

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Avalado por:



Dra. Mercedes Ricote Belinchón
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Digestivo de SEMERGEN

Dr. Vicente Pallarés Carratalá
Coordinador del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial
y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN



Título:

Manejo óptimo del estreñimiento en
pacientes con riesgo cardiovascular

Edita:

Agencia Evol S.A.U

© **Copyright de la presente edición:**

Agencia Evol S.A.U

Diseño, maquetación e impresión:

Evolhealthcare
Dr. Castelo 10 - 5ªA
28009 Madrid

ISBN obra completa:

978-84-09-09135-5

Depósito Legal:

M-6825-2019

CASEN RECORDATI S.L., no ha participado en la redacción o enfoque de este material y por ello no se responsabiliza de su contenido, siendo los únicos responsables sus autores.





Estreñimiento en pacientes con patología cardiovascular

Mercedes Ricote Belinchón

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Digestivo de SEMERGEN.

Introducción

La prevalencia de estreñimiento en población general es del 16,0% llegando al 33,5% en mayores de 60 años. En la población europea la prevalencia varía entre el 2% y el 27%¹ y en España la prevalencia auto declarada es de un 29,5%².

Y aunque no todos los pacientes con estreñimiento consultan a su médico de AP, el estreñimiento es uno de los cinco diagnósticos digestivos más frecuentes en AP³.

Características de pacientes

En un estudio español, realizado en consultas de atención de primaria, en donde evaluaron el estreñimiento en personas que acudieron a las consultas por cualquier motivo. El 32,0% de los pacientes declararon la presencia de síntomas de estreñimiento con intensidad moderada o fuerte⁴, los síntomas fueron más frecuentes en mujeres (37,3% vs. 24,0%; $p = 0,004$) y en consumidores de fármacos para enfermedades del aparato digestivo (47,7% vs. 23,8%; $p < 0,001$). Y lo que es más importante, se observó una tendencia lineal, estadísticamente significativa ($p < 0,001$), entre la presencia de estreñimiento y el número total de fármacos consumidos por los pacientes: 18,0% en no consumidores, 36,9% en consumidores de 1 a 3 fármacos y 39,3% en consumidores de 4 o más. Por lo que el estreñimiento debe ser considerado como un potencial efecto adverso frecuente en pacientes polimedicados⁴.

Muchos de los pacientes que consultan por estreñimiento en nuestras consultas, tienen además otras patologías crónicas que por sí solas o por su tratamiento pueden ser la causa de su estreñimiento, como: enfermedades neurológicas

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

(Parkinson, ICTUS...), Diabetes *Mellitus*, Hipertensión arterial y distintas patologías cardiovasculares, y/o están en tratamientos con fármacos que pueden producir estreñimiento^{5,6}.

Definición y clasificación de estreñimiento

Una función defecatoria normal es aquella que incluye al menos tres deposiciones a la semana de consistencia formada pero no dura y se realiza sin un esfuerzo excesivo, consiguiendo una sensación de desocupación completa del recto.

La definición de estreñimiento según los criterios de Roma IV (Tabla 1) incluye esfuerzo defecatorio en más de un 25 % de las deposiciones, heces duras o caprinas y frecuencia inferior a tres deposiciones a la semana⁷.

Tabla 1.

Criterios de Roma IV para el diagnóstico de estreñimiento crónico funcional

1. Presencia de 2 o más de los siguientes criterios:

- Esfuerzo defecatorio en más del 25 % de las deposiciones
- Heces duras o caprinas en más del 25 % de las deposiciones
- Sensación de evacuación incompleta en más del 25 % de las deposiciones
- Sensación de bloqueo /obstrucción en más del 25 % de las deposiciones
- Maniobras manuales para facilitar la evacuación en más del 25 % de las deposiciones
- Menos de tres evacuaciones por semana

2. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes

3. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de SII

Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico

Copiada de Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chay WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology.2016;150(6):1393-1407.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el estreñimiento se clasifica en primario o idiopático cuando no se encuentra causa responsable del mismo, o secundario a una serie de condiciones patológicas (Tabla 2). Es importante diferenciar ambos tipos de estreñimiento porque pueden suponer un abordaje terapéutico diferente⁸.

Causas de estreñimiento

El estreñimiento es un síntoma, que puede aparecer en la evolución de numerosas enfermedades (ver tabla 2) y también como efecto secundario de muchos de los tratamientos de nuestros pacientes (ver tabla 3)⁹.

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Tabla 2.

Posibles causas secundarias de estreñimiento

CAUSA	EJEMPLO
Orgánica	Cáncer masa extraintestinal, postinflamatoria, isquémica, quirúrgica, etc.
Endocrina o metabólica	Diabetes, hipotiroidismo, hipercalcemia, porfiria, IRC, panhipopituitarismo, embarazo (cambios hormonales que retrasan el tránsito intestinal).
Neurológica / Psiquiátrica	Daño espinal, enfermedad de Parkinson, paraplejia, esclerosis múltiple, neuropatía autonómica, enfermedad de Hirschsprung, pseudoobstrucción intestinal crónica, anorexia nerviosa.
Miogénica	Distrofia miotónica, dermatomiositis, esclerodermia, amiloidosis, pseudoobstrucción intestinal crónica.
Anorrectal	Fisura, estenosis, EICI, proctitis.
Dieta o estilo de vida	Baja ingesta de fibra, deshidratación, inactividad física.

Modificada de Pérez Rodríguez E. Estreñimiento crónico funcional. RAPD Online. 2018;41(1):22-30

Son muchos los fármacos asociados a estreñimiento. El mecanismo por el que lo producen en general es la inhibición de la motilidad colónica por actuación en distintos receptores¹⁰.

Tabla 3.

Fármacos relacionados con estreñimiento

- Analgésicos
 - Opiáceos
 - AINE
- Anticolinérgicos
- Antidepresivos tricíclicos
- Antipsicóticos
- Antiparkinsonianos
- Espasmolíticos
- Anticonvulsivantes
- Fármacos que contienen cationes (sucralfato), antiácidos que contienen aluminio o calcio, suplementos de hierro o de calcio, litio, bismuto.
- Antihipertensivos
 - Bloqueadores de los canales de calcio
 - Diuréticos
 - Antiarrítmicos
- Quelantes de las sales biliares
- Adrenérgicos
- Bifosfonatos

Modificada de Pérez Rodríguez E. Estreñimiento crónico funcional. RAPD Online. 2018;41(1):22-30

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Diagnóstico

Como en cualquier otro paciente con estreñimiento lo primero que debemos de evaluar la existencia o no de signos o síntomas de alarma (tabla 4). Si existe algún signo o síntoma de alarma, se realizarán pruebas diagnósticas: analítica, colonoscopia, etc.

Tabla 4.
Signos y síntomas de alarma

- Inicio de los síntomas a partir de los 50 años
- Antecedentes familiares de cáncer de colon
- Presencia de sangre en las deposiciones no explicable por patología anal
- Pérdida de peso no intencionada y no explicada por otras causas
- Síntomas nocturnos
- Dolor abdominal importante
- Fiebre
- Anemia, leucocitosis
- Exploración física con datos patológicos como masa abdominal, adenopatías, visceromegalias

Copiada de Accarino Garaventa A. Monografía sobre estreñimiento en paciente polimedicado GEMD. SANED 2018

El estreñimiento que vemos en muchos de nuestros pacientes crónicos suele ser multifactorial: edad, estilo de vida, la pluripatología y la polifarmacia.

La edad del paciente: según aumenta la edad se produce una progresiva degeneración del plexo mientérico del intestino que produce una reducción progresiva de la motilidad del colon¹¹. En los pacientes con edad avanzada, la inapetencia, los problemas de masticación y la disminución del estímulo de la sed hacen que tengan una dieta baja en fibra y escasa en agua, que junto con el sedentarismo favorece el estreñimiento¹².

El estilo de vida influye en el estreñimiento: cantidad de fibra soluble e insoluble de la dieta, ejercicio físico, ingesta de agua, la actividad laboral o situaciones de estrés.

Las comorbilidades que presenta el paciente, valorando las enfermedades y fármacos asociados a estreñimiento (ver tabla 2 y 3), y valoraremos la correlación existente entre el inicio del estreñimiento y el inicio de la toma del fármaco o incluso como en el caso del tratamiento con opioides adelantarnos al problema.

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Tratamiento

Una vez valorada la medicación del paciente como causa de estreñimiento, lo primero que debemos intentar retirar, si es posible, el fármaco o fármacos que se consideran responsables del estreñimiento.

Si no es posible debemos valorar otras estrategias como: cambiar el fármaco por otro de diferente mecanismo de acción que no condicione estreñimiento, utilizar la dosis mínima eficaz, sobre todo en el caso de medicación opiácea, o utilizar combinación de fármacos de diferentes mecanismos de acción para evitar el estreñimiento.

Medidas higiénico-dietéticas^{8,13,14}

- Aconsejar dietas normocalóricas, ricas en fibra soluble (25-30 g de fibra soluble con la dieta al día), adaptadas a su patología crónica, pues muchos de ellos tienen indicada dietas específicas como los HTA dieta hiposódica o de los pacientes DM, dieta hipoglucémica, etc.
- Ingesta adecuada de líquido (1,5-2 l al día), siempre que no existan restricciones de líquidos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o renal).
- Debemos aconsejar ejercicio regular y adaptado a las capacidades físicas del paciente y a sus patologías.

Tratamiento farmacológico

Como no existen datos comparando los diferentes tipos de laxantes (osmóticos, salinos, estimulantes y emolientes) en el tratamiento del estreñimiento secundario a fármacos, el tratamiento seguirá el mismo esquema que en el estreñimiento crónico funcional¹⁵.

El esquema general que se sigue en el estreñimiento funcional¹⁴ y que podríamos seguir en estos pacientes es (figura 1):

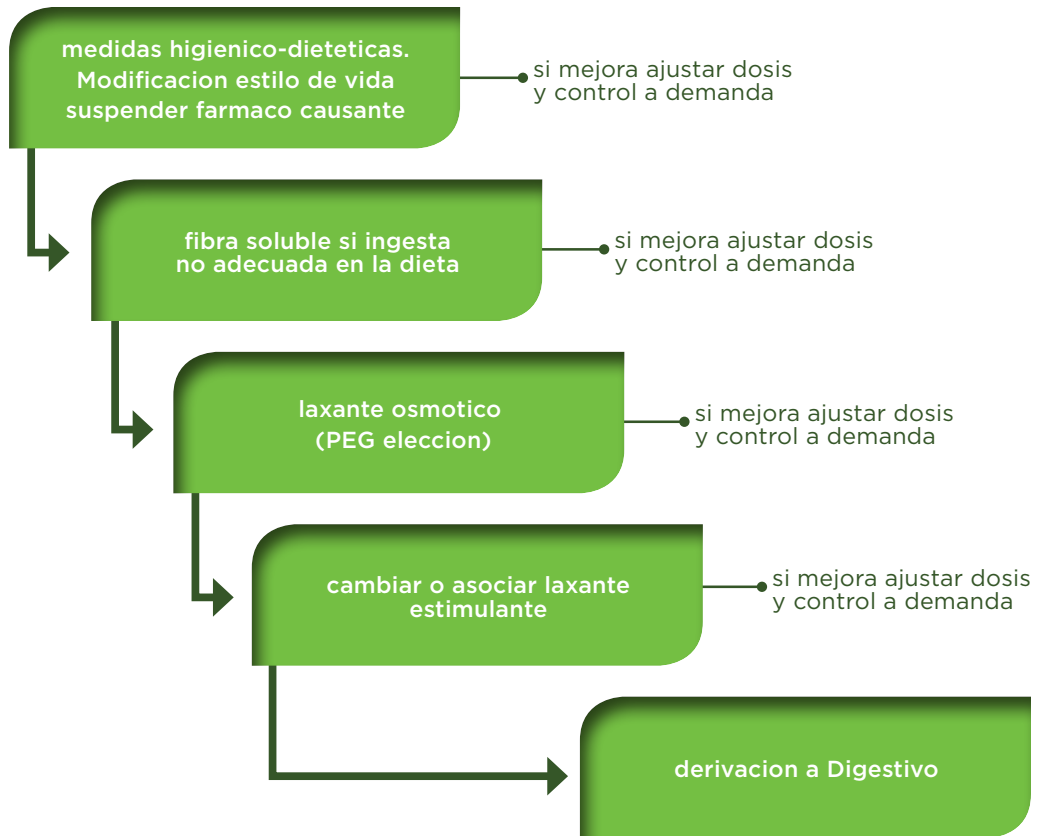
Pero a la hora de elegir el tratamiento tenemos que tener en cuenta que muchos de ellos son de edad avanzada presentan patologías cardiovasculares como HTA o pueden tenerla como los pacientes con DM, con un gran impacto sociosanitario y una alta prevalencia. Por ello **es importante a la hora de elegir el laxante que este no interfiera con el tratamiento o el control de su patología crónica.**

En pacientes que requieren una especial precaución, como los **que están siguiendo dietas hiposódicas, o los que presentan HTA, ICC, IRC y otros problemas de retención de líquidos, como las embarazadas e incluso en personas sanas, se debe evitar la prescripción o indicación de medicamentos que añadan sodio a la dieta diaria recomendada.** Pues esto puede ser la causa de mal control de su patología cardiovascular. Es importante, tratar de suprimir, o al menos reducir, el uso de medicamentos que contienen cantidades elevadas de sodio en su composición (como algunos medicamentos efervescentes y solubles) y

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

cuya ingesta puede hacer que se superen en ocasiones los límites diarios de consumo de sodio recomendados¹⁶.

Figura 1.
Tratamiento del estreñimiento



Basada en de Ciriza de los Ríos C. MONOGRAFIA SOBRE ESTREÑIMIENTO CRÓNICO FUNCIONAL. GEMD SA-NED 2017.

La Organización Mundial de la Salud recomienda de forma global **no superar la ingesta diaria de 2 g de sodio en los adultos sanos (5 g de sal común)**. Para grupos de riesgo se establecen límites más estrictos: **los pacientes hipertensos, los adultos con cifras de PA normal-alta o superior, los ancianos y los niños deberían reducir el aporte hasta un máximo de 1,5 g de sodio al día (3,8 g/d de sal) y en caso de falta de control de la HTA, o empeoramiento de la ICC o IRC, la restricción debe ser más intensa (<0,5-1 g/d de sodio; <1,3-2,5 g/d sal)**¹⁷.

En un estudio realizado en Reino Unido para determinar si los pacientes toman medicamentos que contienen sodio tienen una mayor incidencia de

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

eventos cardiovasculares, en comparación con los pacientes que toman formulaciones sin sodio de los mismos fármacos. **La exposición a formulaciones que contienen sodio de los medicamentos efervescentes, dispersables y solubles se asociaron con aumento significativo de las probabilidades de eventos cardiovasculares adversos en comparación con formulaciones estándar de esos mismos medicamentos, e indican que las formulaciones que contiene sodio deben prescribirse con precaución y solo si los beneficios superan estos riesgos**¹⁸.

Los medicamentos para los que se requieren las nuevas versiones de etiquetado sobre sodio son los que contienen ≥ 17 mmol de sodio a partir de cualquier fuente en la dosis máxima diaria y se utilizan a largo plazo (en uso diario continuo durante más de un mes) o la exposición regular (uso repetido de más de dos días, cada semana). Los 17 mmol de sodio es el equivalente al 20% de la recomendación de la OMS para la ingesta diaria máxima, y este umbral ha sido elegido ya que **un 20% adicional o más de la cantidad diaria de sodio puede tener un importante impacto en los pacientes con alto riesgo cardiovascular o en los que necesitan mantener una dieta baja en sodio**. La mayoría de los productos que alcanzan o superan el umbral del 17 mmol son formulaciones efervescentes o solubles en las que el sodio se ha añadido como un excipiente para ayudar a la solubilidad¹⁹.

Además, la elección del laxante depende de otros factores: mecanismo de acción, rapidez de inicio y duración del efecto, síntomas presentes, características y preferencias del paciente, y las enfermedades, tratamientos o regímenes dietéticos asociados en estos pacientes. Antes de iniciar un tratamiento con laxantes se debe preguntar al paciente sobre los laxantes anteriormente utilizados.

Al igual que en el estreñimiento crónico funcional, los laxantes son el tratamiento farmacológico de primera elección en el estreñimiento de los pacientes polimedcados. Se dividen en subgrupos dependiendo del mecanismo de acción.

1. Laxantes formadores de masa^{8,13,14}

La fibra actúa aumentando la masa fecal por la capacidad que tiene de absorber agua. El efecto puede tardar hasta 72 horas, y hay que esperar semanas para detectar la eficacia clínica, de forma que hay que advertir al paciente de que se puede tardar en observar la aparición de beneficios clínicos. Debido a la baja tolerancia es aconsejable aumentando la cantidad de fibra de forma progresiva.

Las fibras solubles utilizadas como laxantes están comercializadas y se consideran agentes formadores de masa. Se ha demostrado que mejoran la frecuencia de la defecación, la consistencia de las heces, el esfuerzo excesivo al evacuar y la sensación de evacuación incompleta.

A pesar de que en el tratamiento del estreñimiento crónico funcional los laxantes formadores de masa son la primera opción, en el tratamiento del estreñimiento por fármacos, sobre todo los que inhiben la motilidad, este

tipo de fibra no estaría indicada porque pueden producir dolor abdominal y flatulencia y empeorar el estreñimiento.

También debe de utilizarse con precaución en pacientes inmovilizados o con trastornos graves conocidos de la motilidad intestinal y colónica, por un mayor riesgo de impactación.

2. Laxantes osmóticos^{8,13,14}

Este tipo de laxantes son moléculas, con gran capacidad para absorber y retener agua en la luz intestinal por efecto osmótico, lo que disminuye la consistencia de las heces, aumenta su volumen, favorece la peristalsis intestinal y, por lo tanto, favorece el tránsito de las heces y su evacuación.

Son los laxantes que se prescriben con más frecuencia por su seguridad y efectividad y, en general, están indicados como medida terapéutica inmediata ante la falta de eficacia de la fibra, cuando esta no está indicada o se considere necesario un efecto terapéutico rápido.

Por su perfil de seguridad, la mayoría se pueden utilizar en situaciones específicas, como en ancianos, embarazadas y en pacientes con insuficiencia renal y hepática. El PEG es más eficaz que la lactulosa y produce menos efectos secundarios, por lo que es el laxante osmótico de primera elección.

Polietilenglicol (PEG)

Es una molécula de alto peso molecular que se une al agua, de forma que produce retención de agua en el colon en forma dosis dependiente. Es inerte metabólicamente, no es metabolizado ni degradado por las bacterias colónicas.

Existen múltiples estudios que demuestran la efectividad del PEG sobre placebo, lactulosa y otros laxantes en el tratamiento del estreñimiento funcional. De acuerdo con la revisión de Cochrane de 2010²⁰, el PEG es mejor que la lactulosa en aumentarla frecuencia de las evacuaciones, disminuir su consistencia y la necesidad de laxantes de rescate. Los autores concluyeron que el polietilenglicol, se debe utilizar con preferencia a la lactulosa en el tratamiento del estreñimiento crónico.

Los efectos secundarios son poco frecuentes y los más comunes son dolor abdominal y cefalea. Aunque la mayor parte de los estudios tienen seguimientos menores de 6 meses, la efectividad del PEG parece no disminuir después de este tiempo. El PEG es el tratamiento de elección en los casos de fecalomas o impactación fecal en niños y adultos como tratamiento único o conjuntamente con otros laxantes.

Existen dos formulaciones de PEG, una forma pura y una con electrolitos añadidos, como el bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, cloruro sódico y cloruro potásico en diferentes concentraciones. En varios estudios, una revisión sistemática y una metaanálisis, se ha comparado el PEG con y sin electrolitos comprobando que ambas preparaciones son igualmente eficaces, seguras y

bien toleradas, tanto en adultos como en niños, y los pacientes pueden pasar de una a otra sin notar diferencias. **No parece que la adicción de electrolitos ofrezca ningún beneficio clínico sobre el PEG puro en el tratamiento del estreñimiento**^{21,22}.

Por lo que ambos, se podrían utilizar como tratamiento del estreñimiento. El PEG sin electrolitos estaría especialmente indicado en los pacientes que requieren restricciones de sodio como son los pacientes con HTA, patología cardiovascular, insuficiencia renal o enfermedad hepática crónica de diversas etiologías al no contener sodio en su formulación⁸.

Lactulosa

Es un disacárido sintético no absorbible que al llegar al colon se metaboliza por las bacterias colónicas dando lugar a ácidos grasos de cadena corta con poder osmótico, que aumentan el volumen y disminuyen la consistencia de las heces. Su efecto aparece en las primeras 24 a 72 h. En ensayos clínicos contra placebo se ha demostrado superioridad en mejoría de la consistencia y la frecuencia de las evacuaciones, así como menor número de impactaciones fecales.

La flatulencia es el efecto secundario más importante de la lactulosa, sobre todo a dosis altas, y es causa de necesidad frecuente de cambio a otros laxantes mejor tolerados.

Está contraindicada en los pacientes con galactosemia.

Sales de magnesio

Son sales con capacidad de retener agua, por lo que mejora la consistencia y la frecuencia de las deposiciones. Las sales de magnesio son útiles en el paciente con estreñimiento agudo asociado a inmovilización. El hidróxido de magnesio es un laxante con escasa evidencia de su eficacia. No se recomienda su uso por períodos prolongados, ni en pacientes con insuficiencia renal.

El efecto secundario más frecuente es el desequilibrio electrolítico. Por esto está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal y puede causar hipermagnesemia y efectos cardiovasculares asociados como hipotensión, bradiarritmias y trastornos de la conducción.

Además, el hidróxido de magnesio presenta potenciales interacciones con algunos betabloqueantes (atenolol y propanolol) y algunos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Por lo que en pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos fármacos (hipertensos, cardiopatas...) hay que tener especial cuidado y espaciarse la administración entre ambos compuestos²³.

3. Laxantes estimulantes^{8,13,14}

Estos laxantes actúan favoreciendo la secreción de agua y electrólitos o induciendo la peristalsis del colon, mejorando la actividad motora propulsora.

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Entre los laxantes estimulantes se incluyen los difenilmetanos (fenolftaleína, bisacodilo, picosulfato sódico) y las antraquinonas (*Senna*, cáscara sagrada, *aloe vera*).

Los más utilizados son el picosulfato sódico y el bisacodilo.

Se deben indicar solo de forma puntual en el tratamiento del estreñimiento agudo y ocasional cuando un paciente no responde al tratamiento con fibra o laxantes osmóticos. El efecto es rápido (6-12 horas tras la administración), y pueden asociarse a dolor abdominal (retortijón) y diarrea.

Como no existen estudios clínicos que demuestren la eficacia de las antraquinonas (cáscara sagrada, senósidos, etc.), en la práctica clínica se deben prescribir con precaución.

Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.

Se deben utilizar con mucha precaución en ancianos, pacientes con insuficiencia cardíaca o en pacientes con tratamiento diurético o con corticoides.

Su perfil de seguridad es menor que el de los laxantes osmóticos. No se recomiendan en el embarazo.

4. Laxantes emolientes^{8,13,14}

El efecto laxante de estos compuestos (docusato sódico, aceite de parafina, glicerina) se debe a que producen una emulsión de heces con lípidos y agua. No existen estudios clínicos que demuestren su eficacia, aunque se usan en la práctica clínica con precaución. Están indicados de forma puntual en el estreñimiento ocasional.

El aceite de parafina puede producir neumonía lipoidea por aspiración y malabsorción de vitaminas liposolubles.

5. Laxantes por vía rectal^{8,13,14}

Los laxantes de formulación rectal estarían indicados en situaciones puntuales de estreñimiento ocasional. Los enemas son útiles en el caso de estreñimiento complicado con impactación fecal y como medida de rescate asociada a otros tratamientos en estreñimiento grave, aunque no hay evidencia científica.

Los supositorios de glicerina (que es una sustancia emoliente) actúan también por un mecanismo local que combina el efecto estimulante sensorial de sentir un cuerpo extraño en el recto con el efecto irritante, que estimula la producción de contracciones rectales que favorecen la defecación.

El microenema de citrato/lauril sulfoacetato actúa como un laxante de tipo osmótico, debido a la acción combinada del citrato de sodio, que actúa reteniendo líquido en el intestino, incrementando el volumen de agua en las heces, y del lauril sulfoacetato de sodio, un agente emoliente.

En cuanto a los enemas de escaso volumen (entre 80 y 250 ml), suelen contener derivados anhidros del fosfato que pertenecen a los laxantes estimulantes, pero debido a la hipertonicidad de la solución también actúan de forma osmótica. En el caso de los enemas de fosfato, su utilización prolongada puede ocasionar desequilibrios hidroelectrolíticos, como hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipernatremia. Por lo que no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, en caso de insuficiencia cardiaca asintomática y en caso de hipertensión no controlada.

Otros fármacos^{8, 13, 14}

Lubiprostona

Es un derivado prostaglandínico que activa los canales del cloro que aumenta la secreción intestinal acelerando el tránsito y facilitando la defecación. Se ha demostrado el efecto beneficioso frente al placebo en pacientes con estreñimiento crónico y estreñimiento asociado a síndrome del intestino irritable.

Su uso no está autorizado por la por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). No está comercializado en España.

Linaclotida

Es un agonista de la guanilato ciclasa C, que actúa tanto sobre la secreción hidroelectrolítica hacia la luz colónica acelerando el tránsito intestinal, como sobre los receptores del dolor, por lo que tiene un doble efecto sobre el estreñimiento y las molestias abdominales.

Indicado en pacientes estreñimiento crónico funcional como con estreñimiento asociado a síndrome de intestino irritable refractario a otros tratamientos.

Tiene buen perfil de seguridad, Su eficacia y seguridad es similar tanto en el anciano como en el adulto de mediana edad, siendo la diarrea el efecto secundario más frecuente. No recomendado en embarazo ni lactancia.

Prucaloprida

Es un agonista muy selectivo de los receptores de la serotonina a nivel intestinal, acelera el vaciamiento gástrico, activa la motilidad del intestino delgado y reduce el tiempo de tránsito colónico en los pacientes con estreñimiento.

Esta indicado en ficha técnica para el tratamiento del estreñimiento funcional refractario. Tiene buen perfil de seguridad cardiaco, aunque hay que utilizarlo con precaución en insuficiencia renal y hepática. Se puede utilizar en ancianos con estreñimiento refractario, pero hay que reducir la dosificación a la mitad. No recomendado en embarazo ni lactancia.

La siguiente tabla 5 recoge los fármacos más comúnmente empleados en el estreñimiento

Tabla 5.

Fármacos más comunes empleados en el estreñimiento

	MEDICACIÓN Y POSOLOGÍA
Fibra	<ul style="list-style-type: none"> • Ispagula (plantago ovata) Cutícula 3,2 a 10,5 g/24 h • Ispagula (plantago ovata) Semilla 10 g/24 h • Metilcelulosa 1,5 g/8 h • Maltodextrina resistente a la digestión + FOS 5g (una a tres veces al día)
Laxantes osmóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Polietilenglicol/macrogol 4000 sin electrolitos 10-20 g/24h • Politetilenglicol/macrogol 3350 con electrolitos 13,8-41,4g/24h • Lactulosa 15-30 g/24 h • Hidróxido de magnesio 2,4 g 1 a 3 dosis/24 h
Laxantes estimulante	<ul style="list-style-type: none"> • Bisacólico 5-10 mg/24 h • Picosulfato sódico 5-10 gotas/24 h
Laxantes emolientes	<ul style="list-style-type: none"> • Docusato sódico 100 mg/12h durante 24-72h
Agonista de la guanilatociclasa C	<ul style="list-style-type: none"> • Linaclotida 290 mg/24 h
Agonista receptores 5-HT4	<ul style="list-style-type: none"> • Prucaloprida 2 mg/24 h

Elaboración propia

Conclusiones

Parece existir una relación lineal entre la frecuencia de estreñimiento y el número de fármacos consumidos de forma crónica, por lo que el estreñimiento debe ser considerado como un potencial efecto adverso frecuente en pacientes polimedicados.

Muchos de estos pacientes son de edad avanzada o presentan patologías cardiovasculares como HTA, DM, etc, con un gran impacto sociosanitario y una alta prevalencia.

Los laxantes son el tratamiento farmacológico de primera elección en el estreñimiento en estos pacientes. Por esto en la elección del laxante tenemos que tener en cuenta además de su mecanismo de acción, la rapidez de inicio y la duración del efecto, los síntomas presentes, las características y las preferencias del paciente, que no interfiera en control de su enfermedad o regímenes dietéticos indicados en estos pacientes.

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Bibliografía

1. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation - a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23 (8): 697-710.
2. Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population- based survey in Spain. *Am J Epidemiol.* 2004; 159 (5): 520-6.
3. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology.* 2013; 144 (1): 218-38.
4. Navarro Ruiz, M^a.S. et al. Frecuencia de estreñimiento en pacientes de Atención Primaria. *REV CLÍN MED FAM* 2015; 8(1): 4-10
5. Fasano A, Visanji NP, Liu NW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):625-639.
6. Piper MS, Saad RJ. Diabetes mellitus and the colon. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(4):460-474.
7. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chay WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393-1407.
8. Accarino Garaventa A. Monografía sobre estreñimiento en paciente polimedcado GEMD. SANED 2018
9. Pérez Rodríguez E. Estreñimiento crónico funcional. *RAPD Online.* 2018;41(1):22-30
10. Branch RL, Butt TF. Drug-induced constipation. *Adv Drug Reaction Bull.* 2009; 257:987-990.
11. Bouras EP, Tangalos EG. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(3):463-480.
12. McRea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. Pathophysiology of constipation in the older adult. *World J Gastroenterol.* 2008;14(17):2631-2638.
13. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Pena E, et al DOCUMENTO DE CONSENSO Guía de práctica clínica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. (Parte 2 de 2) Semergen. 2017;43(2):123-140.
14. Ciriza de los Ríos C. MONOGRAFIA SOBRE ESTREÑIMIENTO CRÓNICO FUNCIONAL. GEMD SANED 2017
15. Krogh K, Chiaroni G, Whitehead W. Management of chronic constipation in adults. *United European Gastroenterology Journal.* 2017;5(4):465-472.
16. Martínez-Pérez SR, Coca A, Aranda P. Influencia del consumo de sal y de analgésicos efervescentes con sodio en pacientes con hipertensión y riesgo vascular. *FARMACÉUTICOS COMUNITARIOS* 2010; 2(4): 146-152
17. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5-7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
18. Jacob G, Waseem M. et al "Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study". *BMJ* 2013;347:f 6954

19. Eventos cardiovasculares asociados a la administración de medicamentos con alto contenido en sodio. Pam 384. Farmacovigilancia Medicamentos alto contenido sodio. <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2015/7/3/87929.pdf>
20. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2010;7:CD007570.
21. Chen SL, Cai SR, Deng L, Zhang XH, Luo TD, Peng JJ, et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children. A meta-analysis. *Medicine.* 2014;93(16):1-10.
22. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullota J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:42.
23. López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR. Indicación Farmacéutica para el estreñimiento en pacientes con diabetes e hipertensión arterial. *Pharm Care Esp.* 2017; 19(3): 139-152.



Impacto de la ingesta de sal en la patogenia y tratamiento de la hipertensión

Vicente Pallarés Carratalá.

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón.
Profesor Asociado, Departamento de Medicina; Universitat Jaume I, Castellón.
Coordinador del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN.

Titular al margen

La primera recomendación que recibe un paciente diagnosticado de HTA es disminuir la sal de los alimentos. Y si bien podemos dejar de usar el salero, hay muchos productos alimentarios y farmacológicos con alto contenido en sodio. Es imprescindible aconsejar a nuestros pacientes con rigurosidad, para que revisen el etiquetado de cada uno de ellos.

Introducción

Todos los días ingerimos sal en cada comida, siendo uno de los sabores preferidos por la población, pero el debate sobre que la ingesta actual de sal es demasiado alta por motivos de salud, está sobre la mesa desde hace algunos años.

Hay mucha evidencia que asocia la ingesta excesiva de sodio con la hipertensión arterial (HTA) y sus consecuencias como es la morbimortalidad cardiovascular¹⁻⁵. Por otro lado, una reducción de la ingesta de sal conduce a una reducción considerable de la presión arterial (PA), especialmente en pacientes hipertensos, pero también en normotensos, como lo demuestran diferentes metaanálisis⁶⁻⁸. Se han propuesto diversos mecanismos para la HTA dependiente de la sal, incluidos la expansión de volumen, trastornos del equilibrio del sodio

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular



a nivel renal, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hiperactivación del sistema nervioso simpático. Y posiblemente también procesos inflamatorios⁹⁻¹⁶. Pero no todas las personas reaccionan a los cambios en la ingesta de sal en la dieta con alteraciones en la PA, dividiendo a las personas en grupos sensibles y resistentes a la ingesta de sal; estimándose que alrededor del 60% de los hipertensos son sensibles a la sal. Además de los polimorfismos genéticos, la sensibilidad a la sal aumenta con el envejecimiento, en personas de raza negra, en el síndrome metabólico y la obesidad¹⁷.

La ingesta de sal en la dieta actualmente se estima entre 9-12 gr/día en la mayoría de los países del mundo. Estas cantidades están significativamente por encima del nivel recomendado por la OMS de menos de 5 gr/día de sal.

De acuerdo con los resultados de investigaciones recientes, una reducción moderada de la ingesta diaria de sal a 5-6 gr reduce la tasa de morbilidad¹⁻⁴. Concomitante a la reducción de la sal, se debe optimizar el consumo de potasio mediante una mayor ingesta de frutas y verduras, ya que varios estudios han proporcionado evidencia de que las dietas ricas en potasio o las intervenciones con potasio pueden disminuir la PA, especialmente en los hipertensos¹⁸⁻²⁰.

La sal, su fisiología

El cloruro de sodio o sal común, es un compuesto iónico necesario para realizar una gran variedad de funciones esenciales: control de la cantidad de agua del organismo, manteniendo el pH de la sangre; regular los fluidos del cuerpo ayudando a que el cuerpo esté hidratado y ayudar a transmitir impulsos nerviosos y la relajación muscular.

El sodio es el principal catión en el espacio extracelular y uno de los principales solutos que actúan reteniendo el agua dentro de este espacio; es por tanto un regulador del volumen de líquido extracelular. Por otro lado, el sodio también es un determinante del potencial de membrana de las células y del transporte activo de moléculas a través de las mismas. La concentración de sodio dentro de la célula es de menos de un 10% del que hay fuera de la membrana celular, por lo que para mantener este gradiente se precisa un transporte activo²¹.

El tracto intestinal, absorbe casi todo el sodio de la dieta y los riñones retienen más del 90% del sodio filtrado. Además de su importancia con respecto a la regulación del balance de agua y líquidos, el sodio es vital en las funciones de las células musculares y nerviosas y también está involucrado en parte en el control del equilibrio ácido-base, sistema inmune; ayuda a la secreción digestiva y controla la absorción de nutrientes, como aminoácidos, glucosa, galactosa y el agua (Tabla 1).

El SRAA, desempeña un papel clave en la regulación del equilibrio de sodio y la presión arterial. En condiciones fisiológicas normales, una dieta baja en sal estimula al SRAA, mediante un aumento de la liberación de renina de las células

yuxtaglomerulares de los riñones, lo que conduce a un aumento de la enzima convertidora de angiotensina estimulante de angiotensina I y la liberación de angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y estimula la secreción de aldosterona de la corteza suprarrenal, lo que resulta en una reabsorción tubular de agua, un aumento del volumen sanguíneo y la PA^{17,22}.

Tabla 1.

Factores etiopatogénicos relacionados con el efecto hipertensor de la sal

- Alteración de la reabsorción tubular de sodio bien directamente sobre las proteínas transportadoras
- Hiperestimulación del SRA y sistema nervioso simpático
- Disfunción endotelial: endotelina, óxido nítrico
- Factor natriurético auricular
- Sistema kalicreína
- Lesión renal subclínica
- Sistema inmune
- Depósito de sodio en piel y músculo («tercer espacio»)

Ingesta de sal en la dieta

La ingesta de sal es indispensable para la vida, pero nuestras necesidades de sal son reducidas, unos 2 gr diarios, que corresponde a la mínima cantidad de sodio (34 mEq o mmol) que se requiere para reponer las pérdidas.

El sodio se consume normalmente en forma de cloruro sódico (sal común) y más raramente en otras formas (bicarbonato sódico). La sal común aporta cerca del 90% del sodio de la dieta. Un gramo de cloruro sódico contiene 0,4gr de sodio (17 mEq o mmol). Hoy en día el consumo medio de sal en los países desarrollados es de aproximadamente 10 gr/día (170 mEq o mmol de sodio). Existen, sin embargo, grandes diferencias en la ingesta entre individuos que pueden oscilar entre 2 y 20 g de sal (23 o 340 mEq o mmol de sodio). Aproximadamente el 10% de la sal que se ingiere proviene de forma natural de los alimentos, el 15% proviene de lo que se añade durante la elaboración casera de los alimentos y el 75% restante proviene del consumo de alimentos procesados²³. Estos datos indican que si se precisa disminuir la ingesta de sal debe regularse principalmente la compra de productos procesados y reducir su consumo. Es importante advertir que no notar sabor salado en algunos alimentos nos puede hacer pensar que no contienen sal; esto es así, porque el sabor salado lo proporciona la combinación de sodio y cloro (sal común), pero cuando se usa exclusivamente el sodio, este no da sabor salado a los alimentos.

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Por último, hay tener en cuenta que en algunas personas la ingesta diaria de sodio se ve incrementada por el que contienen ciertos medicamentos que consumen, entre otros: laxantes, analgésicos y antiácidos efervescentes o solubles que se utilizan de forma crónica.

Sal e hipertension arterial

¿Qué sabemos?: La sal está relacionada con la PA:

1. La ingesta de sal es uno de los principales determinantes de la PA.
2. Una reducción en la ingesta de sal, causa una reducción dependiente de la PA, cuanto más bajo es el consumo de sal, más baja es la PA.
3. El efecto se observa en ambos sexos, en personas de todas las edades y grupos étnicos.

Una reducción en el consumo de sal reduce la PA, el accidente cerebrovascular y otros eventos cardiovasculares, incluida la enfermedad renal crónica hasta en un 23% (es decir, 1.25 millones de muertes en todo el mundo). El efecto está directamente relacionado con la reducción de PA, mayor reducción igual a mayor beneficio. Por lo tanto, reducir la ingesta de sal reduce el accidente cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y la enfermedad renal vascular por la reducción de la PA.

La sal y el RCV

Entre un 30-35% de los pacientes hipertensos, presentan una sensibilidad aumentada a la sal. Se sabe que esta forma de hipertensión se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular con una mayor afectación de órganos diana o enfermedad subclínica²⁴. En los pacientes sensibles a la sal el aumento de su ingesta, además de incrementar la PA condiciona una serie de efectos perjudiciales en el sistema cardiovascular, que son independientes del aumento de la PA²⁵. Así, se ha demostrado que el aumento de la ingesta de sal en la dieta se asocia con un aumento en la masa del ventrículo izquierdo, con un engrosamiento y rigidez de los vasos, con un estrechamiento de las arterias incluyendo las arterias coronarias y renales, y con un aumento de la agregación plaquetaria. Cada uno de estos efectos por sí mismo, puede a largo plazo aumentar el riesgo cardiovascular (Tabla 2).

Por otro lado, diversos trabajos han demostrado también que la disminución de la ingesta de sal reduce la proteinuria y que potencia el efecto antiproteinúrico de los inhibidores del SRAA²⁶.

Se considera que los pacientes hipertensos sensibles a la sal, tienen una incidencia de eventos cardiovasculares tres veces superior a aquellos que no lo son. Se ha evidenciado también que la relación entre la sensibilidad a la sal y la mortalidad es independiente del grado de PA²⁷. Este efecto de la sal sobre las

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

enfermedades cardiovasculares también se ha demostrado en ensayos clínicos donde se ha visto que aquellos pacientes que seguían una dieta baja en sal tenían un 25-30% menos de riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares²⁸⁻³⁰.

Tabla 2.

Características de la HTA sensible a la sal

1. Características epidemiológicas

- Raza negra
- Obesidad
- Edad avanzada
- Diabetes
- Disfunción renal
- Uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)

2. Características clínicas

- Lesión de órgano diana → albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez vascular, grosor íntima media (GIM) carotídeo aumentado
- Ausencia de reducción nocturna de la PA (patrón non-dipper)
- Riesgo cardiovascular alto/muy alto

¿Qué se recomienda en las guías de práctica clínica?

La OMS recomienda una ingesta máxima de sal de 5 gr/día, equivalente a una cucharadita de café, para la población general³. Debido al potencial sugerido para prevenir y controlar las enfermedades no transmisibles, la OMS ha recomendado una reducción de la ingesta de sal en un 30% para 2025⁴, ya que su elevado consumo la sitúa en el puesto 13 de los factores de riesgo asociados a morbilidad, y siendo la HTA el factor más prevalente de morbimortalidad en el mundo³¹ (Figura 1).

Todas las guías de práctica clínica, aconsejan las medidas de estilo de vida como el primer escalón de tratamiento y entre estas la reducción de la ingesta de sal siempre es la primera medida³²⁻³⁴.

Es en 1904 se publicó uno de los primeros estudios que mostraban los efectos del aumento de la PA por la sal³⁵; y 44 años después se demostró de manera clara, como una dieta extrema hiposódica disminuía la PA de los pacientes con hipertensión severa en un promedio de 47 mmHg la PA sistólica y 21 mmHg la PA diastólica; efectos comparables a una terapia farmacológica³⁶. Sin embargo, sólo un 60% de los pacientes hipertensos reaccionaron a la reducción de la sal con disminución de la PA; a estos pacientes se les conoce como sensibles a la sal³⁷. En estos, la reducción de la ingesta de sal por debajo de los 5 gr/día, determinó una reducción de cifras de PA entorno a 5 mmHg, lo que para un

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

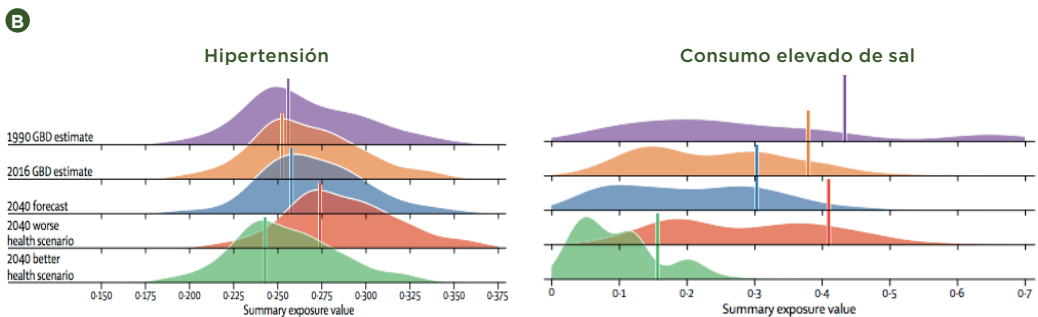
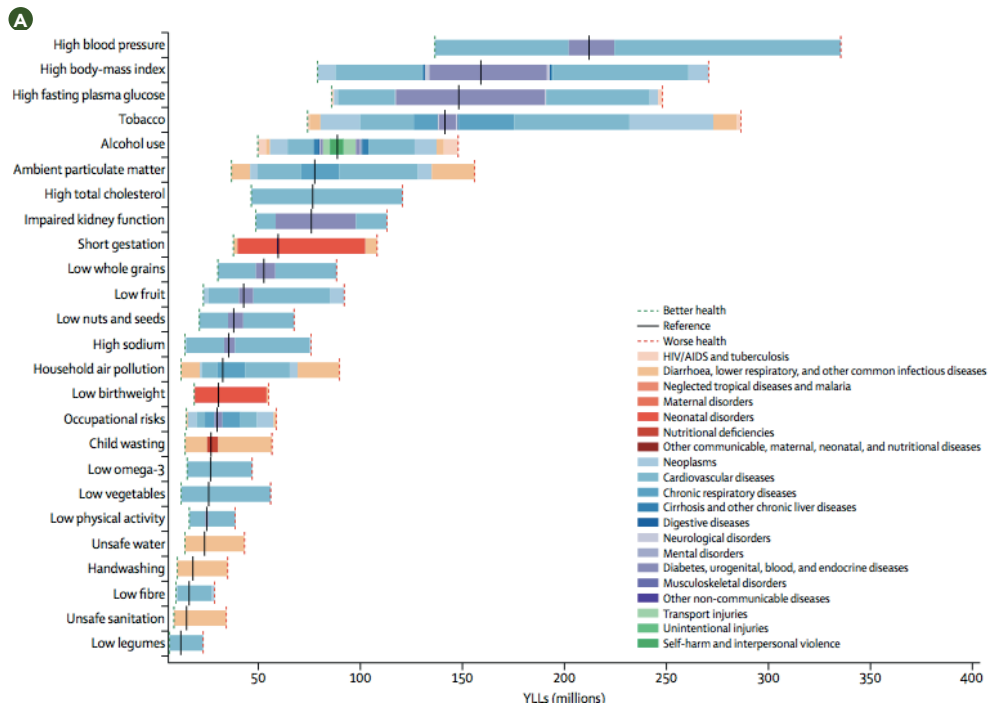
Impacto de la ingesta de sal en la patogenia y tratamiento de la hipertensión

grupo nada despreciable de individuos supone el paso de HTA a normotensión. A pesar de que lo deseable sería identificar a estos individuos “sal-sensibles”,

Figura 1.

A) Carga de enfermedad atribuida a 20 factores de riesgo en ambos sexos.

B) Representación de las diferencias globales para la hipertensión y el consumo de sal de 1990, 2016 en comparación entre el pronóstico de referencia al año 20140, el mejor escenario de salud en 20140 y el escenario de peor salud en 2040. El consumo de sal ocupa el 13º puesto.



Modificado de Foreman et al⁵¹.

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

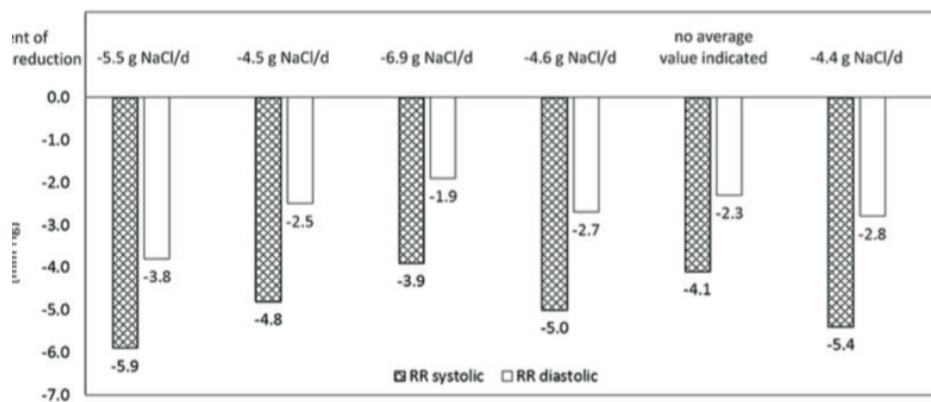
la complejidad de las medidas diagnósticas necesarias para ello hace que, en la práctica, se obvian tales medidas y la recomendación de restringir la ingesta de sal se haga extensiva a toda la población hipertensa; y además esta reducción/restricción, favorece la eficacia del tratamiento con fármacos antihipertensivos. De igual modo, esta misma reducción aplicada a la población general, podría suponer que el 20% de individuos normotensos “sal-sensibles” pudiera, probablemente, evitar o retrasar la aparición, a lo largo de su vida, de la HTA (Figura 2)³⁸.

Figura 2.

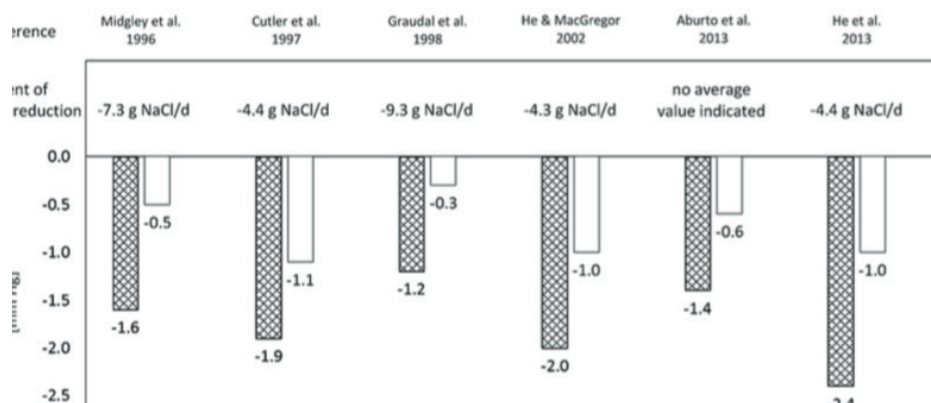
A) Efecto de una reducción de sal en la PA de pacientes hipertensos

B) Efecto de una reducción de sal en la PA de personas normotensas. Se dan valores medios para la reducción de sal y presión arterial.

A



B



Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:61-84³⁸.

En las últimas décadas, son muchas las evidencias que concluyen que reducir la sal en los pacientes hipertensos produce beneficios importantes, calculando una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, de aproximadamente un 10 a 20% para una ingesta de sal más baja contra la más alta^{9,39,40}, aunque el beneficio va más allá del cardiovascular (Tabla 3).

Tabla 3.
Efectos beneficiosos de la reducción moderada del consumo de sal

- Aumento de la eficacia del tratamiento antihipertensivo
- Reducción de la pérdida de potasio inducida por los diuréticos
- Regresión de la HVI
- Reducción de la proteinuria
- Reducción de la excreción urinaria de calcio
- Disminución de la osteoporosis
- Disminución de la prevalencia de cáncer gástrico
- Disminución de la prevalencia de ictus
- Disminución de la prevalencia de asma
- Disminución de la prevalencia de cataratas
- Protección contra el inicio de la HTA

Por último, la mayor supervivencia actual, junto a un mayor número de factores y comportamientos poco saludables en el estilo de vida, conducen a una progresión de la prevalencia de eventos CV, con un aumento nada desdeñable de pacientes con insuficiencia cardíaca en edades cada vez más tempranas. Pese a la mejora de las terapias farmacológicas y de dispositivos, el pilar fundamental en su control, sigue siendo la modificación del estilo de vida y entre las diferentes medidas, la restricción de sal de la alimentación es uno de los pilares fundamentales⁴¹⁻⁴³.

Como vemos, hay pruebas muy sólidas para apoyar la restricción de la ingesta de sal en aras a prevenir la epidemia de hipertensión y su evolución en el continuo cardiovascular hacia el evento y en sus últimas fases la insuficiencia cardíaca. La cantidad óptima de sodio en la dieta es incierta, aunque la mayoría de las sociedades científicas recomiendan entre 1.500 y 2.400 mg día⁴⁴. Pese a todo y aunque ampliamente defendido, el papel de la restricción de sodio en la insuficiencia cardíaca establecida, está en este momento en debate ya que existe controversia y en una reciente revisión sistemática, los autores encuentran evidencia limitada de una modesta mejora en los síntomas clínicos al reducir la ingesta de sal en pacientes ambulatorios, dado que reducir mucho la ingesta

podiera ser perjudicial en este tipo de paciente, tendiendo un comportamiento de curva en J. Estudios en curso, están abordando esta controversia⁴⁵.

Estrategias para la reducción de la ingesta de sal

Durante millones de años, la ingesta de sal en la dieta fue muy baja (0,1-1gr/día). La fuente principal fue la carne que contenía aproximadamente 1,2gr/kg⁴⁶. Posteriormente y hasta la invención del frigorífico, la humanidad ha utilizado grandes cantidades de sal para cocinar y conservar los alimentos, por lo que alrededor del siglo XIX, la ingesta de sal alcanzó un pico entre 9 a 12 gr/día, significativamente ya muy por encima de los niveles recomendados en la actualidad⁴⁷. Recientemente se comparó el consumo mundial de sal y se observó que el mayor consumo correspondía a la población asiática, seguido por los europeos, habitantes del Medio Oriente y África del Norte, Estados Unidos y Canadá, Australia y Nueva Zelanda, América Latina y el Caribe, Oceanía y África subsahariana⁴⁸.

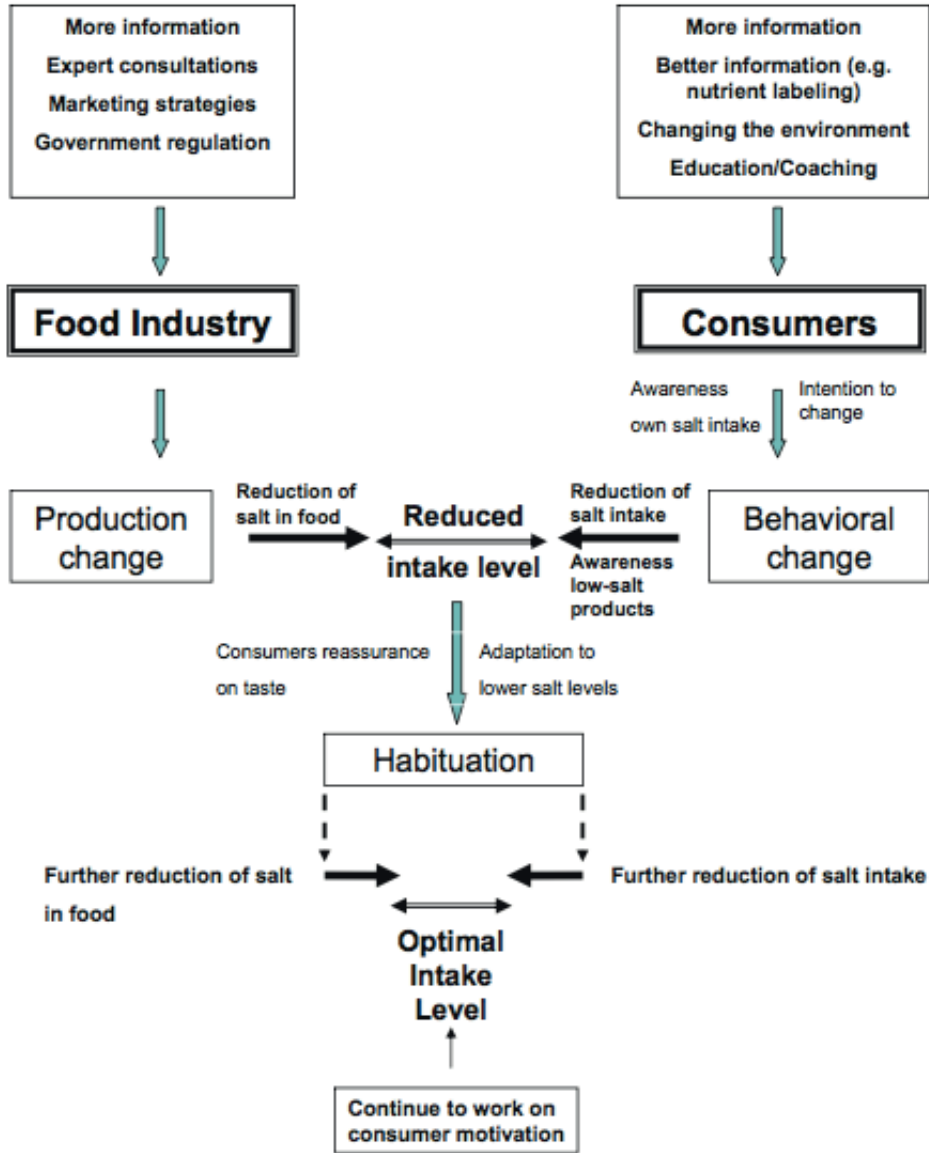
Como ya se ha comentado anteriormente y dentro de la “Estrategia Global de la OMS sobre Dieta, Actividad Física y Salud”, uno de los planes de acción para controlar y prevenir las enfermedades no transmisibles tiene como objetivo principal la reducción del consumo de sal⁴⁹. Un análisis de la Comisión Europea de 2012 describe que en los países industrializados, solo el 5-10% de la ingesta de sodio proviene de alimentos enriquecidos con bicarbonato de sodio, glutato de sodio y citrato de sodio en carne ahumada, otros alimentos procesados y verduras en conserva; el 75-80% del consumo diario de sodio proviene de alimentos procesados como pan, cereales y otros productos de panadería, carne y productos cárnicos, queso y productos lácteos, productos derivados del pescado, alimentos precocinados, y sólo el 10-15% de la sal de mesa agregada durante la cocción o en la mesa, mientras que en los países en desarrollo, la sal utilizada para condimentar es mucho más importante⁵⁰. Por ejemplo, en China y Japón, la salsa de soja contribuye significativamente al consumo de sal. En todo el mundo, el contenido de sodio de los alimentos procesados desempeña un papel más importante en comparación con el de los alimentos naturales.

Las oportunidades para apoyar la reducción de la ingesta de sal a niveles moderados son múltiples y variadas. Abarcan desde la educación nutricional, la mejora de las condiciones ambientales hasta el etiquetado nutricional obligatorio y las declaraciones reguladas, así como cambios legislativos en forma de impuestos. El conocimiento actual hace que la importancia de combinar los enfoques de reformulación, mejora de la calidad de la restauración comunitaria y la educación sea hecho prioritario. *Ekmekcioglu et al.* nos plantea un modelo simple de cómo la ingesta de sal se puede reducir en la población; un modelo que enfatiza la necesidad de un enfoque holístico en la mejora de la ingesta óptima de sal⁵¹ (Figura 3).

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

Figura 3.

Propuesta de modelo para reducir la ingesta de sal en la población⁵¹



Ekmekcioglu C, Blasche G, Dorner TE. Too much salt and how we can get rid of it. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):454-60.

Aporte de sodio asociado a la administración de fármacos

Como es sabido, el sodio no se encuentra solamente en la sal común, sino también en una gran diversidad de productos, entre ellos, muchos fármacos.

El catión sodio se utiliza en medicamentos por distintas razones sobre todo porque mejora la solubilidad, por lo que medicamentos efervescentes y solubles, pueden contener altos niveles de sodio.

En España existen 313 productos en el vademécum que llevan sodio, de los cuales 206 son en forma de cloruro sódico y 67 en forma de bicarbonato sódico. Entre los fármacos con un mayor contenido en sodio, se encuentran algunos laxantes, suplementos alimenticios, antibióticos, complejos polivitamínicos, antiácidos, antitusígenos, barbitúricos, colirios y algunos analgésicos. En muchos casos, los fármacos se administran en forma de sales sódicas y en otros el sodio forma parte de los excipientes. Es recomendable, que los médicos tengan información precisa sobre el contenido de sodio de los medicamentos, así como el tipo de sal.

Un estudio británico con más de 1,2 millones de pacientes ha demostrado que tomar las formas ricas en sodio de los fármacos aumenta hasta en un 16% el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, un infarto cerebral o una muerte por accidente cardiovascular, respecto a quienes usan fármacos sin sodio, e incrementa hasta 7 veces la probabilidad de desarrollar HTA. Los autores confirman que el consumo de la dosis diaria máxima de ciertos medicamentos, como paracetamol o aspirina efervescentes e ibuprofeno soluble, hace que los pacientes superen por mucho los niveles de sodio recomendados.

Los investigadores compararon el riesgo de sufrir alguna enfermedad o accidente cardiovascular en individuos que tomaban medicamentos efervescentes, solubles o dispersables, con alto contenido en sodio y en aquellos que consumían las mismas medicinas sin sodio añadido. Consideraron 24 medicamentos con sodio, y 116 versiones de estos con una formulación estándar (Figura 4).

En sus conclusiones, los autores alertan que **“los consumidores deberían estar informados sobre los riesgos potenciales de una ingesta excesiva de sodio a través de las medicinas”** y las formulaciones con una alta concentración de sodio **“deben ser recetadas con precaución y solo cuando los beneficios superen los riesgos”**. **Además, siempre que haya alternativas con el mismo principio activo e indicación sin sodio se deberían elegir las mismas**. El contenido en sodio de las medicinas debería estar indicado en la etiqueta al igual que en el caso de los alimentos.

Tras la publicación de este estudio, el comité PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado las evidencias sobre la relación entre la ingesta de sodio en ciertos medicamentos y la incidencia de eventos cardiovasculares, en particular HTA y pacientes

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

con dietas restrictivas en sodio, acordando recomendaciones para que figuren en la información de los medicamentos, tanto en ficha técnica como en el prospecto. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado a los profesionales sanitarios sobre el resultado de la evaluación de la información existente en cuanto a la relación entre el contenido en sodio de ciertos medicamentos y la incidencia de eventos cardiovasculares, como HTA⁵³.

Figura 4.

Ejemplos de contenido de sodio por comprimido y contenido máximo de sodio ingerido diariamente para formulaciones seleccionadas que lo contienen⁵².

Formulation	Na ⁺ per tablet (mmol)	Maximum daily Na ⁺ (mmol/day)
Paracetamol soluble tablet 500 mg	18.6	148.8
Paracetamol with codeine phosphate effervescent tablet 500 mg + 30 mg	17.8	142.4
Co-codamol sugar-free effervescent powder 30 mg + 500 mg	17.8	142.4
Paracetamol with codeine phosphate effervescent tablet 500 mg + 8 mg	16.9	135.2
Paracetamol with codeine phosphate effervescent tablet 500 mg + 30 mg (preparation 1)	16.9	135.2
Paracetamol with codeine phosphate effervescent tablet 500 mg + 30 mg (preparation 2)	14.2	113.6
Metoclopramide with aspirin effervescent tablet 5 mg + 325 mg	12.0	72.0
Metoclopramide with aspirin effervescent tablet 5 mg + 450 mg	12.0	48.0
Ibuprofen soluble tablet 200 mg	8.8	52.8
Ascorbic acid effervescent tablet 1 g	8.4	8.4
Aspirin effervescent tablet 300 mg	6.5	6.5
Calcium lactate gluconate with calcium carbonate effervescent tablets 2263 mg + 1750 mg	6.0	6.0
Zinc sulphate sugar-free effervescent tablets 125 mg	4.6	13.8
Zinc sulphate monohydrate effervescent tablet 125 mg	4.6	13.8
Calcium gluconate effervescent tablet 1 g	4.5	36.0
Paracetamol soluble tablet 120 mg	3.5	56.0
Calcium carbonate with colecalciferol effervescent tablet 1500 mg + 10 µg	2.3	4.6
Calcium carbonate effervescent tablet 1.25 g	0.9	1.8
Calcium carbonate and colecalciferol effervescent granules 1250 mg + 440 IU	0.2	0.4
Calcium carbonate + colecalciferol effervescent granules 1.25 g + 11 µg	0.2	0.4

Para que sea más fácil para los pacientes y los profesionales sanitarios ver cuánto sodio está presente en los medicamentos, está siendo actualizado el etiquetado en cuanto a la cantidad de sodio, con un enfoque especial en los productos que se consideran de alto contenido de sodio. Esto permitirá que los pacientes y los profesionales de la salud puedan tomar decisiones informadas acerca de los medicamentos en términos de contenido de sodio, en el contexto de su riesgo cardiovascular individual y la disponibilidad de otras formulaciones con contenido menor de sodio.

El umbral para definir un alto contenido en sodio en los medicamentos es ≥ 17 mmol de sodio en la dosis diaria máxima. Los 17 mmol de sodio son equiva-

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

lentes al 20% de la recomendación de la OMS para la ingesta en la dieta diaria máxima de sodio para un adulto. Este umbral se ha elegido dado que muchas personas ya consumen demasiado sodio en su dieta. Por lo tanto, un medicamento que proporciona un 20% adicional o más de la cantidad diaria de sodio podría tener un impacto significativo, especialmente para pacientes con alto riesgo cardiovascular o los que deben mantener una dieta baja en sodio. Los medicamentos para los que se requieren las nuevas versiones de etiquetado sobre sodio son los que:

- Contienen ≥ 17 mmol de sodio a partir de cualquier fuente en la dosis máxima diaria.
- Se utilizan a largo plazo (en uso diario continuo durante más de un mes)
- O de exposición regular (uso repetido de más de dos días, cada semana),
- Deben tener claramente especificado que se trata de medicamentos con un alto contenido en sodio.

Un perfil de paciente que nunca debemos olvidar

El paciente anciano/frágil o el paciente paliativo. Estos pacientes van a requerir con total seguridad una restricción de sodio en su dieta, bien por sus patologías crónicas asociadas (cardiovasculares) o por tratamientos crónicos (opioides para el dolor) y que van a generar complicaciones derivadas como estreñimiento, que van a precisar una solución por nuestra parte. En un estudio reciente realizado en nuestro país, una alta proporción de la cohorte del estudio (87%) tenía alguna afección que requería una restricción de sodio en la dieta y al menos la mitad de los pacientes tenían estreñimiento. **Es por ello que si debemos tomar la decisión de prescripción de un laxante, la mejor opción será elegir uno que no contenga sodio**⁵⁴.

La sal en exceso, ¿sólo perjudicial para el sistema cardiovascular?

Recientemente se ha publicado un análisis de revisión en el que se plantea la hipótesis de que una dieta alta en sal implica riesgo de padecer enfermedad gastrointestinal (GI), generada a través de una remodelación del medio GI y con ello el inicio de la afectación de otros sistemas como el cardiovascular⁵⁵.

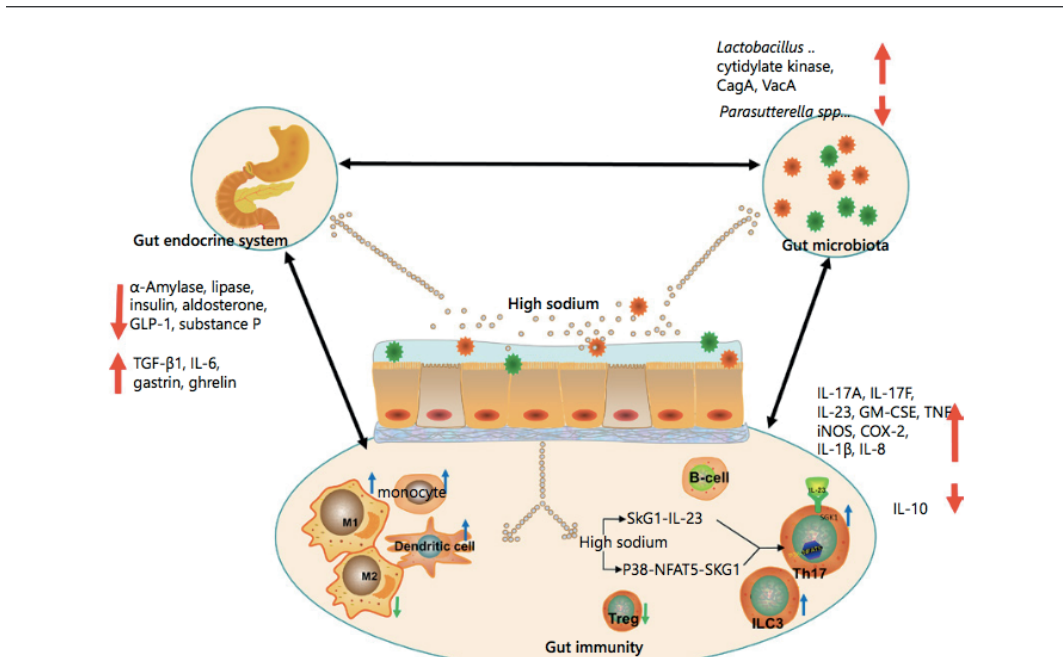
El sistema GI interactúa directamente con elementos exógenos y puede responder a la estimulación por un alto contenido de sal, de una manera altamente sensible antes de que se cause un daño detectable a la salud. Por lo tanto, incluso si la concentración de sodio plasmático está dentro de rango normal, es posible que ya exista una alteración y esto pueda acelerar una enfermedad crónica en otros sistemas del organismo sumado a diferentes factores de riesgo. Recientemente, se ha demostrado que el consumo elevado de sal altera la homeostasis inmune por sus efectos en varios tipos de células, causando inflamación de los tejidos tanto local como sistemática y en elementos no inmunes, como las células hepáticas y las células endocrinas intestinales; también se ven

Manejo óptimo del estreñimiento en pacientes con riesgo cardiovascular

afectadas negativamente por el alto consumo de sal. Además, se ha observado que el consumo elevado de sal afecta la composición y la función de la microbiota intestinal. Los diferentes componentes de esta microbiota, pueden ejercer un efecto sinérgico con el alto contenido de sal de la dieta en el desarrollo de enfermedades GI, mediante la eliminación de la barrera de defensa o la modulación del eje inmune del intestino (Figura 5). El papel de las hormonas GI también se ha revisado y un consumo elevado de sal puede romper la homeostasis inmunológica intestinal, participando en el progreso de las enfermedades GI comunes como, la enfermedad inflamatoria intestinal⁵⁶⁻⁶⁰.

Figura 5.

Ingesta elevada de sodio y la red de los principales componentes del medio intestinal. La ingesta alta de sal potencialmente perturba la homeostasis inmune intestinal. Mejora la diferenciación de células Th17 de 2 maneras: induce directamente SKG1, lo que estabiliza la IL-23; y también activa P38 y NFAT5, que inducen la expresión de SKG1. La ingesta alta de sal aumenta el ILC3 en la mucosa del tracto GI con un aumento de la producción de IL-17 e IL-23. La ingesta alta de sal altera la función Treg y puede afectar la diferenciación de las células B de manera indirecta. La ingesta alta de sal tiene un efecto estimulante sobre los monocitos, las células dendríticas (CD) y los macrófagos M1 al tiempo que atenúa la activación y función de los macrófagos M2 no inflamatorios. La ingesta alta de sal altera la composición y función de la microbiota intestinal y afecta el perfil hormonal endocrino en el sistema GI. Los 3 aspectos principales del entorno GI también interactúan entre sí para mantener la homeostasis intestinal.



En: Li J, Sun F, Guo Y, Fan H. High-Salt Diet Gets Involved in Gastrointestinal Diseases through the Reshaping of Gastroenterological Milieu. *Digestion*. 2018; 5:1-8⁵⁵.

Los autores de la revisión⁵⁵ consideran que la aparición de la enfermedad GI, en gran medida, se asocia con un alto consumo de sal y está en estrecha relación con la homeostasis inmune local del intestino, la composición de la microbiota intestinal y la presentación de hormonas endocrinas, que son componentes vitales del medio intestinal.

Por tanto, queda abierto el debate de cómo la ingesta alta en sal afecta el entorno GI a través de estos 3 aspectos, actuando como un acelerador de la enfermedad GI y explorar un posible objetivo terapéutico en los trastornos GI.

Bibliografía

1. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, 2013;346:f1326.
2. WHO, FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;916(i-viii).
3. WHO Guideline sodium intake for adults and children. WHO Press, Geneva, 2012.
4. WHO. Mapping salt reduction initiatives in the WHO European Region; 2013
5. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. World Health Organization, Geneva; 2014.
6. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-97.
7. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition* 2013;29:611-618.
8. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2013;346:f1325.
9. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and metaanalyses. *BMJ* 2013;346:f1326.
10. Buchholz K, Schachinger H, Wagner M, Sharma AM, Deter HC. Reduced vagal activity in salt-sensitive subjects during mental challenge. *Am J Hypertens.* 2003;16:531-536.
11. Cerasola G, Cottone S, Mule G (2010) The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *J Hypertens.* 2010;28:2357-2369.
12. Brooks VL, Haywood JR, Johnson AK (2005) Translation of salt retention to central activation of the sympathetic nervous system in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32:426-432.
13. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1148-55.
14. Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, Pazmino AK, Griffiths R, Flannery PJ et al. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2005;115:1092-99.

15. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:16281-16286.
16. DuPont JJ, Greaney JL, Wenner MM, Lennon-Edwards SL, Sanders PW, Farquhar WB et al. High dietary sodium intake impairs endothelium-dependent dilation in healthy salt-resistant humans. *J Hypertens.* 2013;31:530-36.
17. Majid DSA, Prieto MC, Navar LG. Salt-sensitive hypertension: perspectives on intrarenal mechanisms. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11:38-48.
18. Mangrum AJ, Gomez RA, Norwood VF. Effects of AT(1A) receptor deletion on blood pressure and sodium excretion during altered dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:F447-F453
19. Kido M, Ando K, Onozato ML, Tojo A, Yoshikawa M, Ogita T et al. Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* 2008;51:225-231
20. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
21. Gibney MJ, Vorster HH, Kok FJ. Introduction to human nutrition. Wiley-Blackwell, West Sussex; 2009.
22. Rassler B. The renin-angiotensin system in the development of salt-sensitive hypertension in animal models and humans. *Pharmaceuticals.* 2010; 3:940-60.
23. James WP, Ralph A, Sanchez-Castillo CP. «The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies». *Lancet.* 1987;1:426-9.
24. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Naka- mura S, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997;350: 1734-7.
25. Zoccali C, Mallamaci F. The salt epidemic: Old and new concerns. *Nutr Metab Cardio-vasc Dis.* 2000;10:168-71.
26. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Jans- sen WM, Lambers Heerspink HJ, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343.
27. Weinberger MH. Salt and blood pressure: What's new? *Curr Hypertens Rep.* 2001;3:271-2.
28. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007;334:885-8.
29. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CA, Antman EM, Campbell N, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: Further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation.* 2012;126:2880-9.
30. Fernández-Llama P, Calero F. ¿Cómo influye el consumo de sal en la presión arterial? Mecanismos etiopatogénicos asociados. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.11.005>

31. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. *Lancet*. 2018;392:1859-1922.
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-104
33. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC /NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2199-269.
34. Tobe SW, Stone JA, Anderson T, S Bacon S, Cheng AYY, Daskalopoulou AS, et al. Canadian Cardiovascular Harmonized National Guidelines Endeavour (C-CHANGE) guideline for the prevention and management of cardiovascular disease in primary care: 2018 update. *CMAJ* 2018;190:E1192-206.
35. Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension artérielle. *Arch Gén Méd*. 1904;81:520-33.
36. Kempner W (1948) Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med*. 1948;4:545-577.
37. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, Fineberg NS, Christian JC, Daugherty SA et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses. *Hypertension*. 1991;17(1 Suppl): I102-I108.
38. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:61-84.
39. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014; 371(7):624-34.
40. Baldo MP, Rodrigues SL, Mill JG (2015) High salt intake as a multifaceted cardiovascular disease: new support from cellular and molecular evidence. *Heart Fail Rev*. 2015;20:461-74.
41. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton P. Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight us men and women: First National Health and Nutrition Examination Survey epidemiologic follow-up. *Arch Intern Med* 2002;162:1619-24.
42. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:851-7.
43. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjra G, Aggarwal B, Ostfeld RJ, Barnard ND, et al; on behalf of American College of Cardiology's Nutrition and Lifestyle Committee of the Prevention of Cardiovascular Disease Council. Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. *JACC*. 2018; 72:2391-2405.
44. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014;63:2960-84.
45. Mahtani RK; Heneghan C; Onakpoya I; Tierney S; Aronson JK; Roberts N; et al. Reduced Salt Intake for Heart Failure. A Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 5. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4673.

46. Ha SK. Dietary salt intake and hypertension. *Electrolyte Blood Press* 2014;12:7-18.
47. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009;38:791-813.
48. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open* 2013;3(12):e003733.
49. WHO (2013a) Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization, Geneva; 2013.
50. European Commission. Survey on Members States - Implementation of the EU salt reduction framework; 2012.
51. Ekmekcioglu C, Blasche G, Dorner TE. Too much salt and how we can get rid of it. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):454-60.
52. George J, Majeed W, Mackenzie IS, Macdonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ.* 2013 Nov 26;347:f6954.
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Eventos cardiovasculares asociados a la administración de medicamentos con alto contenido en sodio. *Boletín Mensual de la AEMPS*, Abril 2015, 18 de mayo de 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/abril/docs/boletin-mensual_abril-2015.pdf (consultado 17 noviembre de 2018).
54. Gándara A, Herrera M, Vicente C, Fraile JM, Delgado R. Prevalencia de la necesidad de restricción de ingesta de sodio y de necesidad de laxantes en pacientes paliativos. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(11):712-717.
55. Li J, Sun F, Guo Y, Fan H. High-Salt Diet Gets Involved in Gastrointestinal Diseases through the Reshaping of Gastroenterological Milieu. *Digestion.* 2018; 5:1-8.
56. Raei N, Behrouz B, Zahri S, Latifi-Navid S: Helicobacter pylori infection and dietary factors act synergistically to promote gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 917- 921.
57. Aguiar SLF, Miranda MCG, Guimarães MAF, et al: High-salt diet induces IL-17-dependent gut inflammation and exacerbates colitis in mice. *Front Immunol* 2018;8:1969.
58. Min B, Fairchild RL: Over-salting ruins the balance of the immune menu. *J Clin Invest* 2015;125:4002-4004.
59. Edwards JK: Inflammation: differential effects of salt on immune cell activity. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:2.
60. Pagliari D, Saviano A, Newton EE, et al. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediators Inflamm* 2018;1:7946431



Avalado por:



CLX19-04

Con la colaboración de:

