IPE media-moderada¹⁴¹. La prueba clásica del pancreolauril en orina carece de utilidad clínica por su baja eficacia diagnóstica.

b. Enzimas pancreáticas en las heces

○ Quimiotripsina fecal: esta prueba se basa en la cuantificación enzimática de la actividad de la quimiotripsina en una muestra aislada de heces, por lo tanto es una prueba sencilla y fácil de realizar en la práctica clínica. Sin embargo, algunos factores limitan su eficacia, como la no existencia de una estandarización de la ingesta previa a la realización de la prueba, (que puede modificar la secreción de la enzima y su actividad en las heces) y, sobre todo, por la inactivación variable que experimenta durante el tránsito intestinal de unos individuos a otros, de tal manera que la actividad de la quimiotripsina fecal no refleja con exactitud la secreción enzimática de la quimiotripsina, por lo que disminuye su sensibilidad. En general, unos valores inferiores a 3 U/g de heces se consideran diagnóstico de IPE, aunque unos valores entre 3 y 6 U/g deben considerarse dudosos. La probabilidad de falsos negativos es alta, próxima al 30-40%, en función del grado de disfunción pancreática. Por otra parte, la probabilidad de falsos positivos existe, aunque es poco frecuente, fundamentalmente en pacientes con diarrea acuosa, debido al efecto de dilución de la enzima. En los pacientes en tratamiento enzimático sustitutivo por vía oral, la prueba de la quimiotripsina fecal no

permite evaluar la función pancreática ya que mide tanto enzimas endógenas como exógenas, por lo que se debe suspender el tratamiento al menos 3 días antes de la toma de la muestra en heces. Por lo tanto debido a la baja sensibilidad su uso ha quedado relegado para evaluar la adherencia del paciente a la terapia enzimática sustitutiva, donde se incrementaría significativamente si el paciente lo toma correctamente¹⁴².

○ Elastasa fecal-1 (EF-1): la EF-1 es una enzima proteolítica específica del páncreas que se une a las sales biliares y a diferencia con la anterior, es muy estable en su desplazamiento dentro de la luz intestinal. Estudios iniciales demuestran que su concentración fecal se correlaciona bien con la cantidad de enzima secretada por el páncreas exocrino, siendo alta con la prueba de la secretina-CCK. Al igual que la quimiotripsina, la concentración de EF-1 se mide en una sola muestra de heces mediante la técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), pero no su actividad fecal, por lo que no existen problemas derivados de una potencial inactivación. Una gran ventaja es que mide la elastasa específica humana, sin interferencias con los preparados exógenos y, por ello, no requiere la suspensión del tratamiento enzimático previo a su realización. Se establece como valor normal las concentraciones superiores a 200 mcg/g en las heces. Concentraciones inferiores a 50 mcg/g se relacionan con IPE. Su determinación es importante en la evolución diagnóstica de la pancreatitis crónica con una sensibilidad de hasta el 100% en pacientes con IPE por pancreatitis crónica moderada y grave, y una especificidad también alta, de hasta el 90%, solo limitado por su dilución en los casos de diarrea acuosa. Dada su alta eficacia, no invasividad, y ser relativamente barata, esta prueba podría considerarse de elección para el cribado en pacientes con sospecha de pancreatitis crónica en centros donde no se dispone de otros métodos y para la realización de estudios epidemiológicos o de detección de la alteración funcional exocrina pancreática¹⁴³⁻¹⁴⁵. Sin embargo esta técnica no es de utilidad para diagnosticar la IPE leve o incipiente.

c. Cuantificación de grasa fecal (CGF)

El método considerado como patrón oro para el diagnóstico de malabsorción grasa (e IPE) es la cuantificación del porcentaje de absorción grasa tras la determinación de grasa fecal medida mediante el test clásico de Van de Kamer¹⁴⁶.

Para llevar a cabo esta prueba los pacientes deben seguir una dieta estricta que contiene alrededor de 100g de grasa al día durante 5 días consecutivos y recoger la

totalidad de las heces producidas en los últimos 3 días (resultando difícil de cumplir para muchos pacientes) necesario para permitir un período suficientemente largo con el fin de evitar errores y variabilidad. Las muestras recogidas se deben homogeneizar primero, para procesarse posteriormente de forma manual, lo que hace que la prueba sea desagradable e incómoda también para el personal de laboratorio.

La relación entre la grasa excretada y la grasa ingerida, permite calcular el coeficiente de absorción grasa (CAG) (%) = $100 \times [(la\ media\ diaria\ de\ la\ ingesta\ de\ grasa - la\ media\ diaria\ de\ la\ grasa\ fecal) / la\ media\ diaria\ de\ la\ ingesta\ de\ grasas]$. Se considera normal por encima del 92.5% para una dieta de 100g al día¹⁴².

Actualmente se dispone de una prueba alternativa basada en la técnica del infrarrojo cercano mediante un análisis de espectrometría por infrarrojos (NIRS)¹⁴⁷ que ha simplificado de forma importante el proceso de cuantificación de la grasa fecal ya que se obtienen resultados en menos de un minuto sin la necesidad de procesar las muestras ni emplear reactantes químicos. No obstante, las dificultades asociadas con el cumplimiento del paciente y la homogeneización de las muestras siguen pendientes de resolución¹²⁸, inconvenientes que limitan su aplicabilidad clínica.

Además del diagnóstico de IPE, la CGF es útil en la monitorización del tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. Es importante destacar que la CGF es una prueba de función pancreática no específica, ya que cualquier otra causa de maldigestión (por ejemplo, la ictericia obstructiva) o problemas de absorción (como en la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn) también podrían conducir a una excreción anormal de grasa fecal.

d. Prueba del aliento con triglicéridos marcados con C13

Como alternativa a el CGF para el diagnóstico de la IPE en la práctica clínica se han desarrollado varias pruebas de aliento con sustratos marcados con ¹⁴C o ¹³C. En 1989 Vantrappen y su grupo desarrollaron en Lovaina¹⁴⁸ una prueba del aliento con nuevo sustrato: [1,3-distearil,2[carboxil-¹³C]octanoil glicerol] o ¹³C-triglicérido-mixto. En ella, se administra por vía oral un sustrato marcado (¹³C-MTG) junto con una comida de prueba. Después de la hidrólisis intraduodenal del sustrato por las enzimas pancreáticas específicas (fundamentalmente la lipasa), los metabolitos marcados con ¹³C se liberan, se absorben en la luz intestinal y se metabolizan en el hígado. Como consecuencia del metabolismo hepático, se libera el ¹³CO₂, que se elimina a través del

endotelio pulmonar y se mide en una muestra de aliento. La cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ exhalado, que refleja de forma indirecta la función pancreática exocrina, se debe medir mediante espectrometría de masas o, menos aconsejable, mediante análisis de infrarrojos (figura 4).

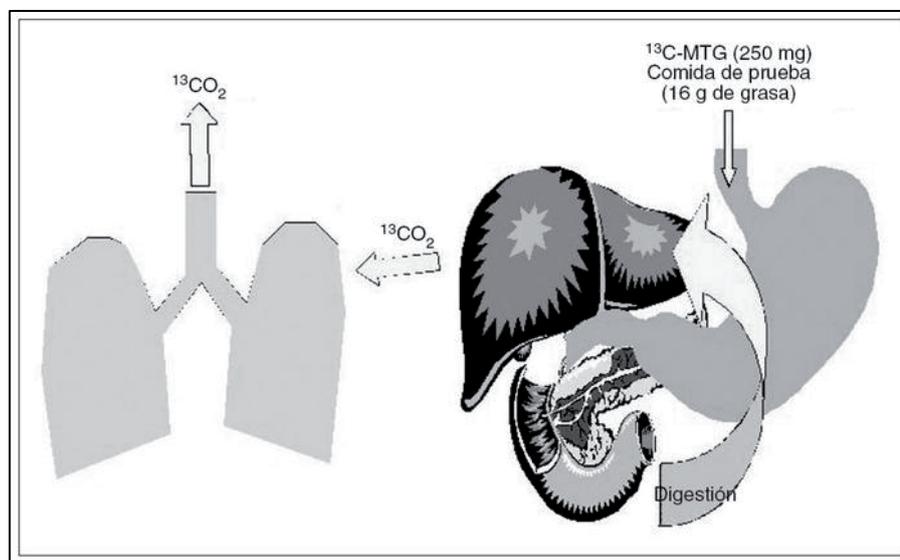


Figura 4. Representación del $^{13}\text{C-MTG}$. Tomada de la referencia 149.

Se han propuesto distintos protocolos para el desarrollo de esta prueba siendo el desarrollado por el grupo de Domínguez *et al*¹⁴⁹ el más utilizado, adoptado por varios centros, incluyendo el nuestro. Para ello el paciente debe evitar la ingesta de alimentos ricos en ^{13}C (por ejemplo el maíz) durante las 48-72 horas previas a la prueba. Tras ayuno nocturno, se mezcla en una comida de prueba sólida, que contiene 16g de grasa, un total de 250 mg de $^{13}\text{C-MTG}$, que consiste en dos tostadas con 20g de mantequilla y 200 ml de agua. Entre 20-30 minutos antes de la comida se administra una dosis única de un procinético (p. ej., metoclopramida 10 mg) por vía oral para evitar artefactos en relación con el vaciamiento gástrico. Se recogen las muestras de aliento en tubos de 10 ml antes (muestra basal) y en intervalos de 30 minutos durante 6 horas después de la ingesta de la comida. Mediante espectrometría de masas se mide la cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ en las muestras de aliento obtenidas. El resultado de la prueba se expresa como la cantidad total de $^{13}\text{CO}_2$ recuperado a lo largo de 6 horas, siendo normal un porcentaje de recuperación superior al 29 %. La sensibilidad diagnóstica del test de aliento con $^{13}\text{C-MTG}$ para determinar maldigestión grasa es mayor del 90%¹⁵⁰ en comparación con el CAG. Este test es también muy eficaz para diagnosticar la IPE secundaria, como la desarrollada tras duodenopancreatectomía y tras resección gástrica total o parcial, como se verá más adelante.

Esta prueba es fácil de aplicar en la práctica clínica, de tal manera que se puede medir la función pancreática exocrina de un modo rápido y no invasivo y repetirse todas las veces que se considere necesario, por lo que no solo es útil en el diagnóstico de la IPE, sino también para monitorizar la eficacia del TES en estos pacientes¹⁵¹. Su inconveniente son las 6 h que el paciente debe permanecer en el laboratorio mientras dura la prueba.

1.3.5. Tratamiento de IPE

El objetivo del tratamiento en la IPE es conseguir una digestión normal de los nutrientes para asegurar un estado nutricional adecuado, así como aliviar los síntomas relacionados con la maldigestión y prevenir la morbimortalidad relacionada con la malnutrición y el progreso de la enfermedad.

El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) mediante la administración de preparados farmacológicos ricos en enzimas pancreáticos constituye el tratamiento fundamental de la IPE.

1.3.5.1. Indicaciones del TES

Frente a la indicación clásica del TES en la IPE en pacientes con esteatorrea severa, definida como más de 15 gramos de grasa al día en las heces, síntomas asociados o pérdida de peso continua, actualmente se considera indicación de TES todos los pacientes con IPE independientemente del grado de esteatorrea y la presencia o no de síntomas asociados, con el fin de evitar déficits nutricionales. Así en un estudio publicado por Domínguez-Muñoz *et al.* se demostró que pacientes con esteatorrea asintomática con excreción de grasa fecal inferior a 15 g/día presentan niveles bajos de parámetros nutricionales como vitaminas liposolubles, prealbúmina y ferritina, indicando una malabsorción subclínica que puede normalizarse con tratamiento enzimático sustitutivo¹⁵².

1.3.5.2. Modificaciones dietéticas en pacientes con IPE

Históricamente, en los pacientes con IPE se les recomendaba una dieta baja en grasas (menos de 20 gramos al día) con el fin de disminuir la esteatorrea. Esta recomendación se ha abandonado actualmente por el riesgo de agravar la pérdida de peso y las deficiencias de vitaminas liposolubles en estos pacientes. Así en estudios sobre el comportamiento de enzimas pancreáticas endógenas y exógenas durante su

tránsito por el intestino delgado muestran que la vida media de la actividad enzimática se ve reforzada por la presencia de sus respectivos sustratos¹⁵³ y por tanto para mantener la actividad de la lipasa durante el tránsito intestinal es necesaria la presencia de triglicéridos en la dieta^{128,154}. Por lo tanto, se debe recomendar una dieta normal o alta en grasas junto con la adecuada prescripción del TES.

Se les recomienda realizar comidas frecuentes, en pequeña cuantía, evitando alimentos difíciles de digerir (p. ej., legumbres). En el caso de presentar déficits de vitaminas liposolubles, suplementar con estas.

El uso de triglicéridos de cadena media (TCM), que se absorben directamente por la mucosa intestinal, es controvertido. El beneficio potencial de estos sobre los triglicéridos de cadena larga es que poseen un mayor componente energético. Pocos estudios han evaluado la eficacia terapéutica de los TCM en la práctica clínica, y los resultados no sugieren ninguna ventaja nutricional clara sobre los triglicéridos habituales de cadena larga cuando se utilizan enzimas pancreáticas¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Además los TCM son mal tolerados en muchos pacientes y pueden inducir efectos secundarios tales como dolor abdominal, náuseas y diarrea. Pueden ser útiles en casos aislados para proporcionar un aporte extra de calorías en pacientes con pérdida de peso, y para reducir la esteatorrea en pacientes con una pobre respuesta al TES.

Para corregir la maldigestión grasa en los pacientes con IPE se necesita aportar una adecuada cantidad de lipasa activa en el duodeno junto con los nutrientes. Para conseguir este propósito es necesario solventar los problemas derivados de la inactivación ácida de la lipasa a su paso por el estómago y conseguir una adecuada mezcla y vaciamiento gástrico simultáneo de los nutrientes con las enzimas.

Como se ha mencionado anteriormente, es necesario al menos un 10% de la secreción normal posprandial de lipasa para asegurar una digestión grasa adecuada, y sumado al posible efecto de la lipasa gástrica, se necesitan al menos 30.000 UI de lipasa activa a nivel duodenal junto con la comida¹²⁸ para mejorar así la digestión y la absorción de nutrientes de forma significativa, e incluso puede llegar a normalizarse en la mayoría de los pacientes con IPE. Una unidad de lipasa equivale a 3 U. PH. EUR., que es la unidad de actividad enzimática utilizada en los distintos preparados comerciales.

La dosis óptima del TES en pancreatitis crónica no se ha investigado de forma sistemática en los ensayos clínicos. Las recomendaciones entre las distintas sociedades varían desde 20-40.000 UI de lipasa por comida –como recomienda la Sociedad Alemana de Digestivo y Enfermedades Metabólicas¹⁵⁸– a 25-40.000 UI por comida, – como recomiendan el Club Pancreático Australiano¹⁵⁹ y la Asociación Italiana para el Estudio del Páncreas¹⁶⁰– o 40-50.000 UI por comida –como recomienda el Club Español pancreático¹⁶¹. En general, la mitad de la dosis se recomienda para los tentempiés y comidas menores.

Las preparaciones de enzimas con cubierta entérica en forma de mini-microesferas (0,7-1,6 mms) son las formulaciones farmacológicas actualmente preferidas. Una vez liberadas de la cápsula que las contiene, se mezclan de forma homogénea con los alimentos en la luz gástrica, protegiéndose de la inactivación ácida gracias a la cubierta entérica que es pH-dependiente. Ya que el píloro solo permite el paso de partículas inferiores a 2 mm., se asegura el vaciamiento gástrico paralelo de enzimas y nutrientes con las mini-microesferas. Una vez en el duodeno el pH alto (pH> 5.5) disuelve la cubierta entérica, liberando las enzimas activas en el intestino proximal, el lugar adecuado para la digestión y absorción de los nutrientes. Distintos estudios han demostrado una alta eficacia terapéutica de las mini-microesferas con cubierta entérica^{129,162-164}.

El TES ha de administrarse junto con las comidas para obtener un efecto óptimo. Así un estudio que incluía a 24 pacientes con PC con maldigestión grasa secundaria a IPE, evaluó el efecto del esquema de administración de las enzimas pancreáticas, llegando a la conclusión de que la eficacia del tratamiento fue significativamente mayor cuando las enzimas se administraban a lo largo de la comida o justo después de comer, en comparación con su administración justo antes de las comidas¹⁶⁵.

Independientemente del tratamiento pautado, se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento mediante métodos objetivos, como la normalización del CGF, del test del aliento con ¹³C-MTG o normalización de los parámetros nutricionales para asegurar un estado nutricional adecuado en los pacientes con IPE¹⁶⁶.

En España se dispone actualmente de un único preparado de enzimas pancreáticas aprobado para el tratamiento de la IPE: Kreon®, con 2 presentaciones Kreon® 10.000 (con 10.000 UI de lipasa, 8.000 UI de amilasa y 600 UI de proteasas) y Kreon® 25.000 (con 25.000 UI de lipasa, 18.000 de amilasa y 1.000 UI de proteasas).

1.3.5.3. Factores asociados a una eficacia insuficiente del TES

A pesar del uso de preparaciones enzimáticas con recubrimiento entérico en mini-microesferas, la digestión no se llega a normalizar en casi la mitad de los pacientes¹⁶⁷. Un reciente estudio en Noruega indica que alrededor del 70% de los pacientes con PC, presentan síntomas relacionados con la esteatorrea a pesar del TES¹⁶⁸.

Entre los factores relacionados con la ineficacia del TES hay que considerar:

1) En primer lugar el correcto cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. Estos deben ser educados para entender tanto la importancia del tratamiento como el modo y el momento en que deben ser administrados los preparados.

2) En segundo lugar, como se ha mencionado anteriormente, la dosis pauta de enzimas debe ser lo suficientemente alta, y es necesaria una dosis mínima de 40.000-50.000 USP o Eur. Ph. U de lipasa con las 3 comidas principales y la mitad de esa dosis (20.000-25000 USP) con comidas menores o tentempiés.

3) En tercer lugar, tras verificar lo anterior, si la respuesta al tratamiento es insuficiente, se puede inhibir la secreción ácida gástrica mediante un IBP. Tal y como hemos explicado en el apartado de fisiopatología, en la IPE se produce una disminución de la secreción de bicarbonato, con lo cual no se puede neutralizar la secreción ácida gástrica, existiendo un pH ácido en el duodeno e intestino proximal. Un pH por debajo de 4 se asocia con la inactivación irreversible de la lipasa pancreática endógena y de la exógena no recubierta, así como con la precipitación de las sales biliares. Además, las enzimas pancreáticas con cubierta entérica necesitan un pH mayor de 5 para ser liberadas en el intestino proximal, pudiendo ocurrir en los segmentos más distales del intestino delgado, con menor eficacia terapéutica de las mismas¹⁶⁹. En general, la mayoría de los estudios^{165,170-172} con las preparaciones actualmente disponibles, no han demostrado un beneficio consistente para añadir el tratamiento antisecretor a las enzimas con recubrimiento entérico, excepto a los que tienen una pobre respuesta al TES, debido a una alta secreción ácida gástrica. Las recomendaciones actuales de los expertos en el tratamiento con las enzimas pancreáticas desaconsejan el uso rutinario de terapia adyuvante con los inhibidores de la bomba de protones^{167,173}.

4) Por último, hay que descartar otras causas de malabsorción de intestino delgado como el SIBO. Este ocurre hasta en un 25-50% de los pacientes con IPE debido a la disminución del jugo pancreático con sus propiedades bacteriostáticas, favoreciendo el

desarrollo de microorganismos^{78,174-176} y se ha sugerido que puede contribuir a la diarrea o la persistencia de la misma en los paciente con IPE y adecuada dosis de TES.

1.3.5.4. Efectos secundarios TES

Las preparados enzimáticos actualmente disponibles proceden de extractos de cerdo. En general son bien tolerados y se han descrito muy pocos efectos secundarios. Los más frecuentes son las molestias gastrointestinales leves como náuseas, distensión y diarrea.

Solo se ha descrito un efecto adverso importante. En 1994, se describieron 5 casos de niños con fibrosis quística en los cuales se produjo una obstrucción colónica debido al desarrollo de una colonopatía fibrosante tras el uso de altas dosis con las preparaciones en microesferas gastrorresistentes^{177,178}. Esta entidad consiste en una estenosis fusiforme de un segmento del colon por engrosamiento de la submucosa por tejido conectivo, sin reducción significativa del diámetro externo y que provoca cuadros oclusivos o suboclusivos intestinales. El mecanismo subyacente es incierto pero parece que su desarrollo está provocado por el uso de las preparaciones enzimáticas a altas dosis. Afortunadamente, los casos de colonopatía fibrosante han disminuido considerablemente desde que la MCA recomendó que la dosis de enzimas pancreáticas no debían exceder de 10.000 UI de lipasa/kg/día en pacientes con fibrosis quística¹⁷⁹.

1.3.6. IPE en los pacientes gastrectomizados

A parte de la función más clara del estómago de actuar como un reservorio donde se inicia la digestión, el estómago participa en la regulación y modulación digestiva del páncreas, influyendo especialmente en la secreción exocrina pancreática. Por lo tanto, tras la gastrectomía total o subtotal, la IPE es una causa fundamental de maldigestión y pérdida de peso postoperatoria, debido a los profundos cambios en la anatomía y en la fisiología que se producen tras la resección gástrica.

Estudios experimentales en ratas han revelado la fuerte interacción existente entre el estómago y el páncreas, de tal forma que tras la gastrectomía total y parcial en ratas, se ha observado lo que se ha denominado “trofismo pancreático exocrino”, consistente en una hipertrofia e hiperplasia pancreática con aumento en el peso húmedo, un incremento en el contenido de amilasa y tripsina, y una reducción en la síntesis de lipasa pancreática¹⁸⁰. Sin embargo, en humanos no se han podido demostrar estos resultados.

Según diferentes estudios publicados, se ha demostrado que en los pacientes gastrectomizados puede existir una prevalencia de IPE hasta en el 63-100% de los casos^{40,181,182}.

Se han implicado múltiples factores para su desarrollo, entre ellos : 1) la reducción o pérdida de lipasa gástrica, 2) la reducción en el área de reabsorción gástrica³⁸, 3) el vaciamiento gástrico rápido e incontrolado con la llegada de partículas de nutrientes grandes, difíciles de digerir, a la luz yeyunal debido a la resección pilórica⁴², 4) la asincronía entre el vaciamiento gástrico y la secreción biliopancreática al yeyuno de forma que no se consigue una adecuada mezcla de los nutrientes con las enzimas digestivas, y 5) la disminución de la estimulación de la secreción pancreática posprandial debida a la interrupción de los reflejos neuronales y la reducción de la liberación de colecistoquinina, sobre todo en gastrectomías con reconstrucción BII e Y de Roux, al excluirse el duodeno del paso de los nutrientes; además la propia desnutrición en los pacientes gastrectomizados, por sí misma, disminuye la secreción enzimática pancreática, fundamentalmente la de la lipasa.

Todos estos factores explican la existencia de una IPE secundaria, pero también parece observarse una IPE primaria como se refleja en distintos estudios^{40,47}. Gullo *et al.* observaron en estudio retrospectivo en 12 pacientes tras gastrectomía total, un descenso en la secreción de bicarbonato del 48%, de lipasa del 38 % y del 24% en la quimiotripsina comparados con sujetos normales mediante test directo de secretina-CCC⁴⁷. Friess *et al.* analizaron mediante el test directo de secretina-CCC en un estudio prospectivo en 15 pacientes la función pancreática exocrina antes y tres meses tras la gastrectomía total, observando un descenso del volumen pancreático, tripsina, quimiotripsina, y amilasa reducidos de forma significativa en un 76, 89, 91 y 72%, respectivamente, en comparación con los niveles previos⁴⁰.

Se han propuesto distintos métodos diagnósticos para medir la función pancreática exocrina tras la gastrectomía^{47,182}, sin embargo no existe suficiente evidencia para recomendar una prueba diagnóstica específica en la evaluación de la IPE tras gastrectomía. Como se ha comentado anteriormente las pruebas directas mediante la intubación duodenal y estimulación con secretina-CCC se consideran el método de referencia en la IPE. Sin embargo, estos métodos directos son muy difícil tras la gastrectomía con reconstrucción en Y-de Roux y B-II, ya que presentan importantes problemas metodológicos debido a los profundos cambios en la anatomía, dificultando

el correcto posicionamiento de la sonda¹⁸⁰. Dentro de las pruebas indirectas, las pruebas orales (PABA y del pancreolauril) y la determinación de la quimiotripsina fecal, han demostrado una relativa baja especificidad¹⁸³. El CAG, es el *gold estándar* para la determinación de esteatorrea, pero como hemos comentado es muy incómodo y laborioso tanto para el paciente como para el personal de laboratorio, por lo que no se suele utilizar en la práctica clínica. Así que la prueba de la EF-1, continúa siendo una de las pruebas más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica, aunque presenta una pobre sensibilidad para la IPE precoz, y se desconoce cuál es su punto de corte para el diagnóstico de IPE (cuanto más baja, mayor probabilidad de IPE). En un estudio reciente en 40 pacientes tras cirugía pancreática por cáncer de páncreas¹⁸⁴ se observó una muy pobre correlación entre el CAG y la EF-1, mostrando una especificidad tan solo del 35% en estos pacientes, por lo que no se propone como método diagnóstico de IPE tras cirugía pancreática. Aunque no existen estudios que evalúen el papel de la EF-1 en pacientes gastrectomizados, en principio si tenemos en cuenta este estudio, la EF-1 no es un buen método diagnóstico de IPE en estos pacientes. De forma reciente, la prueba del aliento con sustratos marcados con ¹³C al ser una prueba no invasiva, fácil de realizar para el paciente y para el médico, y que presenta una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de IPE, siendo además útil para la monitorización del tratamiento con la TES, aunque existen pocos trabajos en pacientes gastrectomizados¹⁸⁵.

A pesar de la importancia de la IPE en el estado nutricional de los pacientes operados, existen pocos estudios que hayan evaluado la utilidad del TES en los pacientes gastrectomizados, encontrando además discrepancias en cuanto al beneficio real del TES; así en un estudio cruzado, doble-ciego por Armbrecht *et al.* en el que evaluaron la TES frente a placebo en 15 pacientes con gastrectomía total, observó una mejoría de la consistencia de las heces y una reducción de la excreción de grasa fecal en los pacientes tratados con TES, pero sin observar una mejoría sintomática¹⁸⁶. En cambio, en otro estudio posterior prospectivo, randomizado y controlado con placebo, realizado por Brägelmann *et al.* en 52 pacientes con gastrectomía total, observaron una mejoría en los síntomas generales en los pacientes con TES pero sin encontrar diferencias en el IMC, en los hábitos intestinales o en la malabsorción grasa¹⁸⁷.

Actualmente se dispone de pocos datos sobre cuál es la mejor preparación de enzimas en este tipo de pacientes. Los estudios existentes se centran sobre todo en pacientes tras cirugía pancreática. Así las enzimas con cubierta entérica en microesferas

han mostrado capacidad de asociarse a un mayor incremento de peso con respecto a las no recubiertas en aquellos pacientes sometidos a duodeno-pancreatectomía¹⁸⁸. Además, un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con IPE tras cirugía pancreática ha demostrado una gran eficacia del TES en forma de mini-microesferas con cubierta entérica en dosis de 75.000 Eur. Ph. U de lipasa con cada comida y 50.000 Eur. Ph. U con aperitivos¹⁸⁹. Aunque la inactivación ácida de la lipasa en la gastrectomía total no es un gran problema, en los pacientes con gastrectomía parcial, existe una cantidad variable de secreción ácida que depende de la extensión de la antrectomía. De tal forma que en caso de no obtener respuesta al tratamiento con TES, a pesar de la administración de altas dosis, se puede añadir un IBP o anti-H2, para mejorar la respuesta al tratamiento y evitar la inactivación de la lipasa exógena.

Por lo tanto, debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados y controlados doble ciego con placebo en estos pacientes y los pocos efectos secundarios de TES, lo que recomiendan los expertos, es el manejo de la IPE posquirúrgica de forma similar a la asociada a la pancreatitis crónica¹⁹⁰.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

En la literatura revisada, los dos factores más trascendentales que podrían explicar la maldigestión y pérdida de peso en los pacientes gastrectomizados, como son el SIBO y la presencia de IPE, se han estudiado de forma aislada, por lo que proponemos el análisis secuencial de estos factores para evaluar el resultado final del tratamiento antibiótico específico y de la suplementación con enzimas pancreáticas.

Dado que tenemos herramientas para manejar y modificar ambas entidades, el propósito es mejorar el estado nutricional de estos pacientes.

OBJETIVOS

Los objetivos propuestos para la elaboración del presente trabajo son:

Objetivo principal

Establecer la presencia de SIBO e IPE en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal/total con la evaluación de parámetros nutricionales basales y tras el tratamiento con antibioterapia si existe presencia de SIBO y corrección de la IPE con enzimas pancreáticas sustitutivas a dosis adecuadas tras la presencia de la misma.

Objetivos secundarios

1. Describir el perfil de los pacientes sometidos a gastrectomía subtotal/total.
2. Evaluar la prevalencia de SIBO en esta cohorte de pacientes.
3. Determinar la prevalencia de SIBO multirresistente y valorar la respuesta clínica a diferentes líneas de tratamiento.
4. Una vez excluida la presencia de SIBO determinar la prevalencia de IPE y el perfil de los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial/total.
5. Valorar la coexistencia de SIBO e IPE.
6. Seguimiento al mes y a los tres meses de los parámetros nutricionales con TES para la corrección de la IPE.

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo de cohortes para la evaluación de la prevalencia previa de SIBO e IPE en pacientes gastrectomizados, correlacionándolo con el estado nutricional y evaluando los diferentes tratamientos sobre estas dos condiciones y cómo modifican estas terapéuticas los parámetros nutricionales evaluados.

3.1.1. Ámbito y sujetos del estudio

El ámbito de estudio ha sido el área sanitaria de la Agencia Sanitaria Costa del Sol que incluye al Hospital Costa del Sol (Marbella), al Centro de Alta Resolución de Especialidades (CARE) de Mijas y el Hospital de Alta Resolución (HAR) de Benalmádena. Los sujetos a estudio fueron reclutados tanto en el ámbito hospitalario como en las consultas externas de dicho Hospital y de los centros periféricos dependientes.

3.1.2. Criterios de inclusión

La población a estudio la constituyen adultos con edades superiores a 18 años que han sido intervenidos por cualquier causa (benigna o neoplásica) realizándose una gastrectomía total o subtotal.

El tiempo desde la intervención quirúrgica y la entrada en el estudio debe superar los 3 meses.

Ausencia de tratamiento con antibióticos de amplio espectro en las cuatro semanas previas a la inclusión en el estudio.

3.1.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con cirrosis hepática concomitante.
- Pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica.
- Pacientes con resección del páncreas.
- Pacientes con estadios tumorales avanzados (presencia de metástasis a distancia)
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

3.1.4. Tamaño muestral

Al no existir trabajos previos en pacientes gastrectomizados que evalúen de forma secuencial el SIBO y la IPE, se decidió realizar un estudio descriptivo-exploratorio. En base a la experiencia previa, se consideró que reclutando a todos los pacientes gastrectomizados en el centro durante los dos años a estudio se obtendría una muestra suficiente. Esto implica un reclutamiento de un total de 60-70 pacientes, de los cuales aproximadamente del 20% al 40% se espera que tengan IPE y por tanto requieran tratamiento enzimático sustitutivo.

3.1.5. Tiempo

El período de inclusión de los pacientes en el estudio ha transcurrido desde enero 2013 a junio 2015.

3.2. Variables del estudio

3.2.1. Variables resultados o dependientes

- Ausencia-presencia de SIBO. Se trata de una variable cualitativa dicotómica (negativo o positivo).
- Ausencia-presencia de IPE. Se trata de una variable cualitativa dicotómica (negativa o positivo) .

3.2.2. Variables secundarias o independientes

3.2.2.1. Variables sociodemográficas

- Sexo: variable cualitativa dicotómica (varón o mujer) .
- Edad en años: variable cuantitativa.

3.2.2.2. Variables clínicas

- Parámetros nutricionales antropométricos. Variables cuantitativas: peso en kg, talla en centímetros e índice de masa corporal (IMC: peso kg/estatura² [en m]).
- Parámetros nutricionales analíticos. Variables cuantitativas: albúmina medida en g/dl (valor normal (VN 3,7-5,3); colesterol en mg/dl (VN 115-220); linfocitos absolutos en $\times 10^3$ /micras (VN 1,5-5); prealbúmina en mg/dl (VN 20-40); 25-(OH) vitamina D en ng/ml (VN 40 -60); magnesio en mg/dl (VN 1,5 – 2,5).

- Tipo de cirugía gástrica. Variable cualitativa dicotómica: gastrectomía total o gastrectomía parcial.
- Causa de la gastrectomía. Variable cualitativa dicotómica: causa benigna o neoplásica.
- Tipo de neoplasia. Variable cualitativa policotómica: adenocarcinoma gástrico, GIST (tumores del estroma gastrointestinal) y otros.
- Antecedentes de tabaquismo. Variable cualitativa policotómica: nunca, activo (definido como más de 4 cigarrillos al día), exfumador (definido como aquellos que habiendo sido fumadores previamente, no han fumado en los últimos 6 meses) y no conocido.
- Antecedentes de consumo de alcohol. Variable cualitativa policotómica: nunca, activo (definido como un consumo de alcohol de más de 20g diarios en mujeres y más de 30g diarios en el hombre), exbebedor (definido como aquellos que habiendo tenido un hábito enólico previamente, no lo han tenido en los últimos 6 meses) y no conocido.
- Valoración clínica del paciente. Variables cualitativa dicotómicas (ausencia o presencia): diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, síndrome de Dumping y esteatorrea.
- Status de Helicobacter Pilory (HP) previo a la gastrectomía. Se trata de una variable cualitativa policotómica (positivo, negativo o desconocido).
- Tratamiento con rifaximina. Variable cualitativa dicotómica: presencia o ausencia.
- Tratamiento con Metronidazol. Variable cualitativa dicotómica: presencia o ausencia.
- Tratamiento TES. Variable cualitativa dicotómica: presencia o ausencia.

3.3. Cronograma e instrumentación

A todos los pacientes gastrectomizados derivados a nuestra consulta se les realizó una primera entrevista donde se evaluaron los criterios de inclusión y de exclusión, se les dio una información pormenorizada del estudio en relación a sus pretensiones, las fases del mismo y las técnicas a realizar, dando tiempo suficiente para explicitar dudas y reflexionar sobre su participación en el estudio.

Posteriormente se llevó a cabo la firma del consentimiento informado (anexo 1).

En la primera evaluación con los pacientes se les realizó una encuesta sintomática dirigida, con la recogida de medidas antropométricas (peso y talla) y la realización de una analítica basal que incluía los parámetros de malnutrición: albúmina, prealbúmina, recuento absoluto del número de linfocitos, vitamina D y magnesio (anexo 2). Así mismo se les entregó por escrito instrucciones comunes en relación a la dieta más adecuada para pacientes gastrectomizados según el protocolo del Departamento de Nutrición (anexo 3) y las recomendaciones que debían seguir previo a la valoración de SIBO mediante el test del aliento (anexo 4).

3.3.1. Evaluación de SIBO

Se llevó a cabo mediante el Test del Aliento en Hidrógeno y Metano Espirado (TAHMG) siguiendo el protocolo estandarizado.

Cada paciente acudió a la prueba según las recomendaciones del protocolo:

- Recomendaciones dietéticas las 48 horas previas: dieta pobre en fibra y carbohidratos, desaconsejándose la toma de frutas, verduras, hortalizas, pasta y pan.
- Ayuno al menos 12 horas previas, sin fumar desde la noche anterior, y sin realizar ejercicio previamente.
- La mañana de la prueba debían lavarse los dientes con 20 ml de solución de clorhexidina al 0.05%.

Para llevar a cabo el TAHMG inicialmente se recoge una muestra alveolar basal de aliento (inmediatamente antes de la ingestión de un preparado con glucosa). Esta muestra debe ser inferior a 10 ppm de hidrógeno. Valores entre 10 y 20 sugieren ayuno incompleto antes de la prueba o ingesta de comida de lenta digestión el día anterior a la prueba; a estos pacientes se les realiza una reeducación específica y se les cita otro día para repetir la prueba. Posteriormente se les administra una sobrecarga oral de glucosa (50 gr. de glucosa en forma de fórmula isoosmótica en 200 ml de agua) y se espera 15 minutos. A partir de ahí el paciente sopla cada 15 minutos durante 3 horas y se recogen las muestras alveolares de hidrógeno en el aliento.

Los resultados se leen con un cromatógrafo de gas (MYCROLIZER®, ISOMED) que evalúa la presencia de H₂, lo que nos proporciona una curva diagnóstica con un resultado inmediato facilitando la evaluación del paciente en la misma mañana

(figura 5). También se remiten al laboratorio central para lectura combinada de hidrógeno y metano en el QTBT (QUINTROM DEVICE) en el laboratorio de referencia ISOMED.

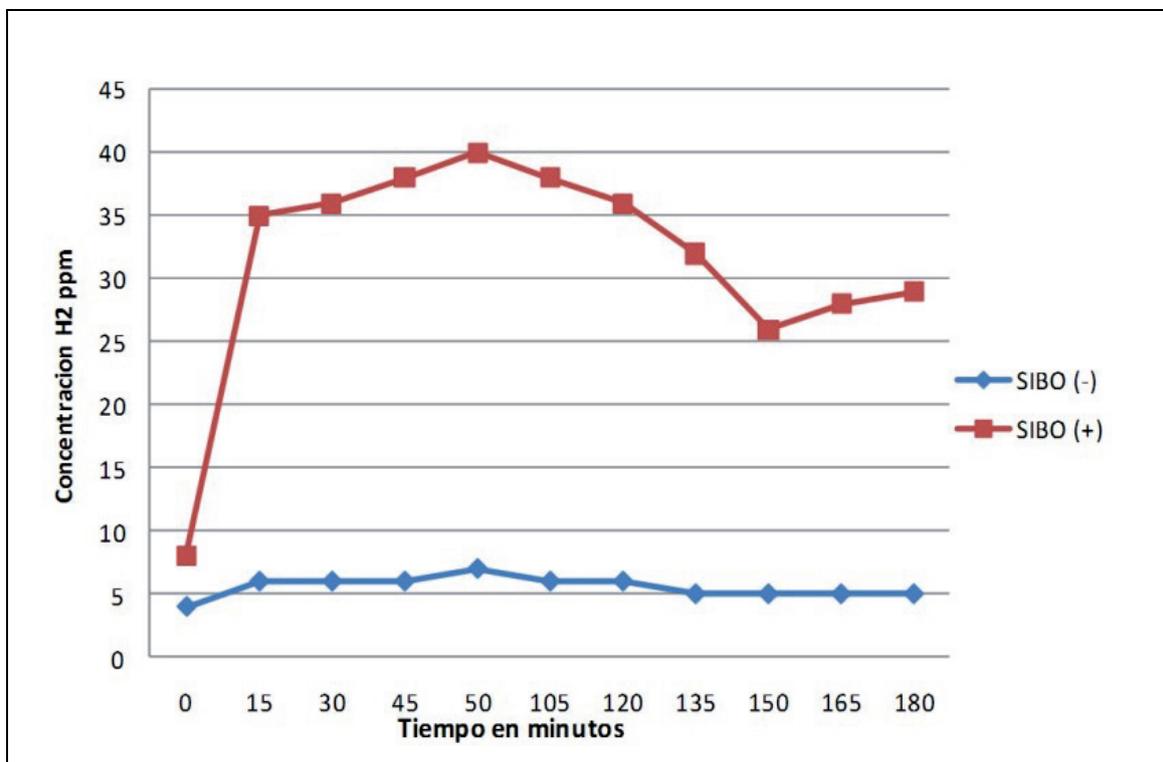


Figura 5. Curva de H₂ espirado en un paciente con SIBO y en otro sin él tras la oral de glucosa.

Así mismo se registran los síntomas que presentan las pacientes en el transcurso del test y se determina un score de síntomas que acompaña a la curva de H₂ (tabla 5).

Puntuación	Síntomas
0	Asintomático
1	Discomfort general
2	Discomfort abdominal
3	Distensión abdominal
4	Dolor abdominal
5	Diarrea

Tabla 5 .Score de síntomas durante el test del SIBO

La interpretación de resultados se hace con variables categóricas: positivo cuando se detecta un pico por encima de 10 ppm de la determinación basal de hidrógeno

y/o la concentración de metano aumenta en más de 12 ppm o bien si en la determinación basal los niveles son superiores a 20 ppm de hidrógeno; negativo en caso contrario. El diagnóstico se refuerza si presenta el paciente un score de síntomas mayor a 1.

En el caso de TAHMG positivo, se instaura tratamiento de forma estandarizada con rifaximina 400 mg cada 8 horas durante 10 días y se vuelve a repetir el TAHMG a las 4-6 semanas para valorar la respuesta al tratamiento. Si persiste positivo, como segunda línea de tratamiento se instaura también de forma estandarizada tratamiento con metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 10 días y, como tercera línea en la mayor parte de los pacientes, ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas durante 10 días. Si persiste positivo, se instaura otras líneas de tratamiento que incluyen doxiciclina 100 mg cada 12 horas, norfloxacino 400 mg cada 24 horas, tratamientos combinados... en función de las características de los pacientes.

Tras cada línea antibiótica se realiza siempre un TAHMG a las 4-6 semanas para valorar la respuesta al tratamiento, de forma que si tras las dos primeras líneas de antibióticos persiste el SIBO, se considera multirresistente.

En los pacientes que tras la 1ª evaluación del TAHMG tienen un resultado negativo (SIBO negativo naive) y en aquellos inicialmente positivos pero que tras las distintas pautas de antibióticos se han negativizado (SIBO negativizados) comprobado mediante el TAHMG, se les realiza una nueva determinación antropométrica, se solicita una 1ª analítica para valoración de parámetros nutricionales y se instruye al paciente para la realización del test del aliento con triglicéridos marcados con ^{13}C .

3.3.2. Evaluación de IPE

Se realizó mediante el test de aliento con ^{13}C -MTG. Cada paciente se preparó siguiendo las recomendaciones del protocolo (anexo 4):

- Recomendaciones dietéticas: no ingesta de maíz, seguir una dieta pobre en fibra, evitar alimentos como el pan de trigo integral, pan de centeno, pan de salvado, arroz integral, frutos secos, legumbres, verduras, hortalizas y fruta fresca.
- Debía acudir sin fumar en las últimas 12 horas y en ayunas de 8 horas previas.

Realización del test de ^{13}C -MTG: inicialmente se les administra 10 mg de metoclopramida oral y 250 cc de agua, esperando 10 minutos. Tras esto, se recoge una muestra basal del aliento soplando en un tubo y posteriormente se le invita a ingerir la

comida de prueba que consiste en dos biscotes de pan (15 gr) con 16 gr de mantequilla y ^{13}C -MTG sobre la misma (anexo 8). Cada 30 minutos se recoge una muestra de aliento en tubo hasta completar las 6 horas post-ingestión.

Las muestras se remiten a un laboratorio central donde se cuantifica la eliminación de $^{13}\text{CO}_2$ mediante un espectrofotómetro de masas IDMB (ISOMED), que mide las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$ en las pruebas de aliento y aplica las proporciones $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ de aquellas al universalmente reconocido estándar de isótopos estables PDB- ^{13}C (Pee Dee Belemnite- ^{13}C). La reproductibilidad interna del IRIS es $<0.45 \delta$ 0/00 para las relaciones isotópicas $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ en muestras de aliento y los resultados se obtienen mediante un programa matemático que calcula el porcentaje de sustrato recuperado como $^{13}\text{CO}_2$.

Se considera normal (no datos de IPE) cuando el porcentaje de recuperación es mayor de 29%.

En caso del primer test ^{13}C -MTG patológico, se inicia TES en formas de minimicroesferas con cubierta entérica: 50.000 UI lipasa durante cada comida principal (2 cápsulas de Kreon®, Abbott; 25.000 UI/lipasa/cápsula) y 25.000 UI lipasa para cada aperitivo (1 cápsula de Kreon®, Abbott; 25.000 UI/lipasa/cápsula).

A las 6 semanas se realiza un segundo test de aliento con ^{13}C -MTG con el tratamiento prescrito. En caso de no respuesta (el test ^{13}C -MTG resulta patológico), se aumentará la dosis a 80.000 UI durante cada comida principal (2 cápsulas de Kreon®, Abbott; 25.000 UI/lipasa/cápsula y 3 cápsulas de Kreon®, Abbott; 10.000UI/lipasa/cápsula) y 25.000 UI lipasa para cada tentempié (1 cápsula de Kreon®, Abbott; 25.000 UI/lipasa/cápsula). Se comprueba de nuevo la idoneidad del tratamiento mediante un tercer test ^{13}C -MTG.

A todos los pacientes, tanto a los que tras el primer ^{13}C -MTG presentan un resultado normal (ausencia de IPE) como en aquellos con presencia de IPE con tratamiento ajustado según el segundo o tercer test de ^{13}C -MTG (dentro de la normalidad) se les vuelve a evaluar con parámetros antropométricos y una 2ª analítica de control.

A los tres meses se les realiza una nueva valoración antropométrica y una 3ª analítica de control, tanto en aquellos con ausencia de IPE como en los que presentan IPE con tratamiento ajustado para valorar los cambios nutricionales.

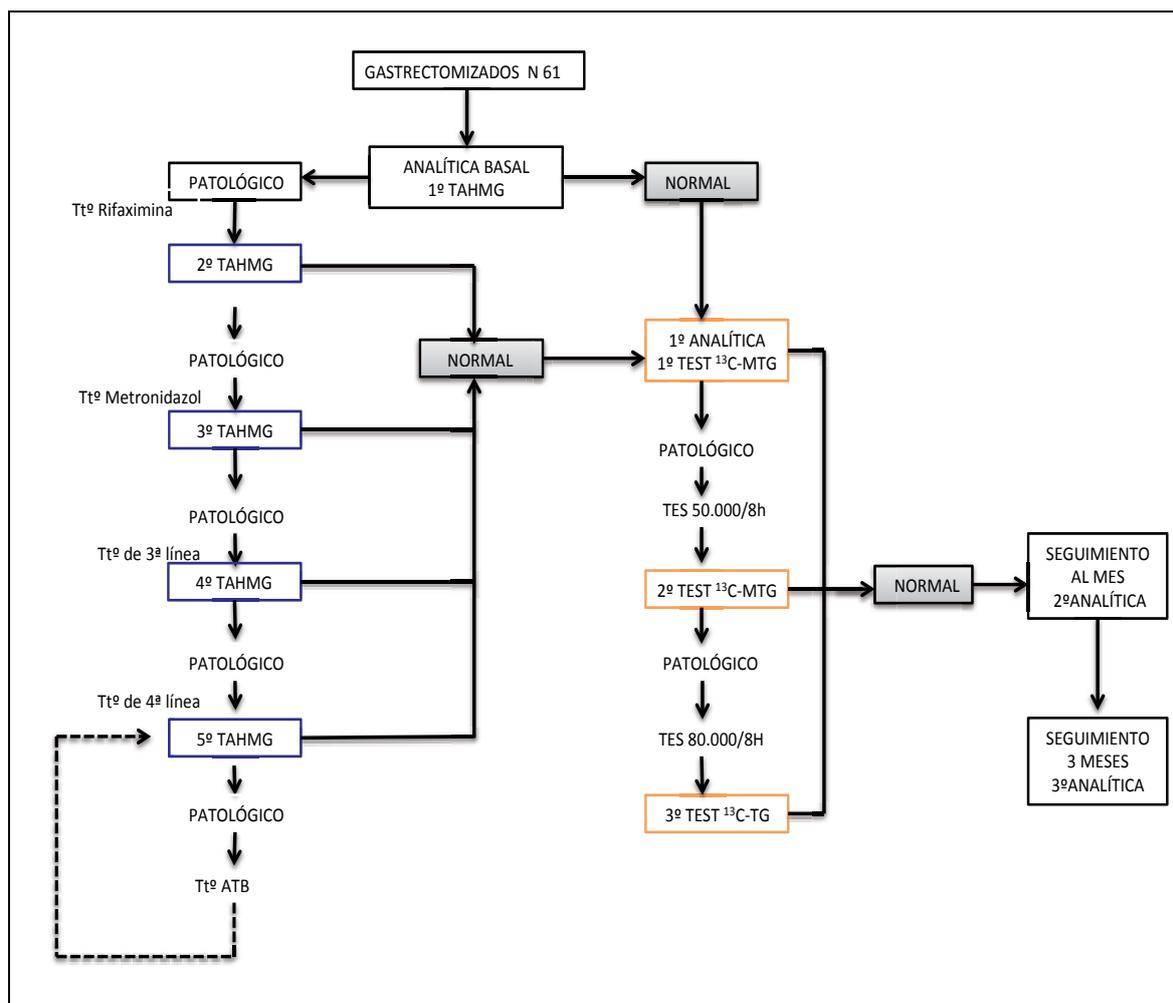


Figura 6. Organigrama de trabajo.

3.4. Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo, mediante la distribución de frecuencias para variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar (DE) para grupos con muestra superior a 30, y mediana y rango intercuartílico (RI) en caso de muestras inferiores a 30. Para las variables resultados, prevalencia de SIBO e IPE se calcularon respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Utilizando como variables de segmentación de grupo la presencia o ausencia de SIBO e IPE, se realizó análisis bivariado, utilizando el test de la U de Mann-Whitney para variables independientes cuantitativas y el test de Ji-Cuadrado (test de Fisher para observaciones inferiores a 5) para comparación de variables cualitativas. Para la comparación apareada de valores nutricionales en subgrupos de negativizados se utilizó el test de rangos con signo de Wilcoxon. En los diferentes análisis, el nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

3.5. Consideraciones éticas

El presente es un estudio observacional descriptivo en el que se pretende analizar la frecuencia de un fenómeno en la población (en este caso el SIBO e IPE). No es un estudio de intervención.

Este estudio ha contado con la aprobación del Comité de Ética e Investigación de la Agencia Sanitaria Costa del Sol (anexo 5).

A todos los pacientes se les proporcionó información completa por escrito y se les pidió que firmaran el documento de consentimiento aclarándoles que libremente podían negarse a participar en el estudio o podían retirarse en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones y sin que sus derechos y adecuado tratamiento fueran afectados (anexo 1).

El siguiente estudio se ciñó en todo momento a la declaración de Helsinki y a la ley de protección de derechos de los pacientes (Ley 15/2002).

Todos los datos de este proyecto fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Durante el período de estudio se evaluó un total de 74 pacientes, excluyéndose 13 por presentar algún factor de exclusión o no cumplir criterios de inclusión (tabla 6).

Bypass gástrico (no gastrectomía)	1 paciente
Gastrectomía parcial atípica laparoscópica	1 paciente
No patología gástrica (adenocarcinoma de esófago distal)	1 paciente
Resección del páncreas	4 pacientes
Pancreatitis crónica	2 pacientes
Cirrosis hepática	2 pacientes
Estadíos tumorales avanzados	2 pacientes

Tabla 6. Pacientes no incluidos

Los 61 pacientes que sí cumplían criterios, han sido motivo de análisis para el presente trabajo. De éstos, 42 pacientes (68,8%) completaron el estudio, con la valoración de los parámetros nutricionales a los 3 meses tras la corrección de la IPE con TES ajustado, 1 paciente retiró su consentimiento a continuar en el estudio, 6 pacientes continuaban en el estudio en el momento de corte del mismo, 4 pacientes abandonaron por recidiva de su enfermedad de base y hubo 8 pérdidas en el seguimiento del mismo debido a diferentes motivos, entre ellos 2 exitus.

4.1. Análisis descriptivo de la población a estudio

De los 61 pacientes gastrectomizados, 36/61 (59%) eran varones. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $63,92 \pm 9,9$ años cumplidos, con un mínimo de 41 y un máximo de 83 años cumplidos (figura 7).

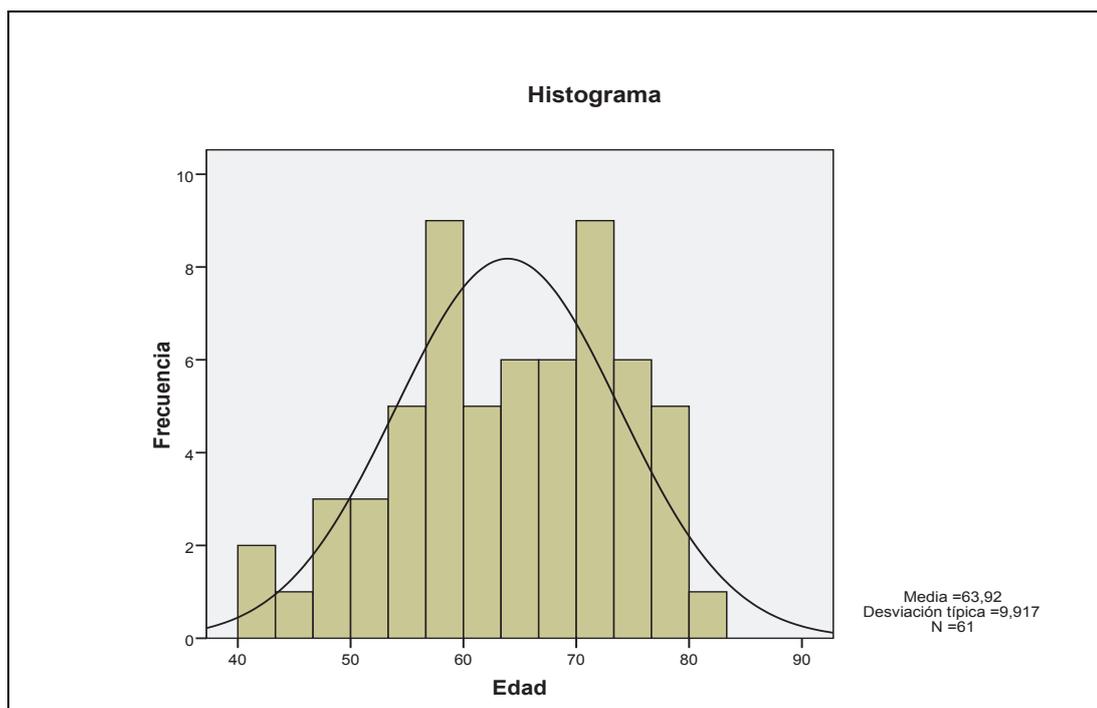


Figura 7. Edad media de los pacientes incluidos

El tiempo medio en meses desde la cirugía hasta nuestra valoración en consulta fue de $75,17 \pm 136,12$ meses, siendo el tiempo mínimo de 3 meses y el máximo de 545 meses (figura 8).

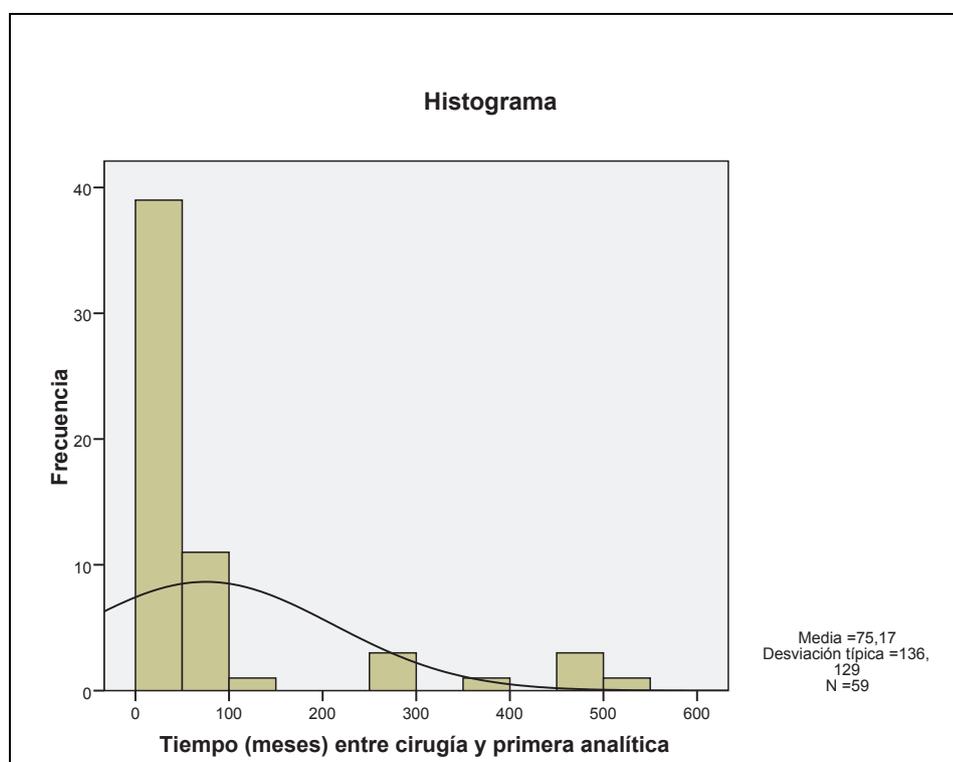


Figura 8. Tiempo medio desde la cirugía.

En 47/61 pacientes (77%) la gastrectomía fue debida a una patología neoplásica. Presentaban una gastrectomía total 35/61 pacientes (57,4%). Las características basales de los pacientes gastrectomizados se recogieron en la tabla 7.

SEXO (%)	
- Hombre	36/61 (59%)
- Mujer	25/61 (41%)
EDAD MEDIA ($\bar{x} \pm DS$)	63,92 \pm 9,9
CAUSA DE LA GASTRECTOMÍA	
- Neoplásica	47/61 (77%)
- Benigna	14/61 (23%)
TIPO DE NEOPLASIA	
- Adenocarcinoma	39/47 (83%)
- GIST	7/47 (14,9%)
- Tumor carcinoide	1/47 (2,1%)
HÁBITO TABÁQUICO	
- Nunca	26/61 (42,6%)
- Activo	9/61 (14,8%)
- Exfumador	26/61 (42,6%)
HÁBITO ENÓLICO	
- Nunca	51/61 (83,6%)
- Activo	5/61 (8,1%)
- Exbebedor	5/61 (8,1%)
GASTRECTOMÍA	
- Parcial	26/61 (42,6%)
- Total	35/61 (57,4%)
RECONSTRUCCIÓN DEL TRÁNSITO	
- Anastomosis Y de Roux	3/61 (84,12%)
- Billroth I	4/61 (6,3%)
- Billroth II	6/61 (9,5%)
CLÍNICA INICIAL	
- Diarrea	23/61 (37,7%)
- Dolor abdominal	18/61 (29,5%)
- Pérdida de peso	23/61 (37,7%)
- Síndrome de dumping	6/61 (9,8%)
- Esteatorrea	25/61 (41%)
INFECCIÓN PREVIA HP	
- Negativa	13/31 (41,9%)
- Positiva	18/31 (58,1%)

Tabla 7. Características de los pacientes gastrectomizados

Las medidas antropométricas y parámetros bioquímicos basales de los pacientes gastrectomizados se recogen en la tabla 8 y los datos de desnutrición basales en la tabla 9, observándose un 93,8% de déficit de vitamina D y un 33,3% de niveles bajos de prealbúmina. Ningún paciente presentó niveles bajos de magnesio.

	N	MEDIA	DS	MEDIANA	RI
Peso (kg)	61	66,68	14,98	66	17
IMC (kg/m ²)	61	24,48	4,92	23,66	7,3
Albúmina (g/dl)	60	4,2	0,46	4,3	0,3
Colesterol (mg/dl)	60	168,9	38,24	161	62,5
Linfocitos absolutos (x10 ³ /mm ³)	60	2049,06	952,96	2035	1060
Prealbúmina (mg/dl)	48	22,22	4,77	21,95	6,8
Vitamina D (ng/ml)	32	21,83	9,38	21,41	15,23
Magnesio (mg/dl)	53	2,07	0,42	2	0,25

Tabla 8. Valores antropométricos y analíticos basales en los gastrectomizados

IMC \leq 18,5 kg/m ²	6/61 (9,8%)
Albúmina \leq 3,7g/dl	3/60 (5%)
Colesterol \leq 114mg/dl	2/60 (3,3%)
Linfocitos \leq 1500	17/60 (28,3%)
Prealbúmina \leq 20mg/dl	16/48 (33,3%)
Vit D \leq 40 ng/dl	30/32 (93,8%)

Tabla 9. Datos de desnutrición basales en gastrectomizados

4.2. Evaluación de la prevalencia de SIBO en los pacientes gastrectomizados

De los 61 pacientes incluidos en el estudio, a 60 se les realizó el TAHMG, no pudiéndose realizar en un caso puesto que el paciente retiró su consentimiento a continuar en el estudio.

Con los resultados obtenidos, se establece una prevalencia del 70 % (IC 95%: 57,5-82,4) de SIBO en los pacientes gastrectomizados.

4.2.1. Análisis bivariante. Análisis comparativo entre la presencia o ausencia de SIBO

Tal y como se demuestra en la tabla 10, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en relación a la edad, el sexo, la causa de la gastrectomía, el tipo de neoplasia gástrica, antecedentes de tabaquismo, enolismo y gastrectomía parcial o total.

	N	SIBO POSITIVO	SIBO NEGATIVO	P
EDAD (mediana/RI)	60	64,5/14,75	64/15,75	0,728
SEXO				
- Hombre	35	23(65,7%)	12 (34,3%)	0,568
- Mujer	25	19(76%)	6(24%)	
CAUSA DE LA GASTRECTOMÍA				
- Maligno	47	31 (66%)	16 (34%)	0,308
- Benigno	13	11 (84,6%)	2 (15,4%)	
TIPO DE NEOPLASIA				
- Adenocarcinoma	39	28 (71,8%)	11 (28,8%)	0,065
- GIST	7	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
- Carcinóide	1	1 (100%)	0	
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO				
- Nunca	25	20 (80%)	4 (20%)	0,309
- Activo	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
- Exfumador	24	16(66,7%)	8 (33,3%)	
ANTECEDENTES DE ENOLISMO				
- Nunca	50	34 (68%)	16 (32%)	0,751
- Activo	5	4 (80%)	1 (20%)	
- Exbebedor	5	4 (80%)	1 (20%)	
TIPO DE CIRUGÍA				
- Gastrectomía total	26	21 (80,8%)	5 (19,2%)	0,191
- Gastrectomía parcial	34	21 (61,8%)	13 (38,2%)	
INFECCIÓN DE HP PREVIA				
- Negativa	13	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0,008
- Positiva	18	8 (44,4%)	10 (55,6%)	

Tabla 10. Análisis comparativo de los pacientes gastrectomizados en relación a SIBO negativo y SIBO positivo

Se encontraron diferencias significativas en la distribución del SIBO según el antecedente previo de infección por HP, dado que en el 7,7% de los pacientes sin

infección previa el SIBO fue negativo, frente el 55,6% de los pacientes con presencia de infección HP ($p=0,008$).

	N	SIBO POSITIVO	SIBO NEGATIVO	<i>p</i>
Diarrea	22	18 (81,8%)	4 (18,2%)	0,220
Dolor abdominal	18	16 (88,9%)	2 (11,1%)	0,075
Pérdida de peso	23	19 (82,6%)	4 (17,4%)	0,164
Sínd. de dumping	6	6 (100%)	0 (0%)	0,165
Esteatorrea	24	19 (79,2%)	5 (20,8%)	0,328

Tabla 11. Análisis comparativo de clínica basal entre los pacientes SIBO positivos y SIBO negativos.

Datos antropométricos y analíticos (mediana/RI)	SIBO negativo	SIBO positivo	<i>p</i>
Peso	65,25/17,13	65,25/17,25	1
IMC	24,9/7,83	23,59/6,85	0,463
Albúmina	4,4/0,5	4,2/0,4	0,039
Colesterol	177/73,5	158,5/61,75	0,211
Linfocitos	2095/1357,5	2000/1047,5	0,606
Prealbúmina	22,8/7,15	21,2/7,05	0,257
Vitamina D	18/21,99	21,6/13,08	0,873
Magnesio	2/0,4	2/0,2	0,910

Tabla 12. Análisis comparativo de datos antropométricos y analíticos entre los pacientes SIBO positivos y SIBO negativos

En cuanto a la clínica inicial, existe una tendencia a tener más diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, síndrome de dumping y esteatorrea en los pacientes con SIBO positivo, sin ser estadísticamente significativo (tabla 11).

Se hallaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de albúmina, siendo más bajos en los pacientes SIBO positivo ($p=0,039$). Los niveles de colesterol, linfocitos y prealbúmina tendieron a ser más bajos en los pacientes con SIBO positivo sin ser estadísticamente significativo (tabla 12).

Los pacientes con SIBO positivo presentaron mayor índice de desnutrición que los SIBO negativo (tabla 13) sin alcanzar significación estadística.

Parámetros nutricionales	N	SIBO positivo	SIBO negativo	<i>p</i>
IMC ($\leq 18,5$ kg/m ²)	6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	1
Albúmina ($\leq 3,5$ mg/dl)	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	1
Colesterol (≤ 114 mg/dl)	2	2 (100%)	0 (0%)	1
Linfocitos absolutos (≤ 1500 linf/mm ³)	17	13 (76,5%)	4 (23,5%)	0,708
Prealbúmina (≤ 20 mg/dl)	16	12 (75%)	4 (25%)	0,746
Vitamina D (≤ 40 mg/dl)	30	24 (80%)	6 (20%)	0,395

Tabla 13. Análisis comparativo de parámetros de malnutrición entre los pacientes SIBO positivo y SIBO negativos

4.2.2. Análisis descriptivo de los TAHMG y tratamientos utilizados en SIBO.

Como hemos comentado anteriormente, de los 60 pacientes iniciales a los que se les realizó el primer TAHMG la prevalencia de SIBO fue del 70 % (IC 95%: 57,5-82,4). De estos al 67,2% (n 41) se instauró tratamiento con rifaximina 200 mg cada 8 horas durante 10 días. La secuencia de los distintos TAHMG se demuestra en la figura 9.

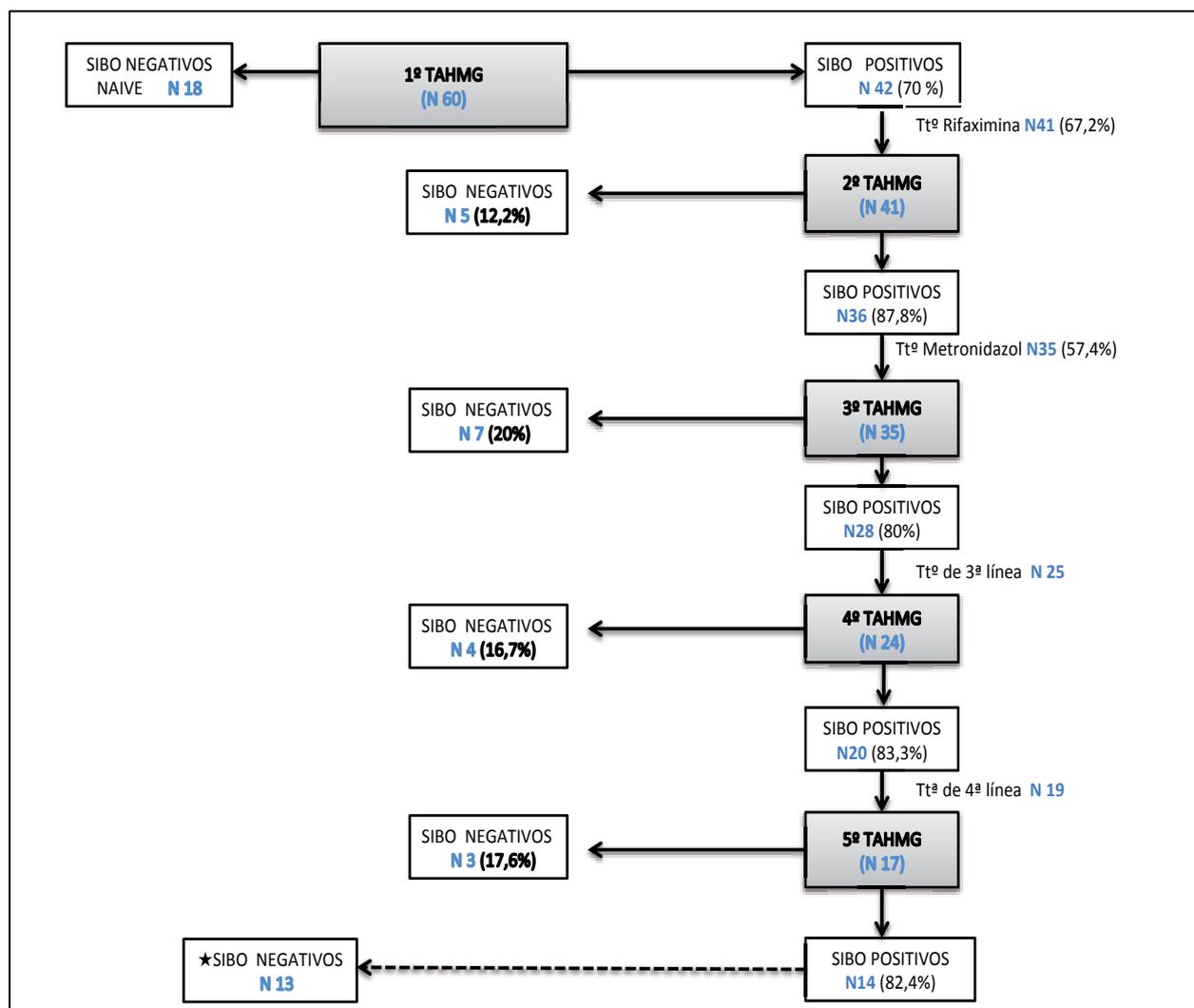


Figura 9. Secuencia de los distintos TAHMG. ★ SIBO negativos tras distintas líneas de tratamientos antibióticos

Al realizar el segundo TAHMG observamos una prevalencia de SIBO del 87,8% (IC 95%: 73,8-96), de tal forma que tras el tratamiento con rifaximina solo negativizaron 5 pacientes (12,2%). Al 57,4% (n 35) se instauró tratamiento de 2ª línea con metronidazol.

Tras el tercer TAHMG, observamos una prevalencia del 85,3% (IC 95%: 68,9-95,0), de tal forma que tras el tratamiento con metronidazol, solo negativizaron 7 pacientes (20%).

Los tratamientos propuestos de 3ª línea se observan en la figura 10, destacando la mayor proporción de pacientes tratados con ciprofloxacino.

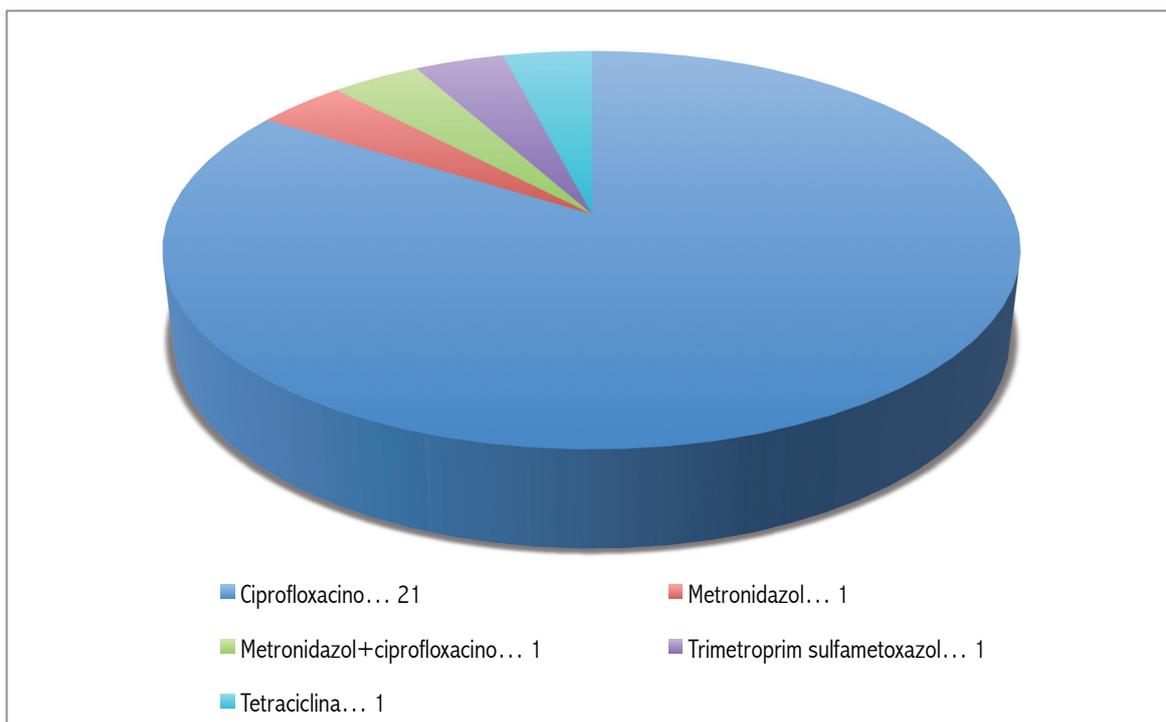


Figura 10. Tratamientos de 3ª línea propuestos en el SIBO.

Tras el cuarto TAHMG, se observa una prevalencia de SIBO de 83,3% (IC 95%: 62,6-95,2), negativizaron solo 4 pacientes (16,7%). Los tratamientos propuestos de 4ª línea se expresan en la figura 11.

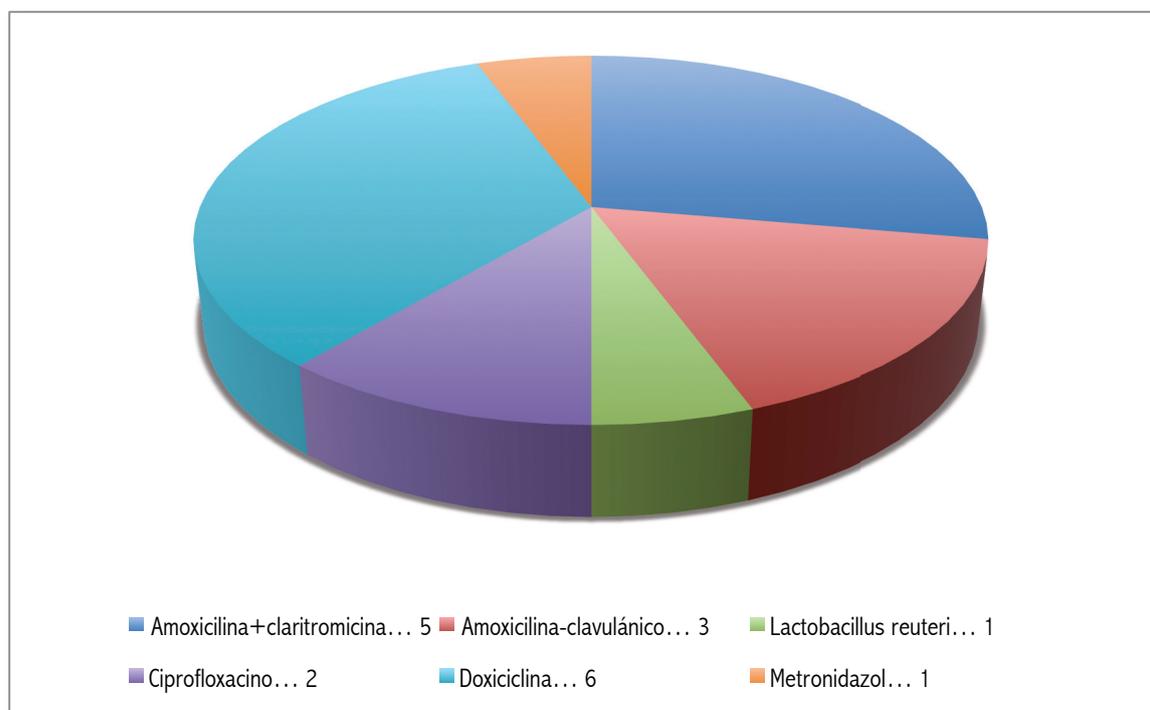


Figura 11. Tratamientos de 4ª línea propuestos en el SIBO

Tras el quinto TAHMG, negativizaron tres pacientes (17,6%), observando una prevalencia de SIBO del 82,4% (IC: 56,5-96,2). Los tratamientos propuestos de 5ª línea se expresan en la figura 12.

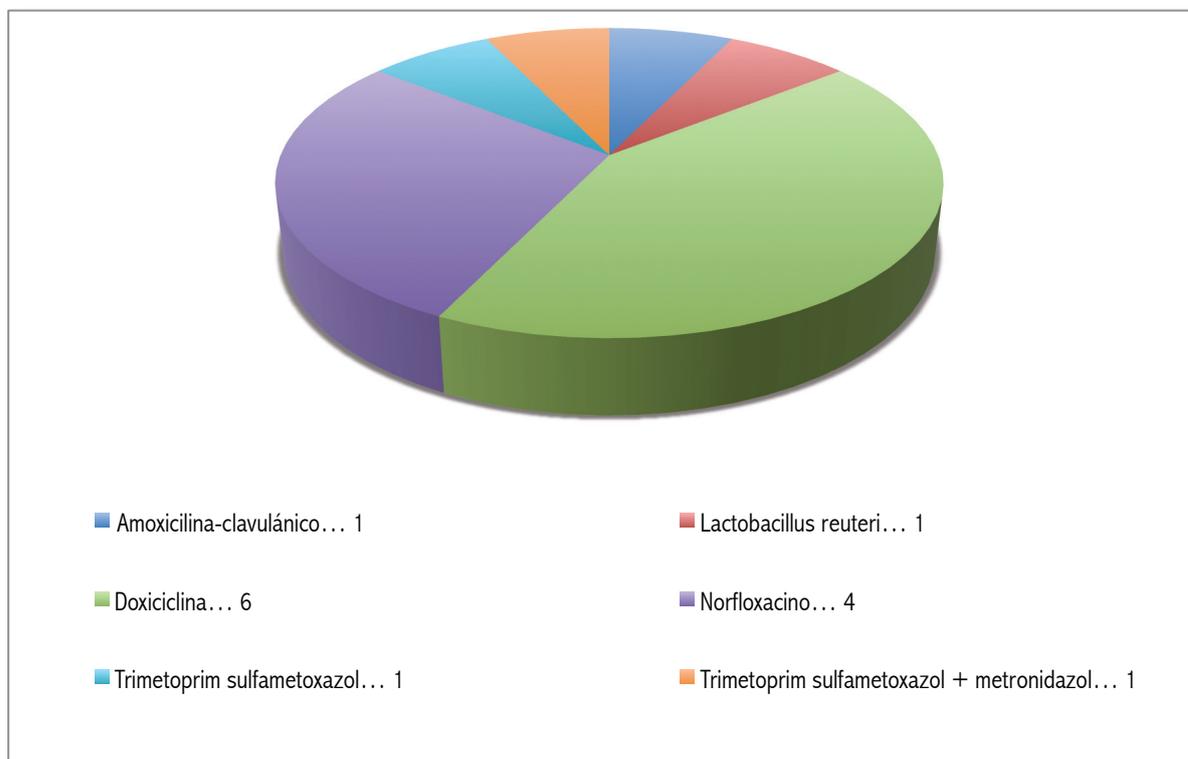


Figura 12. Tratamientos de 5ª línea propuestos en el SIBO

4.2.3. Prevalencia de SIBO multirresistente

La prevalencia de SIBO multirresistente, definido como aquel positivo a dos o más líneas de tratamiento antibiótico, es del 48,3% (IC 95%: 65,3-94,7).

4.3. Análisis descriptivos de los pacientes con SIBO negativizado

Los pacientes que en el primer TAHMG eran SIBO positivos (n 42), pero que tras las distintas líneas de tratamientos antibióticos han negativizado el TAHMG, son los que denominamos como SIBO negativizados correspondiendo a un total de 32 pacientes.

Las características basales de estos pacientes se describen en la tabla 14.

SEXO (%)	
- Hombre	19/32 (59,4%)
- Mujer	13/32 (40,6%)
EDAD MEDIA (mediana \pm RI)	66 /13,75
CAUSA DE LA GASTRECTOMÍA	
- Neoplásica	26 (81,3%)
- Benigna	6 (18,8%)
TIPO DE NEOPLASIA	
- Adenocarcinoma	23/26 (88,5%)
- GIST	2/26 (7,7%)
- Tumor carcinoide	1/26 (3,8%)
HÁBITO TABÁQUICO	
- Nunca	14/32 (43,8%)
- Activo	5/32 (15,6%)
- Exfumador	13/32 (40,6%)
HÁBITO ENÓLICO	
- Nunca	25/32 (78,1%)
- Activo	3/32 (9,4%)
- Exbebedor	4/32 (12,5%)
GASTRECTOMÍA	
- Parcial	18/32 (56,3%)
- Total	14/32 (43,8%)
CLÍNICA INICIAL	
- Diarrea	16/32 (50%)
- Dolor abdominal	14/32 (43,8%)
- Pérdida de peso	15/32 (46,9%)
- Síndrome de Dumping	6/32 (18,8%)
- Esteatorrea	16/32 (50%)
INFECCIÓN PREVIA HP	
- Negativa	9/16 (56,3%)
- Positiva	7/16 (43,8%)

Tabla 14. Características basales de SIBO negativizados (n 32)

4.3.1. Comparación de los parámetros nutricionales basales y tras la primera analítica en los SIBO negativizado

En los 32 pacientes con SIBO negativizado comparamos los parámetros antropométricos y nutricionales basales (donde presentaban SIBO) frente a la 1ª evaluación con 1ª analítica, que es la que se realiza tras la comprobación de la erradicación del SIBO por el TAHMG. Los resultados se expresan en la tabla 15. Se observa una tendencia a tener menor peso, IMC, albúmina, prealbúmina y vitamina D tras la erradicación del SIBO, sin ser estadísticamente significativo.

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS (MEDIANA/RI)	EVALUACIÓN BASAL	PRIMERA EVALUACIÓN	<i>p</i>
Peso	66,75/19	64,8/21,4	0,102
IMC	23,73/7,54	22,65/5,42	0,501
Albúmina	4,2/0,3	4,1/0,3	0,826
Colesterol	157,5/59	170/58	0,940
Linfocitos	2070/937,5	2120/895	0,639
Prealbúmina	21,3/8,4	20,8/12,22	0,575
Vitamina D	21,6/11,54	16,46/22,85	0,866
Magnesio	2/0,3	2,1/0,25	0,053

Tabla 15. Comparación de parámetros nutricionales basales y tras 1ª analítica en los pacientes SIBO negativizados

4.4. Evaluación de la prevalencia de IPE en los gastrectomizados

De los 60 pacientes iniciales a los que se les realizó el primer TAHMG, 50 pacientes fueron SIBO negativos, constituidos por la suma de los negativos naive (n 18) y los negativizados tras los distintos antibióticos (n 32). De estos 50, a 49 se les realizó ¹³C-MTG, no realizándose en un paciente debido a que abandonó el estudio por recidiva de la enfermedad y exitus.

Por lo tanto en los 49 restantes observamos una prevalencia de IPE en los gastrectomizados del 30,6% (IC 95%: 16,7-44,5).

4.4.1. Análisis bivariante. Análisis comparativo entre la presencia o ausencia de IPE.

Tal y como se demuestra en la tabla 16, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en relación a la edad, el sexo, la causa de la gastrectomía, el tipo de neoplasia gástrica, antecedentes de enolismo y gastrectomía parcial o total.

Se hallaron diferencias significativas en la distribución de IPE según el antecedente previo de hábito tabáquico, dado que en el 89,5 % que no habían fumado, no se encontró IPE frente al 56,7% que habían sido exfumadores o activos (P=0,035).

	N	IPE PRESENTE	IPE AUSENTE	P
EDAD (mediana/RI)	49	63/11	66,50/14,5	0,307
SEXO				
- Hombre	31	12 (38,7%)	19 (61,3%)	0,196
- Mujer	18	3 (16,7%)	15 (83,3%)	
CAUSA DE LA GASTRECTOMÍA				
- Maligno	41	12 (29,3%)	29 (70,7%)	0,966
- Benigno	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
TIPO DE NEOPLASIA				
- Adenocarcinoma	33	9 (27,3%)	24 (72,7%)	0,576
- GIST	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
- Carcinoide	1	0 (0%)	1 (100%)	
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO				
- Nunca	19	2 (10,5%)	17 (89,5%)	0,035
- Exfumador o activo	30	13 (43,3%)	17 (56,7%)	
ANTECEDENTES DE ENOLISMO				
- Nunca	40	11 (27,5%)	29 (72,5%)	0,427
- Exbebedor o activo	9	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
TIPO DE CIRUGÍA				
- Gastrectomía total	23	9 (39,1%)	14 (60,9%)	0,365
- Gastrectomía parcial	26	6 (23,1%)	20 (76,9%)	
INFECCIÓN PREVIA HP				
- Negativa	10	4 (40%)	6 (60%)	0,088
- Positiva	17	5 (29,4%)	12 (70,6%)	

Tabla 16. Análisis comparativo de los pacientes gastrectomizados entre la presencia o ausencia de IPE

En cuanto a la clínica inicial, se observa una tendencia a tener más diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, síndrome de dumping e incluso esteatorrea en los pacientes sin IPE, sin ser estadísticamente significativo (tabla 17).

	N	IPE PRESENTE	IPE AUSENTE	p
Diarrea	20	7 (35%)	13 (65%)	0,812
Dolor abdominal	16	5 (31,3%)	11 (68,8%)	1
Pérdida de peso	19	5 (26,3%)	14 (73,7%)	0,841
Síndrome dumping	6	2 (33,3%)	4 (66,7%)	1
Esteatorrea	21	5 (23,8%)	16 (76,2%)	0,561

Tabla 17. Análisis comparativo de clínica basal entre la presencia vs. ausencia IPE

Los pacientes con presencia de IPE presentaron mayor peso e IMC con respecto a la ausencia de IPE, dichas diferencias fueron estadísticamente significativas. Solo los niveles de vitamina D fueron inferiores en los pacientes con IPE, sin ser significativo (tabla 18).

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS (MEDIANA/RI)	IPE PRESENTE	IPE AUSENTE	<i>p</i>
Peso	74,30/17	64,10/13,5	0,006
IMC	28/5,07	23,35/6,71	0,017
Albúmina	4,3/0,4	4,2/0,4	0,103
Colesterol	164/94	157,5/48,75	0,680
Linfocitos	2100/1040	2000/932,5	0,728
Prealbúmina	23,9/6,3	20,9/4,5	0,170
Vitamina D	21,6/17,97	22,39/15,48	0,622
Magnesio	2,2/0,5	2/0,2	0,061

Tabla 18. Análisis comparativo de datos antropométricos y analíticos entre los pacientes con presencia de IPE y ausencia de IPE

Los pacientes con presencia de IPE presentaron menores índices de desnutrición que los pacientes sin IPE (tabla 19) sin ser estadísticamente significativo.

PARÁMETROS NUTRICIONALES	N	IPE PRESENTE	IPE AUSENTE	<i>p</i>
IMC ($\leq 18,5$ kg /m ²)	5	1/ (20%)	4 (80%)	1
Albúmina ($\leq 3,5$ mg/dl)	2	0 (0%)	2 (100%)	1
Colesterol (≤ 114 mg/dl)	1	0 (0%)	1(100%)	1
Linfocitos absolutos (≤ 1500 linf/mm ³)	12	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,298
Prealbúmina (≤ 20 mg/dl)	14	2 (14,3%)	12 (85,7%)	0,090
Vitamina D (≤ 40 mg/dl)	26	10 (38,5%)	16 (61,5%)	0,407

Tabla 19. Análisis comparativo de parámetros de malnutrición entre la presencia versus ausencia de IPE

4.4.2. Prevalencia de IPE en función de ser SIBO negativo naive o SIBO negativizado.

La prevalencia de IPE en los pacientes con SIBO negativo naive es del 29,41% (IC 95%: 10,3-55,9).

La prevalencia de IPE en los pacientes con SIBO negativizado (coexistencia de ambas entidades) es del 31,25% (IC 95%: 13,6–48,8).

	N	IPE AUSENTE	IPE PRESENTE
SIBO negativos naïve	17	12 (70,6%)	5 (29,4%)
SIBO negativizados	32	22 (68,8%)	10 (31,3%)
SIBO NEGATIVOS	49	34 (69,4%)	15 (30,6%)

Tabla 20. Prevalencia de IPE en función de SIBO naïve o SIBO negativizado

4.4.3. Secuencia de los test de ^{13}C -MTG y evaluación de eficacia de TES.

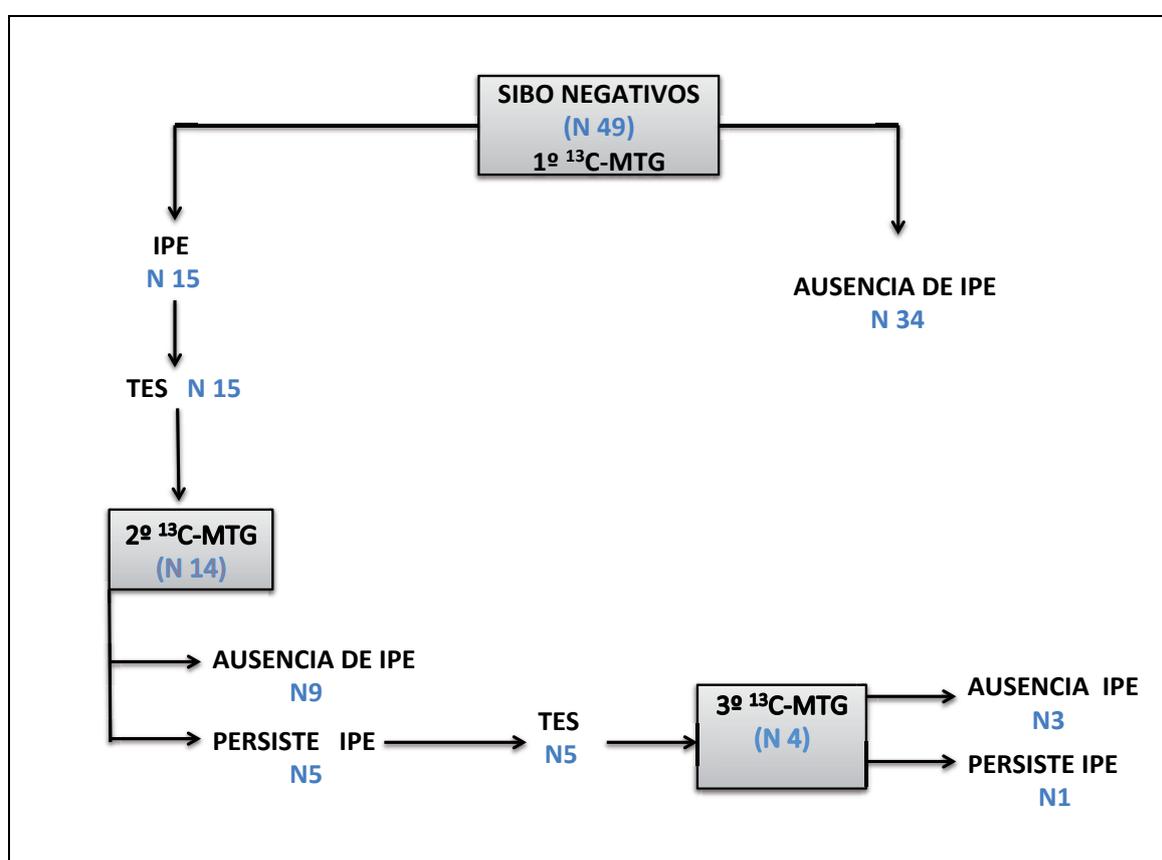


Figura 13. Algoritmo en la secuencia de los ^{13}C -MTG

Como hemos mencionado anteriormente, a los 49 pacientes que hemos denominado SIBO NEGATIVOS se les realizó el primer test ^{13}C -MTG, presentando datos de IPE 15 pacientes. A éstos se les pauta TES con una dosis total de 175.000 UI (2 comprimidos de Kreon® de 25.000 UI en cada comida y un comprimido de 25.000 UI con comidas menores).

Para comprobar la eficacia del TES se les realizó un segundo ^{13}C -MTG con el tratamiento prescrito (no realizándose a un paciente puesto que en el momento de corte

del estudio se quedó pendiente del mismo) presentando datos de IPE 5 pacientes, por lo que se les aumentó la dosis total a 240.000 UI (2 comprimidos de Kreon® de 25.000 y 3 comprimidos de Kreon® 10.000 en cada comida principal).

De nuevo para comprobar la eficacia del TES se volvió a realizar un tercer ¹³C-MTG con el tratamiento pautado realizándose en 4 pacientes (al igual que en el caso anterior, a un paciente no se le realizó por quedarse pendiente del mismo en el momento de corte del estudio) persistiendo datos de IPE en 1 paciente.

4.4.4. Seguimiento nutricional en los paciente con presencia de IPE corregida con TES.

En los pacientes con IPE corregida con TES (n 12), si comparamos la analítica 1ª (donde la IPE estaba presente) con respecto a la 2ª analítica (se extrae al mes de corregida la IPE mediante TES), se observa una tendencia a tener niveles más elevados de peso, IMC, albúmina, linfocitos absolutos y vitamina D, sin alcanzar significación estadística (tabla 21).

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS (MEDIANA/RI)	PRIMERA ANALÍTICA (BASAL IPE)	SEGUNDA ANALÍTICA	<i>p</i>
Peso	71/29,5	72,5/27,5	0,752
IMC	26,49/9,08	26,92/8,69	0,600
Albúmina	4,20/0,55	4,45/0,45	0,072
Colesterol	173/62	167,5/38,25	0,677
Linfocitos	1930/1250	2110/838	0,575
Prealbúmina	24,10/4,9	24,95/3,97	0,225
Vitamina D	21,58/23,64	23,21/12,13	0,715
Magnesio	2,15/1,03	2,10/0,3	0,680

Tabla 21. Seguimiento nutricional al mes en los pacientes con IPE y TES

Tras 3 meses con el TES (ajustado con el test ¹³C-MTG) se observó una mejoría de los parámetros antropométricos y nutricionales, sin ser estadísticamente significativo. Tan solo los niveles de colesterol, fueron más bajos a los 3 meses de TES (p=0.017) (tabla 22).

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS (MEDIANA/P75-P25)	PRIMERA ANALÍTICA (BASAL IPE)	TERCERA ANALÍTICA	<i>p</i>
Peso	71/29,5	81,50/26,25	0,865
IMC	26,49/9,08	29,29/6,26	0,866
Albúmina	4,20/0,55	4,4/0,55	0,750
Colesterol	173/62	153/55,5	0,017
Linfocitos	1930/1250	2220/1005	0,575
Prealbúmina	24,10/4,9	25,50/4,3	0,715
Vitamina D	21,58/23,64	24,10/17,09	0,144
Magnesio	2,15/1,03	2,1/0,4	0,180

Tabla 22. Seguimiento a 3 meses en los pacientes con IPE y TES .

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los pacientes sometidos a una resección gástrica (total o parcial) presentan múltiples factores que contribuyen a la malnutrición y deterioro de su calidad de vida³¹. Tras la gastrectomía existe una alteración en la fisiología de la digestión y absorción de alimentos inducida por el propio procedimiento quirúrgico *per se*, de tal manera que los pacientes desarrollan una pérdida de peso. Entre los factores propuestos que explicarían la pérdida de peso, hay autores que la atribuyen a la saciedad precoz con disminución de la ingesta por pérdida del reservorio gástrico, así como al desarrollo de síntomas que limitarían aún más la ingesta. Si embargo, otros autores la atribuyen al desarrollo de un síndrome de maldigestión o malabsorción grasa.

Las consecuencias fisiopatológicas de la resección gástrica sobre la función digestiva son: 1) disminución o ausencia de la secreción clorhidropéptica y descenso de la motilidad intestinal, con el desarrollo de SIBO, 2) desaparición de los reflejos antro-fúndicos, 3) disminución de la capacidad de trituración gástrica del alimento, con el paso de partículas de mayor tamaño difíciles de digerir a la luz intestinal, 4) pérdida de la estimulación pancreática mediada por el vago, 5) alteración de la secreción hormonal: gastrina, CCC y secretina, con reducción de la estimulación pancreática postprandial y 6) asincronía entre el vaciamiento gástrico-secreción biliopancreática, con la inadecuada mezcla de los alimentos y las enzimas digestivas.

Como consecuencia de todo lo anteriormente expuesto, se desarrolla una maldigestión y malabsorción grasa con esteatorrea, cuyos dos factores etiológicos principales son el SIBO y la IPE, contribuyendo a la malnutrición y pérdida de peso en estos pacientes.

Por lo tanto, dado que el SIBO y la IPE pueden ser responsables de este síndrome malabsortivo y que uno de los factores propuestos de fracaso del TES en la IPE es la existencia de un SIBO añadido, condición frecuente en los pacientes gastrectomizados, en nuestro estudio nos planteamos el análisis secuencial de ambas entidades en una cohorte de 61 pacientes gastrectomizados y solo cuando hemos erradicado el SIBO con los distintas líneas de tratamientos antibióticos, evaluamos la prevalencia de IPE.

En la literatura revisada no existen trabajos previos que hayan analizado de forma secuencial la prevalencia y el impacto de ambas entidades en los pacientes gastrectomizados.

En nuestro estudio hemos evaluado una cohorte de 61 pacientes con gastrectomía (total y parcial), con un tiempo medio desde la cirugía de 75,17 meses, aunque casi el 40% de los pacientes se evaluó alrededor de los primeros 50 meses. Observamos una edad media de $63,92 \pm 9,9$ años con un ligero predominio masculino (59%). Acorde con otros estudios, el 77% de las gastrectomías fue debido a una enfermedad neoplásica, constituyendo el adenocarcinoma gástrico la indicación más frecuente con el 83% de las mismas. El tipo de reconstrucción del tránsito intestinal más utilizado en nuestro trabajo fue la anastomosis en Y de Roux (84,12%). Por tanto, dado que ha descendido la indicación de cirugía gástrica en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica y la gastrectomía continúa siendo la primera opción de tratamiento en la enfermedad neoplásica gástrica, se ha producido un cambio en el perfil demográfico de los pacientes gastrectomizados, teniendo los pacientes con cáncer gástrico una edad más avanzada con una ligera proporción masculina acorde con nuestros datos¹⁶. En nuestra cohorte, al realizar la evaluación nutricional encontramos que el IMC medio fue de $24,48 \text{ kg/m}^2$. Según este indicador la mayoría de los pacientes estaban en un rango normal de peso y tan solo 6 (9,8%) presentaron un $\text{IMC} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$. En el estudio realizado por Delgado del Rey *et. al*⁴ sobre una muestra de 45 pacientes con gastrectomía encontraron que el 86% tenía una desnutrición leve o moderada y el 7% una desnutrición severa. En otro estudio con 14 pacientes gastrectomizados¹⁹¹, encontraron que la mayoría de los pacientes estaban en rango normal y solo 3 pacientes (21,4%) presentaron desnutrición leve, con un tiempo medio desde la cirugía de 10,9 meses. A diferencia de estos estudios nosotros hemos encontrado un menor porcentaje de desnutrición, lo que se puede explicar por el mayor tiempo de evolución desde la cirugía, dado que la pérdida de peso postgastrectomía suele ocurrir en los primeros 3-6 meses tras la cirugía, tal y como observaron Pedrazzani *et al.* al evaluar a 195 pacientes tras gastrectomía subtotal y reconstrucción B II¹⁹².

La prevalencia de SIBO en nuestra cohorte de pacientes gastrectomizados es del 70% mediante la evaluación del TAHMG, en concordancia con un trabajo previo realizado por Paik *et al.*⁸⁵ que describe una prevalencia del 77,6% en 76 pacientes sometidos a gastrectomía (total y parcial) tras la realización del TAHMG.

De acuerdo con los datos descritos en la literatura, el *gold estándar* para el diagnóstico del SIBO debería ser el cultivo directo del aspirado de intestino delgado ($>10^5$ UFC/ml) sin embargo su carácter invasivo, la posibilidad de contaminación de la flora con tramos superiores, la falta de consenso en la definición de cultivo positivo, la posibilidad de falsos negativos por el patrón parcheado del SIBO y la falta de reproductibilidad, hacen que hoy en día no sea la prueba más idónea para su diagnóstico en la práctica clínica. En este contexto, las pruebas del aliento al ser unas pruebas sencillas, baratas y poco invasivas son más utilizadas actualmente, aunque tampoco hay ningún test del aliento validado actualmente para el diagnóstico de SIBO. Nosotros hemos utilizado el TAHMG dado que su especificidad y sensibilidad son considerados aceptables por los estudios clínicos (30-86% y 20-93%)^{104,105,107,108}. La elección de utilizar la glucosa como sustrato en vez de la lactulosa fue debido a la menor tasa de falsos positivos y a la superioridad en el diagnóstico proximal de SIBO¹⁰², además de ser más exacta en el diagnóstico del SIBO que la lactulosa, como queda reflejado en la 1ª Conferencia de Consenso de Roma (71% frente al 55%)⁵⁹. Al interpretar la curva del TAHMG en los pacientes gastrectomizados, hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos consecuencia de un tránsito intestinal acelerado en estos pacientes, con la existencia de un pico precoz en la curva. Para solventar esta dificultad en nuestra estudio, realizamos siempre una curva completa tanto en hidrógeno como en metano espirado correlacionándolo con un *score* de síntomas, de tal forma que obtenemos más parámetros para poder establecer un diagnóstico correcto. Sin embargo, se necesitan más estudios que validen el diagnóstico de SIBO por el TAHMG en pacientes gastrectomizados.

Los pacientes con SIBO pueden estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos como el dolor abdominal, diarrea, distensión y flatulencia, manifestaciones clínicas que pueden ser etiquetadas dentro de los SPG. En nuestro estudio, los pacientes con SIBO presentaron más clínica inicial (dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, síndrome de dumping y esteatorrea) que los pacientes sin SIBO aunque sin alcanzar significación estadística.

Al ser el SIBO una condición frecuente en los pacientes gastrectomizados y tener repercusión sobre la nutrición, clásicamente se ha propuesto como uno de los factores que influyen en la malnutrición de los pacientes gastrectomizados, sin embargo su relación y su determinación no está bien establecida de forma estandarizada. En nuestro

estudio observamos de forma significativa unos niveles de albúmina menores en los pacientes con SIBO positivos. Además al analizar los valores en función de datos de desnutrición, los pacientes con SIBO positivos presentaron mayor porcentaje de los mismos, de forma que el 100% de los pacientes presentó niveles de colesterol ≤ 114 mg/dl, el 80% unos niveles de vitamina D ≤ 40 ng/dl, el 76,5% niveles de linfocitos absolutos ≤ 1500 , el 75% niveles de prealbúmina ≤ 20 mg/dl, el 66,7% un IMC $\leq 18,5$ kg/m² y el 66,7% niveles de albúmina $\leq 3,5$ g/dl. Si bien no se relacionaron de forma significativa. Es posible que los resultados obtenidos hubieran sido más llamativos con un mayor tamaño muestral. No obstante nos hace pensar que existe una posible relación entre el SIBO y el estado nutricional de los pacientes gastrectomizados. En concordancia con nuestros datos hay un estudio publicado por Iivonen *et al.*⁸⁶ en 51 pacientes con gastrectomía total y reconstrucción en Y de Roux donde observan una correlación negativa entre la concentración máxima de hidrógeno en el TAHMG y las principales variables nutricionales evaluadas (albúmina sérica, hemoglobina, hierro y pérdida de peso postoperatoria), concluyendo que existe una relación entre el SIBO y el estatus nutricional de los pacientes gastrectomizados. Sin embargo, en el estudio de Paik⁸⁵ no encontraron relación en los niveles de hemoglobina, albúmina, hierro y calcio y la presencia de SIBO, atribuyéndolo los autores a la posibilidad de que los sujetos estaban relativamente bien nutridos en su estudio con un importante apoyo nutricional por parte de enfermería y por el seguimiento a corto plazo de los mismos.

De las variables clínicas analizadas, la única que se ha mostrado significativa en cuanto a presentar SIBO fue el no haber padecido una infección previa por HP. Estos datos contrastan con la hipótesis de que cualquier condición que disminuya el ácido gástrico, como podría ser el haber padecido una infección por HP con el desarrollo posterior de gastritis crónica atrófica favorecería el SIBO. No obstante, no hay datos en la literatura que evalúen de forma concreta estas dos entidades.

No existe un consenso en el tipo, dosis y duración de la terapia antibiótica en el SIBO y la evidencia disponible se basa en estudios observacionales¹¹³. En el manejo del SIBO originado en cualquier contexto el antibiótico más usado y estudiado en monoterapia es la rifaximina, con una tasa de normalización del test del aliento global del 49,5%, pero con un amplio rango que va del 16,7 al 100%, como se demuestra en el metaanálisis de Shah¹¹³. Este amplio rango se atribuye a la gran variabilidad de las poblaciones a estudio (enfermos con SII, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn...),

las distintas dosis de rifaximina utilizadas y el tiempo propuesto para realizar el test del aliento post-tratamiento. Al ser un antibiótico con baja absorción sistémica, su acción principalmente se va a realizar en la luz intestinal con una tasa de efectos secundarios muy baja, considerándose como primera opción de tratamiento del SIBO, sin embargo no hay datos sobre la efectividad de la rifaximina en el contexto específico de pacientes gastrectomizados.

En nuestra serie, tras el tratamiento con rifaximina como primera opción terapéutica, solo conseguimos una tasa de eliminación del 12,2% a pesar de utilizar altas dosis de la misma (1.600 mg/día), que son las que se han observado más efectivas para la erradicación del SIBO en pacientes con SII según la clasificación de Roma II sin aumento de los efectos adversos¹¹⁷. Un posible explicación de la baja tasa de erradicación la podemos encontrar debido a las diferencias en términos de fisiopatología por la condición predisponente como es la propia gastrectomía, tal y como observó Di Stefano¹²⁵, ya que para que un antibiótico no absorbible como la rifaximina sea efectivo, necesita en primer lugar actuar en el lugar donde existe el SIBO y por otro alcanzar una adecuada concentración del mismo. Por lo tanto tras la gastrectomía con reconstrucción BII e Y de Roux, con la creación de asas ciegas, estas dos condiciones no pueden ser satisfechas por antibióticos no absorbibles, explicando así la baja eficacia terapéutica.

El segundo ATB más usado en el tratamiento del SIBO en general es el metronidazol, con unas tasas de erradicación global del test del aliento del 51,2% en dos estudios^{116,193} y ninguno de ellos era en pacientes gastrectomizados. En nuestro estudio, tras el uso de metronidazol observamos una tasa de erradicación inferior a la descrita, siendo del 20%. Tras la tercera línea de tratamiento, constituido principalmente por ciprofloxacino, la tasa de erradicación fue del 16,7% siendo también inferior a la descrita en la literatura en la que describe una tasa del 100% en un solo estudio en pacientes con enfermedad de Crohn¹⁹³.

La prevalencia de SIBO multirresistente, definido como aquel resistente a dos o más líneas de tratamiento antibiótico, ha sido del 48,3%. Estos resultados se pueden explicar ya que la gastrectomía es una alteración estructural permanente que favorece el SIBO, de forma que al no poder actuar sobre la misma este se perpetúa. La presencia de estas bajas tasas de erradicación y la presencia por lo tanto de un SIBO multirresistente, dificultó la secuencia de trabajo en nuestro estudio, puesto que hubo pacientes que, hasta conseguir la erradicación del SIBO, transcurrieron varios meses en incluso más de un año.

Por lo tanto, con los datos obtenidos en nuestro estudio y la multirresistencia antibiótica establecemos que es importante la comprobación posterior con un nuevo test del aliento tras el tratamiento antibiótico en pacientes gastrectomizados, ya que con la evidencia científica disponible no existe un único fármaco “ideal” que pueda ser recomendado en el tratamiento del SIBO en estos pacientes.

Al analizar por separado a los pacientes SIBO negativizados (definidos como aquellos inicialmente positivos pero que tras las distintas líneas de tratamiento ATB ha desaparecido el SIBO) observamos que tras la normalización del TAHMG, presentaron menor peso, IMC, albúmina, prealbúmina y vitamina D con respecto a su nivel basal inicial, siendo tan solo el recuento absoluto de linfocitos y el colesterol mayor que el inicial, sin relacionarse de forma significativa. Una posible explicación a estos datos puede deberse a que la evaluación antropométrica y analítica se realizó tras la comprobación de la erradicación del SIBO, y probablemente hubiéramos obtenido mejores resultados si se hubiera realizado al cabo de unos meses. No obstante, no existen datos en la literatura que hayan evaluado la evolución de los parámetros nutricionales al erradicar el SIBO. Son necesarios más estudios al respecto para extraer conclusiones.

Una vez descartado el SIBO mediante el TAHMG (bien de forma inicial o tras las distintas líneas de tratamiento) nos planteamos el análisis secuencial de la presencia de IPE en nuestra cohorte de pacientes. Es importante reseñar que, de los 60 pacientes iniciales a los que se evaluó el SIBO, se analizó la presencia de IPE mediante el ^{13}C -MTG en 45, siendo un motivo fundamental de estas pérdidas la multirresistencia antibiótica descrita, que prolongó la secuencia de estudio así como a las pérdidas por progresión de la enfermedad neoplásica que condicionaron el deterioro de la situación general en algunos pacientes e incluso el fallecimiento en 2 pacientes.

El CAG es el patrón oro para el diagnóstico de IPE pero su aplicabilidad clínica es muy limitada por lo que no suele utilizarse en la mayoría de los centros. La prueba de la EF-1, ampliamente utilizada en la práctica clínica en el contexto de PC, no debería ser utilizada para el diagnóstico de IPE tras cirugía pancreática, como se demuestra en un reciente estudio de Halloran *et al.*¹⁸⁴ existiendo una pobre correlación entre el CAG y la EF-1 con una especificidad de la EF-1 tan solo del 35%. Por lo tanto si extrapolamos estos resultados a los pacientes con cirugía gástrica, no sería una buena prueba para el diagnóstico de IPE en gastrectomizados, si bien no existen estudios clínicos que la hayan evaluado.

El ^{13}C -MTG es una prometedora alternativa al CAG para el diagnóstico de IPE tras cirugía gástrica, ya que presenta una gran exactitud diagnóstica correlacionando los niveles de lipasa duodenal con la excreción de $^{13}\text{CO}_2$ en el aliento. Sin embargo, no está validado en los pacientes tras cirugía pancreática o gastroduodenal. En la literatura encontramos el estudio de Nakamura *et al.*¹⁸⁵ donde evalúa con ^{13}C -MTG la malabsorción grasa tras gastrectomía subtotal en función del tipo de reconstrucción tras la misma, encontrando una malabsorción grasa superior en los pacientes tras la Y de Roux frente al B-II. Dado que en nuestro ámbito clínico tenemos disponible el ^{13}C -MTG, un método no invasivo y de gran precisión diagnóstica, el cual sirve además para optimizar el TES, nos decidimos por esta prueba para valoración de la existencia de IPE en los pacientes gastrectomizados.

Hemos encontrado una prevalencia de IPE del 30,6% en pacientes gastrectomizados. Estos datos son inferiores a los descritos en la literatura, que estiman una prevalencia de IPE postgastrectomía entre 63% y el 100% de los pacientes^{40,181,182}, aunque debemos tener en cuenta que estos estudios son escasos y utilizan distintos métodos para medir la función pancreática exocrina. Así Friess *et al.*⁴⁰ estudió la función pancreática exocrina mediante test directo se secretina-CCC en 15 pacientes con gastrectomía total antes y tras 3 meses de la intervención quirúrgica, y observó que el 100% de los pacientes presentó una IPE grave a los 3 meses de la cirugía. Büchler *et al.*¹⁸¹ estudió la función pancreática exocrina mediante el test indirecto del pancreolaúril en 45 pacientes tras gastrectomía parcial (11 con reconstrucción B-I, 34 con reconstrucción B-II) y 18 tras gastrectomía total, observando una prevalencia de IPE del 55% en B-I, del 71% en los B-II y 78% tras gastrectomía total. Sin embargo, estos métodos no son los más apropiados para medir la función pancreática tras cirugía gástrica, ya que los test directos, aunque son considerados los métodos de referencia, presentan importantes problemas metodológicos en los pacientes gastrectomizados siendo muy difícil el posicionamiento de la sonda por las alteraciones anatómicas, además de que no se han validado para este tipo de pacientes. Por otra parte las pruebas de pancreolaúril han demostrado una muy baja especificidad en los pacientes tras intervención gástrica¹⁸³.

Dentro de las variables clínicas evaluadas encontramos que la ausencia de hábito tabáquico se relacionó de forma significativa con la ausencia de IPE ($p=0,035$). El efecto del tabaco sobre la salud humana está absolutamente comprobado. Con respecto

a los avances en la investigación sobre el efecto del tabaco en el páncreas, estudios epidemiológicos preliminares han sugerido la relevancia del mismo como factor tóxico-ambiental de riesgo en el desarrollo de la PC, destacando el trabajo de Tolsrup *et al.*¹⁹⁴, un estudio prospectivo observacional con un seguimiento a 20 años de una cohorte de 17.905 sujetos daneses, en el que además de confirmar el tabaco como factor de riesgo independiente para el desarrollo de PC, se advierte una relación dosis-dependiente. En otro estudio de Luaces-Regueira *et al.*¹⁹⁵, el tabaco parece estar relacionado con el desarrollo de complicaciones en la PC, como la IPE y la existencia de calcificaciones.

La manifestación clínica principal de la malabsorción grasa, la esteatorrea, reportada típicamente como un incremento de los movimientos intestinales tras la ingesta de comida grasa con heces voluminosas, malolientes y grasientas, puede no estar presente en la IPE o bien deberse a otras causas¹⁹⁶. Estos datos están en concordancia con los observados en nuestro estudio ya que los pacientes con IPE presentaron un menor porcentaje de clínica inicial, incluso de esteatorrea (23,8%), frente a los pacientes sin presencia de IPE sin relacionarse de forma significativa. Así en estudios clínicos de pacientes con IPE confirmada, la frecuencia de esteatorrea clínica varía sustancialmente del 23% al 70 % en PC, 46% en cáncer de páncreas previo a la cirugía (33% tras la cirugía) y un 15 % en fibrosis quística¹⁶⁶. Estos hallazgos confirman que los síntomas clínicos se correlacionan pobremente con el diagnóstico de IPE en los pacientes gastrectomizados debido a la naturaleza subjetiva de los mismos, su posible relación con la medicación concomitante, la dieta y la presencia de otros trastornos gastrointestinales.

La presencia de parámetros de malnutrición para predecir la probabilidad de IPE no ha sido validado en pacientes sometidos a cirugía gastroduodenal, de ahí que la evidencia disponible para interpretar nuestros resultados sea escasa. Sin embargo, en los pacientes con PC, a pesar de las limitaciones, es sabido que la presencia de deficiencias nutricionales se puede utilizar para estimar la probabilidad de IPE en sujetos con una enfermedad o condición asociada, cuando no están disponibles los test de función pancreática y se hayan excluido otras posibles causas de malnutrición¹⁹⁷ y a mayor número de parámetros de malnutrición patológicos, existe una mayor probabilidad de padecer una IPE. Estos datos contrastan con los observados en nuestro trabajo donde los pacientes con IPE presentaron de forma basal mayor peso y valores de IMC (28/5,07) que los pacientes sin IPE, siendo esta relación significativa. Además se observó una

tendencia a presentar menores índices de desnutrición en presencia de IPE, sin ser significativo. Estos datos podrían guardar relación con otros factores como podría ser el estado nutricional previo al desarrollo de la enfermedad, el soporte recibido en el contexto del tratamiento oncológico... de tal forma que no son estrictamente comparables las entidades.

En el seguimiento evolutivo de los pacientes con IPE y TES optimizado, se observa una mejoría de los parámetros antropométricos y analíticos al mes y a los tres meses con respecto a los basales, lo que sugiere el beneficio de la TES para mejorar el estado nutricional y la pérdida de peso en estos pacientes. El único parámetro analítico que fue menor al mes y a los tres meses con respecto al basal fue el colesterol ($p=0,017$).

El objetivo final de este trabajo pretende destacar la importancia de estas dos entidades, el SIBO y la IPE, en el paciente sometido a una gastrectomía, puesto que tanto su diagnóstico precoz y su tratamiento son importantes. Ambas tienen un tratamiento específico y eficaz, siendo posible la mejora de la situación clínica y nutricional de estos pacientes.

Entre las debilidades de nuestro estudio debemos considerar el tamaño muestral, que aunque similar a otros trabajos recogidos en la literatura, ha disminuido a lo largo del proceso de seguimiento. Este hecho se ha debido a diferentes factores entre los que se encuentran la recidiva y/o progresión tumoral que ha condicionado pérdidas por exitus o por deterioro del estado general. También ha influido la presencia de la multiresistencia antibiótica del SIBO en un porcentaje elevado de los pacientes. Este hecho ha ralentizado la evaluación de la IPE puesto que en el diseño del estudio no se consideraba la evaluación de la misma hasta no conseguir la negativización del SIBO. Otra limitación podría establecerse en relación con el corto seguimiento (tres meses) para la valoración de los parámetros nutricionales puesto que estos podrían precisar un tiempo superior para que se modificaran.

A nuestro favor debemos considerar el diseño prospectivo del estudio con la evaluación de forma secuencial de la presencia del SIBO y la IPE. De forma aislada estas entidades han sido evaluadas por otros trabajos en la literatura pero no de forma concatenada lo que aporta un enfoque novedoso en el manejo de los pacientes tras gastrectomía. Los datos descritos en la literatura sobre la presencia de SIBO multiresistente son escasos y nuestros resultados demuestran la alta probabilidad de

que un paciente gastrectomizado lo presente. El manejo de la pauta de antibióticos es un reto y nuestros datos evidencian la escasa rentabilidad del uso de la rifaximina en este contexto, la necesidad de comprobar la desaparición del SIBO mediante un método diagnóstico objetivo, y de plantear un tratamiento antibiótico cíclico para que sea eficaz. La prevalencia de IPE es algo menor a la que describen otros trabajos pero para la evaluación de esta entidad hemos utilizado el ^{13}C -MTG con una alta especificidad y que es muy prometedor en cuanto a la capacidad diagnóstica en el entorno de los pacientes que han sido sometidos a intervención digestiva, permitiendo además optimizar el TES y garantizar un adecuado control de la IPE.

Creemos finalmente que nuestro trabajo puede suponer un punto de partida para futuras líneas de investigación y contribuir en definitiva a mejorar la práctica clínica en el manejo de los pacientes sometidos a resección gástrica y con ello su tratamiento y su calidad de vida.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El SIBO es una entidad frecuente en los pacientes gastrectomizados con una prevalencia del 70%.
2. La multirresistencia antibiótica del SIBO en los pacientes gastrectomizados ha sido del 48,3%.
3. No existe una única pauta de tratamiento que pueda ser recomendada en el SIBO tras la gastrectomía.
4. Es importante la comprobación posterior tras el tratamiento antibiótico mediante un nuevo test del aliento dada la altas tasas de resistencia antibiótica.
5. Los pacientes con SIBO positivo presentaron mayores índices de desnutrición que los SIBO negativo.
6. Una vez descartado el SIBO, la prevalencia de IPE en los pacientes gastrectomizados ha sido del 30%.
7. El antecedente de hábito tabáquico se correlaciona con la presencia de IPE en los pacientes gastrectomizados.
8. En los pacientes gastrectomizados la presencia de datos de desnutrición no se correlaciona con el diagnóstico de IPE.
9. En los pacientes con IPE y TES se observa una mejoría de los parámetros antropométricos y analíticos al mes y a los tres meses de tratamiento.
10. La coexistencia de SIBO e IPE en los pacientes gastrectomizados ha sido del 31,25%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Csendes J A, Lembach J H. Fisiopatología en la cirugía de la obesidad: Gastrectomía vertical subtotal y bypass gástrico. *Rev Chil cirugía*. 2010;62(5):525-531.
2. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ*. 1993;307(6904):591-596.
3. Cidon EU. Nutritional Status After Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *World J Oncol*. 2010;1(2):87-90. doi:10.4021/wjon.v1i2.196.
4. Delgado del Rey M, Gómez Candela C, Cos Blanco AI, et al. [Nutritional evaluation in patients with total gastrectomy]. *Nutr Hosp*. 17(5):236-239.
5. Zonca P, Maly T, Herokova J, Kvetensky M, Halva Z. Reconstruction after total gastrectomy. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(11):414-417.
6. Zong L, Chen P. Billroth I vs. Billroth II vs. Roux-en-Y following distal gastrectomy: a meta-analysis based on 15 studies. *Hepatogastroenterology*. 58(109):1413-1424.
7. Vanamee P. Nutrition after gastric resection. *J Am Med Assoc*. 1960;172(18):2072.
8. Brintnall ES, Daum K, C HR, Tidrick RT, Wickstrom AP. Total gastrectomy: an evaluation. *J Int Coll Surg*. 1956;25(4 Part 1):409-420.
9. Adams JF. The Clinical and Metabolic Consequences of Total Gastrectomy- III, Notes on metabolic functions, deficiency states, changes in intestinal histology and radiology. *Scand J Gastroenterol*. 1963;2:137-149.
10. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg*. 2004;91(5):528-539.

11. Scott HW, Law DH, Gobbel WG, Sawyers JL. Clinical and metabolic studies after total gastrectomy with a Hunt-Lawrence jejunal food pouch. *Am J Surg.* 1968;115(2):148-156.
12. Moreno AH. Studies on nutritional and other disturbances following operations for cancer of the stomach; with particular reference to the use of a jejunal pouch as a substitute gastric reservoir. *Ann Surg.* 1956;144(5):779-808.
13. Knox WG. Use of a yeyunal pouch in treating postgastrectomy malnutrition. *Ann Surg.* 1965;161:35-40.
14. Nakane Y, Okumura S, Akehira K, et al. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1995;222(1):27-35.
15. Hays R, Clarck D. Nutrition in patients with total gastrectomy and a jejunal food pouch. *Ann Surg.* 1960;152:864-870.
16. Bolton JS, Conway WC. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin North Am.* 2011;91(5):1105-1122.
17. Osugi H, Fukuhara K, Takada N, Takemura M, Kinoshita H. Reconstructive procedure after distal gastrectomy to prevent remnant gastritis. *Hepatogastroenterology.* 51(58):1215-1218.
18. Fukuhara K, Osugi H, Takada N, Takemura M, Higashino M, Kinoshita H. Reconstructive procedure after distal gastrectomy for gastric cancer that best prevents duodenogastroesophageal reflux. *World J Surg.* 2002;26(12):1452-1457.
19. Nunobe S, Okaro A, Sasako M, et al. Billroth 1 versus Roux-en-Y reconstructions: a quality-of-life survey at 5 years. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(6):433-439.
20. Kubo M, Sasako M, Gotoda T, et al. Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrectomy: proposal for a new classification. *Gastric Cancer.* 2002;5(2):83-89.

21. Jung HJ, Lee JH, Ryu KW, et al. The influence of reconstruction methods on food retention phenomenon in the remnant stomach after a subtotal gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2008;98(1):11-14.
22. Miedema BW, Kelly KA, Camilleri M, et al. Human gastric and jejunal transit and motility after Roux gastrojejunostomy. *Gastroenterology*. 1992;103(4):1133-1143.
23. Schirmer BD. Gastric atony and the Roux syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 1994;23(2):327-343.
24. Gustavsson S, Ilstrup DM, Morrison P, Kelly KA. Roux-Y stasis syndrome after gastrectomy. *Am J Surg*. 1988;155(3):490-494.
25. Zonca S, Rizzo P. Alteration of the Roux Stasis syndrome by an isolated Roux limb: correlation of slow waves and clinical course. *Am Surg*. 1999;65(7):666-672.
26. Cullen JJ, Eagon JC, Hould FS, Hanson RB, Kelly KA. Ectopic jejunal pacemakers after jejunal transection and their relationship to transit. *Am J Physiol*. 1995;268(6 Pt 1):G959-G967.
27. Miwa K, Hasegawa H, Fujimura T, et al. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat. *Carcinogenesis*. 1992;13(12):2313-2316.
28. Beyan C, Beyan E, Kaptan K, Ifran A, Uzar AI. Post-gastrectomy anemia: evaluation of 72 cases with post-gastrectomy anemia. *Hematology*. 2007;12(1):81-84.
29. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):133-138.
30. Nilsson BE, Westlin NE. The fracture incidence after gastrectomy. *Acta Chir Scand*. 1971;137(6):533-534.

31. Bradley EL, Isaacs J, Hersh T, Davidson ED, Millikan W. Nutritional consequences of total gastrectomy. *Ann Surg.* 1975;182(4):415-429.
32. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg.* 1998;22(3):254-260; discussion 260-261.
33. Bisballe S, Buus S, Lund B, Hessov I. Food intake and nutritional status after gastrectomy. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1986;40(4):301-308.
34. Bozzetti F, Ravera E, Cozzaglio L, et al. Comparison of nutritional status after total or subtotal gastrectomy. *Nutrition.* 1990;6(5):371-375.
35. Liedman B, Svedlund J, Sullivan M, Larsson L, Lundell L. Symptom Control May Improve Food Intake, Body Composition, and Aspects of Quality of Life After Gastrectomy in Cancer Patients. *Dig Dis Sci.* 2001;46(12):2673-2680.
36. Harju E. Metabolic problems after gastric surgery. *Int Surg.* 1990;75(1):27-35.
37. Staël Holstein C Von, Walther B, Ibrahimbegovic E, Åkesson B. Nutritional status after total and partial gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Br J Surg.* 1991;78(9):1084-1087.
38. MacKay C. Postgastrectomy steatorrhea. *Am J Surg.* 1970;120(3):324-328.
39. Corsini G, Gandolfi E, Bonechi I, Cerri B. Postgastrectomy malabsorption. *Gastroenterology.* 1966;50(3):358-365.
40. Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepll RL MP. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):341-347.
41. Cristallo M, Braga M, Agape D, et al. Nutritional status, function of the small intestine and jejunal morphology after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;163(3):225-230.

42. Lundh G. Intestinal digestion and absorption after gastrectomy. *Acta Chir Scand Suppl.* 1958;114(Suppl 231):1-83.
43. Armbrecht U, Lundell L, Lindstedt G, Stockbruegger RW. Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chir Scand.* 1988;154(1):37-41. <http://europepmc.org/abstract/med/3354282>. Accessed September 27, 2015.
44. Brägelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrügger RW. Nutrient malassimilation following total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;218:26-33.
45. Pellegrini CA, Deveney CW, Patti MG, Lewin M, Way LW. Intestinal transit of food after total gastrectomy and Roux-Y esophagojejunostomy. *Am J Surg.* 1986;151(1):117-125.
46. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology.* 1993;105(3):876-888.
47. Gullo L, Costa PL, Ventrucci M, Mattioli S, Viti G, Labò G. Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol.* 1979;14(4):401-407.
48. Adams JF. The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy. I. Morbidity, weight, and nutrition. *Scand J Gastroenterol.* 1967;2(2):137-149.
49. Braga M, Zuliani W, Foppa L, Di Carlo V, Cristallo M. Food intake and nutritional status after total gastrectomy: results of a nutritional follow-up. *Br J Surg.* 1988;75(5):477-480.
50. Eggesbø M, Moen B, Peddada S, et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS.* 2011;119(1):17-35.
51. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):1035S - 1045S.

52. Hao W-L, Lee Y-K. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol.* 2004;268:491-502.
53. O'Mahony, S Shanahan F. Flora bacteriana intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. In: Feldman, M Friedman, L. Brandt L, ed. *Enfermedades Digestivas Y Hepáticas. Fisiopatología, Diagnóstico Y Tratamiento.* 8ª ed. Madrid: Elsevier; 2008:2243-2256.
54. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223-231.
55. Barker WH H LE. Macrocytic anemia in association with intestinal strictures and anastomosis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1939;46:215.
56. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):674-688.
57. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Diagnosis and Treatment. *Dig Dis.* 2007;25(3):237-240.
58. Khoshini R, Dai S-C, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2008;53(6):1443-1454.
59. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29 Suppl 1:1-49.
60. Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):271-285.
61. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, et al. Low ileocecal valve pressure is significantly associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1269-1277.

62. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):1964-1972; quiz e119-e120.
63. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504-508.
64. Lo W-K, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483-490.
65. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):1059-1067.
66. Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill M-T, et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):730-735.
67. Johnson DA, Oldfield EC. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):458-464; quiz e37-e38.
68. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3503-3506.
69. Spiegel BMR. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):461-469; quiz e59.
70. Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol*. 2010;10:23.
71. Posserud I, Stotzer P-O, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small

- intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56(6):802-808.
72. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1279-1286.
73. Quigley Eamonn M M EM Division of Gastroenterology and Hepatology HM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):141-146.
74. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):157-161.
75. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):839-843.
76. Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, von Tirpitz C C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2009;9(1):61.
77. Funayama Y, Sasaki I, Naito H, et al. Monitoring and antibacterial treatment for postoperative bacterial overgrowth in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(8):1072-1077.
78. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(1):47-52.
79. Mancilla A C, Madrid S AM, Hurtado H C, et al. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con pancreatitis crónica. *Rev Med Chil*. 2008;136(8):976-980.
80. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2482-2491.

81. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1157-1160.
82. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(11):1391-1395.
83. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):958-963.
84. Brägelmann R R Department of Gastroenterology, University Hospital, Maastricht. Small bowel bacterial overgrowth in patients after total gastrectomy. *Eur J Clin Invest.* 1997;27(5):409-416.
85. Paik CN, Choi M-G, Lim CH, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in postgastrectomy patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(5):e191-e196.
86. Iivonen M K MK Dept. of Surgery and Clinical Physiology TUH. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. Comparison of a jejunum. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):63-70.
87. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Corazza GR. Small intestine bacterial overgrowth and metabolic bone disease. *Dig Dis Sci.* 2001;46(5):1077-1082.
88. Kim YS, Spritz N, Blum M, Terz J, Sherlock P. The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. *J Clin Invest.* 1966;45(6):956-962.
89. Jones EA, Craigie A, Tavill AS, Franglen G, Rosenoer VM. Protein metabolism in the intestinal stagnant loop syndrome. *Gut.* 1968;9(4):466-469.
90. Bala L, Ghoshal UC, Ghoshal U, et al. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using 1H

- NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2006;56(4):738-744.
91. Haboubi NY, Lee GS, Montgomery RD. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: response to antibiotic treatment. *Age Ageing*. 1991;20(1):29-32.
 92. Stotzer P-O, Johansson C, Mellström D, Lindstedt G, Kilander AF. Bone mineral density in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Hepato-gastroenterology*. 50(53):1415-1418.
 93. Kowdley K V, Mason JB, Meydani SN, Cornwall S, Grand RJ. Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2139-2142.
 94. Brin MF, Fetell MR, Green PH, et al. Blind loop syndrome, vitamin E malabsorption, and spinocerebellar degeneration. *Neurology*. 1985;35(3):338-342.
 95. Hasan M, Finucane P. Intestinal malabsorption presenting with night blindness. *Br J Clin Pract*. 47(5):275-276.
 96. Matzen P, Davidsen D, Mathiasen MS. Megaduodenum. A case with bacterial overgrowth, deconjugation of bile salts, malabsorption, and polyneuropathy. *Scand J Gastroenterol*. 1974;9(7):645-650.
 97. Welkos SL, Toskes PP, Baer H. Importance of anaerobic bacteria in the cobalamin malabsorption of the experimental rat blind loop syndrome. *Gastroenterology*. 1981;80(2):313-320.
 98. Bardhan PK, Gyr K, Beglinger C, Vögtlin J, Frey R, Vischer W. Diagnosis of bacterial overgrowth after culturing proximal small-bowel aspirate obtained during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(3):253-256.
 99. León-Barúa R, Gilman RH, Rodríguez C, et al. Comparison of three methods to obtain upper small bowel contents for culture. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(6):925-928.

100. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 1979;14(3):333-336.
101. Sahakian AB, Jee S-R, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2135-2143.
102. Simrén M, Stotzer P-O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut.* 2006;55(3):297-303.
103. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(9):1795-1803.
104. Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K, Misra A. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol.* 25(1):6-10.
105. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology.* 1990;98(2):302-309.
106. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, Jenkins DJ, Blendis LM. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet.* 1976;1(7961):668-669.
107. Donald IP, Kitchingmam G, Donald F, Kupfer RM. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(7):692-696.
108. Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion.* 2000;61(3):165-171.
109. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology.* 1988;95(4):982-988.
110. Parodi A, Sessarego M, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in

- patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1257-1262.
111. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1461-1467.
 112. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kaufman SS. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(2):155-160.
 113. Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):925-934.
 114. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, Ferrieri A, Corazza GR. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(5):551-556.
 115. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):412-419.
 116. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):111-116.
 117. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(7):781-786.
 118. Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs*. 1995;49(3):467-484.
 119. Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin

- derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;16(2):111-118.
120. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2031-2035.
 121. Soifer LO, Peralta D, Dima G, Besasso H. [Comparative clinical efficacy of a probiotic vs. an antibiotic in the treatment of patients with intestinal bacterial overgrowth and chronic abdominal functional distension: a pilot study]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010;40(4):323-327.
 122. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):604-608.
 123. Bjørneklett A, Fausa O, Midtvedt T. Small-bowel bacterial overgrowth in the postgastrectomy syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18(2):277-287.
 124. Drasar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut*. 1969;10(10):812-819.
 125. Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, Mazzocchi S, Corazza GR. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):985-992.
 126. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7258-7266.
 127. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288(16):813-815.
 128. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 2:12-16.

129. Layer P, Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1994;15(1):1-11. doi:10.1007/BF02924382.
130. Zentler-Munro PL, Fitzpatrick WJ, Batten JC, Northfield TC. Effect of intrajejunal acidity on aqueous phase bile acid and lipid concentrations in pancreatic steatorrhoea due to cystic fibrosis. *Gut.* 1984;25(5):500-507.
131. Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol.* 1990;258(2 Pt 1):G196-G201.
132. Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1624-1634.
133. Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1997;272(3):G632-G637.
134. Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. *Dig Dis Sci.* 1994;39(5):993-998.
135. Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(3):238-242.
136. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol.* 2000;27(1):21-27. doi:10.1385/IJGC:27:1:21.
137. Adrych K, Smoczynski M, Stelmanska E, Korczynska J, Goyke E, Swierczynski J. Serum adiponectin and leptin concentrations in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Pancreas.* 2008;36(2):120-124.
138. Lankisch PG. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation. *Int J Pancreatol.* 1993;14(1):9-20.

139. Lieb J-G. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol*. 2008;14(20):3149.
140. Domínguez Muñoz J. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(Extra.2):22-28.
141. Leodolter A, Kahl S, Domínguez-Muñoz JE, Gerards C, Glasbrenner B, Malfertheiner P. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(12):1335-1338.
142. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):233-241.
143. Tod J, Fine D. Fecal Elastase: A Useful Test for Pancreatic Insufficiency? *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2709-2711.
144. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(7):405-415.
145. Mattar R, Lima GAS, Costa MZG da, Silva-ETTO JMK, Guarita D, Carrilho FJ. Comparison of fecal elastase 1 for exocrine pancreatic insufficiency evaluation between ex-alcoholics and chronic pancreatitis patients. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(4):297-301.
146. VAN DE KAMER JH, TEN BOKKEL HUININK H, WEYERS HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949;177(1):347-355.
147. Stein J, Purschian B, Bieniek U, Caspary WF, Lembcke B. Near-infrared reflectance analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994;6(10):889-894.
148. Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghoo YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1126-1134.

149. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484-488.
150. Iglesias-García J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M, Lourido V, Domínguez-Muñoz E. Accuracy of the optimized 13c-mixed triglyceride breath test for the diagnosis of steatorrhea in clinical practice. *Gastroenterology*. 2003;124(4):A631.
151. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):484-488.
152. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*. 2010;11(2):158-162.
153. Holtmann G, Kelly DG, Sternby B, DiMagno EP. Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt 1):G553-G558.
154. Suzuki A, Mizumoto A, Sarr MG, DiMagno EP. Bacterial lipase and high-fat diets in canine exocrine pancreatic insufficiency: a new therapy of steatorrhea? *Gastroenterology*. 1997;112(6):2048-2055.
155. Caliari S, Benini L, Sembenini C, Gregori B, Carnielli V, Vantini I. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(1):90-94.
156. Caliari S, Benini L, Bonfante F, Brentegani MT, Fioretta A, Vantini I. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28(8):749-752.
157. Durie PR, Newth CJ, Forstner GG, Gall DG. Malabsorption of medium-chain triglycerides in infants with cystic fibrosis: correction with pancreatic enzyme supplement. *J Pediatr*. 1980;96(5):862-864.

158. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. [S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z Gastroenterol.* 2012;50(11):1176-1224.
159. Toouli J, Biankin A V, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust.* 2010;193(8):461-467.
160. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 6:S381-S406.
161. De Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology.* 13(1):18-28.
162. Kühnelt P, Mundlos S, Adler G. [Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity]. *Z Gastroenterol.* 1991;29(9):417-421.
163. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(5):426-436.
164. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 1983;84(3):476-482.
165. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(8):993-1000.
166. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and

- laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015.
167. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006;55(7):1056-1057.
168. Sikkens ECM, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology*. 2012;12(1):71-73.
169. Guarner L, Rodríguez R, Guarner F, Malagelada JR. Fate of oral enzymes in pancreatic insufficiency. *Gut*. 1993;34(5):708-712.
170. Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, Pollack P. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON®) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas*. 2013;42(6):983-989.
171. Bruno MJ, Rauws EA, Hoek FJ, Tytgat GN. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci*. 1994;39(5):988-992.
172. Marotta F, O'keefe SJD, Marks IN, Girdwood A, Young G. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci*. 1989;34(3):456-461.
173. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(2):116-122.
174. Bang Jørgensen B, Thorsgaard Pedersen N, Worning H. Short report: lipid and vitamin B12 malabsorption in pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991;5(2):207-210.
175. Casellas F, Guarner L, Vaquero E, Antolín M, de Gracia X, Malagelada JR. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*.

- 1998;16(4):481-486.
176. Lembcke B, Kraus B, Lankisch PG. Small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1985;32(3):149-151.
177. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet (London, England)*. 1995;346(8985):1247-1251.
178. Smyth RL, Smyth AR, Lloyd DA, van Velzen D, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet*. 1994;343(8889):85-86.
179. Taylor CJ. Fibrosing colonopathy unrelated to pancreatic enzyme supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):268-269.
180. Friess H, Tempia-Caliera AA, Cammerer G, Büchler MW. Indication for pancreatic enzyme substitution following gastric resection. *Pancreatology*. 2001;1(1):41-48.
181. Büchler M, Malfertheiner P, Glasbrenner B. Secondary pancreatic insufficiency following partial and total gastrectomy. *Nutrition*. 1988;4:314-316.
182. Malfertheiner P, Junge U, Ditschuneit H. Pancreatic digestive function after subtotal gastrectomy--evaluation by an indirect method. *Hepatogastroenterology*. 1984;31(4):172-175.
183. Heptner G, Domschke S, Domschke W. Exocrine pancreatic function after gastrectomy. Specificity of indirect tests. *Gastroenterology*. 1989;97(1):147-153.
184. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11(6):535-545.
185. Nakamura H, Murakami Y, Morifuji M, et al. Analysis of fat digestive and

- absorptive function after subtotal gastrectomy by a ^{13}C -labeled mixed triglyceride breath test. *Digestion*. 2009;80(2):98-103.
186. Armbrecht U, Lundell L, Stockbrügger R. The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1988;2(6):493-500.
187. Brägelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrügger. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(3):231-237.
188. Bruno MJ, Borm JJ, Hoek FJ, et al. Comparative effects of enteric-coated pancreatin microsphere therapy after conventional and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 1997;84(7):952-956.
189. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7):691-702.
190. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB*. 2009;11:3-6.
191. Javier H. M, Loarte Ch. A, Pilco C. P. Evaluación nutricional en pacientes con gastrectomía total y parcial por Adenocarcinoma gástrico. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2008;28(3):239-243.
192. Pedrazzani C, Marrelli D, Rampone B, et al. Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II reconstruction for primary gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2007;52(8):1757-1763.
193. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(11-12):1107-1112.
194. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Grønbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study.

Arch Intern Med. 2009;169(6):603-609.

195. Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43(2):275-280.
196. Martínez J, Abad-González A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Pancreatology.* 2013;13(1):8-17.
197. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2012;12(4):305-310.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado

“VALORACION NUTRICIONAL Y DE MALABSORCIÓN EN PACIENTES GASTRECTOMIZADOS. IMPACTO DE LA SUPLEMENTACION EN EL ESTADO NUTRICIONAL”

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Después de la gastrectomía (resección quirúrgica de la totalidad o parte del estómago por cualquier motivo) se establecen algunas alteraciones en el funcionamiento habitual del intestino que generan una serie de síntomas y de consecuencias en el grado de nutrición del paciente.

El sobrecrecimiento bacteriano, que consiste en un aumento del número de bacterias en el intestino por desequilibrio de la flora intestinal, aparece con más frecuencia en pacientes con gastrectomía y este hecho se puede diagnosticar de una forma fácil. El test de aliento con hidrógeno espirado utilizando como sustrato glucosa consiste en tomar una solución de agua azucarada y soplar en un sistema durante 2 horas cada quince minutos. Esta prueba que se hace de forma rutinaria, nos da información del sobrecrecimiento y pretendemos relacionarla con otra serie de parámetros en relación con el estado nutricional que querríamos medir en determinaciones analíticas.

Por otro lado, como consecuencia de la gastrectomía se puede producir un déficit en la absorción de grasas por una inadecuada secreción o funcionamiento de una enzima que interviene en la absorción de grasas que se denomina lipasa. Para saber si existe o no una disminución de esta lipasa, disponemos de una prueba diagnóstica que se denomina test de triglicéridos marcados con C13. Esta prueba consiste en tomar una comida de prueba (biscotes con mantequilla) y añadirle el sustrato marcado con C13 y durante 6 horas soplar dentro de unos tubos para recoger muestras de aliento espirado que medirán como se ha asimilado esa comida de prueba y nos dará información sobre la digestión de la grasa.

Precisamente para demostrar que esto es así, le pedimos que participe en el estudio. La utilidad práctica de este proyecto consiste en evaluar en cada caso como esta el estado nutricional de cada paciente, conocer si existe o no sobrecrecimiento bacteriano o deficiencia de lipasa y si existiera cualquiera de esas circunstancias poner el tratamiento más adecuado (antibióticos y preparados con lipasa para sustituir esa carencia) para comprobar finalmente como evoluciona el estado nutricional con esas modificaciones.

Si acepta participar en el estudio, se le realizará una extracción de sangre para medir una serie de parámetros para estudiar el estado nutricional. Además como se ha mencionado, se realizará un test de aliento con hidrógeno espirado y uno de triglicéridos marcados con C13.

Su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria. Usted puede no aceptar participar en el mismo. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente _____

Fecha de nacimiento _____

Numero de historia clínica _____

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, características y el motivo del estudio por el Dr./Dra. _____

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El investigador

El paciente

.....
(lugar y fecha).....
(lugar y fecha)

(firma)

(firma)

ANEXO 2. Hoja de recogida de datos

HOJA RECOGIDA DATOS: GASTRECTOMÍA/IPE	
NH _____	INICIALES: _____
EDAD (inclusión) _____	
SEXO	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> • Gastrectomía total o subtotal (por patología gástrica benigna o neoplásica) > 3 meses. • Cuatro semanas previas a su inclusión NO antibióticos de amplio espectro. 	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis hepática concomitante. • Pancreatitis crónica. • Resección del páncreas. • Estadio tumorales avanzados (presencia de metástasis a distancia) 	
CONSENTIMIENTO INFORMADO _____	
ANTECEDENTES PERSONALES	
1) ORIGEN NEOPLÁSICO: _____	
2) ORIGEN BENIGNO : _____	
3) TABAQUISMO Nunca <input type="checkbox"/> Activo <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/> No conocido <input type="checkbox"/>	
4) ENOLISMO Nunca <input type="checkbox"/> Activo <input type="checkbox"/> Exetílico <input type="checkbox"/> No conocido <input type="checkbox"/>	
TIPO CIRUGIA	
1) GASTRECTOMIA TOTAL	2) GASTRECTOMÍA SUBTOTAL
CLINICA (inicial)	
1) <i>DIARREA</i>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2) <i>DOLOR ABDOMINAL</i>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3) <i>PÉRDIDA DE PESO</i>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4) <i>SÍNDROME DUMPING</i>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5) <i>ESTEATORREA</i>	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
STATUS HP	
ERRADICACIÓN HP:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
PAUTA:	

PARÁMETROS DE MALNUTRICIÓN (analítica basal)

Peso paciente (kg): _____ IMC: _____

Albumina: _____ Colesterol : _____ Linfocitos: _____

Prealbumina: _____ Vit D _____ Mg _____,

- PRIMER TEST ALIENTO SIBO METANO-HIDRÓGENO Negativo Positivo

Tratamiento _____

- SEGUNDO TEST: Negativo Positivo

Tratamiento _____

PRIMER TEST ALIENTO CON TG MARCADOS

NORMAL..... IPE _____

Tratamiento _____

Parámetros malnutrición (1ª analítica):

Peso paciente (kg): _____ IMC: _____

Albumina: _____ Colesterol : _____ Linfocitos: _____

Prealbumina: _____ Vit D _____ Mg _____,

PRIMER TEST ALIENTO CON TG MARCADOS (dosis enzimas/8h: _____)

NORMAL..... IPE _____

TERCER TEST ALIENTO CON TG MARCADOS (dosis enzimas/8h: _____)

NORMAL..... IPE _____

Parámetros malnutrición (2ª analítica):

Peso paciente (kg): _____ IMC: _____

Albumina: _____ Colesterol : _____ Linfocitos: _____

Prealbumina: _____ Vit D _____ Mg _____,

Parámetros malnutrición (3ª analítica):

Peso paciente (kg): _____ IMC: _____

Albumina: _____ Colesterol : _____ Linfocitos: _____

Prealbumina: _____ Vit D _____ Mg _____,

ANEXO 3. Recomendaciones del departamento de nutrición para pacientes gatsrectomizados

CONSEJOS NUTRICIONALES EN LA POSTESÓFAGO-GASTRECTOMÍA

- Haga comidas poco abundantes pero frecuentes.
- Se aconseja repartir la dieta en un mínimo de 6 tomas al día, evitando comer mucho de una sola vez. De todos modos, el número de tomas depende de la tolerancia de cada paciente y de la cantidad de comida en cada toma.
- Los líquidos deben tomarse de 30 a 60 minutos antes o después de las comidas y no hay que beber más de 100 a 200 cc cada vez (un vaso de agua normal tiene 250 cc). En caso de diarrea debe tomarse un mínimo de 1.200 ml de líquidos al día (unos 5 vasos de agua) para compensar la pérdida de agua.
- Coma despacio y mastique bien los alimentos.
- Evite los alimentos muy calientes o muy fríos, ya que podrían producirle diarrea.
- Durante las comidas debe estar sentado o, como mínimo, incorporado en un ángulo de 30-45°. No se recomienda comer estando completamente tendido en la cama.
- Después de las comidas es aconsejable descansar unos 30 minutos. Se recomienda la posición recostada, con la cabeza elevada en un ángulo de 30-45°.
- No fume ni tome bebidas alcohólicas.

Selección de alimentos

En la tabla I se indican los alimentos aconsejados, permitidos con moderación o desaconsejados, distribuidos por grupos de alimentos.

En la tabla II se muestra un ejemplo de dieta adecuada para el momento de alta hospitalaria (cuando se sale del hospital y se vuelve a casa).

En la tabla III se muestra un ejemplo de dieta adecuada a partir de los 2-3 meses del alta hospitalaria (para cuando ya se llevan 2-3 meses en casa).

Consideraciones especiales

1. Al principio puede tomar en pequeñas cantidades los alimentos marcados con el símbolo* para probar como le sientan; puede aumentar su cantidad progresivamente si no le provocan molestias.

2. **Cantidad de alimentos:** Debe tomar los alimentos en pequeñas cantidades, aproximadamente lo equivalente a media ración.

3. **Cocción de los alimentos:** Durante los primeros 15 a 30 días tome los alimentos hervidos.

A continuación, si la tolerancia es buena, ya podrá preparar las carnes y pescados a la plancha.

Al cabo de uno o dos meses podrá introducir en su dieta, de forma progresiva y siempre en función de que no le produzcan molestias, guisos sencillos y algún frito.

Cuando ya lleve 6 meses comiendo, la dieta suele ser muy parecida a una alimentación normal equilibrada.

Puede empezar a tomar, en pequeñas cantidades, los alimentos desaconsejados para probar como le sientan.

Se desaconsejan siempre los cereales integrales, las verduras duras o muy fibrosas y las carnes duras.

4. **Tolerancia a la leche:** La leche es el alimento que se tolera peor. Produce diarreas.

La intolerancia es especialmente importante en el caso de los pacientes a los que se ha practicado una gastrectomía total.

Los pacientes con estomago residual pueden probar la tolerancia a la leche cuando lleven 2 o 3 meses comiendo.

En caso de gastrectomía total se recomienda esperar hasta los 6 meses desde que se empezó a comer.

En todos los casos se empezara con una cantidad pequeña, unos 100 cc (menos de medio vaso) y es mejor beberla mezclada con café suave o té. Para mejorar su tolerancia se puede tomar en forma de “sopas”, mojando pan, galletas o bizcocho.

Grupo alimentos	Recomendados	Limitados	Desaconsejados
Lácteos	— Yogur natural — Quesos curados, tiernos, o secos — Queso fundido	— Cuajada* — Yogur con frutas* — Queso fresco tipo requesón o de Burgos*	— Leche entera y desnatada — Leche condensada
Feculentos	— Pan tostado — Arroz, harina y pastas italianas — Patatas — Galletas tostadas	— Pan del día — Legumbres	— Cereales integrales
Carnes	— Carnes tiernas sin grasa visible: pollo ternera, cordero, cerdo, conejo, pavo, caballo — Hígado — Jamón cocido — Jamón del país	— Carnes con grasa visible — Embutidos de calidad con poca grasa	— Carnes duras o con partes fibrosas: buey, etc. — Embutidos con mucha grasa o muy picantes
Pescados	— Pescado blanco	— Pescado azul — Marisco	
Huevos	— Huevos duros o pasados por agua — Tortilla francesa — Yema de huevo cruda	— Tortilla de patatas — Huevos fritos	
Verduras y hortalizas	— Verduras tiernas: judías verdes, acelgas, espinacas, zanahoria, cebolla, calabacín (en puré o hervidas)	— Ensaladas	— Verduras duras o muy fibrosas: alcachofas, etc.
Frutas	— Fruta hervida o al horno sin azúcar — Plátano maduro	— Fruta en almíbar* — Fruta cruda sin piel	— Frutas muy fibrosas (piña, etc.)
Alimentos grasos	— Aceite de oliva o girasol (crudo o hervido) — Mantequilla o margarina	— Mayonesa — Aceite frito	— Frutos secos*
Bollería y helados	Bollería y helados	— Bizcocho casero sin azúcar	— Pasteles — Helados
Condimentos	— Laurel, orégano, perejil, ajo, canela, vainilla, nuez moscada, sal	— Pimienta	
Azúcar y sucedáneos dulces	— Sacarina y otros edulcorantes artificiales — Caramelos sin azúcar		— Azúcar y miel* — Chocolate — Jaleas y mermeladas*
Bebidas	— Agua — Infusiones — Zumos de frutas diluidos	— Zumos de fruta* — Bebidas carbónicas sin azúcar*	— Bebidas alcohólicas — Bebidas carbónicas con azúcar añadido*

Tabla I. Guía para la selección de alimentos en la dieta postesófago-gastrectomía

<p>DESAYUNO</p> <p>Yogur natural con sacarina.</p> <p>Biscottes 2 unidades.</p> <p>Queso manchego tierno, 1 loncha.</p>	<p>COMIDA</p> <p>Arroz hervido, ½ plato</p> <p>Ternera hervida con verduras, 1/2 ración.</p> <p>Pan tostado, 1 rebanada</p> <p>Plátano maduro pequeño.</p>	<p>CENA</p> <p>Merluza hervida, 1 rodaja grande con patatas, puerros y zanahoria.</p> <p>Pan tostado, 1 rebanada.</p> <p>Compota de manzana.</p>
<p>MEDIA MAÑANA</p> <p>Pan del día anterior con poca miga (40 g) con aceite.</p> <p>Jamón del país, 1 loncha.</p>	<p>MERIENDA</p> <p>Bollo con mantequilla.</p> <p>Jamón cocido, 1 loncha.</p>	<p>ANTES DE ACOSTARSE</p> <p>Yogur natural con sacarina</p> <p>Galletas “maría” o Biscottes, 4 unidades.</p>

Tabla II. Ejemplo de dieta postesófago-gastrectomía para el alta hospitalaria

<p>DESAYUNO</p> <p>Yogur natural con sacarina o poco azúcar.</p> <p>Pan blanco, 2 rebanadas.</p> <p>Mantequilla o margarina</p> <p>Mermelada (poca cantidad).</p>	<p>COMIDA</p> <p>Guisantes rehogados con jamón, 1/2 plato.</p> <p>Escalope de pavo pequeño.</p> <p>Pan, 1 rebanada.</p> <p>Pera, 1 unidad.</p>	<p>CENA</p> <p>Rape al horno, 1 rodaja con patatas y verduras.</p> <p>Pan 1 rebanada.</p> <p>Mandarinas, 2 unidades</p>
<p>MEDIA MAÑANA</p> <p>Pan con tomate.</p> <p>Atún en aceite.</p> <p>Infusión 1/2 vaso.</p>	<p>MERIENDA</p> <p>Pan con mantequilla o margarina.</p> <p>Queso manchego, 1 loncha.</p> <p>Zumo de fruta natural, 1/2 vaso.</p>	<p>ANTES DE ACOSTARSE</p> <p>Yogur natural con poco azúcar y 12 avellanas molidas.</p> <p>Galletas “maría”, 2-4 unidades.</p>

Tabla III. Ejemplo de dieta postesófago-gastrectomía a los 2-3 meses del alta hospitalaria

ANEXO 4. Recomendaciones para los pacientes que se va a realizar TAHMG

Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD

Unidad de Aparato Digestivo

RECOMENDACIONES PARA LA DETERMINACION DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

1- INSTRUCCIONES AL PACIENTE.

- Ayunas desde la noche anterior, mínimo 12 horas.
- Solo podrá beber agua antes de la prueba.
- **NO FUMAR**, desde la noche anterior a la prueba.
- Durante la realización de la prueba **NO PODRA COMER, BEBER, NI FUMAR.**

2- RECOMENDACIONES DIETETICAS:

- Durante las 48 horas anteriores a la prueba: evitar alimentos integrales, y seguir una dieta pobre en fibra, es decir, no tomar legumbres, hortalizas, verduras, ni fruta.
- **NO puede tomar:** suplementos ricos en fibra, cereales, ni pan.
- **PUEDE tomar:** arroz, pasta, carne, pescado, lácteos, huevos, y bizcotes de pan.

3- OTROS:

- Si has tomado terapia reciente con antibióticos, tienes que avisar a los profesionales sanitarios de Pruebas Funcionales, antes de acudir a la cita.
- **Le llamarán por teléfono para darle la cita.**
- El día de la prueba, acudirá a pruebas funcionales, "planta 0" del hospital.

Para cualquier duda consultar con el servicio de Pruebas Funcionales de Digestivo. Telf.: 951976737

ANEXO 5. Recomendaciones previas a la realización del ¹³C-MTG



Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD

Unidad de Aparato Digestivo

NORMAS PARA LA REALIZACIÓN DEL TEST DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA

1. RECOMENDACIONES PREVIAS

- Le llamarán por teléfono para darle la cita de la prueba.
- Suspenderá el tratamiento con enzimas pancreáticas 48 horas antes de la prueba.
- **Recomendaciones dietéticas:**
 - No tomar Maíz.
 - Seguir una dieta pobre en fibra.
 - **Evitará alimentos tales como:**
 - Pan de trigo integral, pan de centeno, pan de salvado.
 - Arroz integral, pastas de harinas integrales.
 - Frutos secos (nueces, avellanas, cacahuetes, almendras).
 - Legumbres (judías, lentejas, garbanzos).
 - Verduras y hortalizas (zanahoria cruda, apio, col o repollo, espinacas, brócoli, berenjenas, lechuga, guisantes, espárragos, tomates).
 - Fruta fresca (manzana, naranja, pera, plátano), la fruta que se tome debe ser pelada previamente.
 - No tomar suplementos ricos en fibra (cereales, all bran,...).

2. EL DÍA DE LA PRUEBA

- El paciente deberá estar en **AYUNAS**. No podrá comer durante el transcurso de la prueba.
- **Acudirá a pruebas funcionales, "planta 0" del hospital.**
- **NO deberá FUMAR** en las 6-8 horas previas, ni en el transcurso de la prueba.
- Puede caminar.
- **LA DURACIÓN DE LA PRUEBA ES DE 6 HORAS** y el número de tubos a recoger será de 1 basal y 12 post.

2. LA PRUEBA CONSISTIRÁ EN:

- El paciente tomará un comprimido de metoclopramida (Primperan) oral y beberá un vaso de agua. Preguntar previamente si tiene alergias a este medicamento, y si lo ha tomado antes.
- Transcurridos 15 minutos, se recogerá una muestra de aire basal en 1 tubo de vidrio (tapón verde) con la ayuda de una pajita.
- A continuación se tomará una comida de prueba, consistente en 2 bizcotes de pan (15gr) con mantequilla (20gr) y C13- Triglicéridos Mixtos sobre la misma. Un vaso de agua (200cc).
- Se recogerá cada 30 minutos una muestra de aire en los tubos post correspondientes (tapón blanco), identificándolos con el código de barras correspondiente al tiempo del test.

ANEXO 6. Dictamen del comité de ética de investigación Costa del Sol

Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD



Dirección Sanitaria Costa del Sol
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**DICTAMEN FAVORABLE
COMITÉ ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
COSTA DEL SOL**

**FRANCISCO RIVAS RUIZ, COMO SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN COSTA DEL SOL,**

CERTIFICA

Que este Comité ratifica la evaluación FAVORABLE tomada en sesión celebrada el 26 de julio de 2012 del Proyecto de Investigación "Valoración de Sobrecrecimiento Bacteriano (SIBO) e Insuficiencia Pancreática exocrina Secundaria en pacientes gastrectomizados"; tras la clasificación del estudio por parte de la AEMPS. Dicho estudio ha sido clasificado como "Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo" (EPA-SP), con código FRF-PAN-2012-01.

Cuya Investigadora Principal es Ángeles Pérez Aisa del Servicio de Digestivo de la Agencia Pública Sanitaria Costa del Sol.

Lo que firmo en Marbella a **13 de Agosto de 2012**



Fdo. Francisco Rivas Ruiz
Secretario del CEI Costa del Sol

ANEXO 7. GastroKit



ANEXO 8. Componentes para la realización del ^{13}C -MTG