



Sesión Bibliográfica 6 mayo 2022  
Luis María Arto  
Servicio Medicina Interna CAULE

# Efficacy and Safety of Nonantibiotic Outpatient Treatment in Mild Acute Diverticulitis (DINAMO-study)

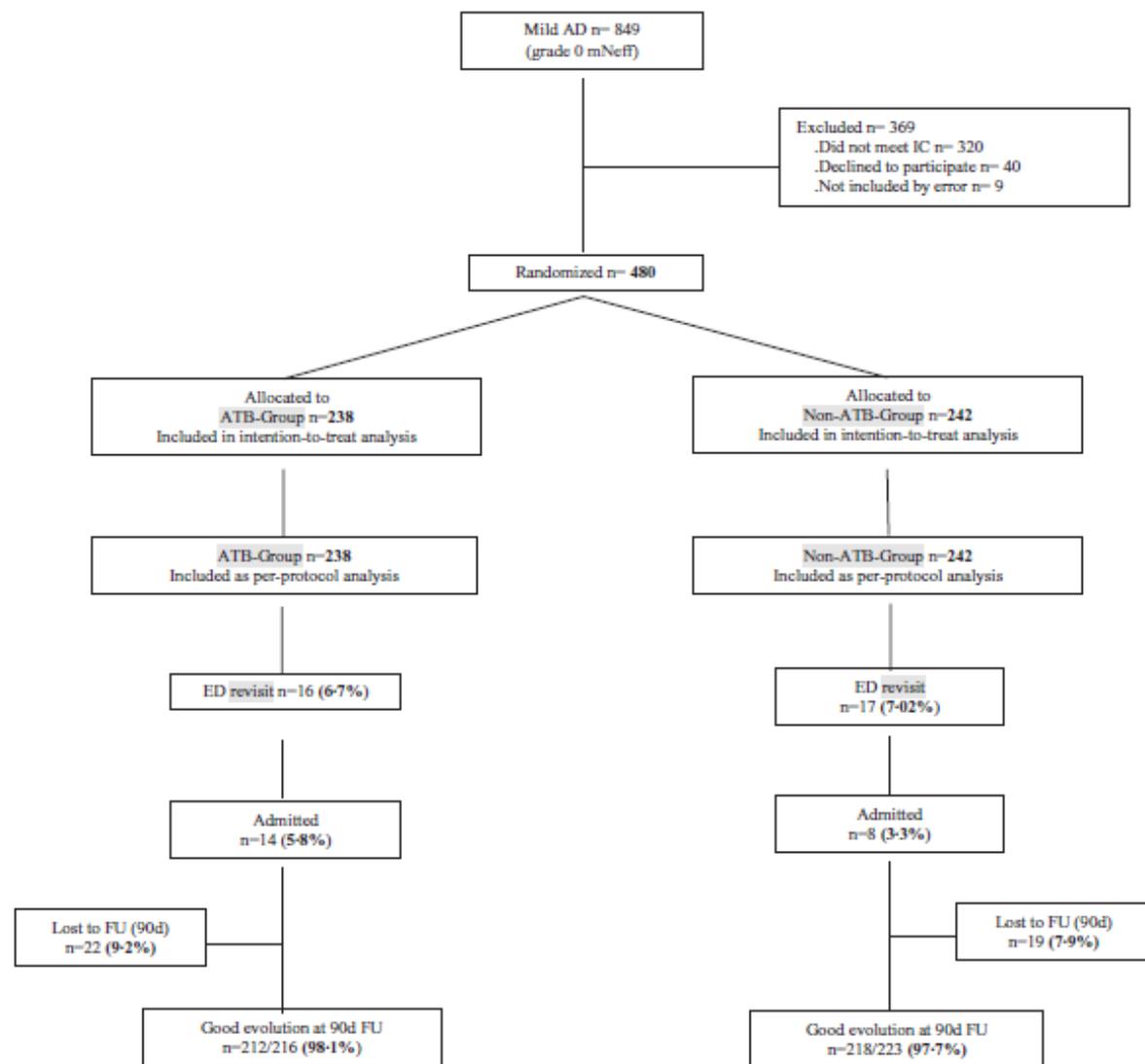
*Ann Surg* 2021;274:e435–e442

- Incidencia diverticulosis: aprox. 30% mayores 45 años y 60% mayores de 85 años
- 15%-20% presentarán al menos un episodio de diverticulitis aguda (DA).
- 75% sin complicaciones con tratamiento conservador
  
- 2 estudios recientes no muestran diferencias significativas con tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados con diverticulitis no complicada
- Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis y metaanálisis apoyan el tratamiento de DA leve sin antibióticos
- Tratamiento ambulatorio de DA no complicada es seguro y efectivo

- Estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, de no inferioridad en 15 unidades de cirugía colorrectal de Cataluña
- Objetivo primario: tasas de admisión en paciente tratados ambulatoriamente con o sin antibióticos
- Objetivos secundarios: (1) nuevas visitas a Urgen
- Inclusión: 18-80 años, escala mNeff 0 en TAC, no antibiótico en 2 semanas previas, inmunocompetente, adecuado soporte familiar, buen control sintomático:  $\text{pH} < 7,38$ ,  $4000 < \text{leucocitos} < 12000$ ,  $\text{FC} < 90$ ,  $\text{FR} < 20$
- Exclusión: mujeres embarazadas o lactantes,  $< 18$  años, uso de corticoides o inmunosupresores, fármacos, mNeff I o superior, mal control sintomático
- Randomización 1:1 tratamiento con ibuprofeno 600 mg / 8 horas y el mismo con amoxicilina/clavulánico 875 mg / 8 horas y el mismo con placebo
- Controles a 2, 9, 30 y 90 días

**Tabla I. Clasificación de Neff modificada (mNeff)**

Estadio 0	Diverticulitis no complicada. Diverticulosis con engrosamiento de la pared del colon y aumento de densidad de la grasa pericólica
Estadio 1	Diverticulitis localmente avanzada:
Estadio 1a	Burbujas de neumoperitoneo localizadas
Estadio 1b	Absceso $< 4$ cm
Estadio 2	Diverticulitis complicada con absceso pélvico. Absceso pélvico $> 4$ cm
Estadio 3	Diverticulitis complicada con absceso a distancia. Absceso intraabdominal en cualquier localización
Estadio 4	Diverticulitis complicada con otras complicaciones a distancia: abundante neumoperitoneo y/o líquido libre intraabdominal



**FIGURE 1.** CONSORT diagram. AD, acute diverticulitis; d, days; ED, emergency department; FU, follow-up; IC, inclusion criteria; mNeff, modified Neff CT-scan classification.

**TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients According to Study Group**

	ATB-Group (n = 238)	Non-ATB-Group (n = 242)	P
Age (yr) / Median (IQR)	57 / (19)	59 / (18)	0.13*
Gender (male: female)	120:118	104:138	0.12 <sup>^</sup>
Temperature (°C)/ Median (IQR)	36.3/(0.7)	36.4 / (0.8)	0.63 <sup>'</sup>
Respiratory rate (rpm)/Median (IQR)	21/(0)	21 / (1)	0.07*
Heart rate (bpm)/ Median (IQR)	80/(16)	80 / (15)	0.31*
CRP (mg/dL)/ Median (IQR)	4.4/(5.5)	5.1 / (6.5)	0.01*
Leucocytosis (U/ $\mu$ L) /Mean (SD)	10,691/(2979)	10,822 / (3,023)	0.63*
Pain (VAS)/Median (IQR)	5/(3)	4 / (2)	0.07*

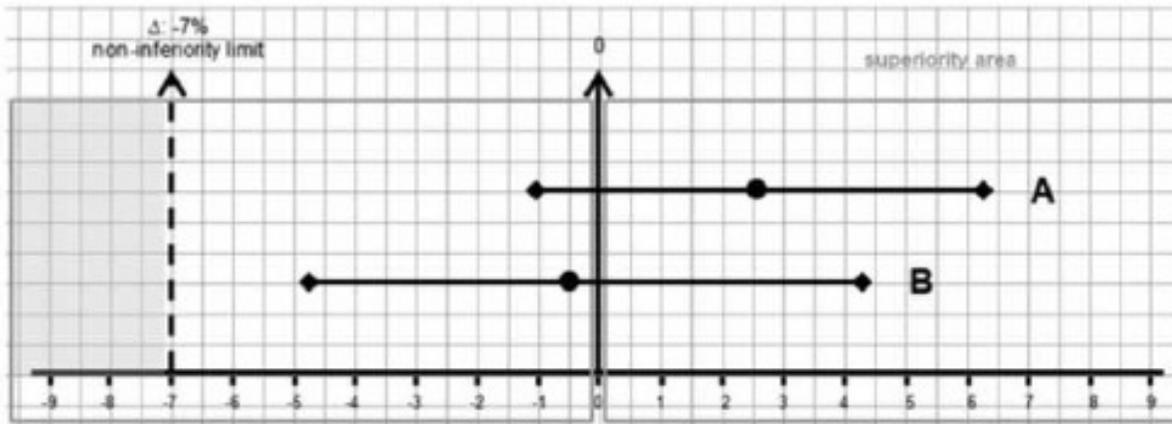
Figures shown are averages except for gender.

ATB-Group indicates control arm; CRP, C-reactive protein; IQR, interquartile range; Non-ATB-Group, experimental arm; SD, standard deviation; VAS, visual analogue scale.

\*Mann-Whitney *U* test.

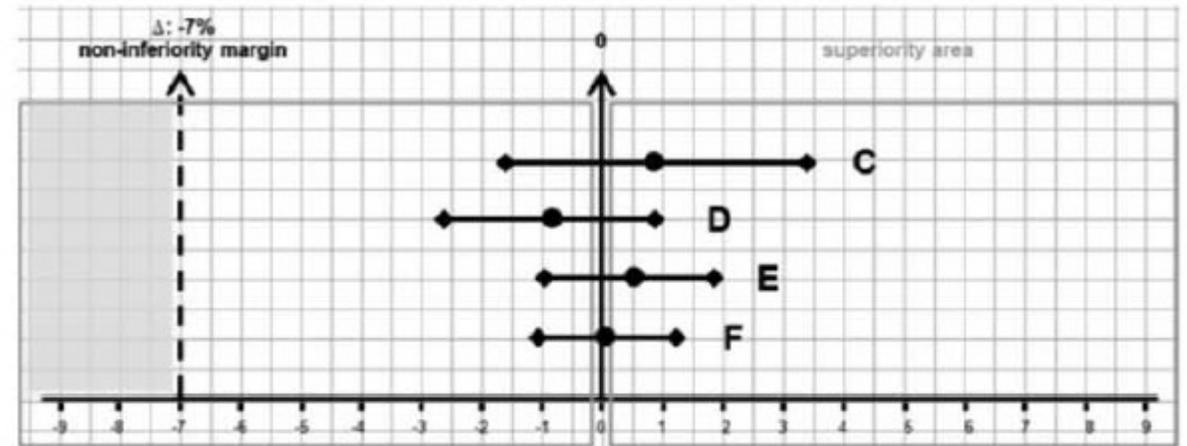
<sup>^</sup>Fisher exact test.

<sup>'</sup>*T*-Test.



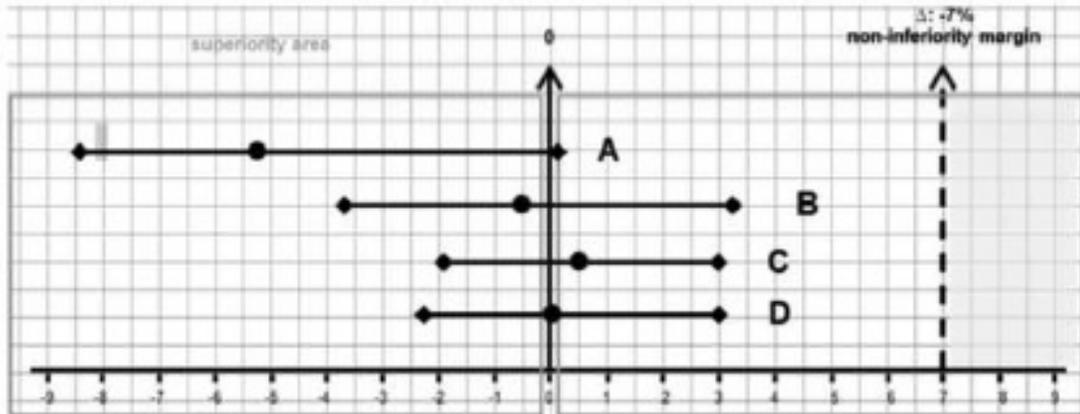
90-days FU	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	P	CI 95% ( ATB-Group (%) – Non-ATB-Group (%))
(A) Admission	14/238 (5.8%)	8/242 (3.3%)	0.19	2.58 (6.32 to -1.17)
(B) ED revisit	16/238 (6.7%)	17/242 (7%)	1	-0.3 (4.22 to -4.83)

**A**  
Patients admitted to hospital after revisit to ED during the 90-day FU period



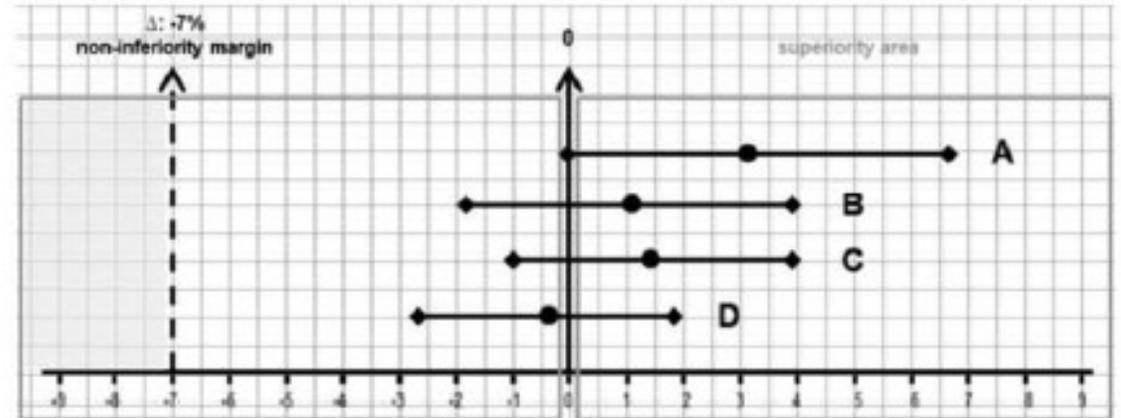
ED revisit referred by surgeon	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	P	CI 95% (ATB-Group (%) – Non-ATB-Group (%))
(C) 2-days FU	6/230 (2.6%)	4/221 (1.8%)	0.75	0.8 (3.51 to -1.91)
(D) 7-days FU	1/208 (0.5)	3/219 (1.4%)	0.62	-0.89 (0.91 to -2.69)
(E) 30-days FU	2/225 (0.9%)	1/224 (0.4%)	1	0.44 (1.95 to -1.06)
(F) 90-days FU	1/216 (0.2%)	1/223 (0.2%)	1	0.01 (1.27 to -1.25)

**B**  
Patients referred to ED by the surgeon at each clinical control



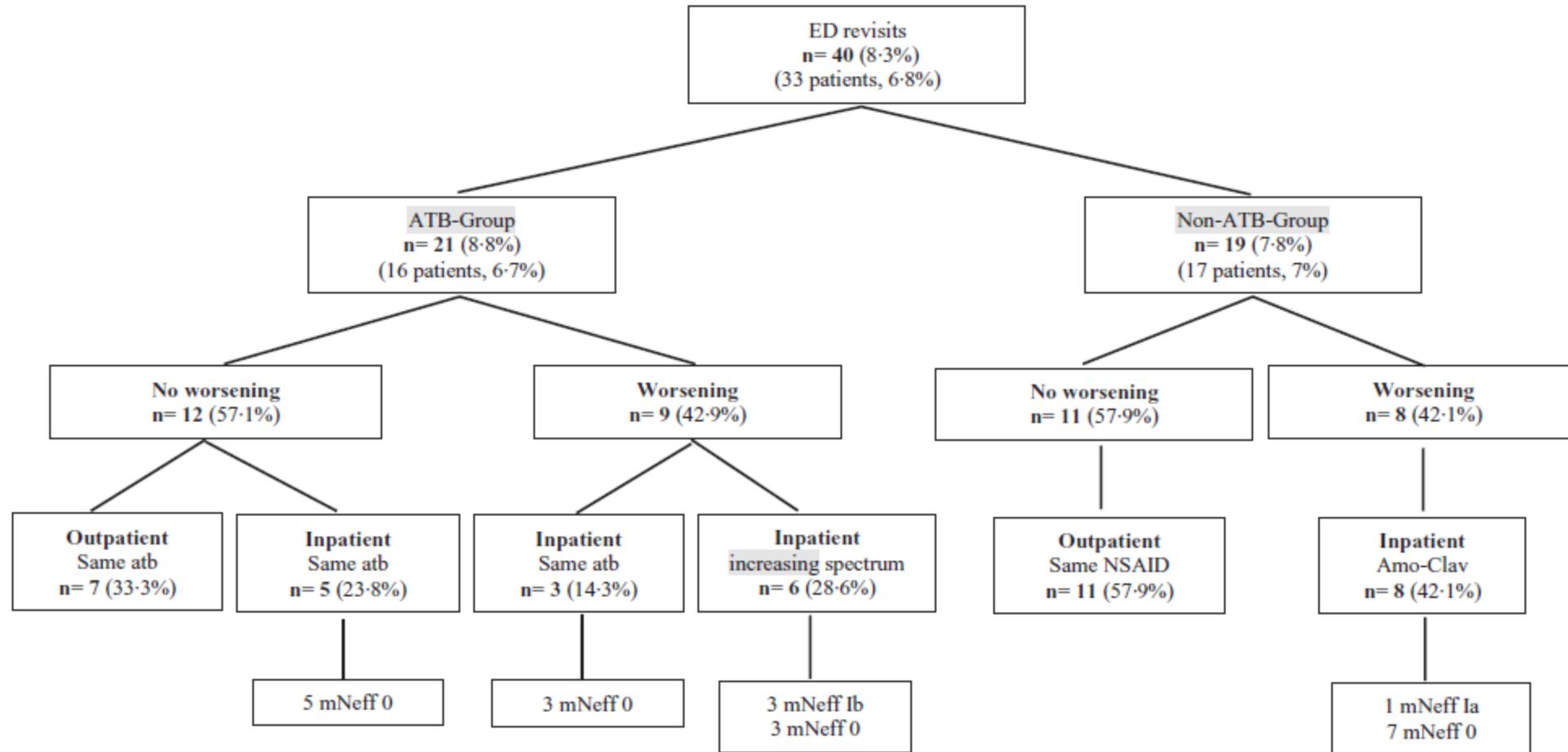
N=480	FU-losses		P	Remaining cases		Good clinical evolution			
	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)		ATB-Group	Non-ATB-Group	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	P	CI 95% (ATB-Group (%) - Non-ATB-Group (%))
(A) 2-days FU	8 (3.4%)	21 (8.7%)	0.02	230	221	221 (91.7%)	212 (95.9%)	0.79	-4.19 (-0.22 to -8.6)
(B) 7-days FU	30 (12.6%)	23 (9.5%)	0.31	208	219	201 (96.6%)	212 (96.8%)	1	-0.17 (-3.2 to -3.6)
(C) 30-days FU	13 (5.5%)	18 (7.4%)	0.46	225	224	220 (97.8%)	217 (96.9%)	0.58	0.9 (3.0 to -2.1)
(D) 90-days FU	22 (9.2%)	19 (7.9%)	0.63	216	223	212 (98.1%)	218 (97.7%)	1	0.4 (3.04 to -2.3)

**C** Patients with good clinical outcome during follow-up



	ATB-Group (%)	Non-ATB-Group (%)	p	CI 95% (ATB-Group (%) - Non-ATB-Group (%))
(A) 2-days FU	13/230 (5.7%)	5/221 (2.3%)	0.09	3.39 (6.96 to -0.18)
(B) 7-days FU	6/208 (2.9)	4/219 (1.8%)	0.53	1.06 (3.9 to -1.8)
(C) 30-days FU	6/225 (2.7%)	3/224 (1.3%)	0.34	1.3 (3.9 to -1.3)
(D) 90-days FU	3/216 (1.4%)	4/223 (1.8%)	1	-0.4 (1.9 to -2.7)

**D** Patients with poor pain control in each treatment arm along the study period.



**FIGURE 3.** Revisits to the ED and attitude taken. During the study period there were 40 revisits to the ED in 33 patients: 29 patients revisited once, 2 patients revisited twice, 1 patient revisited 3 times and 1 patient revisited 4 times to the ED. 447 patients did not revisit ED. Amo-Clav, amoxicillin/clavulanic acid; atb, antibiotic; ED, emergency department; mNeff, modified Neff CT-scan classification; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

- Limitaciones:
  - - estudio abierto, ausencia de control con placebo
  - - posible sesgo de observador-selección (gran número de excluidos)
- Conclusión: el tratamiento sin antibióticos de DA leve no es inferior al tratamiento estándar con antibióticos en términos de admisión hospitalaria, visitas a Urg. o recuperación

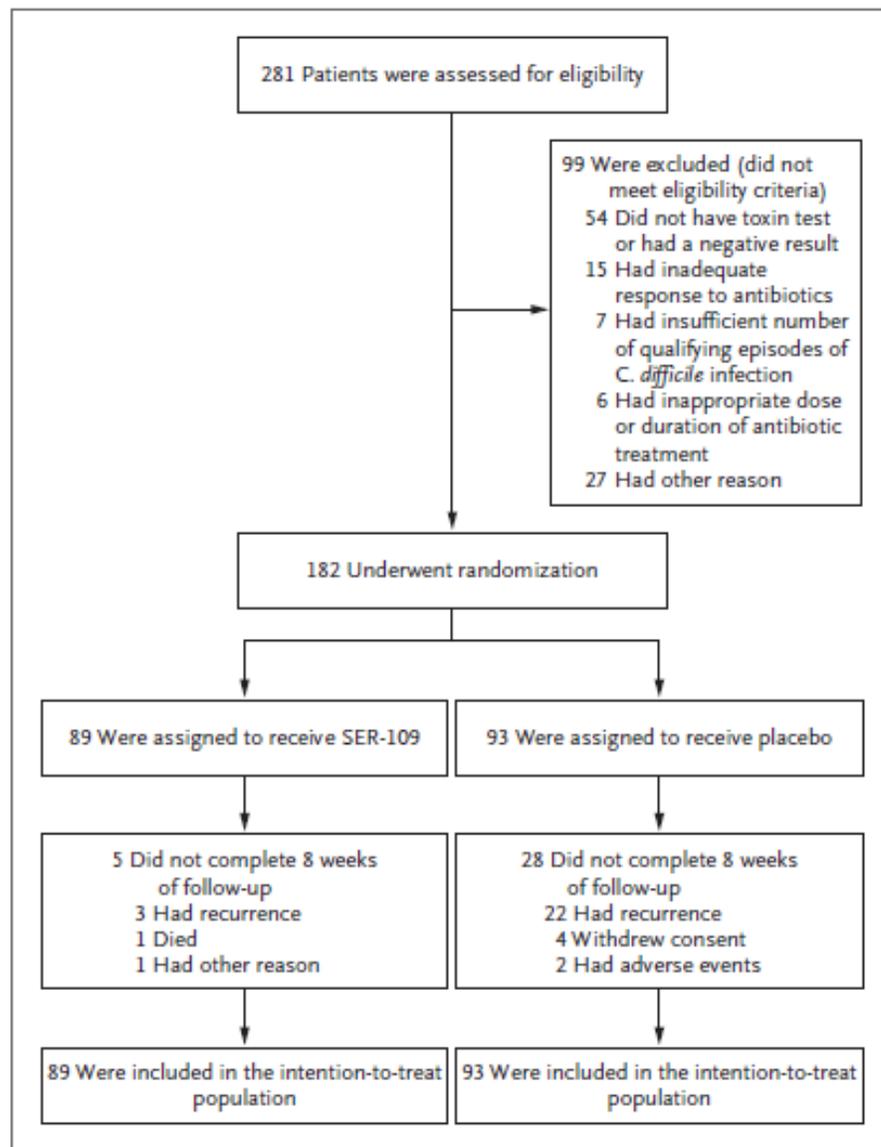
# SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

Paul Feuerstadt, M.D., Thomas J. Louie, M.D., Bret Lashner, M.D.,  
Elaine E.L. Wang, M.D., Liyang Diao, Ph.D., Jessica A. Bryant, Ph.D.,  
Matthew Sims, M.D., Ph.D., Colleen S. Kraft, M.D., Stuart H. Cohen, M.D.,  
Charles S. Berenson, M.D., Louis Y. Korman, M.D., Christopher B. Ford, Ph.D.,  
Kevin D. Litcofsky, Ph.D., Mary-Jane Lombardo, Ph.D., Jennifer R. Wortman, M.Sc.,  
Henry Wu, Ph.D., John G. Auniņš, Ph.D., Christopher W.J. McChalicher, B.Ch.E.,  
Jonathan A. Winkler, Ph.D., Barbara H. McGovern, M.D.,  
Michele Trucksis, M.D., Ph.D., Matthew R. Henn, Ph.D., and Lisa von Moltke, M.D.

N Engl J Med 2022;386:220-9.

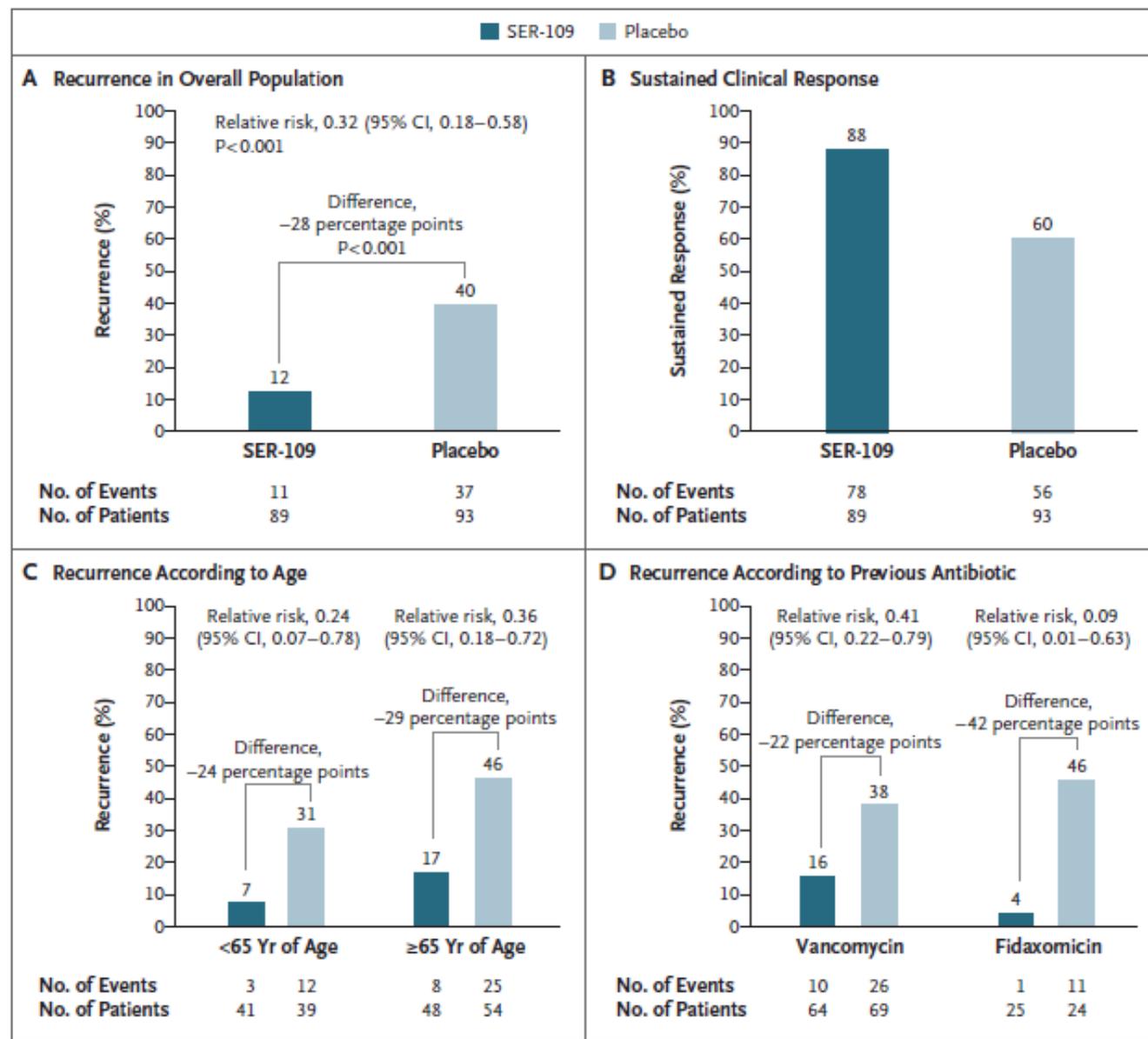
- *Clostridioides difficile* está asociado con más de 460.000 casos de enfermedad y 20.000 muertes anuales en los Estados Unidos
- Las terapias actuales no abordan aspectos fundamentales del ciclo de vida de dos fases de este patógeno en la patogenia de la enfermedad
- Vancomicina y fidaxomicina alivian los síntomas al matar las bacterias productoras de la toxina que causa inflamación colónica y diarrea debilitante, pero no matan las esporas de *C. difficile*, que puede germinar rápidamente en bacterias productoras de toxina después de la interrupción del tratamiento
- Bacterias formadoras de esporas del filo *Firmicutes* de la microbioma intestinal modulan la producción y el consumo de metabolitos importantes para la defensa del huésped y la resistencia a la colonización.
- Por ejemplo, cuando las concentraciones de los ácidos biliares secundarios superan a los primarios, se inhibe la germinación de esporas de *C. difficile*. Sin embargo, la pérdida de beneficios inducida por las bacterias *Firmicutes* conducen a aumentos en la concentración primaria de ácidos biliares, lo que permite la germinación de esporas y un ciclo de enfermedad recurrente.

- Una respuesta clínica duradera depende de la recuperación de estas bacterias residentes beneficiosas después de la suspensión del tratamiento antibiótico.
- SER-109, compuesto purificado de esporas bacterianas de *Firmicutes* vivos, fue desarrollado para reducir el riesgo de recurrencia de la infección por *C. difficile*
- Ensayo doble ciego, controlado con placebo, de julio 2017 a septiembre 2020 (ECOSPOR III).
- Paciente > 18 años, con 3 o más episodios en los 12 meses previos y resolución de los síntomas tras 10 a 21 días de tratamiento estándar. Estratificación por edad y tratamiento recibido (vancomicina o fidaxomicina)
- Asignación a SER-109 o placebo, una cápsula diaria 3 días.
- Objetivo principal: superioridad de SER-109 frente a placebo en la reducción del riesgo de recurrencia de la infección por *C. difficile* hasta 8 semanas después de la dosificación
- Objetivos secundarios: análisis del microbioma y determinación de ácidos biliares en heces



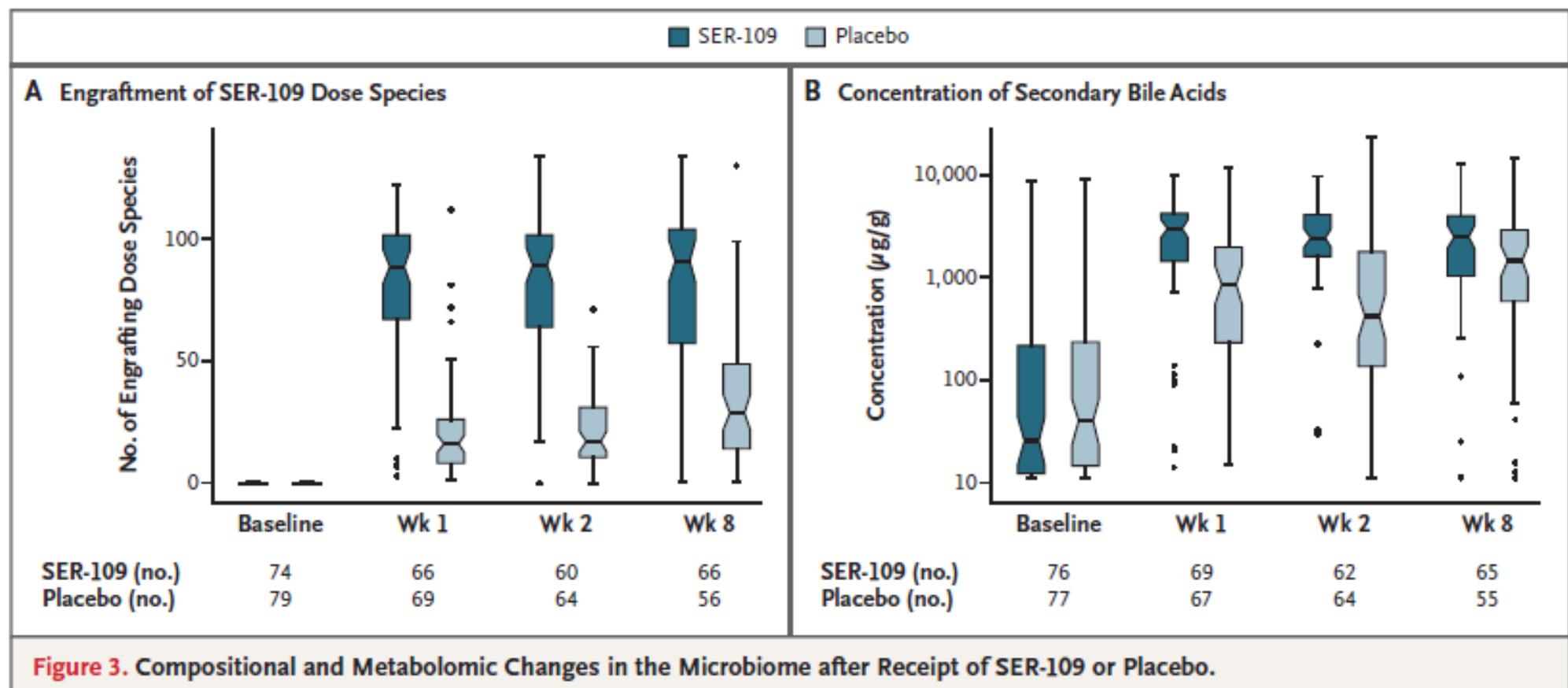
**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).\***

Characteristic	SER-109 (N = 89)	Placebo (N = 93)
Age — yr	65.6±16.5	65.5±16.7
Age group — no. (%)		
<65 years	41 (46)	38 (41)
≥65 years	48 (54)	55 (59)
Female sex — no. (%)	60 (67)	49 (53)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	1 (1)	0
Black	4 (4)	4 (4)
White	82 (92)	88 (95)
Other	2 (2)	1 (1)
Hispanic or Latino		
Yes	5 (6)	6 (6)
No	84 (94)	87 (94)
Episodes of <i>C. difficile</i> infection, including qualifying episode — no. (%)		
3	49 (55)	61 (66)
≥4	39 (44)	32 (34)
Missing data	1 (1)	0
Previous antibiotic regimen — no. (%)		
Vancomycin	64 (72)	69 (74)
Fidaxomicin	25 (28)	24 (26)



**Table 2. Adverse Events through 8 Weeks (Safety Population).\***

Adverse Event	SER-109 (N= 90)	Placebo (N= 92)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	84 (93)	84 (91)
Adverse event related or possibly related to SER-109 or placebo	46 (51)	48 (52)
Serious adverse event†	7 (8)	15 (16)
Adverse event of special interest that occurred or worsened after initiation of SER-109 or placebo	1 (1)	1 (1)
Serious adverse event or an adverse event of special interest that occurred or worsened after initiation of SER-109 or placebo and was related or possibly related to SER-109 or placebo	0	0
Serious adverse event leading to withdrawal from the trial	0	1 (1)
Adverse event leading to death‡	2 (2)	0
Adverse events reported in ≥5% of patients		
Gastrointestinal disorders	79 (88)	80 (87)
Flatulence	63 (70)	70 (76)
Abdominal distension	49 (54)	49 (53)
Abdominal pain	46 (51)	56 (61)
Constipation	28 (31)	22 (24)
Diarrhea	22 (24)	20 (22)
Nausea	16 (18)	30 (33)
Vomiting	3 (3)	10 (11)
General disorders and administration site conditions	57 (63)	65 (71)
Fatigue	53 (59)	58 (63)
Chills	21 (23)	22 (24)
Metabolism and nutrition disorders	28 (31)	36 (39)
Decreased appetite	26 (29)	34 (37)
Infections and infestations	18 (20)	14 (15)
Urinary tract infections	6 (7)	1 (1)
<i>C. difficile</i> colitis	1 (1)	7 (8)
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	7 (8)	5 (5)
Nervous system disorders	7 (8)	4 (4)
Injury, poisoning, and procedural complications	4 (4)	6 (7)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	4 (4)	6 (7)
Renal and urinary disorders	3 (3)	5 (5)



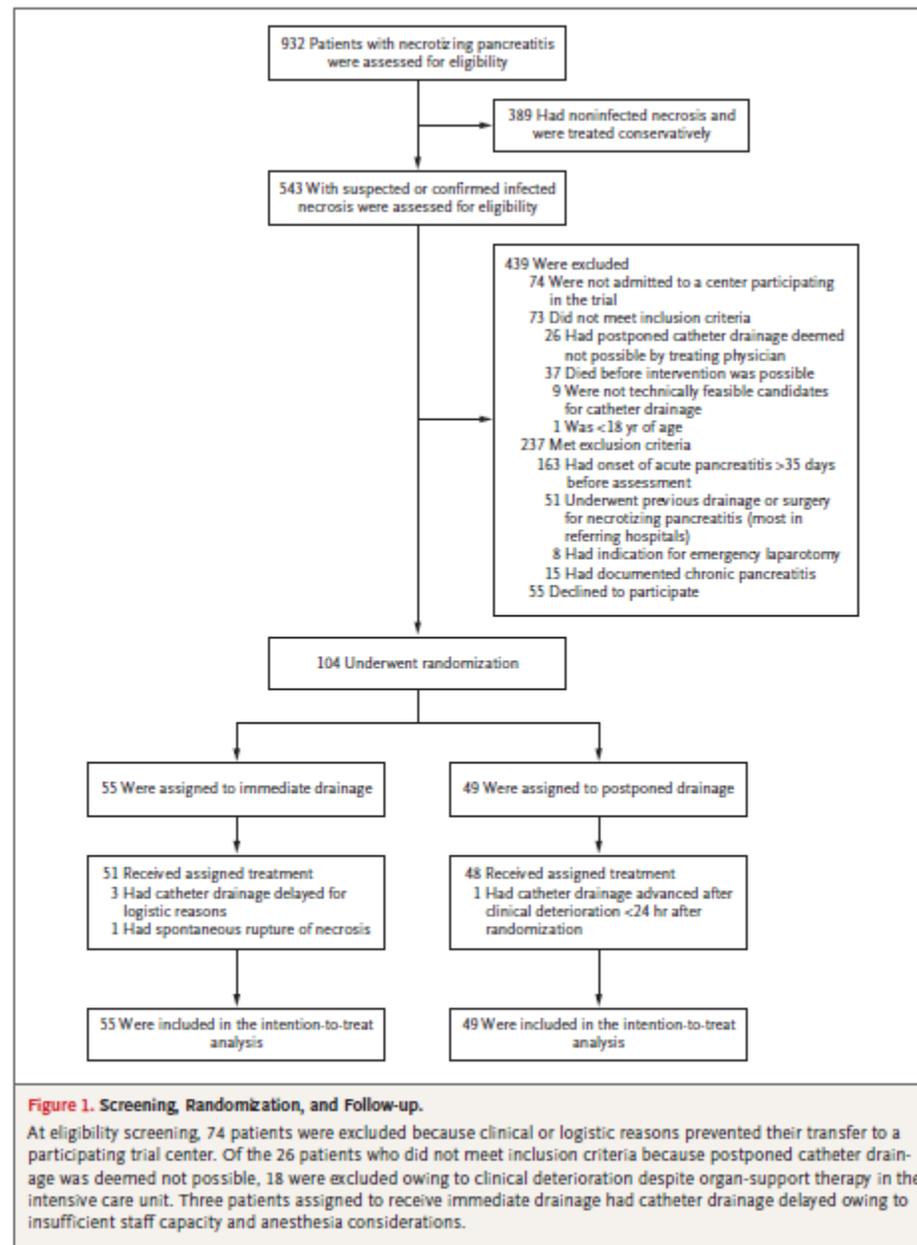
# Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis

L. Boxhoorn, S.M. van Dijk, J. van Grinsven, R.C. Verdonk, M.A. Boermeester, T.L. Bollen, S.A.W. Bouwense, M.J. Bruno, V.C. Cappendijk, C.H.C. Dejong, P. van Duijvendijk, C.H.J. van Eijck, P. Fockens, M.F.G. Francken, H. van Goor, M. Hadithi, N.D.L. Hallensleben, J.W. Haveman, M.A.J.M. Jacobs, J.M. Jansen, M.P.M. Kop, K.P. van Lienden, E.R. Manusama, J.S.D. Mieog, I.Q. Molenaar, V.B. Nieuwenhuijs, A.C. Poen, J.-W. Poley, M. van de Poll, R. Quispel, T.E.H. Römken, M.P. Schwartz, T.C. Seerden, M.W.J. Stommel, J.W.A. Straathof, H.C. Timmerhuis, N.G. Venneman, R.P. Voermans, W. van de Vrie, B.J. Witteman, M.G.W. Dijkgraaf, H.C. van Santvoort, and M.G. Besselink, for the Dutch Pancreatitis Study Group\*

N Engl J Med 2021;385:1372-81

- Pancreatitis necrotizante en 20-30 % de pancreatitis aguda
- Si infección, casi siempre intervención invasiva
- Abordaje estándar: gradual, mínimamente invasivo, posponer drenaje hasta encapsulación de la necrosis infectada (en general, 4 semanas)
- Guía AGA 2020 recomienda considerar drenaje en cuanto haya sospecha de infección, incluso en fases tempranas
- Ensayo de superioridad multicéntrico, randomizado: investigar si drenaje inmediato es superior al pospuesto hasta encapsulación

- Pacientes con pancreatitis necrosante infectada que podrían someterse a drenaje transluminal percutáneo o endoscópico dentro de los 35 días posteriores al inicio de los síntomas de pancreatitis aguda
- Exclusión: síntomas de pancreatitis aguda durante más de 35 días e intervención previa por pancreatitis necrosante
- End point primario: puntuación en el Comprehensive Complication Index, incluidas todas las complicaciones que ocurrieron entre la aleatorización y el seguimiento de 6 meses, calificadas de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo
- End points secundarios: muerte; algunas de las complicaciones mayores incluidas en el Comprehensive Complication Index (insuficiencia respiratoria, cardiovascular, renal y múltiple, hemorragia o perforación de un órgano visceral que da lugar a intervención, fístula enterocutánea, fístula pancreatocutánea, hernia incisional, infección de herida, e insuficiencia pancreática endocrina y exocrina); número de pacientes con complicaciones graves (clasificación de Clavien-Dindo de III o más alto en una escala de I a V, con calificaciones más altas indicando más complicaciones potencialmente mortales); número total de intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas (drenaje por catéter y necrosectomía); estancia en hospital y cuidados intensivos y costa total de la hospitalización



**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Immediate Catheter Drainage (N=55)	Postponed Catheter Drainage (N= 49)
Age — yr	60±14	59±11
Male sex — no. (%)	32 (58)	32 (65)
Cause of pancreatitis — no. (%)		
Gallstones	36 (65)	29 (59)
Alcohol abuse	8 (15)	7 (14)
Disease severity — no. (%)		
Admitted to intensive care unit	15 (27)	13 (27)
Systemic inflammatory response syndrome	47 (85)	40 (82)
Organ failure	13 (24)	8 (16)
Multiple organ failure	8 (15)	6 (12)
CT Severity Index score†	7±2	6±2
Extent of pancreatic necrosis — no. (%)		
<30%	35 (64)	33 (67)
30 to 50%	8 (15)	7 (14)
>50%	12 (22)	9 (18)
Encapsulation of necrosis — no. (%)		
Not encapsulated	6 (11)	8 (16)
Medium encapsulated	16 (29)	19 (39)
Largey encapsulated	19 (35)	11 (22)
Fully encapsulated	14 (25)	11 (22)
Means of establishing diagnosis of infected necrosis — no. (%)		
Gas configurations	20 (36)	16 (33)
Positive fine-needle aspiration	6 (11)	11 (22)
Clinical suspicion for infected necrosis	29 (53)	22 (45)
No. of days from onset of symptoms to diagnosis of necrotizing pancreatitis	8±8	9±7
No. of days from onset of symptoms to diagnosis of infected necrosis	21±6	19±7

**Table 2. Primary and Secondary End Points for the Intention-to-Treat Analysis.**

End Point	Immediate Catheter Drainage (N= 55)	Postponed Catheter Drainage (N= 49)	Relative Risk or Mean Difference (95% CI)
<b>Primary end point</b>			
Comprehensive Complication Index score — mean (95% CI)*	57 (50 to 65)	58 (50 to 67)	-1 (-12 to 10)†
<b>Secondary end points — no. (%)‡</b>			
Death within 6 months	7 (13)	5 (10)	1.25 (0.42 to 3.68)
New-onset organ failure§	14 (25)	11 (22)	1.13 (0.57 to 2.26)
Pulmonary	5 (9)	8 (16)	0.56 (0.20 to 1.59)
Cardiovascular	11 (20)	9 (18)	1.09 (0.49 to 2.40)
Renal	3 (5)	4 (8)	0.67 (0.16 to 2.84)
New-onset multiple organ failure	4 (7)	8 (16)	0.45 (0.14 to 1.39)
Bleeding	8 (15)	10 (20)	0.71 (0.31 to 1.66)
Perforation of a visceral organ or enterocutaneous fistula	5 (9)	4 (8)	1.11 (0.32 to 3.91)
Pancreaticocutaneous fistula	6 (11)	4 (8)	1.34 (0.40 to 4.46)
Incisional hernia	0	0	—
Wound infection	0	1 (2)	—
<b>Exocrine insufficiency</b>			
Use of enzymes	20 (36)	19 (39)	0.94 (0.57 to 1.54)
Fecal elastase <200 mg/g¶	25 (48)	14 (32)	1.51 (0.90 to 2.53)
Endocrine insufficiency	11 (20)	10 (20)	0.98 (0.46 to 2.11)
Clavien–Dindo ≥III complication]	42 (76)	40 (82)	0.94 (0.77 to 1.14)

**Table 3. Secondary End Points Related to Health Care Utilization.\***

End Point	Immediate Catheter Drainage (N=55)	Postponed Catheter Drainage (N=49)	Relative Risk (95% CI)	Mean Difference (95% CI)
Catheter drainage — no. (%)	55 (100)	30 (61)	1.63 (1.31 to 2.04)	
Necrosectomy — no. (%)	28 (51)	11 (22)	2.27 (1.27 to 4.06)	
Mean total surgical, endoscopic, and radiologic interventions for infected necrosis (95% CI) — no.	4.4 (3.6 to 5.3)	2.6 (1.8 to 3.6)		1.8 (0.6 to 3.0)
Mean total catheter drainage procedures (95% CI) — no.	3.1 (2.6 to 3.8)	1.9 (1.3 to 2.8)		1.2 (0.3 to 2.2)
No. of catheter drainage procedures — no. of patients (%)				
0	0	19 (39)		
1	20 (36)	15 (31)		
2	8 (15)	2 (4)		
≥3	27 (49)	13 (27)		
Mean total necrosectomies (95% CI) — no.	1.3 (0.8 to 1.9)	0.7 (0.3 to 1.3)		0.6 (-0.1 to 1.2)
No. of necrosectomies — no. of patients (%)				
0	27 (49)	38 (78)		
1	13 (24)	4 (8)		
2	3 (5)	1 (2)		
≥3	12 (22)	6 (12)		
Mean length of stay in ICU (95% CI) — days	12 (6 to 23)	12 (6 to 23)		0 (-11 to 11)
Mean length of stay in hospital (95% CI) — days	59 (50 to 70)	51 (40 to 65)		8 (-9 to 23)
Mean total inpatient hospital costs (95% CI) †				
€	52,914 (43,783 to 67,860)	46,747 (35,194 to 64,642)		6,166 (-12,968 to 23,361)
\$	67,321 (55,704 to 86,336)	59,475 (44,776 to 82,242)		7,845 (-16,499 to 29,721)

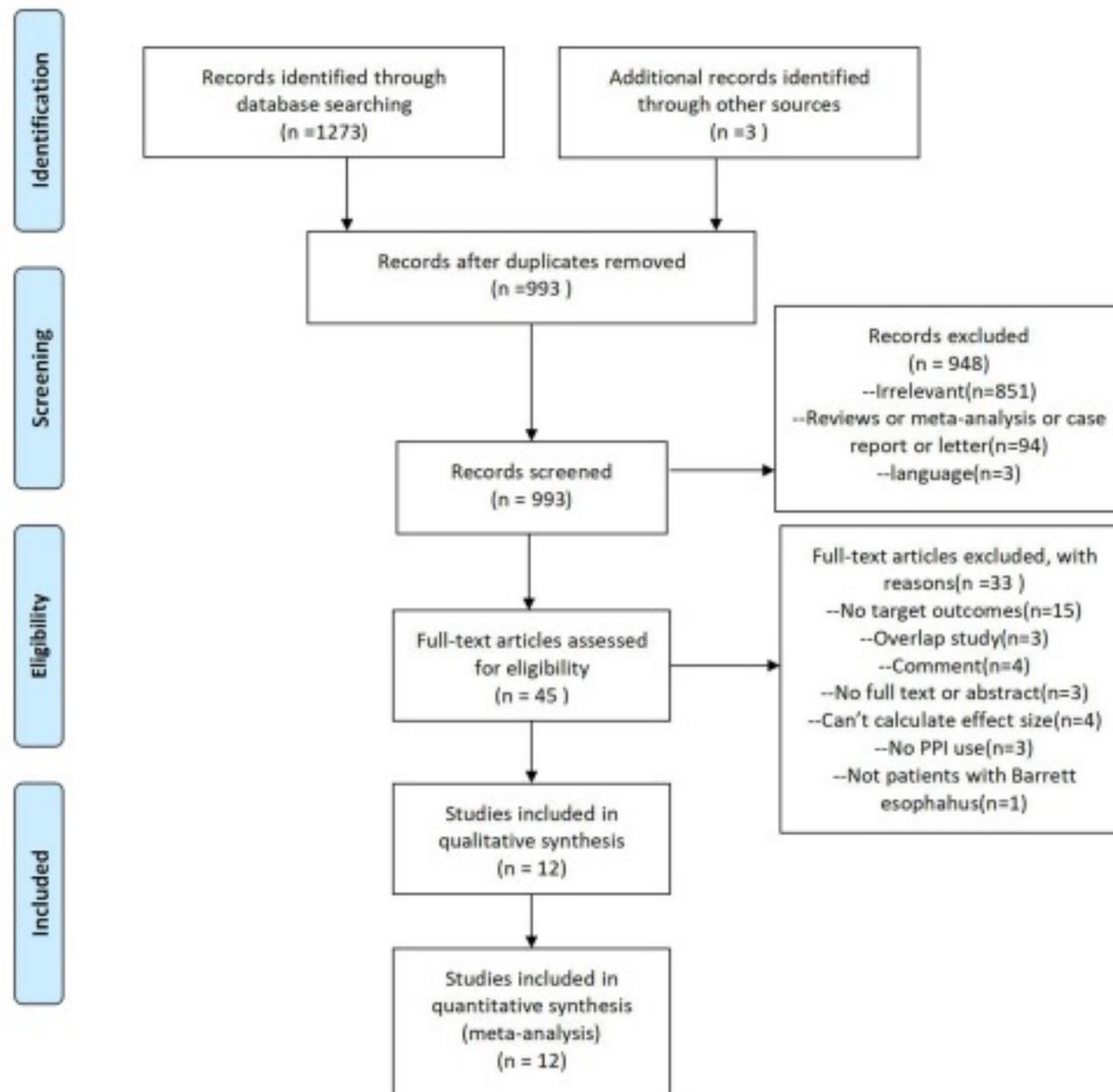
# Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis

Yue Chen<sup>1</sup> · Chenyu Sun<sup>2</sup>  · Yile Wu<sup>3</sup> · Xin Chen<sup>3</sup> · Sujatha Kailas<sup>4</sup> · Zeid Karadsheh<sup>4</sup> · Guangyuan Li<sup>5</sup> · Zhichun Guo<sup>6</sup> · Hongru Yang<sup>6</sup> · Lei Hu<sup>1</sup> · Qin Zhou<sup>7</sup>

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (2021) 147:2681–2691

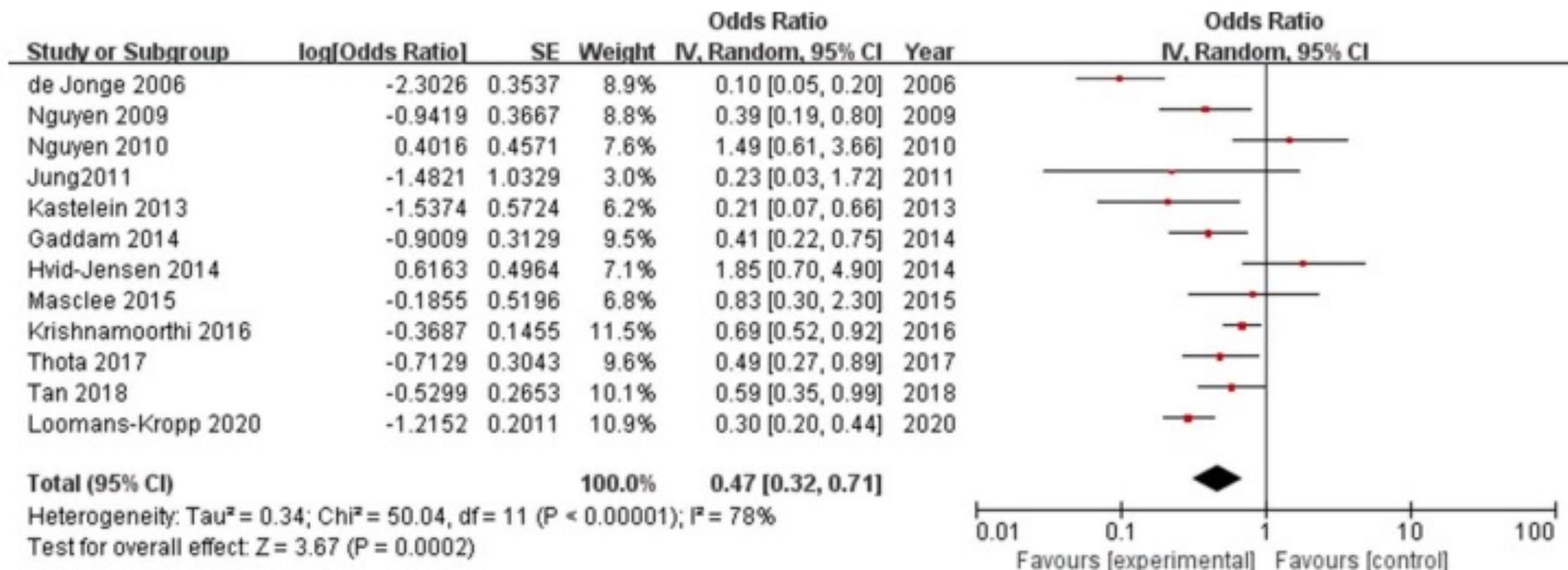
- Cáncer de esófago: > 570000 casos/año, 7º en incidencia, 6º en mortalidad
- Relacionado con aumento de incidencia de esófago de Barrett: progresión a DBG, DAG y ADE
- Supervivencia a 5 años: 20%, a pesar de mejoras en monitorización y tratamiento
- Según estudios previos, AINES, estatinas e IBP mejoran el riesgo de incidencia
- IBP pueden estar relacionados con otros efectos adversos
- Resultados contradictorios en metaanálisis previos

PRISMA flow chart



**Table 1** Characteristics of individual studies included in the meta-analysis

Study	Country	Time period	Total no. of patients with BE with baseline dysplasia status	Incident EACand/or HGD	Variables adjusted for	Study design	OR (95% CI)	NOS scores
De jonge (2006)	Netherlands	2003–2005 NA	335	EAC-91	Adjusted <sup>a</sup>	Case-control	0.09 (0.05–0.20)	6
Nguyen et al. (2009)	USA	1982–2004 mean7.6y	344NDBE-100%	HGD-20 EAC-13	Adjusted <sup>b</sup>	Cohort	0.39 (0.19–0.80)	8
Nguyen et al. (2010)	USA	2000–2002 NA	812	EAC-116	Adjusted <sup>c</sup>	Case-control	1.50 (0.61–3.66)	6
Jung et al. (2011)	USA	1974–2006 mean5.9y	355NDBE-83% LGD-17%	HGD-12 EAC-7	Adjusted <sup>d</sup>	Cohort	0.23 (0.03–1.72)	9
Kastelein et al. (2013)	Netherlands	2003–2009 mean5.2y	540NDBE-86% LGD-14%	HGD-28 EAC-12	Adjusted <sup>e</sup>	Cohort	0.21 (0.07–0.66)	8
Gaddam et al. (2014)	USA	NA	3635	506	Adjusted <sup>f</sup>	Cohort	0.41 (0.22–0.75)	N/A
Hvid-Jensen et al. (2014)	Denmark	1995–2009 mean10.2y	1437NDBE-90% LGD-10%	HGD-80 EAC-60	Adjusted <sup>g</sup>	Case-control	1.90 (0.70–4.90)	6
Maslee et al. (2015)	UK Netherlands	1996–2011 1996–2012	1466	57	Adjusted <sup>h</sup>	Case-control	0.90 (0.30–2.30)	7
Krishnamoorthi et al. (2016)	UK	1991–2010 mean4.8y	12,373	NA	Adjusted <sup>i</sup>	Cohort	0.69 (0.52–0.92)	9
Thota et al. (2017)	USA	2012–2015 mean3.6y	843NDBE-82.2% LGD-17.8%	HGD-214 EAC-149	Adjusted <sup>j</sup>	Cohort	0.49 (0.27–0.89)	9
Tan et al. (2018)	USA	2004–2009	1098	300	Adjusted <sup>k</sup>	Case-control	0.59 (0.35–0.99)	6
Loomans-Kropp et al. (2020)	USA	1992–2013	132,286	12,026	Adjusted <sup>l</sup>	Case-control	0.30 (0.20–0.44)	N/A



**Fig. 2** Forrest plot: Association between proton pump inhibitor (PPI) use and the risk of progression to high-grade dysplasia (HGD)/esophageal adenocarcinoma

**Table 3** Results of subgroups analyses

Groups	Categories	Number of studies	Effect estimate	<i>P</i>	Heterogeneity with groups ( <i>I</i> <sup>2</sup> )	<i>P</i> <sub>heterogeneity</sub>
Location	North America	7	0.47 (0.33, 0.68)	<0.001	53%	0.040
	Europe	5	0.47 (0.18, 1.22)	0.120	89%	<0.001
Follow-up period	≤5 years	2	0.65 (0.50, 0.84)	0.001	4%	0.310
	>5 years	4	0.48 (0.17, 1.31)	0.150	71%	0.020
Study design	Case control	6	0.55 (0.25, 1.20)	0.130	87%	<0.001
	Cohort	6	0.55 (0.44, 0.69)	<0.001	36%	0.160
Sample size	≤1000	5	0.32 (0.11, 0.88)	0.030	83%	<0.001
	>1000	7	0.57 (0.39, 0.82)	0.003	69%	0.003
Adjusted confounders	Multivariable-adjusted	10	0.46 (0.30, 0.71)	<0.001	81%	<0.001
	Age-gender adjusted	2	0.09 (0.05, 0.17)	<0.001	0%	0.340
	Unadjusted	7	0.57 (0.41, 0.81)	0.002	59%	0.020
Quality assessment	High	6	0.59 (0.47–0.74)	<0.001	31%	0.200
	Moderate	4	0.62 (0.18–2.14)	0.440	91%	<0.001

- IBP se asocian con disminución significativa del riesgo de progresión a DAG/ACE en pacientes con esófago de Barrett, especialmente en Norteamérica
- Este efecto parece independiente de otros factores de confusión: uso de AAS/AINES/estatinas, edad, consumo de alcohol y tabaco, etc

