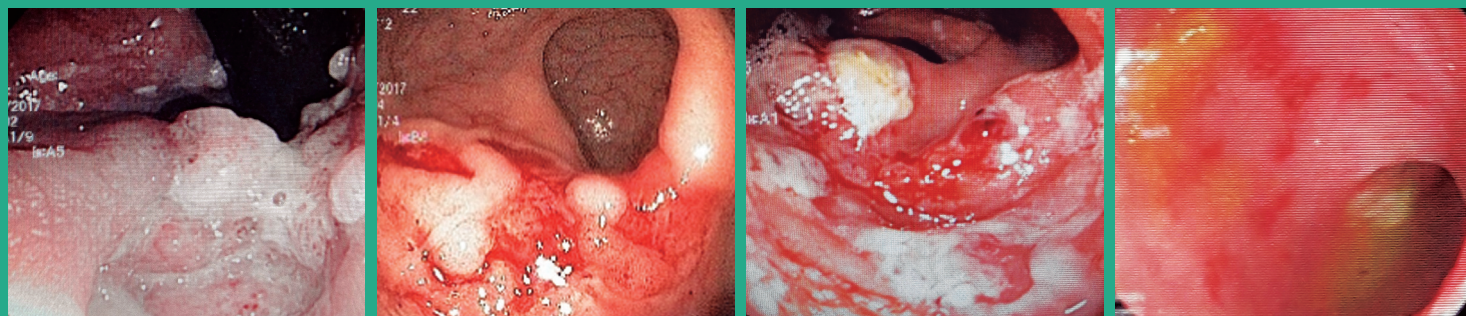


Revista Colombiana de Gastroenterología

· www.revistagastrocol.com ·

· www.gastrocol.com · www.scielo.org.co ·



■ Trabajos originales

- Genotipificación de *cagA* y de la región intermedia de *vacA* en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes adultos colombianos y su asociación con enfermedades gástricas
- Desenlaces del tratamiento con una fórmula extensamente hidrolizada a base de suero en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia
- Niveles de glucemia intraoperatoria y su relación con la morbilidad a corto y largo plazo en pacientes con trasplante de hígado en un hospital de alta complejidad

■ Revisión de tema

- Cáncer metastásico con primario desconocido
- ¿Son útiles las prótesis metálicas autoexpandibles en el control de la hemorragia digestiva varicosa refractaria?
- Enfoque de la diarrea en pacientes infectados con VIH

■ Reporte de caso

- Drenaje endoscópico transgástrico de pseudoquiste pancreático en paciente pediátrico
- Megacolon tóxico de origen idiopático
- Incisión radial y corte endoscópico en el manejo de estenosis esofágica anastomótica refractaria
- Hepatitis autoinmune y cáncer de colon: una asociación inusual
- Manejo endoscópico de quiste de duplicación esofágico



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947



Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 33 - Número 2
Abril - Junio 2018

Director - Editor

JAIME ALVARADO BESTENE, MD.

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD.

Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil)	Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil)
Camilo Blanco, MD, MSc. (Colombia)	Carolina Olano MD, MSc. (Uruguay)
Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia)	Rolando José Ortega Quiróz, MD. (Colombia)
Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México)	John Ospina Nieto, MD. (Colombia)
Javier Hernández, MD, MSc. (Colombia)	William Otero Regino, MD, MSc. (Colombia)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)	Alejandro Piscoya, MD, PhD. (Perú)
Luis Eduardo Linares, MD. (Colombia)	Eduardo Valdivieso, MD, MSc. (Colombia)
Jorge Iván Lizarazo, MD. (Colombia)	José Fernando Vera Ch., MD, MSc. (Colombia)

Comité Científico

Todd Barón, MD, MSc. (USA)	Carlos Olimpo Mendivil, MD, PhD. (Colombia)
Oscar Alberto Bernal A., MD, PhD. (Colombia)	Raúl Monserat, MD. (Venezuela)
Fabiola Cabra T., MD, PHD. (Colombia)	William Otero R., MD. (Colombia)
Henry Cohen, MD, MSc. (Uruguay)	José Pinhata Otoch, MD, PhD. (Brasil)
Néstor Chopita, MD. (Argentina)	Álvaro J. Ruíz MD, MSc, FACP. (Colombia)
Fabián Emura, MD, PhD. (Colombia)	Fernando Sierra, MD, MSc. (Colombia)
Óscar Gutiérrez, MD. (Colombia)	Claudio Teixeira, MD, MSc. (Brasil)
Luis Jorge Hernández, MD, PhD. (Colombia)	Guido Villa-Gómez, MD. (Bolivia)
Édgar Jaramillo, MD. (Suecia)	

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Theodore Adrian Zuur





Asociación Colombiana de Gastroenterología

Fundada en 1947

Junta Directiva 2017 - 2019

Presidente

Fabio Leonel Gil Parada, MD. Bogotá

Primer Vicepresidente

Fabian Juliao Baños, MD. Medellín

Segundo Vicepresidente

Jacobo Alfonso Feris Aljure, MD. Barranquilla

Secretario

Gustavo Adolfo Reyes Medina, MD. Bogotá

Director Financiero

Alejandro Concha Mejía, MD. Bogotá

Vocal

Fernando García del Risco, MD. Cartagena

Vocal

Luis Fernando Pineda Ovalle, MD. Bogotá

Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología

Rodrigo de Jesús Castaño Llano, MD. Medellín

Editor página Web

Adriana Pardo Jaramillo, MD. Bogotá

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Presidente

Arecio Peñaloza Ramírez, MD

Secretario

Camilo Blanco, MD

Asociación Colombiana de Hepatología

Presidente

Martín Alonso Garzón Olarte, MD

Secretario

Fernando Peñaloza Cruz, MD

Asociación Colombiana de Coloproctología

Presidente

Nairo J. Senejoa N., MD

Secretario

Juan Carlos Reyes M., MD

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con la colaboración de las
Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología - ISSN 0120-9957
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 616 8315 / 5300422 / 5300423 / 6169950 / 6160345 Fax: (571) 616 2376.
Correo electrónico: revistagastro@cable.net.co Bogotá, D. C., Colombia.

Indexada en Pubindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias -,
LILACS - Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud -, Scielo Colombia - Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online -, EBSCO Publishing y
en el Sistema de Información Científica Redalyc - Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal -.

- Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Gastroenterología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas como elección de productos, dosificación y métodos de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.
- Todos los textos incluidos en la **Revista Colombiana de Gastroenterología** están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

Precio de la suscripción: \$80.000.00 - Precio del ejemplar: \$20.000.00



**DISTRIBUNA
Editorial**

www.libreriamedica.com

Coordinación editorial:

Grupo Distribuna
Carrera 9 B n.º 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294
Bogotá, Colombia

Impresión: Gente Nueva. **Corrección:** Ligia Villarraga

Diagramación: Marcela Torres Caballero

www.libreriamedica.com

Revista Colombiana de Gastroenterología

Trabajos originales

- Genotipificación de *cagA* y de la región intermedia de *vacA* en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes adultos colombianos y su asociación con enfermedades gástricas 103
Genotyping of cagA and the intermediate region of vacA in strains of Helicobacter pylori isolated from Colombian adult patients and associations with gastric diseases
M. Camila Melo-Narváez, Diana F. Rojas-Rengifo, Luisa F. Jiménez-Soto, María del Pilar Delgado, Belén Mendoza de Molano, José Fernando Vera-Chamorro, Carlos Jaramillo.
- Desenlaces del tratamiento con una fórmula extensamente hidrolizada a base de suero en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca 111
Outcomes of treating infants with cow's milk protein allergies with an extensively hydrolyzed serum-based formula
Laura Camila Zuluaga V., Natalia Ramírez R., Lady Katherine Mejía P., José Fernando Vera Chamorro.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia 117
Phenotypic characteristics and treatment of inflammatory bowel disease at a university hospital in Bogotá, Colombia
Gustavo Adolfo Reyes M., Fabio Leonel Gil P., German David Carvajal P., Carlos Bernardo Sánchez L., Diego Mauricio Aponte M., Carlos Arturo González S., Johana Ibeth Gamba H., Javier Alberto Preciado A., Juan Carlos Marulanda G., Luis Carlos Sabbagh S.
- Niveles de glucemia intraoperatoria y su relación con la morbimortalidad a corto y largo plazo en pacientes con trasplante de hígado en un hospital de alta complejidad 127
Levels of intraoperative glycemia and their relations to short and long term morbidity and mortality in liver transplant patients at a highly complex hospital
Andrea Martínez Álvarez, Néstor López Pompey, Óscar Alonso Villada, Germán Lenis, Mauricio Corrales, Hernando Cala, Álvaro Guerra, Luis Toro, Elizabeth Correa, Luisa Calle, Jorge Andrés Becerra Romero.

Revisión de tema

Cáncer metastásico con primario desconocido. Una revisión	134
<i>A review of metastatic cancer with unknown primary cancer</i>	
Laura Rodríguez, William Otero, Fabio Grosso.	
¿Son útiles las prótesis metálicas autoexpandibles en el control de la hemorragia digestiva varicosa refractaria?	145
<i>Are self-expanding metal prostheses useful for controlling refractory variceal digestive hemorrhaging?</i>	
Reinaldo Andrés Rincón S.	
Enfoque de la diarrea en pacientes infectados con VIH	150
<i>Approach to diarrhea in HIV patients</i>	
Álvaro Andrés Gómez Venegas, Luis Alfredo Moreno Castaño, Jairo Alonso Roa Chaparro.	

Reporte de caso

Drenaje endoscópico transgástrico de pseudoquiste pancreático en paciente pediátrico	161
<i>Transgastric endoscopic drainage of pancreatic pseudocyst in a pediatric patient</i>	
Luis Augusto Zárate, Jairo Enrique Mendoza Saavedra, Germán Tovar Fierro, María Alejandra Arenas Pinzón.	
Megacolon tóxico de origen idiopático: reporte de caso	166
<i>Megacolon toxic of idiopathic origin: case report</i>	
Sergio Andrés Siado, Héctor Conrado Jiménez, Carlos Mauricio Martínez Montalvo.	
Incisión radial y corte endoscópico en el manejo de estenosis esofágica anastomótica refractaria. Reporte de un caso	172
<i>A case of refractory anastomotic esophageal stenosis managed with a radial incision and endoscopic cutting</i>	
Lázaro Arango M., Andrés Mauricio Ricardo, Oliver Chavarro O.	
Hepatitis autoinmune y cáncer de colon: una asociación inusual. Caso clínico y revisión de la literatura	176
<i>A case of an unusual association of autoimmune hepatitis and colon cancer: report and literature review</i>	
Lázaro Antonio Arango M., Claudia Patricia Díaz T., Mario Andrés Jaramillo, Dínimo José Bolívar S., Mauricio Osorio C., Alba Ruth Cobo, Carlos Andrés Caicedo Q.	
Manejo endoscópico de quiste de duplicación esofágico: descripción de un caso	180
<i>A case of endoscopic management of an esophageal duplication cyst</i>	
Andrés Mauricio Ricardo Ramírez, Édgar Julián Ferreira Bohórquez, Lázaro Antonio Arango Molano, Andrés Sánchez Gil.	

Carta al Editor

Carta al Editor 185

Letter to the Editor

Adán José Lúquez Mindiola.

Respuesta a la carta al Editor 187

Response to the letter to the Editor

Juan Ramón Abello Reyes, Diego Mauricio Gómez Ramírez.

Portada: A. Sigmoidoscopia en paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Múltiples lesiones verrucosas en el recto que se extienden hacia el canal anal y son sugestivas de condilomas perianales.
B. Rectoscopia de un paciente con VIH y relaciones sexuales por vía anal. Gran úlcera rectal por virus del herpes.
C. Colonoscopia en un paciente con VIH y diarrea sanguinolenta. En el ciego y colon derecho hay múltiples ulceraciones, mal definidas, con material necrótico en la superficie y fondo inflamatorio activo. En las biopsias se observó alteración estructural y trofozoítos de *E. histolytica* con hemofagocitosis.
D. Sigmoidoscopia en un paciente con VIH y diarrea sanguinolenta. Se observan múltiples erosiones redondas en parches con inmunohistoquímica (IHQ) que sugieren una infección por citomegalovirus (CMV).
Cortesía de los autores: Álvaro Andrés Gómez Venegas, Luis Alfredo Moreno Castaño, Jairo Alonso Roa Chaparro.
Artículo: Enfoque de la diarrea en pacientes infectados con VIH.

Genotipificación de *cagA* y de la región intermedia de *vacA* en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes adultos colombianos y su asociación con enfermedades gástricas

Genotyping of *cagA* and the intermediate region of *vacA* in strains of *Helicobacter pylori* isolated from Colombian adult patients and associations with gastric diseases

M. Camila Melo-Narváez,¹ Diana F. Rojas-Rengifo,¹ Luisa F. Jiménez-Soto,² María del Pilar Delgado,¹ Belén Mendoza de Molano,³ José Fernando Vera-Chamorro,³ Carlos Jaramillo.¹

¹ Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Bioinformática (LDMB). Universidad de los Andes. Bogotá D.C., Colombia.

² Max von Pettenkoffer Institute for Hygiene and Clinical Microbiology. LMU München. Department of Bacteriology. München, Alemania.

³ División de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Fundación de Santa Fe de Bogotá. Bogotá D. C., Colombia.

Correspondencia: María Camila Melo Narváez. Correo: cam93melo@gmail.com (Bogotá D. C., Colombia).

Fecha recibido: 28-09-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Objetivo: este estudio caracteriza la diversidad de los genes de virulencia *cagA* (gen asociado con la citotoxina A) y *vacA* (citotoxina vacuolizante) en pacientes colombianos para determinar posibles asociaciones entre estos 2 genes y la severidad de los hallazgos endoscópicos teniendo en cuenta todos los genotipos reportados para el gen *vacA* (s, m e i). **Materiales y métodos:** *Helicobacter pylori* fue detectado por cultivo y por métodos moleculares en biopsias de 62 pacientes. Los genotipos de *cagA* y *vacA* (m/i/s) se determinaron por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación. **Resultados:** se aislaron 124 cepas de 62 pacientes; de estas, el 48,5% (n = 48) fueron *vacA* s2/m2/i2 - *cagA* (-) presente en su mayoría en pacientes con gastritis folicular; mientras el 32,3% (n = 32) fueron *vacA* s1/m1/i1 - *cagA* (+) presentes mayormente en pacientes con gastritis folicular, gastritis crónica y posible metaplasia. Se encontró una asociación significativa entre la presencia de *cagA* y el genotipo *vacA* s1/m1/i1 y la ausencia de *cagA* y el genotipo *vacA* s2/m2/i2 (p <0,001). No se encontró una asociación significativa entre la severidad de los hallazgos endoscópicos y el estatus *cagA-vacA* de las cepas. **Conclusión:** se encontró una baja prevalencia de cepas *cagA* (+), el estatus *cagA-vacA* no es un predictor de riesgo en la población estudiada y la presencia de infecciones heterogéneas sin tropismo sugieren la necesidad de tomar biopsias tanto del cuerpo como del antro del estómago en la práctica clínica rutinaria.

Palabras clave

Subtipos de *vacA*, *cagA*, *Helicobacter pylori*, Colombia.

Abstract

Objective: This study characterizes the diversity of *cagA* and *vacA* virulence genes in Colombian patients to determine possible associations between them and the severity of endoscopic findings. It considers all four genotypes reported for the *vacA* gene (s, m and i). **Materials and methods:** *Helicobacter pylori* was detected in biopsies of 62 patients through culturing and by molecular methods. Genotypes of *cagA* and *vacA* (m/i/s) were determined by PCR and sequencing. **Results:** One hundred twenty four strains from 62 patients were isolated. Of these, 48.5% (n = 48) were *vacA* s2/m2/i2 - *cagA* (-) which were mostly found in patients with follicular gastritis; 32.3% (n = 32) were *vacA* s1/m1/i1 - *cagA* (+) which were mostly found in patients with follicular gastritis, chronic gastritis and possible metaplasia. Significant associations were found between the presence of *cagA* and the *vacA* s1/m1/i1 genotype and the absence of *cagA* and the *vacA* s2/m2/i2 genotype (p <0.001). No significant association was found between the severity of endoscopic findings and the *cagA-vacA* status of the strains. **Conclusion:** We found a low prevalence of *cagA* (+) strains, the *cagA-vacA* status is not a predictor of risk in this population. Moreover, the presence of heterogenous infections without tropism suggests a need for biopsies from both the corpus and the antrum of the stomach in routine clinical practice.

Keywords

vacA subtypes, *cagA*, *Helicobacter pylori*, Colombia.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria gram-negativa, de forma espiral y microaerofílica que infecta a más del 50% de la población mundial (1). La infección se ha asociado con enfermedades como gastritis, úlcera péptica, linfoma asociado con mucosa (MALT) y adenocarcinoma gástrico (2). Los factores de virulencia más importantes de *H. pylori* son el gen asociado con la citotoxina A (CagA) y la citotoxina vacuolizante A (VacA) (3). Según la presencia del gen *cagA*, las cepas se clasifican en positivas o tipo I, asociadas con una mayor virulencia debido al daño gástrico visible inducido; y negativas o de tipo II, asociadas con menor virulencia, actuando más como bacterias comensales que como patógenas (4).

La proteína VacA causa una serie de alteraciones en las células gástricas humanas, incluidas la formación de vacuolas citoplasmáticas (5, 6), permeabilización de la membrana plasmática (6), secreción mitocondrial del citocromo c (7), fragmentación mitocondrial (8), activación de quinasas activadas por mitógenos (9) e inducción de autofagia (6); y ha sido clasificada como proteína inmunomoduladora (6, 10). El gen *vacA* tiene 3 regiones polimórficas llamadas *región señal* (*s*), *región intermedia* (*i*) y *región media* (*m*), involucradas en el desarrollo de la enfermedad (2, 3, 6, 11-13).

La región *s* está implicada en la eficiencia de la formación de canales y la región media (*m*) afecta el tropismo hacia las células huésped (3). La región intermedia (*i*) se describió recientemente y se ha observado que la actividad vacuolizante de la variante VacA *i1* es más fuerte que la del subtipo VacA *i2* (3, 6). Algunos análisis de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos de este gen han revelado polimorfismos agrupados en los clústeres A, B y C, de los cuales los aminoácidos en los clústeres B y C son los responsables de la actividad vacuolizante de la proteína (11).

Para clasificar una cepa como *i1*, *i2* o *i3* se compara la secuencia de aminoácidos con las secuencias de las cepas de referencia (60190 para *i1* y Tx30a para *i2*). La variante *vacA i3* incluye cepas, cuyo clúster B es similar al *i1* y el clúster C al *i2* (11). Se han descrito diferentes combinaciones de las 3 regiones: las cepas *vacA s1/m1* con actividad vacuolizante y asociadas con un mayor riesgo de atrofia gástrica y adenocarcinoma en comparación con las cepas *vacA s2/m2* menos virulentas (11, 12). Asimismo, se ha descrito que las cepas *vacA i1* están asociadas con adenocarcinoma gástrico (2, 11, 12).

Recientemente, estudios epidemiológicos han sugerido que la interacción entre los factores de virulencia *cagA* y *vacA* (6), la susceptibilidad del huésped como diferencias entre hombres y mujeres (14-16) y factores ambientales modulan el desarrollo de la enfermedad (4, 12).

Se han publicado varios estudios de genotipificación de aislamientos de *H. pylori* de diferentes poblaciones colom-

bianas. Teniendo en cuenta que la región intermedia puede cambiar el comportamiento de la toxina, este estudio complementa los datos sobre la genotipificación de estas 2 toxinas, incluye la caracterización de esta región de *vacA* en aislamientos en una población andina colombiana con enfermedades gástricas de diferente severidad y evalúa las correlaciones entre el genotipo y el desarrollo de la enfermedad gástrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes y población de estudio

Se incluyeron 62 pacientes mayores de 18 años infectados por *H. pylori* en Bogotá (Colombia) con sintomatologías gástricas e indicación de endoscopia. Se excluyeron pacientes que hubieran ingerido inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los últimos 15 días, antiácidos 12 horas antes del procedimiento o antibióticos en el mes anterior; que padecieran enfermedades cardiovasculares y respiratorias; pacientes con cáncer, sometidos a radioterapia o quimioterapia en los 6 meses previos al procedimiento; y pacientes con coagulopatías o amiloidosis.

Cepas y purificación del ADN

Las biopsias se maceraron y se sembró una dilución 10^{-1} en agar GC (Oxoid, Alemania) suplementado con colesterol (1X, Gibco) y DENT (Oxoid, Alemania) (17). Se incubaron a 37 °C en una atmósfera controlada con 10% de dióxido de carbono (CO₂) durante 4 a 10 días. Para la extracción de ADN se usó el kit Quick-gDNA Miniprep (Zymo Research, California, Estados Unidos) según las instrucciones del fabricante. Las cepas se seleccionaron por cultivo y se confirmaron como *H. pylori* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen 23S con los cebadores HPY-S y HPY-A reportados previamente (18).

Detección de *cagA*

Se realizó una PCR con los cebadores diseñados en este estudio y el protocolo previamente reportado (19) modificado y descrito en la **Tabla 1**. La PCR tuvo un volumen final de 25 µL, con GoTaq Green Master Mix 1X (Promega, Wisconsin, Estados Unidos) y 0,25 mM de cada cebador. La visualización se realizó en geles de agarosa al 1,5%.

Genotipificación de *vacA*

Las 3 regiones polimórficas del gen *vacA* se caracterizaron por medio de PCR con un volumen final de 25 µL, que contenía GoTaq Green Master Mix 1X (Promega, Wisconsin,

Tabla 1. Cebadores y protocolo usado para la amplificación de *cagA* y *vacA*

Región	Primer	Secuencia	Tamaño del producto (pb)	Protocolo PCR
<i>cagA</i>	DR1	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG	179	1 ciclo de 94 °C por 4 min, 32 ciclos de: 94 °C por 30 s, 52 °C por 30 s y 72 °C por 1 min, y 1 ciclo de 72 °C durante 10 min (19)
	DR2	CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA		
<i>vacA s</i> (19)	Va1-F	ATGGAAATACAACAAACACAC	s1: 259	1 ciclo de 94 °C durante 4 min, 30 ciclos de 94 °C durante 30 s, 58 °C durante 30 s y 72 °C durante 1 min, y 1 ciclo de 72 °C durante 10 min (19)
	Va1-R	CTGCTTGAATGC GCCAAAC	s2: 289	
<i>vacA m1</i> (19)	Va3-F	GGTCAAAATGCGGTCATGG	290	1 ciclo de 94 °C durante 4 min, 30 ciclos de 94 °C durante 30 s, 55 °C durante 30 s y 72 °C durante 1 min, y 1 ciclo de 72 °C durante 10 min (19)
	Va3-R	CCATTGGTACCT GTAGAAAC		
<i>vacA m2</i> (19)	Va4-F	GGAGCCCCAGGAAACATTG	352	
	Va4-R	CATAACTAGCGTCTTGACAC		
<i>vacA i1</i> (2)	VacF1	GTTGGGATTGGGGGAATGCCG	426	1 ciclo de 95 °C durante 4 min, 35 ciclos de 95 °C durante 30 s, 55 °C durante 60 s y 72 °C durante 30 s, y 1 ciclo de 72 °C durante 5 min (2)
	C1R	TTAATTTAACGCTGT TTGAAG		
<i>vacA i2</i> (2)	VacF1	GTTGGGATTGGGGGAATGCCG	432	
	C2R	GATCAACGCTCTGAT TTGA		

pb: pares de bases.

Estados Unidos) y 0,25 mM de los cebadores correspondientes para cada región, según los protocolos previamente reportados y modificados en este estudio (**Tabla 1**).

Para la visualización de los productos se usaron geles de agarosa al 2% (regiones *m*, *i*) y poliacrilamida al 10% (29: 1) (región *s*). Los geles de poliacrilamida se tiñeron con una solución de GelRed 3X (15 µL de Gelred 10 000X y 5 mL de cloruro de sodio [NaCl] 1M) durante 1 hora bajo agitación constante a temperatura ambiente.

Se secuenciaron las muestras que tuvieron un resultado positivo para ambos subtipos (*vacA i1* e *i2*) (Macrogen, Seúl, Corea). El análisis de secuencias se realizó con el software CLC Genomics Workbench 10 y se comparó la secuencia de aminoácidos con las secuencias de referencia 60190 (GenBank No. U05676) y Tx30a (GenBank No. U29401). Se definieron las cepas como *i3* cuando el clúster B fue similar a la cepa de referencia *i1* y el clúster C fue similar a la cepa de referencia *i2* (11).

Análisis estadísticos

Se utilizó una prueba de Fisher para determinar posibles asociaciones entre el estado *cagA* y el genotipo *vacA* de las cepas, y se utilizó un modelo lineal generalizado para determinar con cuál de las variables había una asociación significativa. El mismo análisis estadístico se realizó entre las regiones polimórficas del gen *vacA* y el estatus *cagA*; y entre el estatus *cagA*, los subtipos del gen *vacA* y la gravedad de los hallazgos endoscópicos. Se utilizó un chi cuadrado (χ^2) para determinar la posible asociación entre el sexo del paciente y el estatus *cagA*, y el sexo del paciente y la gravedad de los hallazgos endoscópicos. Los hallazgos endoscó-

picos se separaron en 2 grupos: enfermedad gástrica leve y enfermedad gástrica severa (**Tabla 2**). Para el análisis se utilizó el software R (20) y se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Tabla 2. Clasificación de los hallazgos endoscópicos*

Severidad	Hallazgos endoscópicos (%)	Edad promedio (años)
Leve	Sospecha de gastroparesias (1,61)	89
	Gastritis crónica y aguda (12,9)	53,7 ± 9,66
	Gastritis crónica (16,1)	58,8 ± 17,3
	Gastritis folicular (27,4)	39,8 ± 12,4
	Gastritis petequial (4,84)	48,6 ± 24,1
Severo	Gastritis erosiva (17,7)	52,5 ± 14,6
	Gastritis atrófica (6,45)	58,5 ± 19,3
	Úlcera gástrica (1,61)	58
	Sospecha de metaplasia (11,2)	45,1 ± 13,1

*Se muestra la prevalencia de los diferentes hallazgos endoscópicos y cómo estos fueron clasificados en 2 grupos: leve o severo, según el criterio médico.

RESULTADOS

Pacientes y aislamiento de *H. pylori*

Se analizaron 124 cepas identificadas como *H. pylori* provenientes de 62 pacientes con una edad promedio de 50,2 ± 16,2 años con diferentes síntomas (**Tabla 3**) y cuya relación hombre-mujer fue de 1,48/1.

Tabla 3. Distribución de los síntomas gástricos reportados por los pacientes*

Síntoma	Cantidad de pacientes (%)
Dolor epigástrico	37 (59,7)
Regurgitación	32 (51,6)
Dolor abdominal	31 (50,0)
Dolor esternal	8 (12,9)
Disfagia	6 (9,68)
Llenura postprandial	10 (16,1)
Pérdida de apetito	1 (1,61)
Pérdida de peso	9 (14,5)
Pirosis	28 (45,2)
Reflujo	32 (51,6)

*Los pacientes reportaron diferentes sintomatologías gástricas antes de la endoscopia digestiva.

Genotipificación de *cagA* y *vacA*

La presencia del gen *cagA* se pudo establecer mediante PCR con los cebadores correspondientes y 52 (48,1%) de las 124 cepas analizadas fueron positivas para *cagA*. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la severidad de los hallazgos endoscópicos y la presencia de *cagA* (χ^2 , $p > 0,05$) (Tabla 4). Tampoco se encontró una asociación significativa entre el sexo de los pacientes y la presencia de *cagA* (χ^2 , $p > 0,05$) ni entre la gravedad de los hallazgos endoscópicos y el sexo (prueba exacta de Fisher, $p > 0,05$) o la presencia de *cagA* (χ^2 , $p > 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre la severidad de los hallazgos endoscópicos, el estatus *cagA* y las regiones polimórficas del gen *vacA**

Severidad del hallazgo endoscópico		Leve n (%)	Severo n (%)
<i>cagA</i>	Positivo	11 (27,5)	6 (15,0)
	Negativo	15 (37,5)	8 (20,0)
<i>vacA</i>	<i>s1</i>	10 (25,0)	8 (20,0)
	<i>s2</i>	16 (40,0)	6 (15,0)
	<i>m1</i>	9 (22,5)	6 (15,0)
	<i>m2</i>	17 (42,5)	8 (20,0)
	<i>i1</i>	10 (25,0)	6 (15,0)
	<i>i2</i>	16 (40,0)	8 (20,0)
	<i>s1/m1/i1</i>	8 (20,0)	6 (15,0)
	<i>s1/m2/i1</i>	1 (2,50)	0 (0,0)
	<i>s1/m2/i2</i>	1 (2,50)	2 (5,0)
	<i>s2/m1/i1</i>	1 (2,50)	0 (0,0)
	<i>s2/m2/i2</i>	15 (37,5)	6 (15,0)

*No se encontró una relación significativa entre la severidad de los hallazgos endoscópicos y estatus *cagA-vacA*. Se excluyeron a los pacientes con genotipos diferentes entre antro y cuerpo. Prueba exacta de Fisher y modelo lineal generalizado binomial ($p > 0,05$).

En el caso de *vacA*, se descartaron 16 cepas ($n = 8$ pacientes) en las que no fue posible determinar el genotipo para la región *s*: $n = 3$ (37,5%), la región *m*: $n = 3$ (37,5%), las regiones *s* e *i*: $n = 1$ (12,5%) o ninguna de las regiones: $n = 1$ (12,5%). De las 108 cepas restantes, 50 cepas fueron *s1* y 58 *s2*, 41 cepas fueron *m1* y 67 *m2*, y 34 cepas fueron *i1* y 55 *i2*. Se secuenciaron 19 muestras (17,6%) que mostraron una amplificación para ambos subtipos *vacA i1* e *i2* (GenBank No. MF457450 a MF457477). De estas, 4 fueron clasificadas como *i1*, 3 como *i2*, 3 como *i3* y 9 como *i1i2*; estas últimas no se tuvieron en cuenta para los análisis posteriores. No se encontró una asociación significativa entre los subtipos *vacA* o el genotipo completo de *vacA* y la gravedad de los hallazgos endoscópicos (χ^2 , $p > 0,05$) (Tabla 4).

Para evaluar la relación entre los 2 genes se descartaron 28 cepas (22,6%) debido a que tenían un genotipo diferente para *cagA* y *vacA* entre antro y cuerpo. No se encontró un tropismo o correlación significativa entre el genotipo y la ubicación dentro del estómago de estas cepas. Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre el estado *cagA* y los subtipos del gen *vacA* por separado (prueba exacta de Fisher, $p < 0,05$) (Figura 1) y combinados así: *s1/m1/i1-cagA* positivo (32,3%), *s1/m2/i1-cagA* positivo (2,02%) y *s1/m2/i2* (7,07%); de los cuales el 71,4% fue *cagA* positivo, *s1/m1/i3-cagA* positivo (2,02%), *s1/m2/i3-cagA* positivo (1,01%), *s2/m1/i1-cagA* positivo (2,02%) y *s2/m2/i2-cagA* negativo (48,5%) (prueba exacta de Fisher, $p < 0,001$; modelo lineal generalizado binomial $p < 0,05$). Además, todas las cepas *vacA i3* fueron *cagA* positivas.

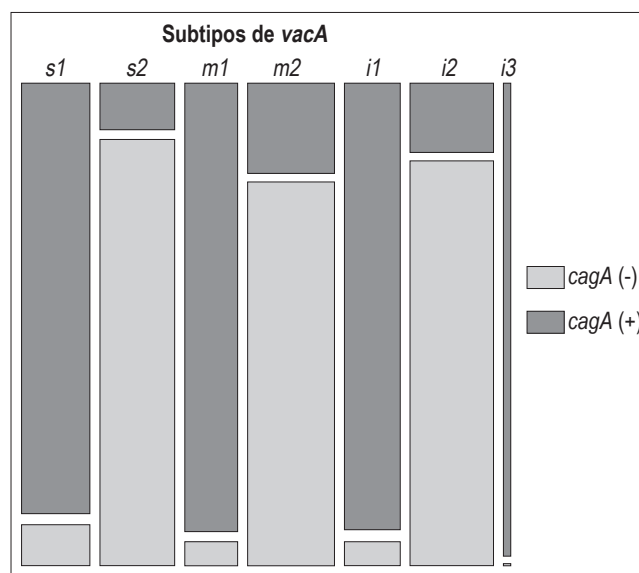


Figura 1. Asociación entre el estado *cagA* y los subtipos *vacA*. Existe una asociación significativa entre el estado *cagA* y los subtipos de *vacA*. Se excluyeron pacientes con estatus *cagA* o genotipos de *vacA* diferentes entre el antro y el cuerpo. Prueba exacta de Fisher y modelo lineal generalizado binomial ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Este estudio caracteriza la diversidad de los genes de virulencia *cagA* y *vacA* en pacientes colombianos para determinar las posibles asociaciones entre estos 2 genes y la severidad de los hallazgos endoscópicos considerando todos los genotipos reportados para el gen *vacA* (*s*, *m* e *i*). Durante la infección por *H. pylori*, su variabilidad genética junto con factores del hospedero y del medio ambiente juegan un papel fundamental en el desarrollo de las patologías (3, 4, 6, 12, 21-23). De acuerdo con esto, se ha reportado que los pacientes infectados con cepas *vacA s1/m1/i1-cagA* (+) se encuentran en mayor riesgo de desarrollar carcinomas gástricos que aquellos pacientes infectados con cepas menos virulentas *vacA s2/m2/i2-cagA* (-) (2, 4, 11-13, 19, 24).

En la población colombiana estudiada, se encontró una prevalencia del 48,1% de los pacientes infectados con cepas *cagA* positivo, inferior a lo previamente reportado en estudios realizados en Bogotá, Colombia, que alcanzaban una prevalencia del 73% (24). Sin embargo, es similar a la reportada en pacientes provenientes de Tolima, Colombia, con un 43% de cepas *cagA* positivo (25). La prevalencia de este grupo estudiado difiere también de lo encontrado en otras regiones del mundo como Senegal (73,3%) (26), Medio Oriente (100%), Estados Unidos (80%), Europa Occidental y América Latina (60%-70%) (11). Esto probablemente se debe a que la población seleccionada era de clase socioeconómica media y alta, pues se ha visto que la prevalencia de la infección es mayor en los niveles socioeconómicos bajos, en los que existen pobres condiciones sanitarias (27, 28).

Este estudio muestra también que el 22,6% de los pacientes presentaba infecciones por cepas con un genotipo diferente para *cagA* y *vacA* entre las 2 locaciones del estómago estudiadas (antro y cuerpo) sin ningún tropismo. Es posible que estos pacientes hayan sido infectados en ocasiones diferentes por diferentes cepas de *H. pylori* (29), debido a que la prevalencia de infecciones múltiples parece ser mayor en lugares donde el riesgo de infección por *H. pylori* es alto, como en Colombia (30). La presencia de este tipo de infecciones reafirma la necesidad de toma de biopsias en cuerpo y antro de forma rutinaria.

La relación entre la presencia de *cagA* y del genotipo *vacA s1* ha sido descrita por diferentes autores (31, 32). En este estudio, el 68,1% de las cepas de *cagA* positivo fue *vacA s1/m1/i1* y solo el 6,4% fue *vacA s2/m2/i2*. De este modo, el genotipo *vacA s1/m1/i1* está significativamente asociado con la presencia del gen *cagA*. En el caso de las cepas *vacA s1/m2*, se ha observado que hay una mayor prevalencia de cepas tipo *i1* o *i2* dependiendo de la región geográfica (2, 26). Se encontró una baja prevalencia de la combinación *vacA s2/m1*, lo que concuerda con lo descrito previamente,

que sugiere que la baja prevalencia de este genotipo podría explicarse por una selección negativa de este subtipo por ser desfavorable para los microorganismos (26).

Además, se describe la región intermedia del gen *vacA* en las cepas circulantes en una población colombiana. Casi el total de cepas *vacA s1/m1* (94,4%) fueron *i1* y todas las cepas *vacA s2/m2* fueron *i2*, en concordancia con lo reportado en la primera descripción de la región intermedia (2). La mayoría de las cepas analizadas fueron *vacA i2* y se encontraron 3 pacientes infectados por cepas *vacA i3* definidas como aquellas con el clúster B similar a *i1* y el clúster C similar al tipo *i2* (11). La variante *i3* podría reflejar un proceso de recombinación entre las cepas de tipo *i1* e *i2* (6, 11), pero la importancia clínica o patológica de esta variante sigue siendo desconocida y en nuestro estudio no se encontró ninguna asociación significativa con los hallazgos endoscópicos. Sin embargo, todas las cepas *vacA i3* fueron *cagA* positivo. Sería necesaria una muestra más grande de pacientes infectados por cepas *i3* para entender mejor la naturaleza de este genotipo y el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes.

Contrario a la asociación significativa entre el genotipo *vacA s1/m1/i1-cagA* (+) y algunas enfermedades digestivas severas como la gastritis atrófica, úlceras y adenocarcinoma gástrico observada en otros estudios (33); no se encontró ninguna asociación significativa entre el estatus *cagA-vacA* de las cepas y la severidad de los hallazgos endoscópicos, a pesar de que la mayor parte de las cepas aisladas fueron *vacA s2/m2/i2-cagA* (-) provenientes de pacientes que en su mayoría presentaban gastritis folicular (Figura 2). Lo anterior pudo ser el resultado del tamaño reducido de la muestra para cada una de las categorías de la severidad de los hallazgos endoscópicos (leve o severo) y de la alta prevalencia de cepas tipo II en los pacientes. Por este motivo, el genotipo de *vacA* no puede utilizarse para identificar pacientes de alto riesgo en la población estudiada.

En conclusión, este estudio brinda información nueva sobre la prevalencia de los factores de virulencia *cagA* y *vacA*, y su asociación con los hallazgos endoscópicos, debido a que estudios realizados en la costa occidental y en el sur de los Andes difieren de lo encontrado en la presente investigación (34, 35). Lo anterior recalca la necesidad de incrementar los estudios comparativos entre diferentes regiones y poblaciones colombianas, porque los datos publicados en Colombia muestran una alta variabilidad en la presencia de marcadores genéticos de patogenicidad y su correlación con la severidad de patologías gástricas.

Por su parte, algunos estudios recientes indican una evolución independiente de las cepas de *H. pylori* en la población colombiana originándose en la línea europea (HpEurope) (36). Es probable que los típicos mecanismos moleculares asociados con enfermedades gástricas severas

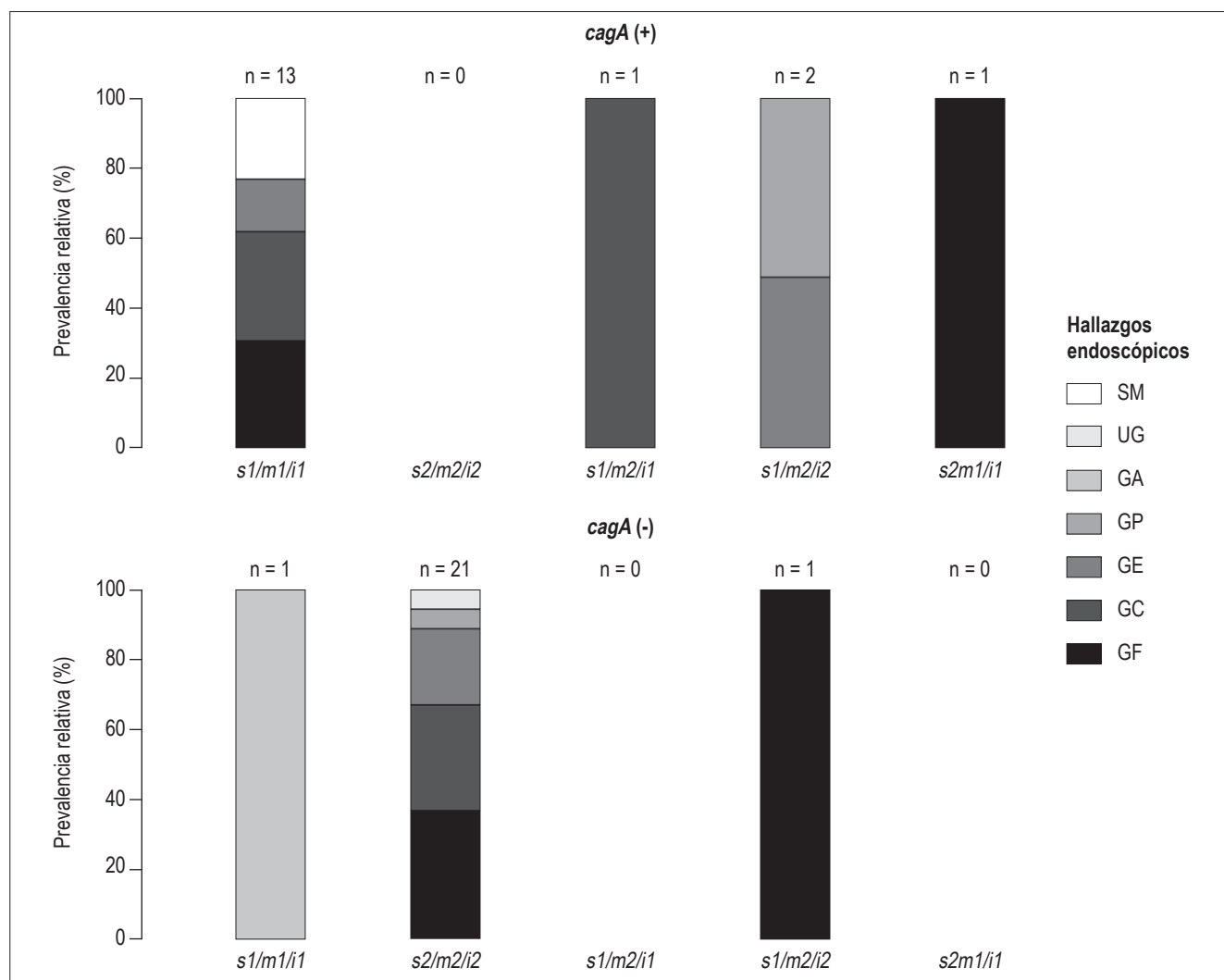


Figura 2. Prevalencia relativa de los hallazgos endoscópicos según el genotipo de las cepas de *H. pylori* aisladas en estos pacientes. El 52,5% de pacientes estaba infectado por cepas de *H. pylori vacA s2/m2/i2-cagA* negativo relacionadas en su mayoría con gastritis folicular. Se excluyeron pacientes con estatus *cagA* o genotipos de *vacA* diferentes entre el antro y el cuerpo. Sospecha de metaplasia (SM), úlcera gástrica (UG), gastritis atrófica (GA), gastritis petequiral (GP), gastritis erosiva (GE), gastritis crónica (GC) y gastritis folicular (GF).

asociadas con la presencia de esta bacteria se comporten diferente en la población colombiana gracias a las diferentes ancestrías presentes (37). Si se considera la relación bacteria-huésped, es posible que la falta de correlación entre *cagA* y *vacA*, y la patología de la infección en comparación con otros estudios se pueda investigar a fondo si se considera en futuros estudios la distribución ancestral presente en las regiones de Colombia.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecerle a Sebastián Posada, MD, Laura Camila Zuluaga, MD, Daniela Campaz, MD y

Manuel Arrieta, MD por su ayuda en la recolección de muestras y el manejo de la base de datos. Queremos agradecerle a Verónica Arévalo Jaimes por su ayuda en el procesamiento molecular e identificación de las cepas por medio de PCR de la región 23S. Les agradecemos al Profesor Dr. Adolfo Amézquita y a Cindy Ulloa por su apoyo en los análisis estadísticos.

Financiación

Este estudio fue apoyado por la Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes bajo el proyecto titulado “Los factores de virulencia *cagA* y *vacA* de cepas de *H. pylori* y su

relación con la patología en pacientes adultos colombianos sintomáticos”, código: P16.160322.001/01-BIO01; decidido durante una sesión del Comité I&P el 11/12/2015 y la beca de investigación del DFG (JI 221/1-1) para LFJ-S.

REFERENCIAS

- Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1698-709. doi: 10.1007/s10620-014-3063-0.
- Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*. 2007;133(3):926-36. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.056.
- Jones KR, Jang S, Chang JY, et al. Polymorphisms in the intermediate region of VacA impact *Helicobacter pylori*-induced disease development. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):101-10. doi: 10.1128/JCM.01782-10.
- García CA, Barra TR, Delgado SC, et al. Genotipificación de aislados clínicos de *Helicobacter pylori* en base a genes asociados a virulencia cagA, vacA y babA2: primer aislamiento de una cepa babA2 positiva en pacientes chilenos. *Rev Médica Chile*. 2006;134(8):981-8. doi: 10.4067/S0034-98872006000800006.
- Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 1992;267(15):10570-5.
- Kim I-J, Blanke SR. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:37. doi: 10.3389/fcimb.2012.00037.
- Foo JH, Culvenor JG, Ferrero RL, et al. Both the p33 and p55 Subunits of the *Helicobacter pylori* VacA Toxin Are Targeted to Mammalian Mitochondria. *J Mol Biol*. 2010;401(5):792-8. doi: 10.1016/j.jmb.2010.06.065.
- Jain P, Luo Z-Q, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA) engages the mitochondrial fission machinery to induce host cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16032-7. doi: 10.1073/pnas.1105175108.
- Nakayama M, Kimura M, Wada A, et al. *Helicobacter pylori* VacA Activates the p38/Activating Transcription Factor 2-mediated Signal Pathway in AZ-S21 Cells. *J Biol Chem*. 2004;279(8):7024-8. doi: 10.1074/jbc.M308898200.
- Boncrisiano M, Paccani SR, Barone S, et al. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. *J Exp Med*. 2003;198(12):1887-97. doi: 10.1084/jem.20030621.
- Chung C, Olivares A, Torres E, et al. Diversity of vacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):690-6. doi: 10.1128/JCM.01815-09.
- Ferreira RM, Machado JC, Letley D, et al. A novel method for genotyping the *Helicobacter pylori* vacA Intermediate region directly in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):3983-9. doi: 10.1128/JCM.02087-12.
- González-Rivera C, Algood HMS, Radin JN, et al. The intermediate region of *Helicobacter pylori* vacA is a determinant of toxin potency in a jurkat t cell assay. *Infect Immun*. 2012;80(8):2578-88. doi: 10.1128/IAI.00052-12.
- Agah S, Khedmat H, Ghamar-Chehred ME, et al. Female gender and *Helicobacter pylori* infection, the most important predisposition factors in a cohort of gastric cancer: a longitudinal study. *Casp J Intern Med*. 2016;7(2):136-41.
- Naja F, Kreiger N, Sullivan T. *Helicobacter pylori* infection in Ontario: Prevalence and risk factors. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(8):501-6. doi: 10.1155/2007/462804.
- Zhu Y, Zhou X, Wu J, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* infection in persistent high incidence area of gastric carcinoma in Yangzhong City. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:e481365.
- Jiménez-Soto LF, Rohrer S, Jain U, et al. Effects of cholesterol on *Helicobacter pylori* growth and virulence properties in vitro. *Helicobacter*. 2012;17(2):133-9. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00926.x.
- Ménard A, Santos A, Mégraud F, et al. PCR-restriction fragment length polymorphism can also detect point mutation A2142C in the 23S rRNA gene, associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(4):1156-7. doi: 10.1128/AAC.46.4.1156-1157.2002.
- Secka O, Antonio M, Berg DE, et al. Mixed infection with cagA positive and cagA negative strains of *Helicobacter pylori* lowers disease burden in The Gambia. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27954. doi: 10.1371/journal.pone.0027954.
- R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing [internet] 2008 [acceso el 24 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.R-project.org>.
- Argent RH, Thomas RJ, Letley DP, et al. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors vacA and cagA. *J Med Microbiol*. 2008;57(2):145-50. doi: 10.1099/jmm.0.47465-0.
- Jang S, Jones KR, Olsen CH, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in vacA and cagA. *J Clin Microbiol*. 2010;48(2):559-67. doi: 10.1128/JCM.01501-09.
- Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T, et al. Distinct Diversity of vacA, cagA, and cagE Genes of *Helicobacter pylori* Associated with Peptic Ulcer in Japan. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3906-16. doi: 10.1128/JCM.43.8.3906-3916.2005.
- Quiroga AJ, Cittely DM, Bravo MM. Frecuencia de los genotipos babA2, oipA y cagE de *Helicobacter pylori* en pacientes colombianos con enfermedades gastroduodenales. *Biomédica*. 2005;25:325-34. doi: 10.7705/biomedica.v25i3.1357.
- Molina Delgado A, Jaramillo Henao C, Delgado Perafán M, et al. Detección y genotipificación de *Helicobacter pylori* sobre la base de los genes ADN_r 16S y el gen asociado a citotoxina (cagA) y posible asociación con enfermedades

- gastrointestinales. *Rev ista Cubana de Medicina Tropical*. 2008;60:105-10.
26. Basso D, Zambon C-F, Letley DP, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008;135(1):91-9. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.041.
 27. Parente JML, da Silva BB, Palha-Dias MPS, et al. *Helicobacter pylori* infection in children of low and high socioeconomic status in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(3):509-12.
 28. Ramírez Ramos A, Chinga Alayo E, Mendoza Requena D, et al. Variación de la prevalencia del *H. pylori* en el Perú período (1985-2002), en una población de nivel socioeconómico medio y alto. *Rev Gastroenterol Perú*. 2003;23(2):92-8.
 29. Mendoza-Elizalde S, Cortés-Márquez AC, Giono-Cerezo S, et al. Analysis of the genotypic diversity of strains of *Helicobacter pylori* isolated from pediatric patients in Mexico. *Infect Genet Evol*. 2015;29:68-74. doi: 10.1016/j.meegid.2014.11.002.
 30. Pinto-Ribeiro I, Ferreira RM, Batalha S, et al. *Helicobacter pylori* vacA genotypes in chronic gastritis and gastric carcinoma patients from Macau, China. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5). pii: E142. doi: 10.3390/toxins8050142.
 31. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270(30):1-7. doi: 10.1074/jbc.270.30.17771.
 32. Nagiyev T, Yula E, Abayli B, et al. Prevalence and genotypes of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens from patients with gastroduodenal pathologies in the Cukurova Region of Turkey. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):4150-3. doi: 10.1128/JCM.00605-09.
 33. Breurec S, Michel R, Seck A, et al. Clinical relevance of cagA and vacA gene polymorphisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011;18(2):153-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03524.x.
 34. Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, et al. Genotipificación de *Helicobacter pylori* en individuos de dos regiones de Colombia con riesgo de cáncer gástrico opuesto. *Rev Colomb Cancerol*. 2013;17(4):178-9.
 35. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol*. 2001;158(2):647-54. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64006-0.
 36. Muñoz-Ramírez ZY, Mendez-Tenorio A, Kato I, et al. Whole genome sequence and phylogenetic analysis show *Helicobacter pylori* strains from Latin America have followed a unique evolution pathway. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:50. doi: 10.3389/fcimb.2017.00050.
 37. Ossa H, Aquino J, Pereira R, et al. Outlining the ancestry landscape of Colombian admixed populations. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164414. doi: 10.1371/journal.pone.0164414.

Desenlaces del tratamiento con una fórmula extensamente hidrolizada a base de suero en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca

Outcomes of treating infants with cow's milk protein allergies with an extensively hydrolyzed serum-based formula

Laura Camila Zuluaga V.,^{1,2} Natalia Ramírez R.,^{1,2} Lady Katherine Mejía P.,^{2,3} José Fernando Vera Chamorro.^{1,2,4}

¹ Universidad de los Andes. Bogotá D.C., Colombia.

² Grupo de investigación en pediatría del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y la Universidad de los Andes (PediAFe). Bogotá D. C., Colombia.

³ Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida.

⁴ Sección de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HU-FSFB). Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: José Fernando Vera Chamorro MD, MSc. Correo: jfvera1@gmail.com; jf.vera20@uniandes.edu.co.

Este proyecto fue presentado en el Congreso Mundial de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición 2016 en Montreal, Quebec, Canadá, octubre 5-8 de 2016; y en el Congreso Anual de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (LASPGHAN) en Porto, Portugal, junio 22-25 de 2017.

Fecha recibido: 10-10-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Introducción: la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en el primer año de vida. La evidencia actual acerca de la respuesta a una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) a base de suero es insuficiente. **Objetivo:** determinar los desenlaces clínicos en lactantes con APLV a una FEH a base de suero (Nutrilón Pepti Junior®). **Metodología:** estudio retrospectivo, tipo serie de casos. Se incluyeron lactantes (≤ 12 meses) con APLV valorados en la consulta externa entre enero de 2011 y octubre de 2015 en un servicio de gastroenterología pediátrica. La información de datos demográficos, manifestaciones digestivas, tiempo de inicio de síntomas, antropometría y respuesta clínica a la fórmula fue abstraída a partir de la revisión de la historia clínica. Se comparó el estado nutricional de los pacientes en la primera y en la consulta de control un año después utilizando la prueba t de Student. **Resultados:** se incluyeron 40 lactantes (42,5% varones) de $3,3 \pm 2,4$ meses, con síntomas como vómito/regurgitación, cólico/irritabilidad y deposición con sangre. Los antecedentes familiares y perinatales relacionados con el desarrollo de APLV fueron la ingesta de biberón en la primera semana de vida: 27 (67,5%), madre ≥ 30 años: 33 (82,5%), atopia en 2 familiares: 12 (30%) y parto por cesárea: 30 (75%). 37 (92,5%) pacientes mostraron una respuesta positiva a una FEH a base de suero, mientras que 3 (7,5%) pacientes no respondieron y requirieron una fórmula a base de aminoácidos (FAA) libres. Los z-score de peso/edad: $-0,69 \pm 1,03$ y peso/talla: $-0,79 \pm 1,00$ de la primera consulta mejoraron en el seguimiento posterior al año ($p < 0,05$): peso/edad: $-0,27 \pm 0,98$ y peso/talla: $-0,14 \pm 0,98$. **Conclusión:** se encontró recuperación nutricional y tolerancia a la leche de vaca en un alto porcentaje de lactantes con APLV que recibieron una FEH a base de suero.

Palabras clave

Alergia alimentaria, proteína de leche de vaca, lactante, nutrición.

INTRODUCCIÓN

La alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en el primer año de vida, puesto que la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser la primera proteína a la cual se enfrenta el niño (1, 2). Sin un adecuado diagnóstico y tratamiento, el crecimiento y desarrollo psicomotor pueden verse comprometidos, además de predisponer a otras enfermedades atópicas como

el asma, dermatitis atópica y rinitis (marcha alérgica); con deterioro de la calidad de vida y aumento en los costos del tratamiento (1, 2).

Recientemente, se ha descrito un aumento en la incidencia de las alergias alimentarias, especialmente en países desarrollados (3, 4). En el caso de Colombia, múltiples estudios demuestran un posible incremento en la prevalencia de las mismas (5-7). Entre el 5% y el 15% de los lactantes muestran síntomas sugestivos de reacciones adversas a las

Abstract

Introduction: Cow's milk protein allergies (CMPA) are the most frequent food allergies in the first year of life. Current evidence about responses to an extensively hydrolyzed serum based formula is insufficient. **Objective:** This study's objective was to determine clinical outcomes in infants with CMPA to an extensively hydrolyzed serum based formula (Nutrilón Pepti Junior®). **Methodology:** This is a retrospective case series study of infants 12 months old or younger diagnosed with CMPA in the outpatient clinic of a pediatric gastroenterology service between January 2011 and October 2015. Information including demographic data, digestive manifestations, time of onset of symptoms, anthropometry and clinical responses to formula was abstracted from a review of clinical histories. Patients' nutritional statuses at first and one year follow-up consultations were compared using Student's t-test. **Results:** Forty infants (42.5% males) whose average age was 3.3 ± 2.4 months were included. Their symptoms included vomiting/regurgitation, colic/irritability and bloody stools. Family and perinatal history related to the development of CMPA included bottle feeding in the first week of life (27 patients, 67.5%), mothers who were thirty years of age or older (33 patients, 82.5%), atopy in two family members (12 patients, 30 %) and cesarean deliveries (30 patients, 75%). Thirty-seven patients (92.5%) responded positively to an extensively hydrolyzed serum based formula while three patients (7.5%) did not respond and required a milk-free amino acid based formula. The first consultation z-score of P/E was -0.69 ± 1.03 while the first consultation z-score of P/T was -0.79 ± 1.00 . These improved at the one year follow-up to ($p < 0.05$) P/E: -0.27 ± 0.98 and P/T: -0.14 ± 0.98 , respectively. **Conclusion:** Nutritional recovery and tolerance to cow's milk was found in a high percentage of infants with CMPA who received an extensively hydrolyzed serum based formula.

Keywords

Food allergy, cow's milk protein, infant, nutrition.

PLV, mientras que las estimaciones de la prevalencia real de la APLV varían del 2% al 7,5%, cifras que van en aumento en todos los países (8).

La APLV se puede presentar en lactantes alimentados con leche materna o fórmula de leche de vaca y, por lo general, ocurre en las primeras semanas después de la introducción de fórmulas a base de leche de vaca. La APLV se puede encontrar también en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, aunque la incidencia en este grupo es baja (0,5%) y la presentación clínica no es tan severa (9). La presentación es variable y ningún síntoma es patognomónico. Las manifestaciones clínicas se producen principalmente en el tracto digestivo (50%-60%), la piel (50%-60%) y el tracto respiratorio (20%-30%); y, según el grado de severidad, se consideran leves, moderadas o graves (9, 10).

Se reconoce que algunos antecedentes familiares y perinatales aumentan la predisposición a la alergia, alterando la permeabilidad y la formación de la microbiota intestinal. Dentro de los factores de riesgo descritos se destaca la presencia de atopia familiar, el nacimiento por cesárea, ser madre >30 años, ser madre fumadora e inicio de sucedáneo de la leche materna en las primeras semanas de vida (11-21), entre otros.

Una buena historia clínica, incluidos los antecedentes familiares de atopia, la suma de otros factores de riesgo y un examen clínico cuidadoso son la clave en el proceso de diagnóstico de la APLV. Las pruebas cutáneas (leche fresca o extractos de leche entera) de parche y la inmunoglobulina E (IgE) específicas tienen una sensibilidad del 31,8% y 90,3%, y especificidad del 20,5% y 88,9%, respectivamente (22).

Un reto doble ciego controlado con placebo es la regla de oro en el diagnóstico de la APLV; sin embargo, en la prác-

tica diaria se realiza un desafío o reto abierto (23). A los lactantes con sospecha de APLV se les retira la PLV durante 2-4 semanas. Aquellos alimentados con fórmula se les suministra una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) y se le indica una dieta libre de leche de vaca a la madre lactante, con un suplemento de calcio para evitar complicaciones asociadas. Si existe una APLV, las manifestaciones clínicas desaparecen. A las 4 semanas del retiro se realiza el desafío con la introducción de productos con leche de vaca en la dieta materna en el lactante o fórmulas a base de leche de vaca. La reaparición de los síntomas sugiere, para el presente estudio, el diagnóstico de APLV. Si los pacientes no responden a una FEH, se introducirá una fórmula a base de aminoácidos (FAA).

Un estudio reciente en la población colombiana documentó que durante un período de seguimiento por gastroenterología pediátrica de niños con sospecha de APLV de $14 \pm 1,4$ meses, 47,5% de los pacientes respondió a una FEH a base de caseína $\pm$ lactancia materna. La mayoría de lactantes sin respuesta presentó una mejoría clínica con una fórmula de aminoácidos $\pm$ lactancia materna y dieta sin PLV a la madre (21).

No existen estudios en la población colombiana que reporten la respuesta, aceptabilidad y tolerancia a una FEH a base de proteínas de suero de leche de vaca (FEH-S) en pacientes con sospecha de APLV.

OBJETIVO

Determinar los desenlaces clínicos del tratamiento con una FEH-S (Nutrilón Pepti Junior®) en lactantes (<12 meses)

con APLV, atendidos en la consulta externa de la sección de gastroenterología pediátrica de un hospital de referencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, tipo serie de casos de lactantes (≤ 12 meses) con síntomas sugestivos de APLV que consultaron en la sección de gastroenterología pediátrica del HU-FSFB entre enero de 2011 y octubre de 2015, en quienes se realizó un desafío o reto abierto con una FEH a base de suero (Nutrilón Pepti Junior®) $\pm$ leche materna. Para el estudio se tomó como diagnóstico de APLV la reaparición de los síntomas por los cuales consultó el paciente después del desafío con PLV, teniendo en cuenta que no se realizó el reto controlado doble ciego con placebo. Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de APLV y que tuvieron seguimiento clínico mínimo de 3 meses después del inicio de la fórmula. Se excluyeron los pacientes con sospecha o diagnóstico principal diferente a APLV (p. ej. síndrome de malabsorción, enfermedades metabólicas, hepáticas, renales, entre otras).

La información de las historias clínicas se recolectó por medio de los sistemas de información HIS-ISIS® del HU-FSFB y MEDSYS V4.0® de la Asociación Médica de los Andes (AMA). La información de: datos demográficos, manifestaciones digestivas, tiempo de inicio de síntomas, antropometría y respuesta clínica a la fórmula se registró mediante un cuestionario consignado en una base de datos en Excel 2010.

El estado nutricional para la primera consulta de gastroenterología pediátrica, segunda consulta y la consulta al año de edad se calcularon de acuerdo con el *z-score* para peso/edad; talla/edad; peso/talla y perímetro cefálico (PC)/edad con el *software* OMS Anthro versión 3.2.2. (2011).

Los desenlaces clínicos se definieron de acuerdo con el cambio en la mejoría de los síntomas, la diferencia en el estado nutricional antes y después de la intervención, y la aceptabilidad y tolerancia a la fórmula.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA Special Edition 11.1. Se calcularon medidas de tendencia central para las características demográficas de los pacientes. Se realizaron pruebas *t* de Student para comparar variables cuantitativas de distribución normal. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 40 lactantes (42,5% varones) con edad promedio de $3,32 \pm 2,37$ meses con cuadro clínico de $1,74 \pm 1,50$ meses de evolución, los cuales se siguieron en la consulta de gastroenterología por $10,65 \pm 6,76$ meses. Los síntomas que presentaron se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Cuadro clínico en paciente con APLV ($n = 40$)

Motivo de consulta	n	(%)
Vómito/ERGE	21	52,5
Cólico/irritabilidad	8	20,0
Deposición normal con sangre	4	10,0
Diarrea con sangre	3	7,5
Diarrea sin sangre	2	5,0
Falla del crecimiento	1	2,5
Estreñimiento	1	2,5

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El pediatra sospechó APLV solamente en 8 (20%) pacientes. En los demás pacientes se diagnosticó y trató como ERGE en 21 (52,5%) pacientes; cólico/irritabilidad en 7 (17,5%), rectorragia en 3 (7,5%) y estreñimiento en 1 (2,5%) paciente.

Como parte de la valoración y manejo inicial por pediatría, 6 (15%) pacientes tenían coproscópicos normales, 2 (5%) hemograma con eosinofilia (>300 eosinófilos totales) y 2 (5%) anemia. En 3 (7,5%) pacientes se descartaron alteraciones estructurales anatómicas mediante una radiografía de vías digestivas altas. 19 (47,5%) pacientes recibieron terapia con domperidona; 12 (30%) recibieron terapia supresora de ácido con inhibidor de bomba de protones (IBP); 8 (20%) recibieron bloqueante anti- H_2 , antiácido y probiótico; 4 (10%) recibieron antiespasmódico; 3 (7,5%) recibieron polietilenglicol y simeticona; y un paciente recibió antibiótico y medicación homeopática.

Ante la sospecha diagnóstica, el pediatra indicó una dieta materna libre de lácteos en 13 (32,5%) pacientes, 11 (27,5%) recibieron fórmulas parcialmente hidrolizadas (Confort®), en 6 (15%) el pediatra indicó una FEH a base de suero y en 1 (2,5%) paciente se suspendió la lactancia materna. En el caso de 7 (17,5%) pacientes que recibieron fórmulas parcialmente hidrolizadas (Confort®) o fórmula de PLV, a sus madres se les ordenó una dieta libre de lácteos.

En la primera valoración por gastroenterología pediátrica, 4 (10%) pacientes cursaban con síndrome bronco-obstrutivo y en el examen físico se documentaron, 11 (27,5%) pacientes con dermatitis atópica y 5 (12,5%) con eritema perianal y costra láctea. La valoración nutricional determinó que 5 (12,5%) pacientes se encontraban con desnutrición aguda moderada y 9 (22,5%) pacientes estaban en riesgo de desnutrición aguda. 1 (2,5%) paciente estaba en riesgo de sobrepeso.

Los factores asociados con el desarrollo de APLV, en congruencia con lo descrito en la literatura, se muestran en la **Tabla 2**.

El manejo por gastroenterología pediátrica se realizó entre las siguientes aproximaciones: continuar con la lac-

tancia materna con una dieta materna sin PLV con suplementación de calcio y FEH-S (Nutrilón Pepti Junior[®]), alimentación exclusiva con una FEH-S o paso a una FAA libres por falta de respuesta (Tabla 3).

Tabla 2. Factores asociados con APLV (n = 40)

Factor	n	%
Madre ≥30 años	33	82,5
Cesárea	30	75,0
Electiva	8	20,0
Exposición temprana a la leche de vaca		
En la primera semana de vida	27	67,5
En las primeras 24 horas de vida	20	50,0
Atopia en al menos 2 familiares		
De primer grado	12	30,0
De segundo grado	4	10,0
Tabaquismo materno	2	5,0

Tabla 3. Conducta nutricional del gastroenterólogo pediatra (n = 40)

Conducta nutricional	n	%
Lactancia materna + FEH de suero	25	62,5
FEH de suero	15	37,5
Cambio de FEH de suero a FAA	3	7,5

21 pacientes que consultaron por ERGE/vómito requirieron procinéticos y terapia supresora de ácido transitoriamente. Solo a 5 pacientes se les solicitó IgE específica (con resultados negativos), a 5 hemograma (3 presentaron eosinofilia y 2 anemia), a 3 se les descartó anomalías anatómicas mediante una radiografía vías digestivas altas y 1 requirió la realización de un procedimiento endoscópico que demostró proctocolitis eosinofílica. La alimentación complementaria se inició a los $5,22 \pm 0,54$ meses. 17 (67,5%) pacientes toleraron el huevo y 25 (62,5%) el pescado antes del primer año de vida. Adicionalmente, se determinó que 14 (35%) pacientes cursaron con dermatitis atópica, 4 (10%) con episodios broncoobstructivos y 3 (7,5%) con rinitis alérgica.

Se comparó el estado nutricional de la primera consulta de gastroenterología ($3,3 \pm 2,3$ meses) con el estado nutricional al año de edad de 24 pacientes con la FEH-S y se encontró una mejoría en el seguimiento posterior con el z-score de peso/edad, peso/talla y PC/edad. El cambio del z-score para talla/edad no fue estadísticamente significativo (Tabla 4).

En el seguimiento de 24 pacientes después del año de edad, se encontró que 19 (79,2%) pacientes toleraron la PLV entre los 12 y 17 meses, 4 (16,6%) entre los 18 y 23 meses, y 1 (4,2%) paciente después de los 2 años.

Tabla 4. Estado nutricional (z-score $\pm$ desviación estándar [DE]) en la primera consulta de gastroenterología pediátrica y en el seguimiento posterior al año de edad

z-score	Primera consulta de gastroenterología pediátrica (n = 40)	Seguimiento de gastroenterología pediátrica después del año de edad (n = 24)	p*
Peso/edad	$-0,69 \pm 1,04$	$-0,27 \pm 0,98$	0,01
Talla/edad	$-0,14 \pm 1,27$	$-0,28 \pm 1,18$	0,50
PC/edad	$0,21 \pm 1,01$	$0,94 \pm 0,80$	0,0002
Peso/talla	$-0,79 \pm 1,01$	$-0,14 \pm 0,98$	0,001

*p <0.05 (prueba t de Student, muestras pareadas).

DISCUSIÓN

La evidencia actual acerca de la respuesta a una FEH a base de suero es insuficiente. Los hallazgos de este estudio fortalecen la evidencia disponible acerca de los desenlaces clínicos medidos, tanto en mejoría de síntomas como en el estado nutricional de los pacientes tratados con una FEH a base de suero.

Dentro de los principales factores asociados con el desarrollo de APLV (Tabla 2) se encontraron 2 factores modificables: nacimiento por cesárea y exposición temprana a la PLV. El motivo de consulta principal más frecuentemente encontrado fue vómito y regurgitación, seguido de cólico e irritabilidad. Esta información es acorde con lo reportado en la literatura (9, 10). Sin embargo, refleja lo poco específico que puede ser el cuadro clínico, además del corto tiempo de evolución de los síntomas, lo cual puede hacer aún más desafiante la sospecha diagnóstica.

Llama la atención que solo en el 20% de los casos el pediatra sospechó de APLV, por lo que en la mayoría de los pacientes se tomaron conductas nutricionales no indicadas en el manejo de la APLV como el cambio a otras fórmulas que contienen PLV e incluso interrupción de la lactancia materna en 1 paciente. Como resultado, la conducta nutricional tampoco fue la más adecuada: se encontró una prevalencia del 20% de terapia con medicamentos antiácidos, que no hacen parte del algoritmo de manejo farmacológico de los síntomas de APLV (23). Lo anterior hace evidente el desconocimiento acerca de este tema desde el ámbito de la pediatría y la atención primaria. Por lo anterior, se hace prioritario el desarrollo de una guía de práctica clínica que estandarice el diagnóstico y manejo de la APLV en nuestro medio desde el primer contacto del paciente con el sistema de salud, con el fin de disminuir la carga de morbilidad asociada con la APLV.

La evaluación clínica detallada en la consulta de gastroenterología pediátrica permitió identificar la concomi-

tancia de diversas manifestaciones atópicas como la dermatitis atópica, los síndromes broncoobstructivos y la rinitis alérgica hasta en el 25% de los pacientes. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura acerca de la relación de la APLV con la marcha atópica en la infancia (20).

Un gran porcentaje de los pacientes refirió una mejoría de los síntomas en la segunda consulta con gastroenterología pediátrica, la cual sucedía en la mayoría de los casos entre 30 y 90 días después del inicio del tratamiento. Durante el seguimiento, 37 de los 40 pacientes tuvieron una respuesta positiva al tratamiento con la FEH, entendida como la desaparición de los síntomas por los cuales consultaron inicialmente. Se observó una recuperación nutricional estadísticamente significativa en los *z-score* de peso/edad y peso/talla, lo cual sustenta la pertinencia y utilidad de este tipo de fórmula dentro del tratamiento de los pacientes con APLV. Además, en términos económicos, su costo es mucho menor en comparación con una FAA libres, la cual es el siguiente escalón de tratamiento si se presenta persistencia de los síntomas, tal como sucedió con los 3 casos restantes del total de la muestra.

La tolerancia al pescado y huevo se presentó antes del año de edad en la mayoría de pacientes y a la PLV antes de los 18 meses en más de la mitad de los casos.

A pesar de que este estudio demuestra una adecuada respuesta clínica con una FEH a base de suero en aquellos lactantes con sospecha de APLV, su naturaleza retrospectiva no permite establecer causalidad. Se requieren ensayos clínicos controlados doble ciego que permitan establecer de forma prospectiva la causalidad entre la exposición a una FEH a base de suero y la resolución de los síntomas de APLV.

CONCLUSIONES

Los principales síntomas de los pacientes incluidos en este estudio y por los cuales consultaron fueron vómito/ERGE, cólico/irritabilidad y deposiciones sanguinolentas. Los principales factores asociados con el desarrollo de APLV identificados en esta población eran modificables. Se encontró una recuperación nutricional y tolerancia a la leche de vaca en un alto porcentaje de lactantes con APLV que recibieron una FEH a base de suero. Los hallazgos de este estudio son congruentes con otros descritos en la literatura mundial.

Fuente de apoyo financiero

Danone Nutricia.

REFERENCIAS

1. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):327-49, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011.
2. Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1118-24. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1352.
3. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief.* 2008;(10):1-8.
4. Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1118-24. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1352.
5. Marrugo J, Hernandez L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36(6):320-4. doi: 10.1016/S0301-0546(08)75863-4.
6. Sole D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, et al. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 2):e127-36. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00947.x.
7. Sole D, Mallol J, Wandalsen GF, et al. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):311-23.
8. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):902-8. doi: 10.1136/adc.2006.110999.
9. Marina O, Fernandez A, Follett FR, et al. Cow's milk protein allergy: proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(5):459-67. doi: 10.1590/S0325-00752009000500016.
10. Correa FF, Vieira MC, Yamamoto DR, et al. Open challenge for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(2):163-6. doi: 10.2223/JPED.1967.
11. Bjorksten B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(3):249-53. doi: 10.1097/01.all.0000168790.82206.17.
12. Burr ML, Merrett TG, Dunstan FD, et al. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(11):1247-53. doi: 10.1046/j.1365-2222.1997.970912.x; 10.1111/j.1365-2222.1997.tb01168.x.
13. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, et al. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy.* 2005;60(9):1172-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00857.x.

14. Raimondi F, Indrio F, Crivaro V, et al. Neonatal hyperbilirubinemia increases intestinal protein permeability and the prevalence of cow's milk protein intolerance. *Acta Paediatr.* 2008;97(6):751-3. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00746.x.
15. Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, et al. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy.* 2009;64(6):884-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01931.x.
16. Acevedo Villafañe C, Latorre F, Cifuentes L, et al. Influence of breastfeeding and diet in the development of allergies in children. *Aten Primaria.* 2009;41(12):675-80. doi: 10.1016/j.aprim.2009.04.005.
17. Dioun AF, Harris SK, Hibberd PL. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(4):307-11. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00063.x.
18. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(8):CD003517. doi: 10.1002/14651858.CD003517.pub2.
19. Metsala J, Lundqvist A, Kaila M, et al. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol.* 2010;171(12):1310-6. doi: 10.1093/aje/kwq074.
20. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):587-93. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70164-2.
21. Vera-Chamorro JF, Ramírez A. Síntomas digestivos y respuesta clínica en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(6):641-9. doi: 10.4067/S0370-41062013000600007.
22. Beauchamp JN, Gaboury I, Ni A, et al. Solid-food introduction in infants diagnosed as having a cow's-milk protein-induced enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):639-43. doi: 10.1097/MPG.0b013e318207ef1a.
23. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):902-8. doi: 10.1136/adc.2006.110999.

Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia

Phenotypic characteristics and treatment of inflammatory bowel disease at a university hospital in Bogotá, Colombia

Gustavo Adolfo Reyes M.,¹ Fabio Leonel Gil P.,¹ German David Carvajal P.,¹ Carlos Bernardo Sánchez L.,¹ Diego Mauricio Aponte M.,¹ Carlos Arturo González S.,¹ Johana Ibeth Gamba H.,¹ Javier Alberto Preciado A.,¹ Juan Carlos Marulanda G.,¹ Luis Carlos Sabbagh S.²

¹ Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Clínica Universitaria Colombia, Fundación Universitaria Sánitas. Bogotá D. C., Colombia.

² Jefe del servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Clínica Reina Sofía. Bogotá D. C., Colombia.

Fecha recibido: 23-11-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Introducción: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (colitis ulcerativa [CU], enfermedad de Crohn [EC]) es una patología inflamatoria crónica y recurrente del tracto digestivo, de causa aún incierta. La incidencia y prevalencia de esta enfermedad están en aumento a nivel mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo. **Objetivo:** describir las características del fenotipo y el tipo de tratamiento administrado a 165 pacientes con diagnóstico de EII que consultaron durante el período comprendido entre el 5 de julio del 2013 y el 31 de diciembre del 2016 en un hospital universitario de la ciudad de Bogotá, Colombia. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo basado en frecuencias y proporciones de los pacientes con diagnóstico de EII atendidos en la Clínica Universitaria Colombia (Bogotá) entre el 5 de julio del 2013 y el 31 de diciembre del 2016. **Resultados:** el 75,8% de los casos correspondió a CU y el 24,2% a EC, con un leve predominio del sexo femenino en ambas (56% y 55%, respectivamente); la forma de presentación más frecuente de la CU fue la pancolitis en el 46,4%. Los pacientes con EC tuvieron un compromiso más frecuentemente ileocolónico (52,5%) e inflamatorio no estenosante ni fistulizante (60%), un mayor porcentaje de manifestaciones extraintestinales (35%), de uso de medicamentos biológicos (35%) y requirieron un mayor número de cirugías (27,5%) en comparación con los pacientes con CU.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis and Crohn's disease which are chronic and recurrent inflammatory pathologies of the digestive tract whose causes are still uncertain. IBD's incidence and prevalence are increasing worldwide, especially in developing countries. **Objectives:** The objective of this study was to describe phenotypic characteristics and types of treatment of 165 patients diagnosed with IBD treated between July 5, 2013 and December 31, 2016 at a university hospital in Bogotá, Colombia. **Methods:** This is a descriptive study based on frequencies and proportions of patients diagnosed with IBD at the University Clinic Colombia in Bogotá between July 5, 2013 and December 31, 2016. **Results:** UC accounted for 75.8% of the cases while CD accounted for 24.2% of these cases. Women accounted for a slightly larger proportion of patients than did men: 56% of UC cases and 55% of CD cases. UC's most frequent form of presentation was pancolitis which was found 46.4% of the patients. Frequent forms of CD presentation were ileocolonic (52.5%) and inflammatory non-stenosing or fistulizing (60%). CD patients had a greater percentage of extra-intestinal manifestations (35%), greater use of biological medications (35%) and required a greater number of surgeries (27.5%) than did UC patients.

Keywords

Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología inflamatoria crónica y recurrente del tracto digestivo, de etiología incierta y, en algunos casos, con afectación de otros órganos. Se considera que la combinación de factores genéticos y medioambientales causan una alteración en la respuesta inmune que termina afectando el tracto gastrointestinal. La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son los tipos principales de EII.

La incidencia y prevalencia de la EII es mayor en los países industrializados. Sin embargo, actualmente hay una tendencia global al aumento de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, incluidos los países no industrializados. En 1991, en Colombia se publicó un trabajo que describía 108 casos de EII en 2 centros médicos en Bogotá (98 CU, 10 EC) en el período comprendido entre 1968 y 1990 (1). En 2010, se describieron a 26 pacientes en Cartagena (20 CU, 6 EC) y se estimó una prevalencia general de 29/100 000 para esta ciudad (2). En el 2010, se publicó un estudio que describió el fenotipo e historia natural de la EII en un centro de referencia en Medellín en 202 pacientes vistos entre el 2001 y el 2009; el 80,7% correspondían a CU y el 15,8% a EC (3).

Este trabajo describe las características de fenotipo y el tipo de tratamiento administrado a 165 pacientes con EII que consultaron entre el 5 de julio del 2013 y el 31 de diciembre del 2016 en un hospital universitario de la ciudad de Bogotá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo basado en frecuencias y proporciones de pacientes con diagnóstico de EII atendidos en la Clínica Universitaria Colombia (Bogotá) entre el 5 de julio del 2013 y el 31 de diciembre del 2016. Solo se incluyeron pacientes con diagnósticos confirmados de EC y CU, con base en las recomendaciones de las guías europeas para el diagnóstico de la EII (4, 5) y que llevaran por lo menos 3 meses de sintomatología.

RESULTADOS

- Se evaluaron a 165 pacientes, 125 con CU (75,8%) y 40 con EC (24,2%) (**Figura 1**).
- En la distribución por sexo, se encontraron 70 mujeres (56%) y 55 hombres (44%) en CU, y 22 mujeres (55%) y 18 hombres (45%) en EC (**Figura 2**).
- La edad promedio del diagnóstico fue de 39 años (12-75 años) en CU y de 44 años (10-82 años) en EC (**Figura 3**).

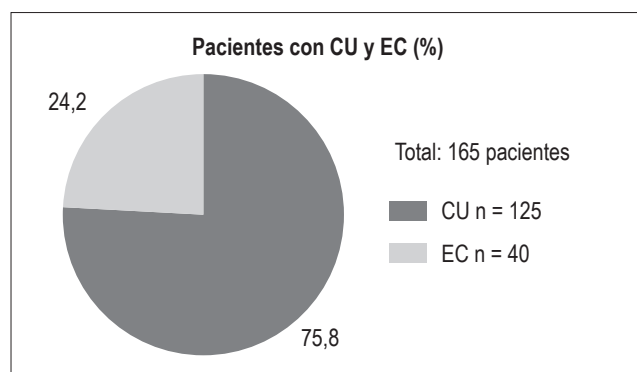


Figura 1. Porcentaje de pacientes con CU y EC.

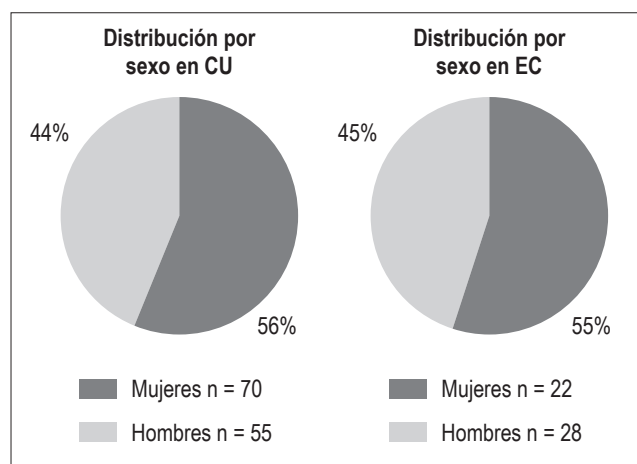


Figura 2. Distribución por sexo en CU y EC.

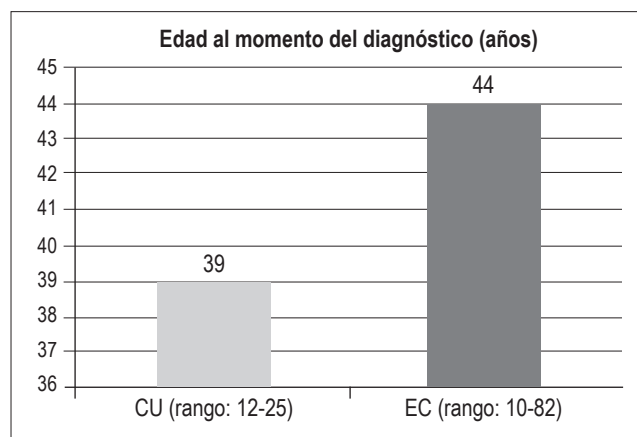


Figura 3. Edad de diagnóstico en pacientes con CU y EC.

Clasificación de Montreal según la edad

- CU (**Figura 4**):
 - A1 (<17 años): n = 5 (4%)

- A2 (entre 17-40 años): n = 67 (53,6%)
- A3 (>40 años): n = 53 (42,4%)
- EC (**Figura 5**):
 - A1 (<17 años): n = 1 (2,5%)
 - A2 (entre 17-40 años): n = 16 (40%)
 - A3 (>40 años): n = 23 (57,5%).

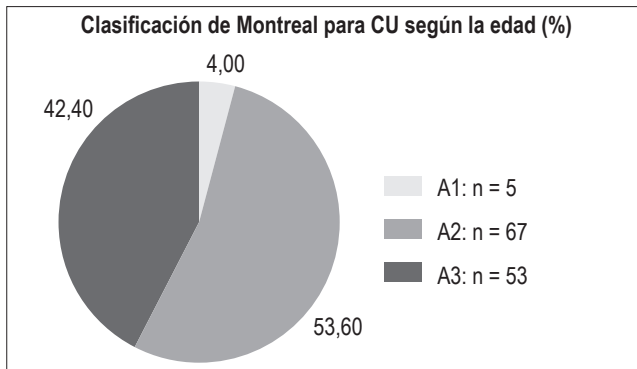


Figura 4. Clasificación de Montreal para CU según la edad.

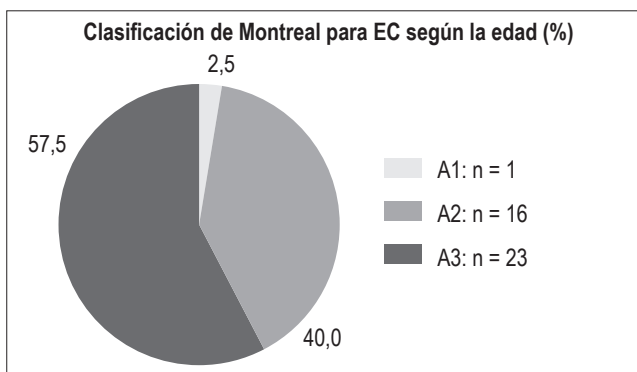


Figura 5. Clasificación de Montreal para EC según la edad.

Extensión de la enfermedad (clasificación de Montreal) (Figura 6)

- CU:
 - E1 (proctitis): n = 26 (20,8%)
 - E2 (colitis izquierda): n = 41 (32,8%)
 - E3 (pancolitis): n = 58 (46,4%)
- EC:
 - L1 (íleon): n = 14 (35%)
 - L2 (colon): n = 5 (12,5%)
 - L3 (ileocolónica): n = 21 (52,5%)
 - L4 (tracto digestivo superior aislado): n = 0.

Comportamiento de la EC (Figura 7)

- B1 (inflamatorio): n = 24 (60%)

- B2 (estenosante): n = 13 (32,5%)
- B3 (penetrante fistulizante, diferente a perianal): n = 1 (2,5%)
- P (perianal): n = 2 (5%).

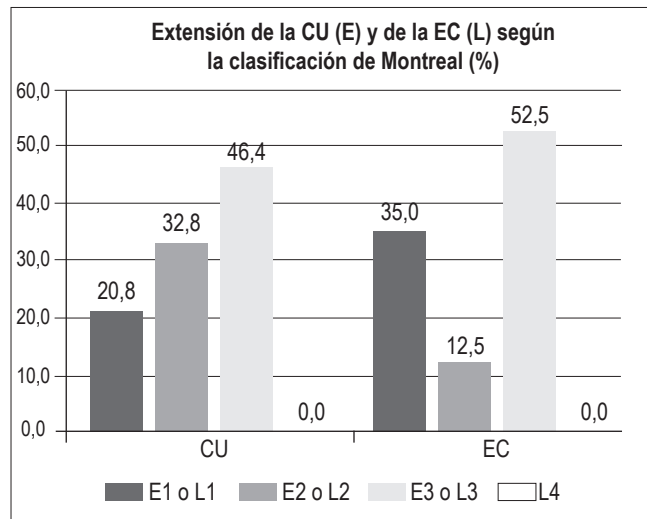


Figura 6. Extensión de la CU y de la EC según la clasificación de Montreal.

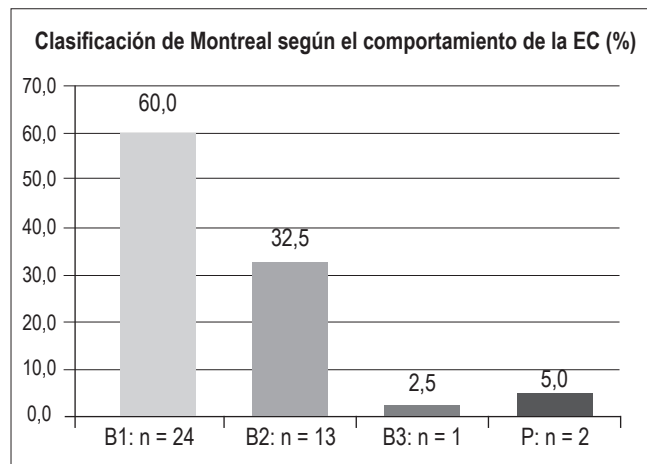


Figura 7. Clasificación de Montreal según el comportamiento de la EC.

Manifestaciones extraintestinales

- En pacientes con CU (**Figura 8**): 31 casos (24,8%) distribuidos así:
 - Articulares: 29 casos;
 - Oculares: 4;
 - Aftas orales: 4;
 - Colangitis esclerosante: 3;

- Dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso): 3;
- Trombosis venosa: 2;
- Retraso del crecimiento: 1. 3 pacientes tenían más de 1 manifestación extraintestinal.
- En pacientes con EC (**Figura 9**): 14 casos (35%) distribuidos así:
 - Articulares: 8;
 - Aftas orales: 8;
 - Oculares: 2;
 - Dermatológicas: 2 (dermatitis herpetiforme, pioderma gangrenoso);
 - Colangitis esclerosante: 1;
 - Trombosis venosa: 1. 8 pacientes tenían más de 1 manifestación extraintestinal.

Tratamiento para los pacientes con CU (Figura 10)

- Sin tratamiento: 16 (12,8%)
- Aminosalicilatos: 104 (83,2%):
 - Solo oral: 53 (42,4%)
 - Oral y rectal: 51 (40,8%)
- Inmunomoduladores:
 - Azatioprina, mercaptopurina: 29 (23,2%)

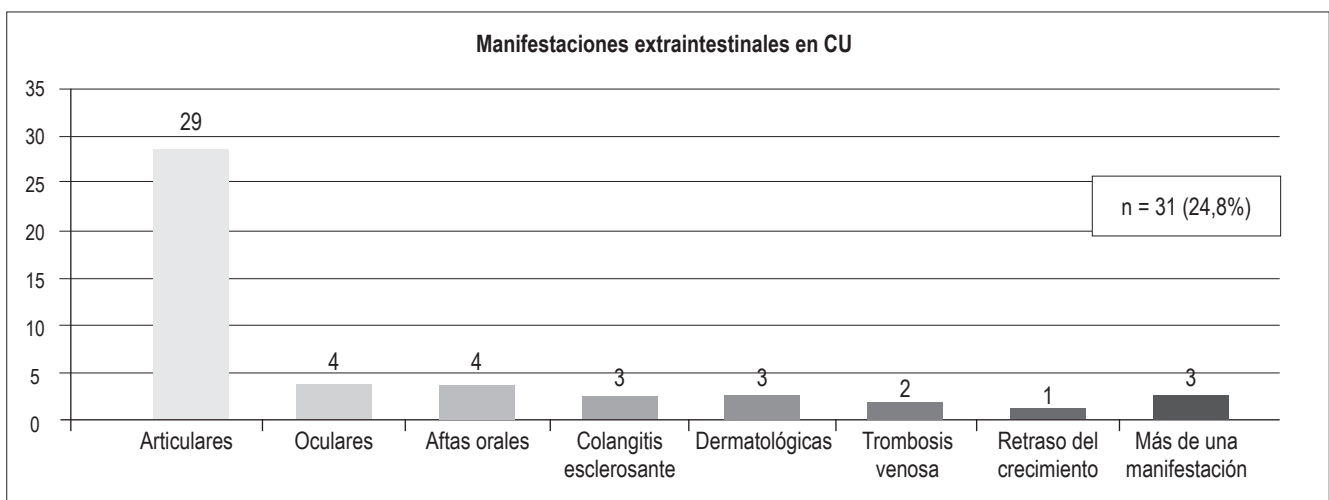


Figura 8. Distribución de las manifestaciones extraintestinales en la CU.

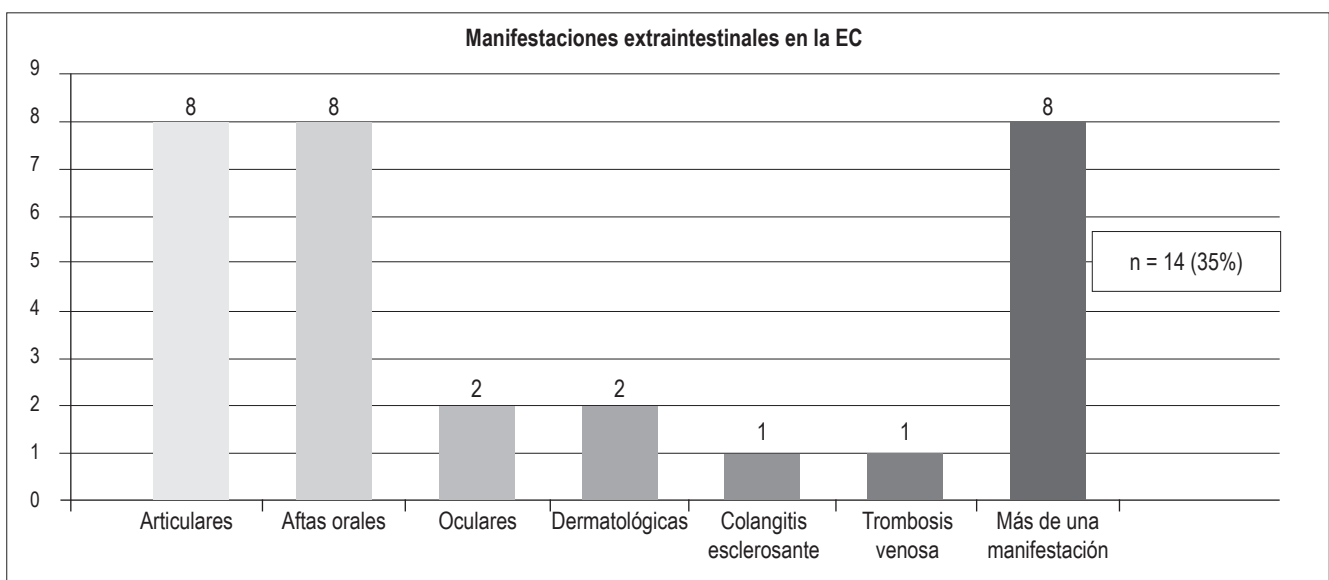


Figura 9. Distribución de las manifestaciones extraintestinales en la EC.

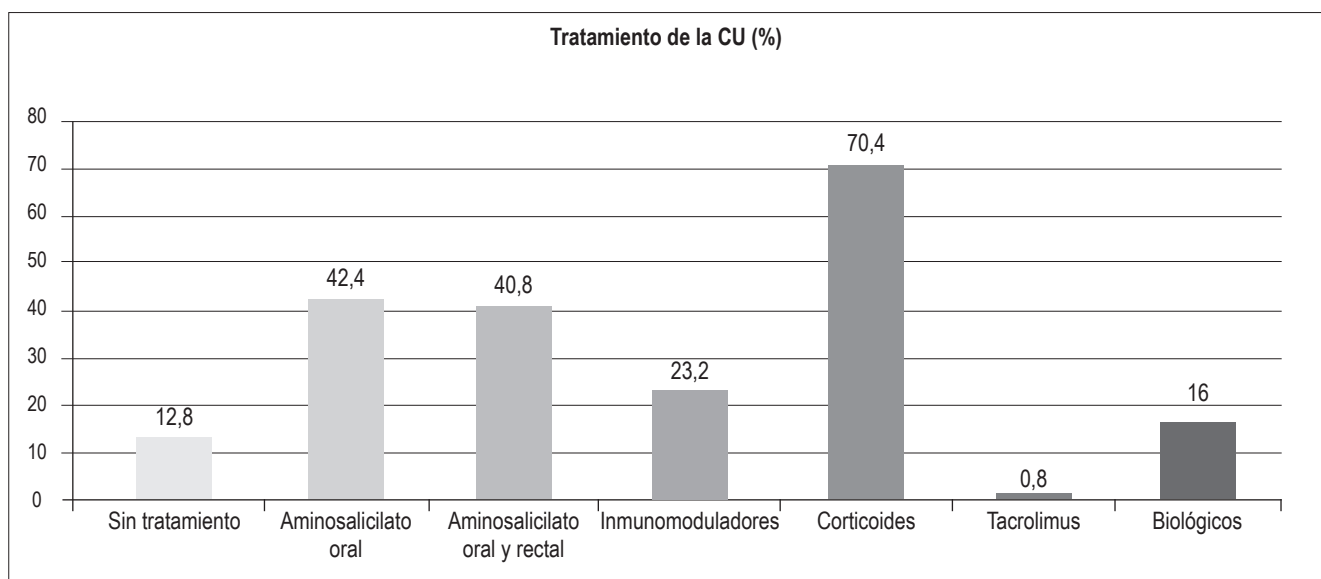


Figura 10. Tratamientos realizados en los pacientes con CU.

- Exposición a corticoides: 88 (70,4%)
- Tacrolimus: 1 (0,8%)
- Biológicos: 20 (16%):
 - Infliximab: 13
 - Adalimumab: 6
 - Vedolizumab: 1. El 44% de los pacientes con biológicos recibieron terapia combinada con inmunomodulador.

Tratamiento para los pacientes con EC (Figura 11)

- Aminosalicilatos: 12 (30%)
- Inmunomoduladores: 14 (35%)
- Exposición a corticoides: 14 (35%)
- Biológicos: 14 pacientes (35%):
 - Adalimumab: 6
 - Infliximab: 6
 - Vedolizumab: 2. De los pacientes en tratamiento con biológico, 4 (28,5%) estaban bajo terapia combinada con inmunomodulador. 1 paciente recibió tacrolimus (2,5%).

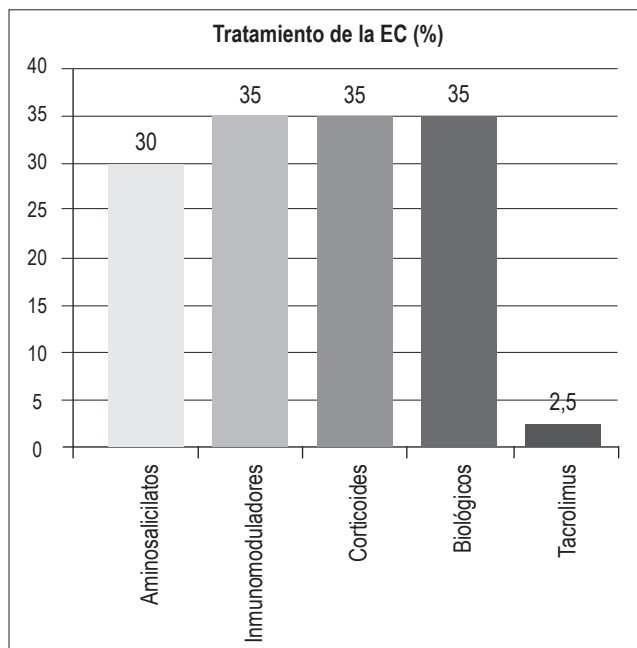


Figura 11. Tratamientos realizados en los pacientes con EC.

Cirugías

- En pacientes con CU: 6 pacientes (4,8%) requirieron colectomía total (**Figura 12**).
- En pacientes con EC: 11 pacientes (27,5%):
 - Resecciones intestinales: 2
 - Abscesos y fístulas perianales: 2
 - Obstrucción intestinal: 2

- Fístulas enterocutáneas: 1 (**Figuras 13 y 14**).

DISCUSIÓN

La EII es más común en países desarrollados, especialmente en Norteamérica y Europa occidental (6). La incidencia

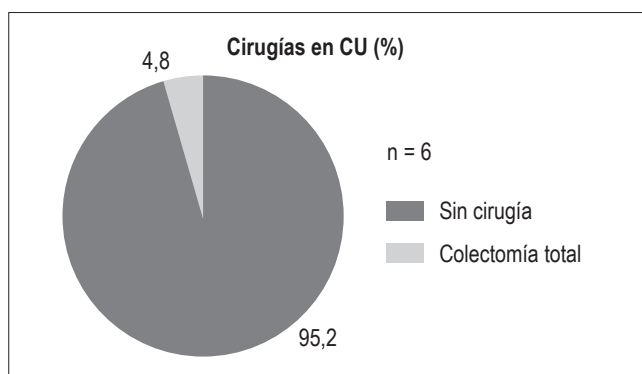


Figura 12. Porcentaje de cirugías realizadas en pacientes con CU.

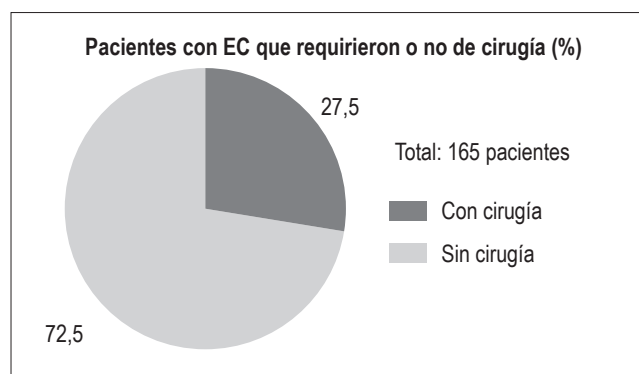


Figura 13. Porcentaje de pacientes con EC que requirieron de cirugía.

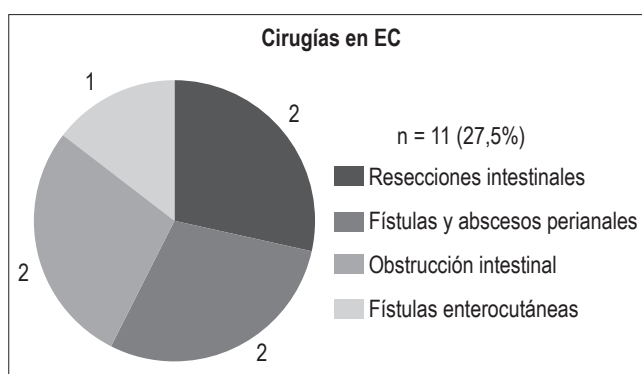


Figura 14. Tipos de cirugías realizadas en los pacientes con EC.

anual de la CU en Norteamérica es de 19 casos por 100 000 habitantes y la prevalencia es de 37-248 casos por 100 000 habitantes. La incidencia en Europa es de 24 casos por 100 000 habitantes, con una prevalencia de 4,9-505 casos por 100 000 habitantes. La incidencia de la EC es similar: 20 casos por 100 000 habitantes en Norteamérica y 12,7 casos por 100 000 habitantes en Europa (7). La incidencia de la EII se ha incrementado a nivel mundial. En Europa, la incidencia de la CU aumentó de 6 casos por 100 000 personas/año y la de EC de 1 caso por 100 000 personas/año en 1962 a 9,8 y 6,3 casos por 100 000 personas/año respectivamente en el 2010 (8). Similares resultados se han observado en Estados Unidos (9). La EII era considerada infrecuente en los países orientales; sin embargo, los datos epidemiológicos en Japón, Corea y Hong Kong han mostrado una incidencia aumentada entre 1980 y 2003 (10). En estas poblaciones, la incidencia de la CU es mayor que la de la EC y el aumento en la incidencia de la CU casi siempre precede al aumento de la incidencia de la EC por una década (7), hallazgos que pudieran ser similares a lo que está ocurriendo en la población colombiana. Se considera

que la *occidentalización* de los hábitos de vida es un factor que puede influir en el aumento en la incidencia de la EII (6).

Este estudio describe a 165 pacientes con EII pertenecientes a una entidad prestadora de salud que maneja medicina del plan obligatorio de salud y prepagada, valorados en la Clínica Universitaria Colombia en Bogotá. El 75,8% de los casos correspondieron a CU y el 24,2% a EC, lo cual concuerda con otros estudios realizados en Colombia en los que se observa que la CU es más frecuente (1-3).

El sexo femenino correspondió al 56% en la CU y al 55% en la EC. En otros estudios se ha encontrado una relación mujer: hombre de 1,3:1 para la EC y sin diferencias de sexo para la CU (11-13).

La CU puede comenzar a cualquier edad, aunque es infrecuente antes de los 5 años y después de los 75 años. La incidencia pico sucede en la segunda y tercera décadas de vida, con un segundo pico entre los 60 y 70 años. La EC se presenta con mayor frecuencia entre los 15-30 años, con una edad promedio de 30 años, aunque se ha observado un aumento en el diagnóstico de la EC en pacientes de 60 años y mayores (14, 15). En este estudio, la edad promedio en que se hizo el diagnóstico fue de 39 años (12-75 años) para CU y de 44 años (10-82 años) para EC; la mayoría de los pacientes con CU correspondieron al grupo A2 (53%) y en la EC al grupo A3 (57,5%), lo que demuestra una presentación más frecuente en el grupo de mayor edad para la EC, hallazgos similares a los de Juliao (3). Debido a que este estudio se basó en una población atendida por un servicio de gastroenterología para adultos, es de esperar que los grupos A1 (menores de 17 años) tanto para CU como para EC estén subvalorados.

El fenotipo de la EII ha cambiado en los últimos años (16, 17). Aunque la extensión de la CU se divide en forma relativamente equivalente entre proctitis, colitis izquierda y pancolitis, la proporción de pacientes que se presentan con pancolitis se ha incrementado en las últimas décadas

en países como Dinamarca, donde la pancolitis correspondía al 18% de los casos entre 1962-1987 y se incrementó al 27% entre el 2003-2004 (18). En Australia hay predominio de pancolitis: 41% (19). La colitis izquierda es la manifestación inicial más frecuente en Hungría: 50% (20) y Holanda: 52% (21), y la proctitis es la más frecuente en Asia: 37% (19) (**Figura 15**). En estudios previos en la población colombiana (3) se ha encontrado predominio de

la colitis izquierda (45%), mientras que en este estudio la principal manifestación fue pancolitis: 46,4%; y la proctitis fue la menos frecuente: 20,8%.

Con respecto a la EC, el compromiso ileocolónico fue el más frecuente (52,5%), similar a los hallazgos en estudios de Hungría, Holanda, Australia-Asia (**Figura 16**) y Colombia (50%) (3, 19-21). Se encontró un compromiso aislado de íleon en el 35%, aislado de colon en el 12,5% y

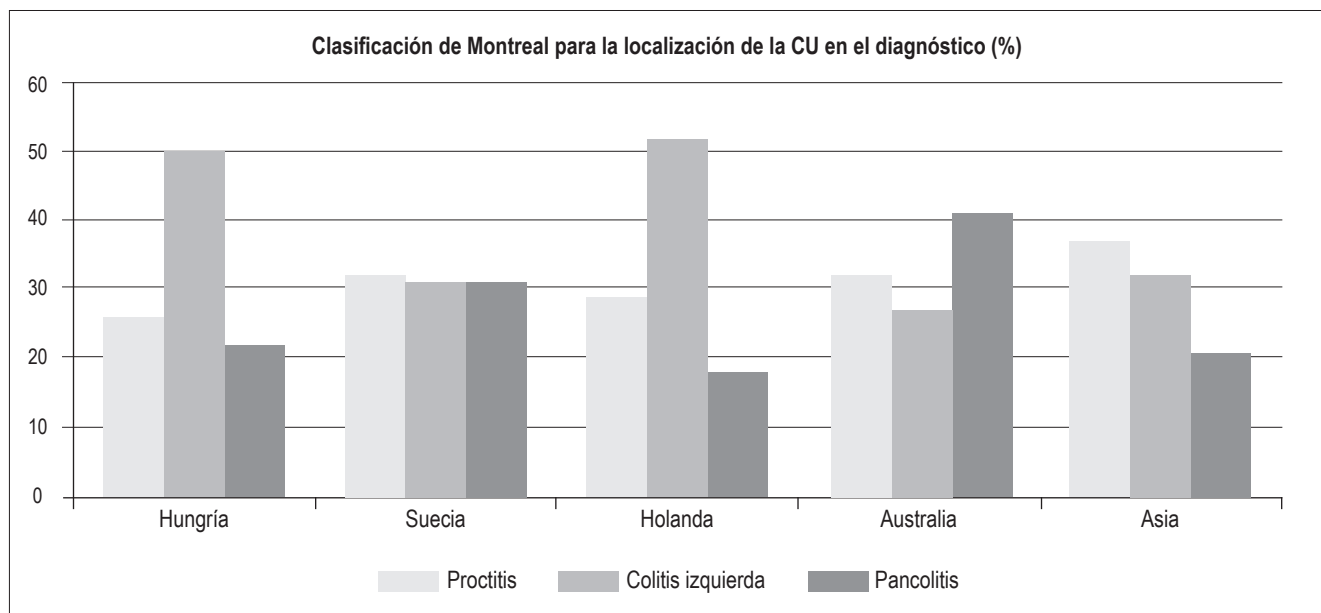


Figura 15. Clasificación de Montreal para la localización de la CU en el diagnóstico. Modificado de: Moran C et al. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:1-9.

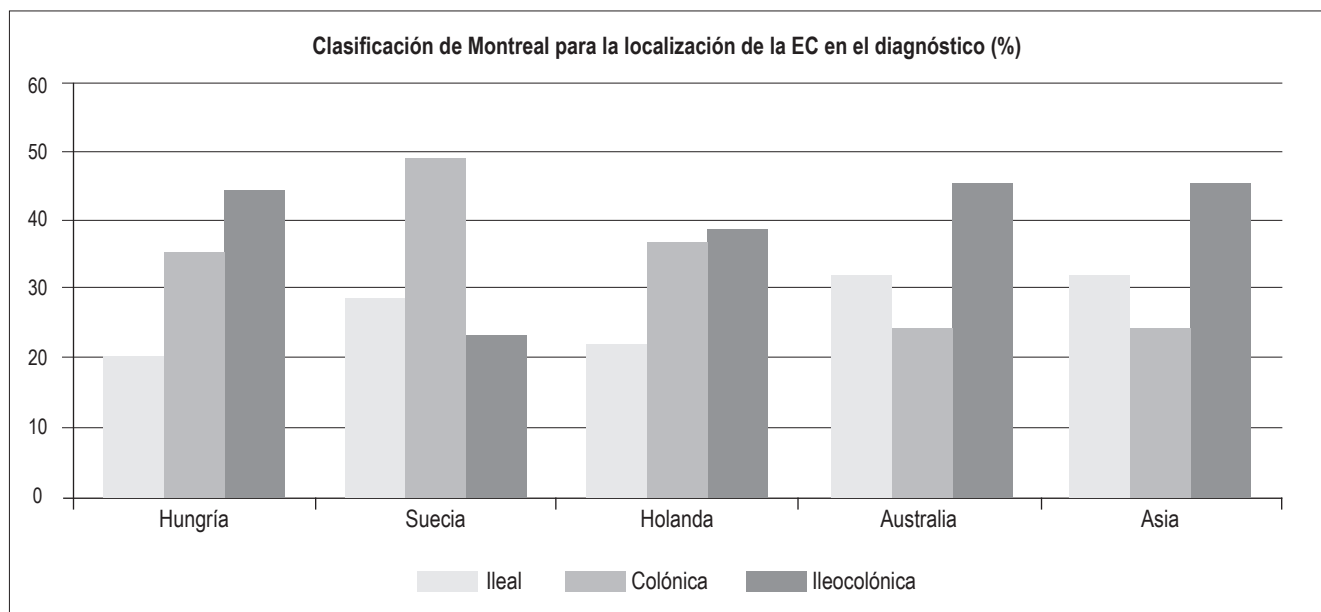


Figura 16. Clasificación de Montreal para la localización de la EC en el diagnóstico. Modificado de: Moran C et al. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:1-9.

no se encontraron casos de EC de tracto digestivo alto. El comportamiento de la EC fue principalmente inflamatorio (60%), seguido por un fenotipo estenosante (32,5%), perianal (5%) y fistulizante no perianal (2,5%). Este comportamiento es similar al encontrado en un estudio en Holanda, donde la mayoría de los casos fue de tipo inflamatorio luminal (68%), seguido por el fenotipo estenosante (19%) con una menor proporción de manifestaciones fistulizantes y perianal (11% y 9%, respectivamente). Hallazgos similares se han encontrado en un estudio multicéntrico europeo y en Noruega, con predominio del fenotipo inflamatorio en el 73,7% y 62%, respectivamente; seguidos por el fenotipo estenosante (15,9% y 27%, respectivamente) (22, 23). En contraste, el estudio del Dr. Juliao (3) en la población colombiana encontró un porcentaje menor de fenotipo inflamatorio (34,4%), probablemente por el lapso prolongado entre el inicio de la sintomatología y la consulta.

Un 50% de los pacientes con EII presentan al menos una manifestación extraintestinal, más frecuentemente en la EC (especialmente con compromiso colónico), en comparación con la CU (24). En el presente estudio se encontró que un mayor porcentaje de pacientes con EC (35%) presentó manifestaciones extraintestinales en comparación con los pacientes con CU (24,8%); las más frecuentes fueron las articulares en ambos grupos (23% en la CU y 20% en la EC) y las aftas orales (3,2% en la CU y 20% en la EC). Estos resultados son similares a los encontrados en la población colombiana y en otros grupos, donde se reportan manifestaciones articulares en un 16%-35% de los pacientes (3, 25-27). Un mayor porcentaje de pacientes con EC (20%) presentó más de una manifestación extraintestinal; esto sucedió en 3 pacientes con CU (2,4%).

El tratamiento de la CU depende de varios factores (28). La terapia de primera línea son los aminosalicilatos. En este estudio, el 100% de los pacientes recibió en algún momento aminosalicilatos. Por ser un estudio descriptivo, al momento de recolectar la información, el 83,2% de los pacientes recibieron aminosalicilatos (42,4% por vía oral y 40,8% por vías oral y rectal). Un 12,8% no recibió aminosalicilatos debido principalmente a la falta de eficacia del medicamento o al antecedente de colectomía total. El 23,2% de los pacientes recibió un inmunomodulador (azatioprina o 6-mercaptopurina). La exposición a corticoides se observó en el 70,4% de los pacientes y en ningún caso se utilizaron de forma crónica. En los casos refractarios a la terapia inicial (aminosalicilatos e inmunomoduladores), en los pacientes dependientes o refractarios a corticosteroides y en los pacientes hospitalizados con una colitis activa grave que no responde en 3 a 5 días al uso de corticoides endovenosos se indicó el uso de terapia biológica (28). El 16% de los pacientes con CU recibió tratamiento biológico y la mayoría cursaba con pancolitis (75%), el 20% corres-

pondió a E2 y el 5% a E1. El biológico más frecuentemente administrado fue el infliximab (13 pacientes). 6 pacientes recibieron adalimumab y 1 paciente vedolizumab (Figura 17). El 44% de los pacientes con biológicos recibió concomitantemente un inmunomodulador: 61,5% de los pacientes con infliximab y 16,6% de los pacientes con adalimumab. La principal razón para que los pacientes con infliximab no recibieran inmunomodulador fue la presencia de efectos adversos (dolor abdominal, elevación de enzimas hepáticas o toxicidad hematológica). 1 paciente (0,8%) con pancolitis recibió tacrolimus debido a la falta de respuesta al infliximab y 1 paciente recibió vedolizumab como tercer biológico, por falta de respuesta a los 2 anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y haber rechazado la posibilidad de colectomía.

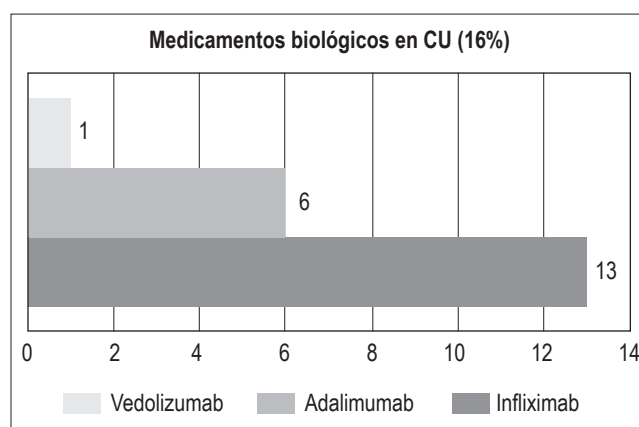


Figura 17. Medicamentos biológicos usados para el tratamiento de la CU.

Para el tratamiento de la EC existen varias alternativas: corticoides, inmunomoduladores y biológicos (29). La mesalazina ha mostrado un beneficio muy marginal en la EC. En un estudio se encontró que la mesalazina era equivalente a la budesonida en la enfermedad ileocecal leve, lo cual podría sugerir un rol para los aminosalicilatos en la EC leve; sin embargo, un metaanálisis confirmó que la budesonida debe preferirse en este escenario clínico. No se ha encontrado una clara evidencia de que la mesalazina sea mejor que el placebo en la EC (29). En este estudio, el 30% de los pacientes con EC recibió aminosalicilatos, el 35% estuvo expuesto a corticoides (21% budesonida y 79% corticoides sistémicos) y un 35% recibió inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina). En comparación con los pacientes con CU, un mayor porcentaje de pacientes con EC (35%) requirió un tratamiento con biológicos, siendo igual la frecuencia del uso de infliximab y adalimumab (6 pacientes para cada medicamento) (Figura 18). 2 pacientes recibieron vedolizumab: una paciente con intolerancia a infliximab (leucopenia severa) y no respondedora primaria a adalimumab, y un paciente con pérdida de respuesta a infliximab y no respon-

dedor primario a adalimumab. El 28,5% de los pacientes con anti-TNF recibió terapia combinada con un inmunomodulador. 1 paciente (2,5%) recibió tacrolimus.

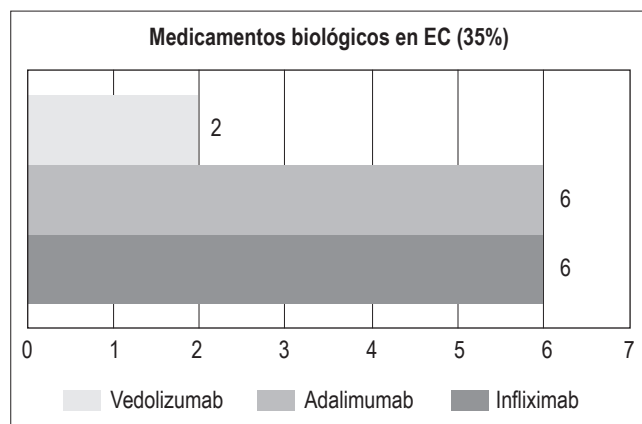


Figura 18. Medicamentos biológicos usados para el tratamiento de EC.

Entre un 4%-9% de los pacientes con CU requiere cirugía (proctocolectomía) como tratamiento definitivo durante el primer año del diagnóstico y el riesgo de necesitar cirugía después es del 1% por año. Las indicaciones de cirugía pueden ser urgentes (perforación de colon, megacolon tóxico, colitis fulminante refractaria al manejo médico y sangrado no controlado) o electivas (refractoriedad al manejo médico, adenocarcinoma de colon y algunos casos de hallazgo de displasia en las biopsias) (30). En este estudio, el 4,8% de los pacientes con CU requirió colectomía total, similar a los datos publicados en otros países y en Colombia (6% en el estudio de Julio) (3).

A pesar de los avances en el tratamiento médico de la EC, un porcentaje significativo de los pacientes aún necesita alguna cirugía. Un 80% de los pacientes puede requerir al menos un procedimiento quirúrgico a lo largo de su vida, con un riesgo alto de recurrencia posquirúrgica (30% a los 3 años y 60% a los 10 años). El 70% de los pacientes puede necesitar una segunda resección intestinal (31). Las indicaciones de cirugía en EC son variadas: enfermedad obstructiva sin actividad inflamatoria significativa, abscesos, fistulas, la indicación de estenoplastia y la enfermedad perianal (31, 32). En este estudio, un 27,5% de los pacientes con EC requirió algún tipo de cirugía: resecciones intestinales por estenosis y masa ($n = 2$), abscesos y fistulas perianales ($n = 2$), obstrucción intestinal sin requerimiento de resección intestinal ($n = 2$) y fístula enterocutánea ($n = 1$).

REFERENCIAS

- Argüello M, Archila PE, Sierra F, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol.* 1991;6(4):237-72.

- Yepes I, Carmona R, Díaz F, et al. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol.* 2010;25(2):107-11.
- Juliao F, Ruiz M, Flórez J, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín, Colombia. *Rev Col Gastroenterol.* 2010;25(3):240-51.
- Van Assche G, Dignass A, Panés J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63-101. doi: 10.1016/j.crohns.2009.09.009.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):965-90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
- Hanauer S. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12 Suppl 1:S3-9.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):205-17. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34.
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942-5. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
- Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut.* 2000;46(3):336-43. doi: 10.1136/gut.46.3.336.
- Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3167-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x.
- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1424-9. doi: 10.1016/j.cgh.2007.07.012.
- Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(6):601-6.
- Osterman M, Lichtenstein G. Ulcerative colitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (editores). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases.* 10.ª edición. Elsevier; 2015. pp. 2023-61.
- Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):254-61. doi: 10.1002/ibd.20029.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1559-68. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x.

16. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11. doi: 10.1016/0016-5085(94)90054-X.
17. Moran C, Sheehan D, Shanahan F. The changing phenotype of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1-9. doi: 10.1155/2016/1619053.
18. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9. doi: 10.1002/ibd.20036.
19. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-65.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.007.
20. Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558-65. doi: 10.1002/ibd.21607.
21. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort) *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215-22. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182961626.
22. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(8):1124-30. doi: 10.1136/gut.2005.084061.
23. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430-8. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002.
24. Harbord M, Annese V, Vavricka S, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
25. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91. doi: 10.1136/gut.42.3.387.
26. Kethu S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(6):467-75. doi: 10.1097/00004836-200607000-00003.
27. Danese S, Semeraro S, Para A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-36. doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227.
28. Dignass A, Lindsay J, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
29. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
30. Bohl J, Soba K. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin N Am*. 2015;95(6):1211-32. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.003.
31. Bailay H, Glasgow S. Challenges in the medical and surgical management of chronic inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am*. 2015;95(6):1233-44. doi: 10.1016/j.suc.2015.08.003.
32. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-49. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.

Niveles de glucemia intraoperatoria y su relación con la morbimortalidad a corto y largo plazo en pacientes con trasplante de hígado en un hospital de alta complejidad

Levels of intraoperative glycemia and their relations to short and long term morbidity and mortality in liver transplant patients at a highly complex hospital

Andrea Martínez Álvarez,¹ Néstor López Pompey,² Óscar Alonso Villada,³ Germán Lenis,⁴ Mauricio Corrales,⁴ Hernando Cala,⁴ Álvaro Guerra,⁴ Luis Toro,⁵ Elizabeth Correa,⁵ Luisa Calle,⁵ Jorge Andrés Becerra Romero.^{4,6}

¹ Médica de planta, Hospital San Vicente Fundación Rionegro.

² Medicina interna y endocrinología, Hospital San Vicente Fundación Rionegro.

³ Dirección de investigaciones, Hospital Universitario San Vicente Fundación Rionegro.

⁴ Cirugía de trasplantes de órganos abdominales, Hospital San Vicente Fundación Rionegro.

⁵ Medicina interna y hepatología, Hospital San Vicente Fundación Rionegro.

⁶ Cirugía de trasplantes de órganos abdominales, Hospital San Vicente Fundación Rionegro. Grupo de investigación en trasplantes de órganos (INTRO). Rionegro, Colombia.

Correspondencia: Jorge Andrés Becerra Romero,
Correo: andres.becerra@udea.edu.co.

Fecha recibido: 14-12-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Objetivo: se realizó un estudio en pacientes sometidos a trasplante de hígado (TH) con el objetivo de determinar los valores de glucemia en cada una de las fases de la cirugía del TH y su relación con la morbimortalidad postoperatoria. **Materiales y métodos:** se identificaron los trasplantes hepáticos entre 2013 y 2015 en los registros institucionales. La información se tomó de la nota operatoria, registros de laboratorio y evoluciones de historia clínica. Se buscaron diferencias en la glucemia en las 3 fases del trasplante entre diabéticos y no diabéticos, la presencia de infección y rechazo. **Resultados:** en total, se estudiaron 73 pacientes trasplantados, 54,8% (n = 40) de sexo masculino, con una mediana en la edad de 59 años (rango intercuartílico [RIQ] = 52-53). El 32,9% (n = 24) tenía antecedente de diabetes *mellitus* (DM). Se encontraron diferencias en la glucemia inicial y final (127 mg/dL frente a 212 mg/dL) en diabéticos (p = 0,001), así como en los no diabéticos (glucemia inicial: 105 mg/dL frente a la final: 190 mg/dL) (p < 0,000). La proporción de rechazo fue mayor en diabéticos (14,3%, n = 7). No se encontraron diferencias significativas en la presencia de infecciones entre diabéticos y no diabéticos. Se confirmó el diagnóstico de diabetes postrasplante en el 15,1%. **Conclusiones:** un adecuado control glucémico en los diferentes periodos del transoperatorio en el TH logra igualar la tasa de complicaciones a nivel infeccioso en pacientes diabéticos y no diabéticos; el rechazo continúa siendo más frecuente en pacientes diabéticos. Es necesaria una búsqueda activa de la diabetes postrasplante en cada uno de nuestros pacientes.

Palabras clave

Trasplante, hígado, glucemia, diabetes *mellitus*, complicaciones de la diabetes, rechazo de injerto.

Abstract

Objective: This study was of patients who underwent liver transplantation has the objective of determining glycemia values in each phase of liver transplant surgery and their relationships with post-operative morbidity and mortality. **Materials and Methods:** Liver transplant patients were identified in institutional records from 2013 to 2015. The information was taken from operative notes, laboratory records and clinical histories. We searched for differences in blood glucose levels during the three phases of transplantation and compared the incidences of infections and rejections for diabetics and non-diabetics. **Results:** A total of 73 transplant patients were studied: 54.8% (n = 40) were male, the median age was 59 years (RIQ = 52-53), and 32.9% (n = 24) had histories of Diabetes Mellitus. Differences were found between initial and final serum glucose levels of diabetics (127 mg/dl vs. 212 mg/dl, p = 0.001) as well as in non-diabetics (105 mg/dl vs. 190 mg/dl, p < 0.000). The proportion of rejection was highest among diabetics (14.3%, n = 7). No significant differences were found in the proportions of diabetic and non-diabetic patients who developed infections. Diagnosis of post-transplant diabetes was confirmed in 15.1% of the sample. **Conclusions:** Adequate monitoring of blood glucose levels during all trans-operative periods of liver transplantation can equalize the rate of infectious complications in diabetic and non-diabetic patients. Rejection continues to be more frequent among diabetic patients. An active search for post-transplant diabetes is necessary for every patient.

Keywords

Transplant, liver, glycemia, diabetes mellitus, complications of diabetes, graft rejection

INTRODUCCIÓN

El trasplante de hígado (TH) es actualmente el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia hepática crónica, insuficiencia hepática aguda con indicadores de mal pronóstico, tumores hepáticos primarios seleccionados y para algunos pacientes con errores innatos en el metabolismo (1, 2).

Los pacientes con disfunción hepática crónica cursan con regulación de la glucemia alterada, secundaria a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, mecanismos responsables de la diabetes hepatógena (3). Cuando los pacientes presentan insuficiencia hepática agudamente descompensada, cursan frecuentemente con hipoglucemia e hiperglucagonemia (4, 5).

En el informe sobre TH de 2012 (Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients [OPTN/SRTR]), cerca del 25% de los pacientes trasplantados tenía diabetes *mellitus* (DM) preexistente (6) y el 80% de los pacientes en lista de espera cursaban con resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de la glucosa (7).

La hiperglucemia se asocia con un incremento de la morbilidad, tasas más altas de infección, disfunción renal, disfunción del injerto, lesión hepática isquémica-reperusión y complicaciones vasculares en pacientes trasplantados; a pesar de lo cual aún no hay evidencia contundente que permita establecer una guía de control glucémico (8). Actualmente, existen 2 recomendaciones con respecto al nivel de glucemia óptimo: el primero propone como meta un nivel de glucosa máximo de 180 mg/dL (9) y el segundo es la aceptación de niveles de glucosa hasta de 150 mg/dL (10). La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomiendan iniciar infusión de insulina en pacientes críticamente enfermos con el objetivo de mantener niveles de glucemia <180 mg/dL (11).

Adicionalmente, en el TH se ha documentado una incidencia de diabetes postrasplante del 7% al 30%, que se asocia con diversos factores de riesgo como índice de masa corporal (IMC) pretrasplante >25 kg/m²; edad >40 años; afroamericanos e hispanicos; algunas asociaciones genéticas como polimorfismos en IRS-1, HNF-4, TCF7L2, KCNJ11-Kir6.2; inductores inflamatorios como la hepatitis B (VHB); incompatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA); episodios de rechazo; infección por citomegalovirus y el uso de inmunosupresores, en especial los inhibidores de la calcineurina, glucocorticoides y los inhibidores de mTOR (12).

Basados en publicaciones previas (13), el diagnóstico de diabetes postrasplante se puede establecer con cualquiera de los criterios de la ADA o de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de DM (**Tabla 1**), una vez el paciente ha sido dado de alta y se haya titulado la

inmunosupresión a dosis de mantenimiento. Sin embargo, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) antes del primer año postrasplante no debe ser usada como criterio único dada su falta de exactitud diagnóstica en este período.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de diabetes en pacientes postrasplante

Diagnóstico de diabetes postrasplante
1. Glucosa basal ≥ 126 mg/dL en más de una ocasión
2. Glucosa al azar ≥ 200 mg/dL con síntomas
3. Glucosa 2 horas postcarga oral de 75 g de glucosa ≥ 200 mg/día
4. HbA _{1c} $\geq 6,5\%$

Tomado de: Shivaswamy V et al. Endocrine Reviews. 2016;37(1):37-61.

El objetivo principal de esta investigación fue determinar los valores de glucemia en cada una de las fases de la cirugía del TH y su relación con la presencia o no de diabetes pretrasplante, la aparición de infecciones, el rechazo del trasplante y la mortalidad postoperatoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 73 pacientes adultos sometidos a TH de donantes cadavéricos en el Hospital San Vicente Fundación Rionegro entre octubre de 2013 y diciembre de 2015. Se excluyeron los pacientes que fallecieron durante la inducción anestésica (n = 3). El protocolo de investigación fue aprobado por la Unidad de Investigaciones y el Comité de Ética de la Investigación del Hospital San Vicente Fundación.

Protocolo del TH

El Hospital San Vicente Fundación es un referente nacional y regional para el desarrollo de trasplantes. En promedio, se realizan 26 TH al año de donantes cadavéricos.

Los TH se realizaron con hígados completos de donantes mediante técnica de *piggyback* sin derivación venovenosa. Se realizó anastomosis portoportal terminoterminal, y la anastomosis arterial se realizó después de la reperusión del órgano; en su mayoría se usó histidina-triptofano-ketoglutarato (HTK) como solución de preservación; en casos aislados independientes, se usó la solución de la Universidad de Wisconsin.

Se monitorizó la glucemia central en todos los pacientes antes de entrar a salas de cirugía, el manejo anestésico se realizó según los protocolos del hospital, las transfusiones en el intraoperatorio se realizaron con base en los niveles de hematócrito y el uso de vasoactivos se indicó bajo parámetros hemodinámicos de los pacientes.

De forma intraoperatoria, se midieron los niveles de glucosa capilar con tiras de glucometría durante 3 fases: fase de hepatectomía, fase anhepática y fase posterior a la reperusión del órgano. Con los datos obtenidos se definió el aporte de carbohidratos con dextrosa en agua destilada (DAD) al 10% o el inicio de infusión de insulina regular, cuya meta es mantener la glucemia intraoperatoria <180 mg/dL. Durante la fase anhepática se administró la infusión de 500 mg de metilprednisolona como protocolo de inmunosupresión.

Variables de estudio y fuentes de información

Los datos se obtuvieron del sistema de historia electrónica SAP, el cual permite el almacenamiento de la información de las historias clínicas de los pacientes del hospital. La información fue extraída de la historia clínica por los investigadores en un formato prediseñado con una estandarización previa.

Se tomaron variables demográficas (edad, género y año de trasplante) y variables clínicas: antecedente de diabetes pretrasplante, niveles de glucemias en fase inicial, en la fase anhepática y al final de la cirugía de trasplante, y clasificaciones *Model for end-stage liver disease* (MELD) y Child-Pugh. La escala MELD pretrasplante se calculó con la siguiente fórmula: $R = 9,57 \times \log_e [\text{creatinina en mg/dL}] + 3,78 \times \log_e [\text{bilirrubina en mg/dL}] + 11,20 \times \log_e [\text{ratio internacional normalizado -INR-}] + 6,43$, tal como lo recomiendan Kamath y colaboradores (14).

Se tomaron datos adicionales de las historias clínicas con respecto a la infección en el período postoperatorio, órganos afectados y microorganismos identificados mediante cultivos. Se evaluó si se cumplían los criterios para el diagnóstico de diabetes postrasplante, si presentó rechazo del injerto y mortalidad global por cualquier causa.

Análisis estadístico

El procesamiento de los datos se realizó con el programa SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, Nueva York: IBM Corp.). Para el análisis descriptivo univariado, las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. A las variables cuantitativas se les evaluó la normalidad en su distribución; para aquellas variables que se distribuían de forma normal se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión como la media aritmética y desviación estándar; y las variables que no cumplían la condición de normalidad se describieron por medio de la mediana y rango intercuartílico (RIQ).

Se buscaron diferencias entre infección temprana, rechazo del trasplante y mortalidad en los primeros 30 días de trasplante entre pacientes con y sin diabetes antes del trasplante.

Para la comparación de las variables cualitativas, se realizó la prueba de chi cuadrado (χ^2) de Pearson. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba U Mann-Whitney de muestras independientes. En caso de medidas repetidas, se utilizó la prueba de Friedman. Se consideraron diferencias significativas aquellas con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió un total de 73 pacientes sometidos a TH entre octubre de 2013 y diciembre de 2015. 12 trasplantes (16,4%) se realizaron en el año 2013, 31 (42,5%) en el año 2014 y 30 (42,1%) en el año 2015. El 54,8% ($n = 40$) eran de sexo masculino; la mediana de edad fue de 59 años (RIQ: 52-63,5) con una edad mínima de 33 años y una máxima de 71 años. Del total de pacientes trasplantados, el 90,4% correspondió a TH y los restantes a trasplante combinado de hígado y riñón.

La mediana de puntaje MELD fue 22 (RIQ: 16-24); con respecto a la clasificación Child-Pugh, la mayoría de los pacientes (41,1%, $n = 30$) estaba en la categoría C de esta clasificación, seguida del 28,8% ($n = 21$) para clasificación B.

Del total de pacientes estudiados, 24 (32,9%) tenían antecedente de DM al momento del TH. No se encontraron diferencias en el puntaje MELD ($p = 0,104$, U Mann-Whitney de muestras independientes) ni en la clasificación Child-Pugh entre los pacientes diabéticos y no diabéticos antes del trasplante (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características demográficas y severidad del compromiso hepático

Variable	Diabetes (n = 24)	Sin diabetes (n = 49)	Total (n = 73)	p
Edad, mediana (RIQ)*	61 (58-64,7)	58 (51-63)	59 (52-63,5)	0,021
Género masculino n (%)*	20 (83,3)	20 (40,8)	40 (54,8)	0,001
MELD, mediana (RIQ)*	22 (22-25)	22 (15-23)	22 (16-24)	0,104
Child-Pugh, n (%)**				
A	7 (29,2)	5 (10,2)	12 (16,4)	0,085
B	5 (20,8)	16 (32,7)	21 (28,8)	0,439
C	8 (33,3)	22 (44,9)	30 (41,1)	0,490
Sin datos	4 (16,7)	6 (12,2)	10 (13,7)	0,877

*U Mann-Whitney de muestras independientes. ** χ^2 de Pearson. Significancia: $p < 0,05$.

Se evaluaron las glucemias en fase inicial del trasplante, fase anhepática y al final de la cirugía de trasplante, y se encontró un incremento significativo en los niveles de glucemia tanto en los pacientes con diabetes establecida antes

del trasplante como en los no diabéticos ($p < 0,000$, prueba de Friedman). En los pacientes diabéticos, la glucemia en la fase inicial fue de 127 mg/dL (RIQ: 111-167) y en la final de 212 mg/dL (RIQ: 169-264) ($p = 0,001$, prueba de Friedman); mientras que en los pacientes no diabéticos, la glucemia inicial fue de 105 mg/dL (RIQ: 88-122) en comparación con una glucemia final de 190 mg/dL (RIQ: 149-236) ($p < 0,000$, prueba de Friedman) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Niveles de glucemia según la fase del trasplante y antecedente de diabetes pretrasplante

Diabetes pre-trasplante*	Glucemia inicial (mg/dL)	Glucemia anhepática (mg/dL)	Glucemia final (mg/dL)	p**
Sí (n = 24)	127,5 (111-167)	173 (134-249)	212 (169-264)	0,001
No (n = 49)	105 (88-122)	137 (97-181)	190 (149-236)	0,000
Total	111 (94-134)	147 (106-219)	204 (158-240)	0,000

*Mediana (RIQ). **Prueba de Friedman, significancia: $p < 0,05$.

La variación de las glucemias durante las fases del trasplante fue de mayor magnitud en los pacientes no diabéticos en comparación con los diabéticos. Cuando se compararon los niveles de glucemia en la fase final con respecto a la inicial en los pacientes diabéticos (84,5 mg/dL) frente a los no diabéticos (85 mg/dL), no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,690$).

En el análisis estratificado de glucemia, en las 3 fases de TH en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos, la mayor proporción de los pacientes presentó glucemias en la fase inicial entre 71 y 140 mg/dL (82,2%) y en la fase final >180 mg/dL (61,6%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (**Tabla 4**).

Se evaluó la aparición de infecciones luego del trasplante y se encontró una mayor proporción en pacientes diabéticos (50%), en comparación con los no diabéticos (44,9%). Al evaluar la presencia de infección postrasplante según los rangos de glucemia en los pacientes diabéticos y no diabéticos en la fase inicial, no se encontraron diferencias significativas (**Tabla 5**), ni tampoco en relación con los niveles de glucemia en cada una de las fases del trasplante, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos (**Tabla 6**).

Con respecto al tipo de infección, la mayoría fue más frecuente en los pacientes diabéticos, pero llama la atención el hallazgo de infección del tracto urinario más frecuente en pacientes no diabéticos (16,3%) frente a los diabéticos (8,3%) (**Tabla 7**).

La proporción global de rechazo del injerto fue del 11%, más frecuentemente en los pacientes diabéticos (14,3%) en comparación con los no diabéticos (4,2%) ($p = 0,258$, estadística de Fisher). La mortalidad global fue de 34,2%,

Tabla 4. Estratificación de niveles de glucemia según la fase del trasplante y antecedente de diabetes pretrasplante

Variables	Con diabetes n = 24		Sin diabetes n = 49		p*
	n	%	n	%	
Glucemia inicial					
<70 mg/dL	0	0	2	4,1	0,810
71-140 mg/dL	16	66,7	44	89,8	0,035
141-180 mg/dL	4	16,7	0	0	0,016
>180 mg/dL	4	16,7	3	6,1	0,310
Glucemia anhepática					
<70 mg/dL	1	4,2	2	4,1	0,541
71-140 mg/dL	6	25	24	49	0,000
141-180 mg/dL	6	25	11	22,4	0,958
>180 mg/dL	11	45,8	12	24,5	0,115
Glucemia final					
<70 mg/dL	0	0	0	0	-
71-140 mg/dL	1	4,2	10	20,4	0,000
141-180 mg/dL	5	20,8	12	24,5	0,769
>180 mg/dL	18	75	27	55,1	0,091

* χ^2 de Pearson, significancia: $p < 0,05$.

Tabla 5. Presencia o no de infección según presencia o no de diabetes, de acuerdo con los niveles de glucemia en la fase inicial del trasplante

Diabetes	Glucemia	Infección		p*
		No: n (%)	Sí: n (%)	
No	<70 mg/dL	0	2 (100)	0,263
	71-140 mg/dL	25 (56,8)	19 (43,2)	
	141-180 mg/dL	0	0	
	>180 mg/dL	2 (66,3)	1 (33,7)	
	Total	27 (55,1)	22 (44,9)	
Sí	71-140 mg/dL	8 (50)	8 (50)	1,000
	141-180 mg/dL	2 (50)	2 (50)	
	>180 mg/dL	2 (50)	2 (50)	
	Total	12 (50)	12 (50)	

* χ^2 de Pearson, significancia: $p < 0,05$.

más frecuentemente en los pacientes diabéticos (45,8%) en comparación con los no diabéticos (28,6%) ($p = 0,191$, estadística de Fisher).

Durante el seguimiento ambulatorio de los pacientes, 11 (15,1%) cumplieron los criterios para diabetes postrasplante. Sin embargo, es importante para el análisis que en el 16,4% de las historias clínicas revisadas no se encontró ningún registro del seguimiento glucémico.

Tabla 6. Relación de niveles de glucemia e infección en pacientes con TH

Diabetes/infección*		Glucemia inicial (mg/dL)	Glucemia anhepática (mg/dL)	Glucemia final (mg/dL)
Sin diabetes (n = 49)	Sin infección (n = 27)	103 (86-122)	134 (96-180)	198 (163-253)
	Con infección (n = 22)	106,5 (86,75-123,2)	137 (103,5-193)	185 (142,5-235,7)
	p**	0,968	0,944	0,416
Diabéticos (n = 24)	Sin infección (n = 12)	125,5 (110-163)	150 (130-236)	212 (165-246)
	Con infección (n = 12)	131,5 (111-171)	220,5 (143-266)	221 (169-257)
	p**	0,755	0,178	0,59

*Mediana (RIQ). **Prueba U Mann-Whitney, significancia: p <0,05.

Tabla 7. Infección postquirúrgica según antecedentes de diabetes pretrasplante

Infección		Con diabetes n (%)	Sin diabetes n (%)	Total n (%)	p*
ITU	Sí	2(8,3)	8 (16,3)	10 (13,7)	0,481
	No	22 (91,7)	41 (83,7)	63 (86,3)	
Neumonía	Sí	3 (12,5)	2 (4,1)	5 (6,9)	0,323
	No	21 (87,5)	47 (95,9)	68 (93,1)	
Bacteriemia	Sí	5 (20,8)	5 (10,2)	10 (13,7)	0,281
	No	19 (79,2)	44 (89,8)	63 (86,3)	
ISO	Sí	0	2 (4,1)	2 (2,8)	1
	No	24 (100)	47 (0)	71 (97,2)	
Vía biliar	Sí	4 (16,7)	1 (2)	5 (6,9)	0,037**
	No	20 (83,3)	48 (98)	68 (93,1)	
Peritonitis	Sí	3 (12,5)	7 (14,39)	10 (13,7)	0,573
	No	21 (87,5)	42 (85,7)	63 (86,3)	

*Estadística de Fisher. **Significancia: p <0,05. ISO: infección del sitio operatorio; ITU: infección del tracto urinario.

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina (15) y la hiperglucemia (16) se asocian fuertemente con el incremento de la morbilidad perioperatoria en cirugías abdominales mayores incluido el TH (17). Sin embargo, hay factores que teóricamente sugieren mayor impacto metabólico perioperatorio en estos pacientes: la fisiopatología en la enfermedad hepática, que cursa con hiperinsulinemia e hiperglucagonemia (18); los cambios metabólicos que sufre el hígado nativo y el donado; la infusión de dosis altas de glucocorticoides y el estrés quirúrgico (19).

Al analizar el puntaje de nuestros pacientes medido por las escalas MELD y Child-Pugh, los hallazgos fueron similares a los informados en otros estudios (20). En nuestra institución, los pacientes trasplantados fueron quienes estaban más gravemente enfermos de acuerdo con la escala de Child-Pugh. Estudios previos han reportado una rela-

ción entre el puntaje de gravedad de la enfermedad y los niveles de glucemia antes de la cirugía (21).

La diabetes hepatógena se presenta en el 30%-60% de los pacientes con cirrosis (3). En nuestro estudio, los pacientes con diabetes antes del trasplante tenían niveles de glucosa más elevados con respecto a los no diabéticos. Así mismo, se encontró un incremento de la glucemia durante el procedimiento quirúrgico, lo que es esperable por el trauma quirúrgico y los bolos de glucocorticoides. Cabe anotar que en el postoperatorio hubo una disminución progresiva de la glucemia y alcanzó un adecuado control glucémico tanto en diabéticos como en no diabéticos, hallazgo explicable por el tratamiento intraoperatorio y postoperatorio por parte del anestesiólogo.

Los estudios previos han demostrado que la glucemia elevada se asocia con mayor incidencia de complicaciones postoperatorias incluidas la infección del sitio operatorio, retraso en la cicatrización y mayor mortalidad (22, 23).

En nuestro análisis no se encontró una asociación entre las glucemias elevadas durante el trasplante y el desarrollo de infecciones, hallazgo similar al encontrado por otros autores (24). Estos resultados se pueden deber al tamaño de muestra pequeño.

Antes del trasplante, los pacientes con diabetes tenían glucemias más elevadas. Durante el procedimiento y al final del mismo se lograron glucemias similares, lo cual podría explicar que la tasa de complicaciones encontrada al final del estudio en ambos grupos no fuera estadísticamente diferente.

A pesar del efecto proinflamatorio descrito en la diabetes hepatogénica, que estimula las vías de señalización intracelular (cinasa Janus/transductor de señal y activador de la transcripción [JAK/STAT], fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [NADPH] oxidasa, proteína cinasa activada por mitógenos [MAPK], cinasa reguladora de señales extracelulares [ERK] y cinasa c-Jun N-terminal [JNK]) con la activación de factores de transcripción que permiten el incremento de la expresión de citocinas y factores de crecimiento, y la potenciación de la respuesta inmunológica al cuerpo extraño (25); en nuestro análisis se encontró que dicha respuesta fue más frecuente en los pacientes no diabéticos previos al trasplante.

Adicionalmente, no se encontró relación entre los niveles de glucemia en cada una de las fases y la presencia de rechazos, por lo que tampoco requirieron modificaciones en el manejo inmunosupresor para evitarlos, tal como lo recomiendan varios autores (26).

Un hallazgo bastante interesante fue la mayor tasa de mortalidad de origen cardiovascular en los pacientes diabéticos previos al trasplante en comparación con aquellos que no tenían dicho antecedente, lo que también ha sido demostrado en múltiples estudios previos en los que se considera la diabetes como un factor de riesgo para el compromiso micro y macrovascular, la cual se pone a prueba en un estado de estrés metabólico tan alto como lo es el TH (27).

Al analizar los datos de diabetes postrasplante, se encontraron bastantes problemas en la consecución de los datos; sin embargo, el 15,1% de los pacientes diagnosticados con diabetes postrasplante corresponde al reportado en la literatura mundial (28), que sigue las recomendaciones de la ADA y la OMS (29).

A pesar de ser un estudio retrospectivo con una limitante importante en la consecución de los datos, se encontraron datos llamativos que invitan a los grupos de TH a analizar sus estadísticas con base en los niveles de glucemia y en el desarrollo de diabetes postrasplante.

CONCLUSIONES

Después del análisis retrospectivo en un hospital del cuarto nivel en Colombia, se identificó un buen control glucémico

en las diferentes fases del TH en los pacientes con DM preexistente, posiblemente por el esquema de tratamiento utilizado por la institución, lo cual permite adecuados niveles de glucosa durante las diferentes fases de la cirugía.

No se evidenció una relación entre los niveles de glucemia con el incremento en la mortalidad ni la incidencia de infecciones al comparar el grupo de pacientes con diabetes preexistente con el grupo de no diabéticos; se considera que esto es consecuencia de un adecuado control glucémico en los pacientes analizados.

A pesar de lo anterior, en el grupo de pacientes con DM hubo mayor mortalidad global, atribuible en su mayor parte a la enfermedad cardiovascular.

Con respecto a la tasa de rechazo del injerto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se requieren estudios adicionales con mayor número de pacientes y a más largo plazo para evaluar este aspecto.

Por último, el hallazgo de la incidencia de DM postrasplante en nuestro análisis fue similar al de otras cohortes, incluso puede existir subregistro por falta de datos en algunas de las historias clínicas; esto plantea la necesidad de su búsqueda activa en los pacientes.

Conflictos de intereses

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Santos O, Londoño M, Martín J, et al. An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2015;46(1):8-13.
2. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:608-15. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00640.x.
3. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol*. 2009;8(1):13-20.
4. Pfortmueller CA, Wiemann C, Funk GC, et al. Hypoglycemia is associated with increased mortality in patients with acute decompensated liver cirrhosis. *J Crit Care*. 2014;29(2):316.e7-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.11.002.
5. Keller U, Sonnenberg GE, Burckhardt D, et al. Evidence for an augmented glucagon dependence of hepatic glucose production in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(5):961-8. doi: 10.1210/jcem-54-5-961.
6. Kim WR, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual data report: liver. *Am J Transplant* 2014; 14: 69-96. doi: 10.1111/ajt.12581.
7. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis

- due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol.* 2000;32(2):209-17. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80065-3.
8. Behrends M, Martinez-Palli G, Niemann CU, et al. Acute hyperglycemia worsens hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(3):528-35. doi: 10.1007/s11605-009-1112-3.
 9. Park CS. Predictive roles of intraoperative blood glucose for post-transplant outcomes in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6835-41. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6835.
 10. Ammori JB, Sigakis M, Enlesbe MJ, et al. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res.* 2007;140(2):227-33. doi: 10.1016/j.jss.2007.02.019.
 11. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15(4):353-69. doi: 10.4158/EP09102.RA.
 12. Park C, Hsu C, Neelakanta G, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation.* 2009;87(7):1031-6. doi: 10.1097/TP.0b013e31819cc3e6.
 13. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocrine Reviews.* 2016;37(1):37-61. doi: 10.1210/er.2015-1084.
 14. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70. doi: 10.1053/jhep.2001.22172.
 15. Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4338-44. doi: 10.1210/jc.2010-0135.
 16. Jackson RS, Amdur RL, White JC, et al. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg.* 2012;214(1):68-80. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.016.
 17. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation.* 2002;74(7):1007-12. doi: 10.1097/01.TP.0000032436.89407.31.
 18. Shangraw RE, Jahoor F. Mechanism of dichloroacetate-induced hypolactatemia in humans with or without cirrhosis. *Metabolism.* 2004;53(8):1087-94. doi: 10.1016/j.metabol.2004.02.020.
 19. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, et al. Metabolic changes in the liver graft monitored continuously with microdialysis during liver transplantation in a pig model. *Liver Transpl.* 2002;8(5):424-32. doi: 10.1053/jlts.2002.32943.
 20. Saab S, Landaverde C, Ibrahim AB, et al. The MELD score in advanced liver disease: association with clinical portal hypertension and mortality. *Exp Clin Transplant.* 2006;4(1):395-9.
 21. Chung HS, Kim ES, Lee C, et al. Comparison of intraoperative changes in blood glucose according to model for end-stage liver disease score during living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(6):1877-82. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.052.
 22. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland Diabetic Project. *Endocr Pract.* 2004;10 suppl 2:21-33. doi: 10.4158/EP.10.S2.21.
 23. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008;248(4):585-91. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818990d1.
 24. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003;31(2):359-66. doi: 10.1097/01.CCM.0000045568.12881.10.
 25. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014;2:411-29. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
 26. Yue S, Zhou HM, Zhu JJ, et al. Hyperglycemia and liver ischemia reperfusion injury: a role for the advanced glycation endproduct and its receptor pathway. *Am J Transplant.* 2015;15(11):2877-87. doi: 10.1111/ajt.13360.
 27. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
 28. Sharif A, Hecking M, Saemann MD, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014;14(9):1992-2000. doi: 10.1111/ajt.12850.
 29. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S8-S16. doi: 10.2337/dc15-S005.

Cáncer metastásico con primario desconocido. Una revisión

A review of metastatic cancer with unknown primary cancer

Laura Rodríguez,¹ William Otero,² Fabio Grosso.³

¹ Médico, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

² Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

³ Internista oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad El Bosque, Centro Nacional de Oncología. Bogotá D. C., Colombia.

Fecha recibido: 11-09-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

El tumor metastásico no siempre tiene un origen evidente, hasta en un tercio de los casos nunca se encuentra el tumor primario. Este artículo es una guía de los avances más recientes para mejorar el enfoque diagnóstico y el manejo del paciente con este tumor fatal y frecuente. El objetivo de este artículo, además de ser una guía, es ayudar a evitar errores comunes y graves. Uno de los errores más importantes es no tener en cuenta el papel fundamental de la confirmación histológica, pues esta puede evitar investigaciones innecesarias.

En el artículo también se detallan los componentes de la evaluación estándar, la clasificación según su pronóstico y las indicaciones de la evaluación secundaria, que incluye las indicaciones de la endoscopia alta y baja, los marcadores tumorales, la tomografía por emisión de positrones (TEP), el papel que ocupa el perfil genético, la epigenética y el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral. Adicionalmente, se indica el momento en que se debe detener la investigación. Recientemente, el tratamiento se ha modificado, lo que parece cambiar la historia de estos pacientes y de sus contrapartes con primario conocido.

Palabras clave

Tumor metastásico, primario desconocido, cáncer.

Abstract

Metastatic tumors do not always have obvious origins: in one third of these cases, the primary tumor is never found. This article is a guide to the most recent advances in diagnostic approaches and patient management of these fatal and frequent tumors. An additional objective of this article is to help avoid common and serious errors. One of the most important errors is not taking the fundamental role of histological confirmation into account since it can avoid unnecessary investigations.

The article also details the components of a standard evaluation, classification according to prognosis and indications for a secondary evaluation. These include indications for upper and lower endoscopy, tumor markers, positron emission tomography, and the roles of genetic profiling, epigenetics and viral DNA. It also indicates the moment at which an investigation should be stopped. Recently, treatment has changed, and these changes seems to have changed the history of these patients and their counterparts with known primary tumors.

Keywords

Metastatic tumor, unknown primary, cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de primario desconocido (CPD) es un grupo heterogéneo de tumores malignos con confirmación histológica de una de las lesiones metastásicas, en los cuales la lesión primaria no es identificada a pesar de un enfoque diagnóstico estandarizado (1, 2). Representa el octavo cáncer más frecuente en el mundo (1), es una neoplasia de mal pronóstico, con supervivencia media de 3 meses (3). En el 10%-30% de los casos, no se logra encontrar el tumor que origina la metástasis aun después realizar una búsqueda exhaustiva con las técnicas más avanzadas -como el perfil molecular- e incluso después de la autopsia (4). Debido a la gran dificultad para encontrar el sitio primario y ofrecer un tratamiento específico, recientemente se han investigado nuevas formas de actuar frente a este tumor en las que se incluyen estudios moleculares, imagenológicos, de inmunohistoquímica y genéticos, que permitan mejorar la supervivencia de estos pacientes (2, 4-7).

Teniendo en cuenta la importancia del tema en la práctica clínica diaria y especialmente en gastroenterología, se decidió realizar la siguiente revisión con el propósito de orientar al clínico sobre el enfoque y el manejo de los pacientes con este tipo de presentación oncológica.

METODOLOGÍA

Se establecieron estrategias de búsqueda conformadas por los términos *cancer of unknown primary*, *neoplasms, unknown primary* [MeSH] en asociación con cada punto de interés y se utilizaron términos MeSH y no MeSH en español y en inglés. Las estrategias de búsqueda utilizadas fueron: *neoplasms, unknown primary AND epigenetic; neoplasms, unknown primary AND immunohistochemical diagnosis; neoplasms unknown primary AND molecular diagnosis; neoplasms, unknown primary AND colonoscopy; neoplasms, unknown primary AND diagnosis; neoplasms, unknown primary AND endoscopy; neoplasms, unknown primary AND treatment*. Se realizó la búsqueda de la literatura científica en las bases de datos Pubmed, Embase, Cochrane, Science Direct y Lilacs. Los límites empleados fueron idioma español o inglés, especie humanos y fecha de publicación 2012 a 2017. Se incluyeron aquellos artículos que correspondieran a guías de práctica clínica, estudios observacionales, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y revisiones, revisiones sistemáticas o metaanálisis; de estos, se seleccionaron los que los autores consideraron pertinentes. Adicionalmente, los autores agregaron a la revisión algunos de los artículos mencionados en las referencias de las publicaciones seleccionadas en la búsqueda inicial.

El CPD es un tumor muy agresivo y de mal pronóstico, que a pesar de ser la octava causa de cáncer, es la cuarta causa

de muerte por cáncer en el mundo (1, 2, 8). La supervivencia después del diagnóstico varía de 11 semanas a 11 meses (9), con una media de 3 meses (3). Representa el 3% al 5% de todos los tumores malignos (1, 2, 8). Así mismo, tiene una incidencia de 7 a 12 casos/100 000 habitantes/año (2, 10). Cada año en Estados Unidos (EE. UU.) se diagnostican 30 000 nuevos casos (9). A medida que aumenta la edad, aumentan los casos con una edad media de presentación de 60-65 años (1). Además de su agresividad, se añade su capacidad metastásica temprana en localizaciones impredecibles (1, 8). Esas metástasis afectan 3 o más órganos en un tercio de los pacientes al diagnóstico (8). Los sitios más frecuentes de las metástasis incluyen el abdomen e hígado, seguidos del tórax, cuello y huesos (11). Desde el punto vista histológico, puede clasificarse en 5 subtipos: el subtipo más frecuente es el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado (60%), seguido del adenocarcinoma o carcinoma mal diferenciado (29%), carcinoma escamocelular (5%) y las neoplasias malignas mal diferenciadas (5%) (1).

ENFOQUE INICIAL

La confirmación histológica y el estudio de inmunohistoquímica del tumor en las metástasis es fundamental y el primer paso para considerar el diagnóstico de CPD, ya que hace parte de la definición del mismo (2). Omitirla sería un grave error que impactaría sustancialmente los desenlaces del paciente, el tiempo de diagnóstico y la realización de exámenes o intervenciones innecesarias, como sucede con mucha frecuencia. No es válida la conducta de *ir adelantando* antes de la confirmación histológica; es decir, no se justifica realizar endoscopias altas y bajas, y tomografía por emisión de positrones (TEP) mientras se espera el resultado de la biopsia de una metástasis. Igualmente, es necesario realizar la evaluación estándar para poder definir el cáncer de primario desconocido; esta se ha estudiado a profundidad e incluye una historia clínica detallada (1) en la que se evalúan antecedentes familiares y personales de cáncer, síntomas que orientan hacia un probable tumor primario y también factores de riesgo como el tabaquismo (2, 12).

El examen físico debe ser completo, se deben buscar masas o adenopatías, y debe incluir la exploración de los senos, piel, pelvis y recto (1, 9). No obstante, la importancia de una historia clínica y un examen físico minucioso, de esta enfermedad en particular, con frecuencia no se realiza de esa manera. Si después de lo anterior no se logra saber el origen del tumor primario, se continúa con la siguiente parte de la evaluación estándar, que incluye los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma; bioquímica sanguínea (2), que comprende glicemia, electrolitos, calcio, perfil hepático, creatinina, urea y deshidrogenasa láctica (13); uroanálisis; sangre oculta en materia fecal; tomografía axial

computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis (2, 14, 15) con contraste (16), excepto en CPD de cabeza y cuello en nivel nodal 1-3, para el que se sugiere que en la TAC se incluya desde la base del cráneo hasta la pelvis (17).

Aun después de los pasos anteriores reglamentarios, complementados con exámenes más avanzados, en el 20% a 50% de los pacientes no se encuentra el tumor que originó la metástasis (18). En estas circunstancias, se estaría realmente ante el diagnóstico verdadero de CPD, siendo esta la definición más estricta (19, 20).

Cuando se encuentra el tumor primario en autopsias, los pulmones y el páncreas son los sitios más frecuentes, con un porcentaje de 27% y 24%, respectivamente (4, 5). Otros sitios en los que se han encontrado con frecuencia son el riñón y suprarrenales (8%), hígado y vía biliar (8%), colon (7%), sistema genital (7%) y estómago (6%) (4, 5).

FISIOPATOLOGÍA

Los eventos biológicos que permiten al tumor primario permanecer oculto luego del desarrollo de metástasis aún no se han definido (16). Incluso luego de la autopsia es posible que no se detecte el primario; en estos casos se han planteado teorías, como la de regresión o involución del primario, o el desarrollo de CPD en células madre con capacidad de diferenciación a múltiples líneas celulares (hígado, músculo, piel o incluso células del tracto gastrointestinal), que pueden estar localizadas en el tejido conectivo luego del nacimiento (7). No hay evidencia de que el CPD sea una entidad biológica diferente, con características genéticas o fenotípicas exclusivas en comparación con otros tumores. Diferentes estudios muestran anomalías cromosomales y aneuploidias, y sobreex-

presión de varios genes que no son específicos del tumor de primario desconocido que, por el contrario, se presentan en otras malignidades (10, 16, 20). Las mutaciones y alteraciones genéticas encontradas se han dividido en 6 grupos (**Tabla 1**).

CLASIFICACIÓN

Según su pronóstico, el CPD se divide en 2 grupos: el favorable (que representa el 20% de los casos) y desfavorable (que representa el 80% de los casos) (2). La supervivencia promedio de los pacientes en el grupo favorable es de 12 a 36 meses y en el grupo desfavorable es de 6 a 7 meses (19). En el grupo desfavorable, los pacientes usualmente reciben quimioterapia de forma empírica con intención paliativa, pero a pesar de esta tienen un mal pronóstico. Los subgrupos favorables son los más importantes y es a los que van dirigidos todos los esfuerzos, porque al identificarlos, recibirán un tratamiento específico, lo que mejora el pronóstico y algunos pueden tener supervivencia a largo plazo e incluso tener la posibilidad de curación (25-33). Entre ellos se encuentran los siguientes:

- Carcinoma pobremente diferenciado de la línea media de células germinales, que predominantemente afecta a hombres; se presenta en la mayoría de los casos como adenopatía mediastinal o retroperitoneal (25, 34).
- Adenocarcinoma seroso papilar peritoneal, que predomina en mujeres y clínicamente se puede presentar como dolor, obstrucción intestinal, masa o ascitis (35).
- Metástasis única, pequeña y potencialmente resecable (1, 2).
- Carcinoma escamocelular metastásico de cuello que frecuentemente se manifiesta con adenopatía cervical

Tabla 1. Mutaciones genéticas encontradas en los CPD

Alteraciones cromosómicas	Oncogenes	Supresor tumoral	Vía molecular	Supresor de metástasis	Angiogénesis
Aneuploidia 70% de los pacientes (1)	HER2 (1, 2)	p53 (1, 8, 23)	c-Met (1, 24)	TIMP-1, (2, 10), MMP2, 9	VEGF (1, 2, 8, 10)
	EGFR, (2, 21)		pMAPK (25)	(1, 2, 10)	TSP1 (2)
Cromosomas 1, 6, 7, 11 (2)	C kit (1)		Notch 3 (25), PTEN	E-cadherina (25)	CD34 (2)
	PDGFR (1)		(22, 25)	EMT (25)	HIF _{1α} (25)
	BCL2 (2, 8)		pAKT, pRPS6 (25),	kiSS1 (2)	
	KRAS (22)		p21 (25)		

BCL2: célula-B CLL/linfoma 2; C kit: receptor de tirosina cinasa; CD34: cúmulo de diferenciación 34; c-Met: proteína del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos; EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico; EMT: transición epitelial a mesenquimal humano; HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; HIF_{1α}: subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia; kiSS1: kisspeptina; KRAS: oncogén viral del sarcoma 2 de la rata Kirsten; MMP: metaloproteinasas; Notch 3: *neurogenic locus notch homolog protein* 3; p21: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1A; p53: proteína supresora tumoral p53; pAKT: proteína cinasa B fosforilada; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; pMAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos fosforiladas; pRPS6: proteína ribosomal plastidial S6; PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa; TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasas; TSP1: trombospodina 1; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. Modificado de: Pavlidis N et al. J Adv Res. 2015;6(3):375-82.

que, en la mayoría de casos, es única y no dolorosa (1); es más frecuente en hombres (80%) (25).

- Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (1, 2, 8), que generalmente se localizan en los ganglios linfáticos, hígado o hueso (25).
- Adenocarcinomas que afectan los ganglios axilares en mujeres que tienen comportamiento similar al cáncer de mama (1, 8). Después de la mastectomía, se detecta un 70% de tumores ocultos (25).
- Adenopatía inguinal aislada cuya patología muestra carcinoma escamocelular, en la que se debe buscar el tumor primario en órganos genitales (1, 2).
- Hombres con lesiones óseas blásticas con elevación del antígeno prostático cuya patología reporta adenocarcinoma (25).
- Adenocarcinoma con diferenciación de colon, que se puede presentar como metástasis hepática (30%), adenopatías abdominales (51%), metástasis de la superficie peritoneal (50%) y ascitis (27%) (25).

Por el contrario, la supervivencia en el grupo de pronóstico desfavorable en promedio es de 6 meses a 7 meses incluso con tratamiento (quimioterapia) (1, 6, 7, 24). Los subgrupos de pronóstico desfavorable son:

- Adenocarcinoma metastásico en el hígado u otros órganos.
- Metástasis cerebral múltiple con diferenciación de adenocarcinoma o escamocelular.
- Metástasis pulmonar o pleural múltiple con diferenciación de adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma seroso no papilar (1, 2).
- Carcinoma pobremente diferenciado.
- Carcinoma escamocelular de la cavidad abdominal (25).

No obstante el mal pronóstico, los investigadores no han perdido el interés y, por el contrario, cada día tienen más entusiasmo y se esfuerzan por investigar y desarrollar múltiples pruebas, entre ellas los estudios endoscópicos, imágenes diagnósticas funcionales, inmunohistoquímica, perfil genético y análisis epigenético (6, 7, 36).

Cuando el grupo de especialistas tratantes no ha hecho la correcta valoración del paciente o existe la posibilidad de investigaciones adicionales, el diagnóstico en esta etapa intermedia sería CPD provisional (13). Si el paciente no ha sido valorado antes, es en este momento en el que debe ser remitido a oncología. Las indicaciones de los diferentes estudios se describen a continuación.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales se han estudiado ampliamente y en la actualidad se considera que tienen baja sensibilidad,

especificidad (13) y bajo valor predictivo positivo (VPP) (25). No se consideran diagnósticos, por tanto, no se recomiendan, excepto en las siguientes situaciones:

- Carcinoma de línea media para verificar la diferenciación germinal, en el cual se solicita gonadotropina coriónica humana subunidad β (BHCG) (2) y alfa fetoproteína (AFP) (1).
- AFP cuando se sospecha hepatocarcinoma (2), la cual en títulos altos es específica para este tipo de tumor, aunque no se presenta en todos ellos (9).
- Antígeno prostático específico (PSA) en hombres con enfermedad metastásica predominantemente ósea con compromiso blástico (13, 16).

El antígeno carbohidrato (CA) 125 y CA 15-3 deben interpretarse con cautela dada su limitada especificidad (2, 13).

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Colonoscopia

No se realiza rutinariamente ya que no es costo-efectiva (37) y la endoscopia digestiva alta tiene precisión, sensibilidad y especificidad bajas (25). Se recomienda realizar estos 2 exámenes solamente en pacientes con síntomas significativos que sugieran patologías en esos sitios del tracto digestivo y en pacientes con sangre oculta positiva en materia fecal (10) o con hallazgos compatibles por imagen o por histopatología (inmunoperfil sugestivo de adenocarcinoma de colon) (14) (**Figuras 1 y 2**).

Broncoscopia

Se realiza en pacientes con factor de transcripción tiroideo 1 positivo, que indica un posible origen pulmonar (1, 15, 16) y CK 7 positiva (25). En pacientes con adenopatía cervical con histología escamocelular, se debe realizar una panendoscopia, que consiste en laringoscopia indirecta y directa, broncoscopia y endoscopia digestiva alta (17, 38).

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

TAC de tórax, abdomen y pelvis

En ausencia de contraindicaciones, deben realizarse con contraste como estándar en todos los pacientes (16).

Ecografía testicular

Está indicada en los pacientes con tumor metastásico con diferenciación germinal o en el carcinoma de la línea media (1, 13).

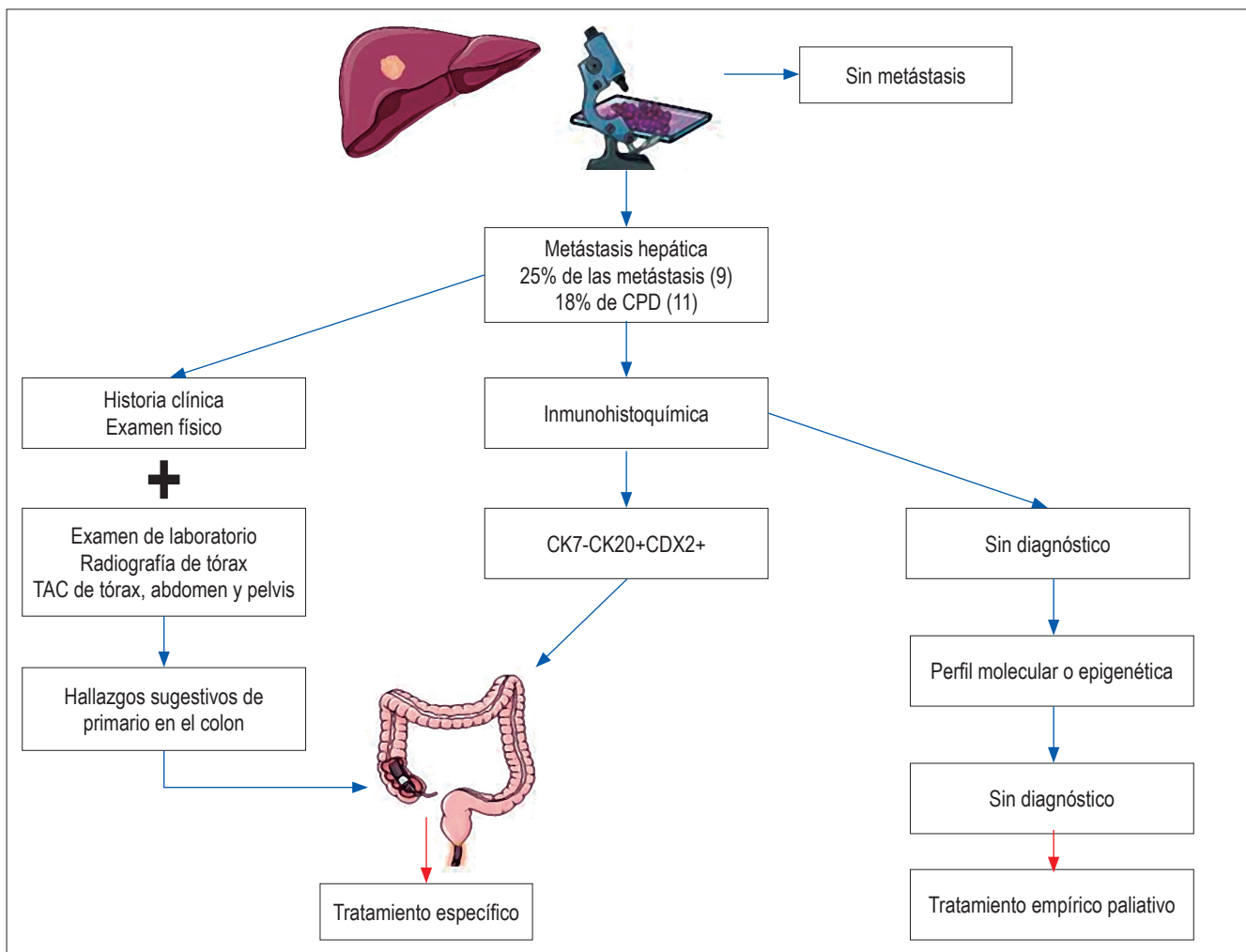


Figura 1. Esquema diagnóstico de metástasis hepática con perfil de adenocarcinoma de colon. CDX2: *caudal-related homeobox transcription factor 2*; CK: citoqueratina.

Mamografía

Realizarla de rutina es una conducta errónea (13). Solamente se indica en presencia de síntomas, hallazgos positivos en el examen físico o en la histopatología, y especialmente en pacientes con adenopatía axilar (16).

Resonancia magnética (RM) de mama

Está indicada en tumores primarios desconocidos con adenopatía axilar, cuando la mamografía es normal. De esta forma, se pueden detectar hasta un 70% de tumores ocultos (39).

TEP con 5-fluorodesoxiglucosa

Su uso está actualmente limitado a pacientes con carcinoma escamocelular de primario desconocido metastásico de

cuello (40, 41). En estos pacientes puede ayudar a guiar la biopsia, determinar la extensión de la enfermedad, facilitar la planeación de la radioterapia y ayudar en el seguimiento de estos pacientes. Se ha encontrado que la TEP puede detectar el primario en un 30%-45% de los casos incluso cuando otros estudios imagenológicos no han sido concluyentes, otros estudios favorecen la TEP sobre la panendoscopia en este tipo de pacientes (40, 42). Aparte de esta indicación, el rol de la TEP no es claro (16).

TEP con galio

Otro escenario en que la TEP es útil es el tumor de diferenciación neuroendocrina, en el que la mejor imagen diagnóstica es la PET/TAC DOTA NOC (*gallio (68)Ga-labeled [1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid]-1-Nal(3)-octreotide*), que es más precisa que el Octreoscan,

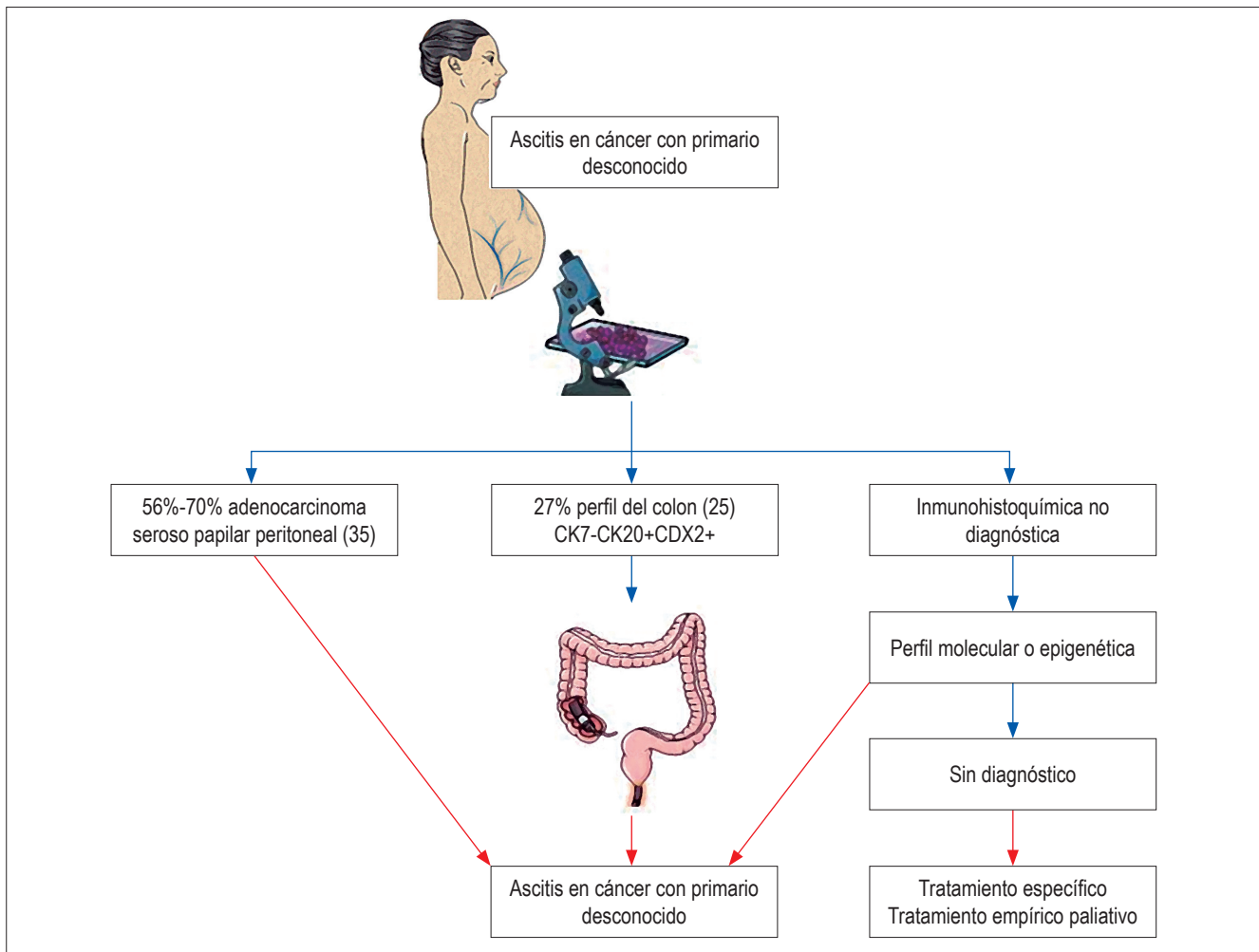


Figura 2. Esquema diagnóstico de ascitis en cáncer con primario desconocido con diferenciación de adenocarcinoma seroso papilar peritoneal o adenocarcinoma con perfil de colon.

TAC y RM (1, 16, 43, 44). El Octreoscan tiene una tasa de detección del 39% en CPD con diferenciación neuroendocrina (45) y la PET/TAC DOTA NOC en CPD con diferenciación neuroendocrina tiene sensibilidad del 94%, especificidad del 86%, VPP del 91%, valor predictivo negativo (VPN) del 92% y precisión del 91% (43).

INMUNOHISTOQUÍMICA

La inmunohistoquímica es un procedimiento utilizado por los patólogos, que se basa en la utilización de anticuerpos dirigidos contra las queratinas (familia de proteínas que componen los filamentos intermedios expresadas en carcinomas), factores de transcripción, marcadores de membrana, nucleares y citoplasmáticos, que se usan para definir la diferenciación celular (46).

Es fundamental que el patólogo tenga una adecuada muestra de tejido e información clínica. Con la inmunohistoquímica, el tumor primario se encuentra en el 25%-30% de los casos (16); aunque en un metaanálisis reciente se encontró que el rendimiento para detectar el primario puede ser de 65,6% (47). A pesar de ser el algoritmo más aceptado, se requieren más estudios para establecer si la identificación del tumor primario en grupos que no son de buen pronóstico o ciertos tipos de tumor para los que no hay un tratamiento específico mejora los desenlaces de los pacientes (1, 2, 48).

Clásicamente, se ha sugerido que el patólogo siga un algoritmo diagnóstico cuando utiliza inmunohistoquímica, y el algoritmo de Pavlidis es el más frecuentemente utilizado (1). Este algoritmo tiene 3 pasos: el primero diferencia linfoma, sarcoma y melanoma, los cuales tienen un manejo

diferente a los carcinomas; el segundo diferencia los tipos de carcinoma en adenocarcinoma, carcinoma escamocelular, neuroendocrino, tiroideo, renal, hepatocelular y germinal; y el tercero diferencia el tipo de adenocarcinoma, que es muy importante, ya que representa el 80% de los tumores metastásicos con primario desconocido (49). En el primer paso (**Tabla 2**) se diferencia el linfoma mediante cúmulo de diferenciación (CD) 45 o antígeno leucocitario común, ya que los linfomas pueden ser positivos para las CK (2); si es positivo para carcinoma, se continúa con el segundo paso (2, 9, 25).

Tabla 2. Primer paso con inmunohistoquímica

Entidad	Prueba
Linfoma	CD 45
Melanoma	S100, HMB-45
Sarcoma	S100, vimentina
Carcinoma	AE1-AE3 pancitoqueratina

AE1-AE3: *acidic and basic subfamilies of cytokeratin*; HMB-45: anticuerpo monoclonal humano melanoma black; S100: *multigenic family of non-ubiquitous Ca²⁺-modulated proteins*. Modificado de: Pavlidis N et al. Lancet. 2012;379(9824):1428-35.

El segundo y tercer pasos que determinan la diferenciación de carcinomas y adenocarcinomas (1, 25) se muestran respectivamente en las **Tablas 3 y 4**.

Tabla 3. Segundo paso con inmunohistoquímica

Entidad	Prueba
Germinal	Fosfatasa alcalina placentaria, OCT4, AFP, BHCG
Neuroendocrina	Cromogranina, sinaptofisina, CD 56, PGP9.5
Renal	RCC, CD 10
Tiroidea	TTF1, tiroglobulina
Escamocelular	CK 5 o CK 6, p63
Adenocarcinoma	CK 7 o CK 20, PSA
Hepática	HepPar1, pCEA canalicular, CD 10, CD 13

HepPar1: anticuerpo *hepatocyte paraffin 1*; OCT4: *octamer-binding transcription factor 4*; p63: *oncogene belonging to the p53 gene family*; pCEA: *carcinoembrionario policlonal canalicular*; PGP9.5: *protein gene product 9.5*; RCC: *marcador de carcinoma renal*; TTF1: *factor de transcripción tiroideo 1*. Modificado de: Pavlidis N et al. Lancet. 2012;379(9824):1428-35.

Otra forma de clasificar los tumores es según las CK 7 y 20, con las que se han creado 4 grupos de tumores (**Tabla 5**) que pueden sugerir un origen tumoral (9, 50). Las CK no son completamente específicas, por lo que no deben ser usadas para invocar un sitio primario en la ausencia de un soporte morfológico o inmunohistoquímico (46).

Tabla 4. Tercer paso con inmunohistoquímica

Entidad	Prueba
Pancreática y biliar	CDX2, CK 20, CK 7
Pulmonar	TTF-1 (2)
Colon	CDX-2, CK 20
Prostática	PSA, PAP
Mama	Mamaglobina, GCDFP-15, ER (50)
Ovario	ER, CA 125, mesotelina, WT1

ER: receptor de estrógenos; GCDFP-15: *gross cystic disease fluid protein-15*; PAP: fosfatasa acida prostática; TTF-1: factor de transcripción tiroidea 1; WT1: proteína del tumor de Wilms. Modificado de: Pavlidis N et al. Lancet. 2012;379(9824):1428-35.

Tabla 5. Las CK y tipos de tumores

	CK 20 +	CK 20 -
CK 7 +	Carcinoma urotelial, pancreatobiliar, mucinoso de ovario, de colon y broncoalveolar (46)	Pulmonares y mamarios (46)
CK 7 -	Colorrectal (46)	Adenocarcinoma prostático (46)

Modificado de: Conner JR et al. Adv Anat Pathol. 2015;22(3):149-67.

PERFIL MOLECULAR

Varios estudios de expresión génica están disponibles en la actualidad; se ha validado su efectividad en identificar el primario en pacientes con primario conocido, con una precisión de un 85% a 90%. En el caso de pacientes con CPD, se identifica un probable primario en el 70% a 75% de los casos (28) mediante tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de ARN mensajero (mRNA) o micro-ARN (miRNA) o *microarrays* (2, 9). Sin embargo, su impacto y beneficio al dirigir el tratamiento de acuerdo con el resultado del posible primario sigue siendo cuestionable y no probado en ensayos aleatorizados (27, 28). Un estudio prospectivo no aleatorizado fase II de 252 pacientes sugiere que la supervivencia puede mejorarse con estos estudios, en particular para pacientes con tumores sensibles a la quimioterapia al compararse con cohortes históricas. Sin embargo, estos estudios son susceptibles de sesgos, variables de confusión, dada la gran heterogeneidad de primarios desconocidos (16).

Actualmente, se está llevando a cabo en Europa un ensayo clínico fase III para demostrar el beneficio del tratamiento dirigido (por estudio de perfil molecular) frente al tratamiento empírico-NCT01540058 (27).

La posible indicación está dada cuando la inmunohistoquímica y los exámenes de rutina no han logrado establecer un tumor primario (48, 51). Aunque no se consideran estu-

dios que deban realizarse de rutina en todos los pacientes, de acuerdo con las guías internacionales (28).

TRATAMIENTO

En los subgrupos con pronóstico desfavorable o cuando no se ha podido establecer el tumor primario, el tratamiento de elección es la quimioterapia paliativa basada en platino y taxano (2). Se han estudiado otros esquemas de quimioterapia; sin embargo, en una revisión realizada en el 2000, no se encontró evidencia de superioridad de ningún esquema de quimioterapia en los que se incluyeron sales de platino, taxanos o agentes citotóxicos de nueva generación (gemcitabina, alcaloides de la vinca o irinotecán) (27, 52, 53). Las tasas de respuesta están alrededor del 20%, con supervivencia media de 6 a 7 meses (1), con o sin quimioterapia (1, 25). Sin embargo, en oncología se valoran otros objetivos terapéuticos como la calidad de vida relacionada con la salud, el control de síntomas, los resultados indirectos, la seguridad y los resultados percibidos por los pacientes (54). Una prolongación modesta de la supervivencia y paliación de los síntomas con preservación de la calidad de vida es el objetivo real en estos pacientes, aunque en raros casos se ha reportado curación (27).

Por su parte, los subgrupos favorables reciben principalmente tratamiento regional con cirugía o radioterapia y quimioterapia (1). La supervivencia es similar a la de los tumores metastásicos del mismo origen (48) y el tratamiento también es similar. A continuación, se describe el tratamiento.

Carcinomas pobremente diferenciados de la línea media

El carcinoma de la línea media recibe quimioterapia con platino, con esquemas similares a los que se utilizan en tumores de células germinales extragonadales; con respuestas completas de un 20% y parciales de un 25%, y con supervivencia media de 12 meses. Se han reportado tasas de cura de un 10% a 20% (1, 8, 55).

Adenocarcinomas en mujeres con compromiso ganglionar axilar

Los pacientes con adenopatía axilar se tratan como cáncer de mama y pueden requerir disección ganglionar axilar completa, mastectomía y radioterapia de mamas, quimioterapia adyuvante o terapia hormonal. Cuando esté indicado, es apropiado el uso de trastuzumab (anticuerpos HER2). La supervivencia a los 5 años es de 72% y a 10 años de 60% (1, 18), aunque la recaída es hasta del 55% en las pacientes sin terapia local (25).

Carcinomas escamocelulares en ganglios inguinales

En la adenopatía inguinal se realiza resección y radioterapia con o sin quimioterapia (1). La supervivencia a 5 años se ha estimado de un 20% (55).

Carcinomas escamocelulares en ganglios cervicales

Para la adenopatía cervical se realiza disección radical del cuello, con o sin amigdalectomía bilateral y radioterapia (1). En casos seleccionados, se realiza quimioterapia basada en cisplatino concomitante con radioterapia (25). Con estos tratamientos se logra un control locorregional de 80% a 90% de los casos, con supervivencia a los 5 años >65% (25).

Adenocarcinoma papilar de la cavidad peritoneal

El adenocarcinoma papilar peritoneal seroso se maneja como un cáncer de ovario estadio III y IV con cirugía y quimioterapia basada en platino y paclitaxel. Un 30% a 40% de los pacientes obtiene respuesta completa y un 70% respuestas parciales, con supervivencia media de 36 meses. Un 16% de los casos tiene supervivencia a largo término (7, 8, 25).

Carcinomas neuroendocrinos

En los tumores con diferenciación neuroendocrina se administra quimioterapia basada en platinos, taxanos, 5-fluorouracilo o capecitabina, temozolomida o irinotecán, con supervivencia media de 15 meses, con respuestas completas hasta de un 21% (7) y el 13% de los pacientes presenta supervivencia a largo plazo (18). En el caso de carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, la supervivencia a los 5 años puede ser >50% (7).

Adenocarcinomas con inmunoperfil de cáncer de colon

La metástasis con inmunoperfil de cáncer de colon se tratan como un cáncer de colon metastásico con una supervivencia media de 20 a 36 meses, con tasas de respuestas completas de un 15% y parciales de un 35% (25).

Adenocarcinoma con metástasis óseas y elevación de antígeno prostático

Deben ser manejados como cáncer de próstata metastásico con terapia de deprivación androgénica con o sin quimioterapia basada en docetaxel (1, 7, 25). La supervivencia de estos pacientes usualmente es >120 meses (56).

CONCLUSIÓN

El tumor metastásico con primario desconocido causa temor en el paciente y en el médico, pero en esta revisión el médico tiene una guía del enfoque inicial, la posterior clasificación y la indicación de estudios complementarios; además, en ella se destacan los avances científicos recientes que se enfocan en nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento dirigidos.

REFERENCIAS

1. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012;379(9824):1428-35. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1.
2. Natoli C, Ramazzotti V, Nappi O, et al. Unknown primary tumors. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1816(1):13-24. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.02.002.
3. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, et al. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1854-63. doi: 10.1093/annonc/mdr536.
4. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2026-36. doi: 10.1016/j.ejca.2007.06.023.
5. Kim KW, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Cancer of unknown primary sites: what radiologists need to know and what oncologists want to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(3):484-92. doi: 10.2214/AJR.12.9363.
6. Moran S, Martinez-Cardus A, Boussios S, et al. Precision medicine based on epigenomics: the paradigm of carcinoma of unknown primary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(11):682-694. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.97.
7. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, et al. How to diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(1):69-79. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.haz.
8. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):1990-2005. doi: 10.1016/S0959-8049(03)00547-1.
9. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: What surgeons need to know. *Cancer Genet*. 2016;209(12):559-566. doi: 10.1016/j.cancergen.2016.08.004.
10. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(3):271-8. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.09.005.
11. Hemminki K, Pavlidis N, Tsilidis KK, et al. Age-dependent metastatic spread and survival: Cancer of unknown primary as a model. *Sci Rep*. 2016;6:23725. doi: 10.1038/srep23725.
12. Hemminki K, Chen B, Melander O, et al. Smoking and body mass index as risk factors for subtypes of cancer of unknown primary. *Int J Cancer*. 2015;136(1):246-7. doi: 10.1002/ijc.28969.
13. MacReady N. NICE issues guidance on cancer of unknown primary. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):824. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70215-1.
14. Collado Martin R, Garcia Palomo A, de la Cruz Merino L, et al. Clinical guideline SEOM: cancer of unknown primary site. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(12):1091-7. doi: 10.1007/s12094-014-1244-0.
15. Greco FA. Cancer of unknown primary site: improved patient management with molecular and immunohistochemical diagnosis. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:175-81. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.175.
16. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med*. 2014;371(8):757-65. doi: 10.1056/NEJMra1303917.
17. Muller von der Grun J, Tahtali A, Ghanaati S, et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site - current status and challenges. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):82. doi: 10.1186/s13014-017-0817-9.
18. Massard C, Loriaut Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin--diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(12):701-10. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.158.
19. Vajdic CM, Goldstein D. Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*. 2015;44(9):640-3.
20. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Exploring the biology of cancer of unknown primary: breakthroughs and drawbacks. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(5):491-500. doi: 10.1111/eci.12062.
21. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist*. 2009;14(12):1189-97. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0112.
22. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):40-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.216.
23. Loffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, et al. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*. 2016;7(28):44322-9. doi: 10.18632/oncotarget.10035.
24. Stella GM, Senetta R, Cassenti A, et al. Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2012;10:12. doi: 10.1186/1479-5876-10-12.
25. Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R. A mini review on cancer of unknown primary site: A clinical puzzle for the oncologists. *J Adv Res*. 2015;6(3):375-82. doi: 10.1016/j.jare.2014.11.007.
26. Pavlidis N, Petrakis D, Golfopoulos V, et al. Long-term survivors among patients with cancer of unknown primary. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;84(1):85-92. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.002.

27. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v133-8. doi: 10.1093/annonc/mdv305.
28. Ettinger DS, Handorf CR, Agulnik M, et al. Occult primary, version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(7):969-74. doi: 10.6004/jnccn.2014.0093.
29. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):1-11. doi: 10.1007/s10549-009-0554-3.30.
30. Fayanju OM, Jeffe DB, Margenthaler JA. Occult primary breast cancer at a comprehensive cancer center. *J Surg Res.* 2013;185(2):684-9. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.020.
31. Jentsch-Ullrich K, Kalinski T, Roessner A, et al. Long-term remission in a patient with carcinoma of unknown primary site. *Chemotherapy.* 2006;52(1):12-5. doi: 10.1159/000090235.
32. Lanzer M, Bachna-Rotter S, Graupp M, et al. Unknown primary of the head and neck: A long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(4):574-9. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.004.
33. Eldeeb H, Hamed RH. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary origin: the impact of chemoradiotherapy. *Chin J Cancer.* 2012;31(10):484-90. doi: 10.5732/cjc.012.10035.
34. Pentheroudakis G, Stoyianni A, Pavlidis N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: mid-way between poor and favourable prognosis? *Cancer Treat Rev.* 2011;37(2):120-6. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.06.003.
35. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;75(1):27-42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.003.
36. Economopoulou P, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary: time to put the pieces of the puzzle together? *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1339-1340. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30377-1.
37. Saliminejad M, Bermanian S, Ho A, et al. The yield and cost of colonoscopy in patients with metastatic cancer of unknown primary. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(6):628-33. doi: 10.1111/apt.12429.
38. Mackenzie K, Watson M, Jankowska P, et al. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S170-S175. doi: 10.1017/S0022215116000591.
39. Tan S, David J, Lalonde L, et al. Breast magnetic resonance imaging: are those who need it getting it? *Curr Oncol.* 2017;24(3):e205-e213. doi: 10.3747/co.24.3441.
40. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):e33-66. doi: 10.1016/j.clon.2012.08.007.
41. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck.* 2011;33(7):935-40. doi: 10.1002/hed.21566.
42. Karapolat I, Kumanlioglu K. Impact of FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumours in patients with cervical lymph node metastases. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012;21(2):63-8. doi: 10.4274/Mirt.344.
43. Sharma P, Arora S, Mukherjee A, et al. Predictive value of 68Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspicion of neuroendocrine tumors: is its routine use justified? *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):37-43. doi: 10.1097/RLU.0000000000000257.
44. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Enteropancratic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):588-96. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0987.
45. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):67-77. doi: 10.1007/s00259-009-1205-y.
46. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol.* 2015;22(3):149-67. doi: 10.1097/PAP.0000000000000069.
47. Anderson GG, Weiss LM. Determining tissue of origin for metastatic cancers: meta-analysis and literature review of immunohistochemistry performance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18(1):3-8. doi: 10.1097/PAL.0b013e3181a75e6d.
48. Greco FA. The impact of molecular testing on treatment of cancer of unknown primary origin. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(8):815-7.
49. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, et al. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res.* 2005;11(10):3766-72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2236.
50. Kandalaft PL, Gown AM. Practical Applications in Immunohistochemistry: Carcinomas of Unknown Primary Site. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(6):508-23. doi: 10.5858/arpa.2015-0173-CP.
51. Chiang WM, Kapadia M, Laver NV, Nystrom JS. Cancer of unknown primary: from immunohistochemistry to gene expression profiling. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):e300-2. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1827.
52. Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(7):570-3. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.05.005.
53. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, et al. Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site:

- synthesis of recent literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(2):213-23. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.03.003.
54. Gaertner J, Weingartner V, Lange S, et al. The role of end-of-life issues in the design and reporting of cancer clinical trials: A structured literature review. *PloS one*. 2015;10(9):e0136640. doi: 10.1371/journal.pone.0136640.
 55. Greco FA. Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(4):634-42. doi: 10.1007/s11864-013-0257-1.
 56. Takagi T, Katagiri H, Kim Y, et al. Skeletal metastasis of unknown primary origin at the initial visit: a retrospective analysis of 286 cases. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129428. doi: 10.1371/journal.pone.0129428.

¿Son útiles las prótesis metálicas autoexpandibles en el control de la hemorragia digestiva varicosa refractaria?

Are self-expanding metal prostheses useful for controlling refractory variceal digestive hemorrhaging?

Reinaldo Andrés Rincón S.¹

¹ Médico internista y gastroenterólogo, profesor de Medicina Interna y Gastroenterología, Pontificia Universidad Javeriana. Gastroenterólogo, Hospital Universitario San Ignacio-Fundación Clínica Shaio. Bogotá D. C., Colombia. Correo: ramrs@yahoo.com.

Fecha recibido: 28-08-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

El sangrado varicoso es una urgencia médica con altas tasas de morbilidad y mortalidad. De los pacientes que llegan para recibir manejo hospitalario, hasta un 10% no responden a medidas hemostáticas convencionales, por lo que se ha planteado el uso de prótesis metálicas autoexpandibles para el manejo con resultados prometedores de dichos pacientes.

En el presente documento se discute la literatura mundial disponible acerca de la experiencia en el uso de dichos dispositivos; la eficacia en el control agudo; el pronóstico a largo plazo; el tipo de prótesis utilizadas y las alternativas, complicaciones y retos del manejo de pacientes con esta técnica, que puede considerarse emergente en nuestro medio.

Palabras clave

Sangrado varicoso refractario, terapia de rescate, prótesis metálicas autoexpandibles, manejo endoscópico.

Abstract

Variceal bleeding is a medical emergency which has high rates of morbidity and mortality. Up to 10% of these patients treated in hospitals do not respond to conventional hemostatic measures. For this reason, the use of self-expanding metal stents (SEMS) has been proposed for management of these patients. It has had promising results.

This paper discusses the literature available internationally about experience with the use of SEMS, their efficacy for acute control, long-term patient prognoses, types of stents, alternatives, complications, and challenges for the use of SEMS for patient management that should be considered in our environment.

Keywords

Refractory variceal bleeding, rescue therapy, self-expanding metal stents, endoscopic management.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva por ruptura de várices esofágicas es una de las complicaciones más frecuentes y dramáticas asociadas con la cirrosis hepática. La incidencia de esta complicación llega al 25% de los pacientes con hipertensión portal y tiene una mortalidad media a las 6 semanas superior al 20%, se presenta con mayor frecuencia propor-

cionalmente al deterioro en la función hepática (10% de los pacientes con Child-Pugh A y hasta el 70% con Child-Pugh C). Otra característica de esta complicación es la elevada recidiva que se presenta en los primeros 2 a 3 meses posteriores al episodio hemorrágico (1, 2).

Teniendo en cuenta el panorama dramático que propone un episodio de sangrado varicoso, es de vital importancia desarrollar estrategias dirigidas a prevenir el primer epi-

sodio de sangrado y evitar su recidiva. Uno de los eventos más importantes es poder identificar a los pacientes que van a sangrar. Los factores de riesgo asociados con ruptura varicosa son múltiples e incluyen presión portal y varicosa; características endoscópicas de las várices, especialmente el tamaño y la presencia de signos rojos; y severidad de la hepatopatía y su etiología.

Infortunadamente, en muchos casos hay fallas en el control de factores de riesgo y se desencadena un episodio de sangrado digestivo varicoso, que en un 15% es de origen gástrico o duodenal y el 85% es de origen esofágico; y debido a circunstancias anatómicas, es más frecuente en los 5 cm distales del mismo. En condiciones normales, estas venas se dirigen en forma longitudinal por la lámina propia de la mucosa esofágica; en la hipertensión portal, el aumento de la presión y del flujo sanguíneo incrementa su calibre y que las hace superficiales, por lo que pierden la protección ofrecida por los tejidos circundantes. Cuando esta presión supera los 12 mm Hg de gradiente portovenoso, se aumenta el riesgo de ruptura varicosa con el consiguiente sangrado digestivo (2).

Al momento del ingreso, estos pacientes requieren una evaluación adecuada, estabilización respiratoria y hemodinámica (teniendo en cuenta el inicio de líquidos intravenosos y protección de la vía aérea), e incluso intubación orotraqueal en caso de deterioro del estado de conciencia que aumente el riesgo de broncoaspiración de material hemático. También se debe considerar el requerimiento de hemoderivados para mantener una hemoglobina entre 7 y 8 g/dL.

Así mismo, el uso de antibióticos es de relevancia en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva, ya que las complicaciones infecciosas en este grupo de pacientes es causante de morbilidad significativa. La recomendación del consenso de Baveno es el uso de ceftriaxona 1 g/día en poblaciones con alta resistencia a quinolonas o en quienes se ha usado profilaxis con este grupo de antibióticos previamente (1).

Debe realizarse la endoscopia digestiva con intención terapéutica lo más pronto posible ya que se ha identificado una correlación directa entre su demora mayor a 15 horas desde el ingreso y la mortalidad intrahospitalaria (3).

Sin embargo, al menos en el 10% de los casos no hay respuesta, por lo que se mantiene el sangrado activo a pesar de las medidas hemostáticas convencionales como lo pueden ser la ligadura con bandas y la inyección de soluciones esclerosantes utilizadas simultáneamente con vasodilatadores espláncnicos como la terlipresina, la somatostatina o el octreótido (4).

Aunque hay consenso en que las comunicaciones intrahepáticas transyugulares portosistémicas (TIPS) son una herramienta útil en el tratamiento de pacientes con sangrado de origen varicoso con cirrosis Child-Pugh C con

más de 13 puntos, en aquellos con Child-Pugh B que tienen un sangrado activo al momento de la primera endoscopia y en aquellos pacientes con fallos en el tratamiento médico y endoscópico, no deja de ser una terapia con dificultades como lo pueden ser el empeoramiento clínico de los pacientes con insuficiencia hepática severa (lo que limitaría su uso a un pequeño grupo de pacientes en quienes se encontraría indicado) y la disponibilidad del recurso idealmente en las siguientes 24 horas luego del episodio de sangrado digestivo (por lo que un número importante de pacientes va a continuar sangrando, situación que ocasiona su muerte en cuestión de horas) (5, 6).

Por una parte, ha venido en aumento el uso de dispositivos hemostáticos temporales como el balón de Sengstaken-Blakemore o las prótesis metálicas autoexpandibles totalmente recubiertas (PMAR) como métodos hemostáticos que buscan el control del sangrado refractario mediante compresión sobre la várice sangrante; sin embargo, aunque el balón de Sengstaken-Blakemore se usa desde hace aproximadamente 25 años, ha demostrado serias dificultades en su colocación adecuada, por ser un procedimiento sin la posibilidad de una verificación de la localización de los balones, con la incomodidad para el paciente de necesitar un sistema de tracción que asegure la compresión sobre el fondo gástrico y el poco tiempo, muchas veces insuficiente (24 horas), para instaurar una terapia definitiva (7, 8).

Por otra parte, las PMAR son un método relativamente sencillo y disponible, que no requiere de la guía fluoroscópica y que cuenta con ventajas como el control del sangrado hasta del 100%; sin morbilidad significativa asociada; el reinicio temprano de la vía oral y ser una solución temporal más prolongada (terapia puente), entre 7 y 14 días, lo que permite instaurar medidas para disminuir la presión portal, administrar antibióticos (8) y, posteriormente, llevar a los pacientes a tratamientos de más largo plazo como la colocación de TIPS, la realización de trasplante hepático o incluso el manejo con ligadura con bandas en los pacientes en los que inicialmente no fue posible realizarlo por una visualización limitada o inestabilidad hemodinámica del paciente (4). Si con estas medidas no se logra el control efectivo del sangrado, no habría tiempo de implementar otras, lo que en muchos casos causaría la muerte del paciente (9).

En la gran mayoría de los casos, las prótesis se retiran sin complicaciones luego de que el tratamiento definitivo se ha instaurado (9). Sin embargo, es claro que el riesgo de resangrado temprano luego del retiro es alto si no se ha llevado al paciente a un tratamiento definitivo y en este momento deben tenerse en cuenta las posibles contraindicaciones para dichos tratamientos como la alteración severa de la función hepática previa al sangrado en el caso de los TIPS (bilirrubinas >3, alteración en el tiempo de tromboplastina o la presencia previa de encefalopatía hepática) o la presencia de

una neoplasia hepática central; y en el caso del trasplante, el consumo de alcohol en los últimos 6 meses previo al evento o la presencia de comorbilidades cardíacas, pulmonares, infecciosas o neoplásicas que lo contraindiquen (4, 10, 11).

Aunque en esta condición específica no existen estudios aleatorizados y cegados (que serían el modelo para determinar si la intervención es adecuada), las dificultades metodológicas para llevar esto a cabo hacen prácticamente imposible la realización de este tipo de estudios teniendo en cuenta que es un dispositivo que no se puede cegar, el pronóstico del paciente con o sin intervención es malo a corto plazo y no hay un grupo control satisfactorio (6). Por esta razón, la experiencia plasmada en series de casos es la principal herramienta de reporte de esta intervención a nivel mundial y sus conclusiones han llegado a ser incluidas en el consenso de Baveno en su sexta edición, reunión llevada a cabo en 2015 como una terapia de salvamento para los pacientes con hemorragia varicosa refractaria (1).

JUSTIFICACIÓN

Un gran porcentaje de los pacientes con hemorragia varicosa refractaria a tratamientos convencionales mueren o tienen complicaciones serias derivadas de tratamientos invasivos como cirugía de urgencias, por lo que su manejo con prótesis metálicas autoexpandibles podría ser una medida efectiva para controlar el sangrado eficientemente, logrando aumentar la expectativa de vida de estos pacientes y llevar a algunos de ellos a terapias más definitivas como lo podría ser la colocación de TIPS o trasplante hepático.

En el momento no hay en nuestro medio experiencia reportada ni el ajuste de la técnica a nuestros recursos y necesidades.

REFLEXIÓN

En muchos países del mundo, se han utilizado las prótesis metálicas autoexpandibles como medidas de salvamento en pacientes con sangrado digestivo secundario a várices esofágicas que es refractario a las medidas endoscópicas convencionales como lo son la ligadura con bandas y la escleroterapia, con resultados contundentes en cuanto a control inmediato de sangrado que llega hasta el 96% (12) y aumento de la expectativa de vida de los pacientes, permitiendo que sean llevados a tratamientos puente mientras son sometidos a terapias con intención curativa como lo puede ser la terapia endoscópica de erradicación de várices o en mejor de los casos, el trasplante hepático. Los pacientes en quien no se logra el control inmediato del sangrado, son principalmente pacientes con várices gástricas o de la unión que no alcanzan a ser cubiertas por el cuerpo de la prótesis, requiriendo manejos complementarios como lo puede ser la inyección de cianoacrilato (13).

La mayoría de los estudios reportados se realizó con el dispositivo SX-Ella Danis stent (Ella-CS, Hradec Kralove, República Checa) (**Figura 1**), desarrollado específicamente para la colocación en pacientes con sangrado varicoso sin necesidad de asistencia endoscópica o fluoroscópica, ya que el sistema de colocación cuenta con un balón distal que se infla en la cámara gástrica y que permite que se ubique inmediatamente subcardial al ser halado, asegurando la colocación de la prótesis inmediatamente proximal al balón (esófago distal). Es una prótesis de nitinol totalmente recubierta de 13,5 cm de longitud, un diámetro en el cuerpo de 25 mm y copas de un tamaño entre 28 y 30 mm; además, cuenta con 2 cintas metálicas de retiro ubicadas en los aspectos más proximales

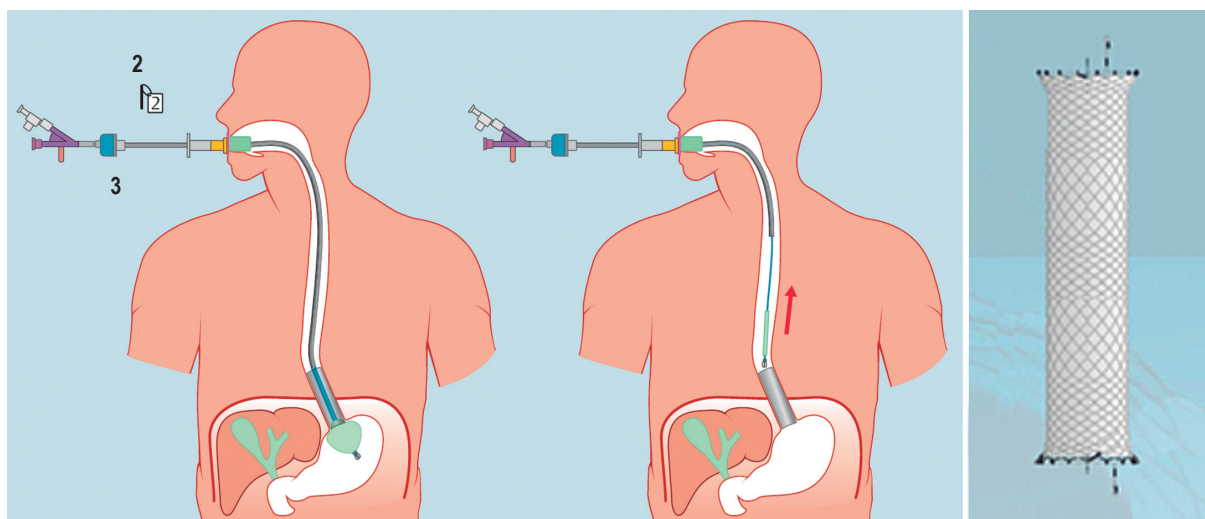


Figura 1. Sistema de colocación del dispositivo SX-Ella Danis stent (Ella-CS, Hradec Kralove, República Checa).

y distales de la prótesis que permiten su reposicionamiento y extracción (4, 13, 14) (**Figura 2**).

En los estudios realizados con este dispositivo, se ha reportado un tiempo de colocación de entre 4 y 10 min con una eficacia medida en el control del sangrado del 77% de los casos y una tasa de complicaciones inferior al 1% debido a la ulceración del esófago distal sin consecuencias clínicamente significativas (15).

Sin embargo, en instituciones donde se encuentre disponible el recurso endoscópico para el manejo de los pacientes con hemorragia digestiva, una posibilidad es la colocación de una prótesis autoexpandible con un sistema de colocación convencional, soportado por los estudios publicados por Hubmann (16) en los que se utilizó la prótesis Choo NES-T18-080-070, o el estudio de Dahlerup (17) en el que se usó la prótesis antirreflujo SHIM, con unos resultados similares a los encontrados con la prótesis checa previamente descrita.

Para la colocación de este tipo de prótesis, previa medición de la posición de la unión gastroesofágica y del sitio del sangrado varicoso, se coloca la prótesis autoexpandible totalmente recubierta, idealmente con un diámetro del cuerpo >25 mm y en la copas de 28 a 30 mm, logrando un control adecuado del sangrado en más del 90% de los casos sin la necesidad de trasladar al paciente a salas de fluoroscopia y con las ventajas de estar disponibles en la mayoría de servicios de endoscopia y evidenciar endoscópicamente el control del sangrado; aunque se debe descartar el uso de este tipo de prótesis en sangrados derivados de várices gástricas.

Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentra la migración de la prótesis hacia el estómago, que puede ocurrir entre el 21% y el 36% de los casos, sin una correlación con un aumento de la incidencia de episodios de resangrado varicoso luego de la migración (13). Zakaria y colaboradores sugirieron que la realización de una endoscopia de confirmación de un adecuado posicionamiento de la prótesis 5 minutos después de la colocación favorece

su completa expansión y disminuye el riesgo de migración (12). Otra complicación relativamente frecuente es la ulceración superficial principalmente en el aspecto más proximal de la prótesis, evidenciado en el momento de la extracción; sin embargo, no hay un desenlace patológico significativo de este hallazgo (12). En la literatura se han descrito otras complicaciones como la obstrucción de la vía aérea secundaria a compresión extrínseca, principalmente en pacientes con antecedentes de cirugía de reducción de volumen pulmonar por enfisema o alteraciones congénitas de la vía aérea (18).

En noviembre de 2015, Marot y colaboradores publicaron la primera revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 13 estudios a nivel mundial que cumplieran con los criterios de inclusión, estos estudios suman 146 pacientes de los que se obtuvieron datos relevantes dentro de la ponderación de la aplicación de la intervención. Se concluyó que la mortalidad a los 30 días era del 36%, que aunque no es comparable con la de un grupo control, se asumió una disminución significativa con respecto a la mortalidad en pacientes sin la misma, que podría ser >60%. Las tasas de migración fueron del 28% y la utilidad como terapia puente de la intervención para trasplante fue del 10% y para la colocación de TIPS fue del 26% de los casos, cifras muy superiores a las documentadas en pacientes con sangrado varicoso refractario (6).

CONCLUSIONES

Las prótesis esofágicas autoexpandibles son herramientas al alcance del profesional de la salud en muchas instituciones y útiles en el manejo de pacientes con sangrado por várices esofágicas refractarias a medidas farmacológicas y endoscópicas convencionales.

El reporte de complicaciones, principalmente la migración o el resangrado, ha generado el desarrollo de dispositivos de colocación y prótesis diseñadas específicamente

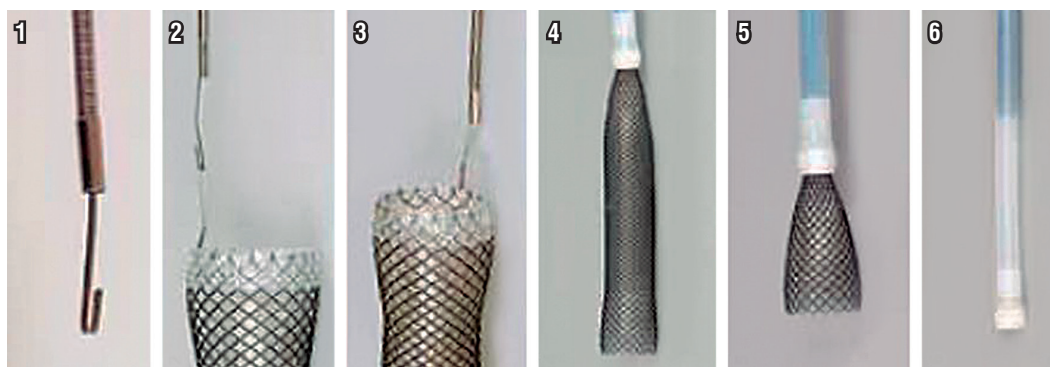


Figura 2. Sistema de retiro del dispositivo SX-Ella Danis stent (Ella-CS, Hradec Kralove, República Checa).

para esta aplicación que pudiesen disminuir algunas limitaciones y, en especial, ser una respuesta para los servicios que no cuentan de modo permanente con la disponibilidad de tratamientos endoscópicos y requieren de la derivación del paciente a un nivel de atención superior previa estabilización e, idealmente, control de un sangrado profuso, muchas veces mortal a largo plazo.

REFERENCIAS

1. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
2. Arakawa M, Masuzaki T, Okuda K. Pathology of fundic varices of the stomach and rupture. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(10):1064-9.
3. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(7):1294-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05903.x.
4. Dechêne A, El Fouly AH, Bechmann LP, et al. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion.* 2012;85(3):185-91. doi: 10.1159/000335081.
5. Escorsell A, Bosch J. Self-expandable metal stents in the treatment of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:910986. doi: 10.1155/2011/910986.
6. Marot A, Trépo E, Doerig C, et al. Systematic review with meta-analysis: self-expanding metal stents in patients with cirrhosis and severe or refractory oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(11-12):1250-60. doi: 10.1111/apt.13424.
7. Maufa F, Al-Kawas FH. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding. *Int J Hepatol.* 2012;2012:418369. doi: 10.1155/2012/418369.
8. El Sayed G, Tarff S, O'Beirne J, et al. Endoscopy management algorithms: role of cyanoacrylate glue injection and self-expanding metal stents in acute variceal haemorrhage. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(3):208-216. doi: 10.1136/flgastro-2013-100428.
9. Müller M, Seufferlein T, Perkhof L, et al. Self-expandable metal stents for persisting esophageal variceal bleeding after band ligation or injection-therapy: A retrospective study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0126525. doi: 10.1371/journal.pone.0126525.
10. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2370-9. doi: 10.1056/NEJMoa0910102.
11. Deltenre P, Trépo E, Rudler M, et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(9):e1-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000403.
12. Zakaria MS, Hamza IM, Mohey MA, et al. The first Egyptian experience using new self-expandable metal stents in acute esophageal variceal bleeding: pilot study. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19(4):177-81. doi: 10.4103/1319-3767.114516.
13. Changela K, Ona MA, Anand S, et al. Self-Expanding Metal Stent (SEMS): an innovative rescue therapy for refractory acute variceal bleeding. *Endosc Int Open.* 2014;2(4):E244-51. doi: 10.1055/s-0034-1377980.
14. Hogan B, Patch D, Burroughs A, et al. Use of the SX-Ella self-expanding mesh metal stent in the management of complex variceal haemorrhage: initial experience in a single centre. *J Hepatol.* 2009;50(Suppl 1):s86-7. doi: 10.1016/S0168-8278(09)60214-2.
15. Pontone S, Giusto M, Filippini A, et al. Hemostasis in uncontrolled esophageal variceal bleeding by self-expanding metal stents: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(1):6-11.
16. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy.* 2006;38(9):896-901. doi: 10.1055/s-2006-944662.
17. Dahlerup JF, Kruse A, Grønbaek H, et al. Therapy of continuously bleeding oesophageal varices by self expanding metal stents. *Ugeskr Laeger.* 2007;169(34):2784-5.
18. Dechene A, Adamzik M, Gerken G, et al. Acute bronchial obstruction following esophageal stent implantation for variceal bleeding. *Endoscopy.* 2009;41 Suppl 2:E146-7. doi: 10.1055/s-0028-1119725.

Enfoque de la diarrea en pacientes infectados con VIH

Approach to diarrhea in HIV patients

Álvaro Andrés Gómez Venegas,¹ Luis Alfredo Moreno Castaño,² Jairo Alonso Roa Chaparro.³

¹ Médico, internista, gastroenterólogo, servicio de gastroenterología, Instituto Gastroclínico, Medellín, Colombia.

² Médico, servicio de urgencias, Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago de Chile, Chile.

³ Médico, servicio de medicina interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia.

Fecha recibido: 14-12-17

Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

La diarrea es el síntoma gastrointestinal más frecuente en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La diarrea puede aparecer como consecuencia de infección por un germen oportunista, así como ser un efecto secundario del tratamiento antirretroviral. Esta, a su vez, puede ser aguda o crónica, esta última es la que causa mayor morbilidad y alteración en la calidad de vida del paciente. El enfoque diagnóstico se realiza por etapas que van desde una historia clínica completa hasta estudios microbiológicos, endoscópicos e imagenológicos. Finalmente, si se han descartado causas infecciosas u orgánicas (enteropatía idiopática), se debe brindar manejo al paciente en busca de aliviar los síntomas y optimizar la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Palabras clave

Diarrea, virus de inmunodeficiencia humana, VIH, antirretrovirales, enteropatía por VIH.

Abstract

Diarrhea is the most common gastrointestinal symptom in people with human immunodeficiency virus infections. Diarrhea can appear to be a consequence of infection by an opportunistic germ or the side effect of antiretroviral treatment. It can be acute or chronic, but the latter leads to greater morbidity and alteration in patients' quality of life. Stages of the diagnostic approach range from taking a complete clinical history, to microbiological, endoscopic and imaging studies. Finally, if infectious or organic causes have been ruled out (idiopathic enteropathy), management provided to the patient should seek symptomatic relief and optimization of adherence to antiretroviral treatment.

Keywords

Diarrhea, human immunodeficiency virus, HIV antiretrovirals HIV enteropathy.

INTRODUCCIÓN

La diarrea es el síntoma gastrointestinal más frecuente en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1). Hasta un 40%-80% de pacientes con VIH sin tratamiento llega a presentar diarrea (2, 3) y puede aparecer por el uso de antimicrobianos o como efecto secundario de la terapia antirretroviral (TARV) (1).

La diarrea durante más de 1 mes junto con pérdida de peso es una condición incluida en la definición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1).

En Colombia, pocos estudios han evaluado la diarrea en pacientes con VIH. Un estudio en Medellín con 159 pacientes hospitalizados encontró que los síntomas gastrointestinales se presentaron en un 50,3% y la definición de SIDA por diarrea crónica en 4,7% de los casos. Se diagnosticaron

33% de infecciones oportunistas: tuberculosis (37%), histoplasmosis (17%) y criptococosis (9,7%) (4). Otro estudio colombiano en 115 pacientes con diarrea encontró una infección por *Cryptosporidium* en 10,4% y 29% de positividad por microsporidios con cromotropo modificada. La prevalencia de parásitos fue de 59,1% (*Blastocystis hominis*: 25,2% y *Entamoeba histolytica*: 13%) (5). Un trabajo realizado en India encontró predominio de parásitos en comparación con bacterias y hongos en pacientes con diarrea (58,3% frente a 29,17% y 12,50%, respectivamente). El parásito más común fue *Isoospora* (25,9%) y la bacteria más común fue *Escherichia coli* enterotoxigénica (18,5%) con algunos casos de *Shigella* y *Mycobacterium tuberculosis* (3,7% cada uno) (6).

FISIOPATOLOGÍA

El sistema inmune de las mucosas del tracto digestivo (GALT) cumple las funciones de barrera y protección, discrimina antígenos alergénicos o patogénicos y promueve la eliminación o la tolerancia a los mismos. Hacen parte del GALT los linfocitos intraepiteliales, que se ubican en la membrana basal del epitelio intestinal entre los enterocitos. La mayoría son linfocitos T de los fenotipos CD3, CD4 y CD8; y son los encargados de regular en conjunto con linfocitos B las funciones ya descritas de tolerancia o eliminación de antígenos (2). Una vez el VIH penetra a través o entre las células epiteliales del aparato digestivo, se deposita a través de los receptores CCR5 de las células M en el "bolsillo basal", donde tiene contacto con linfocitos de la lámina propia, que son las células blanco del virus, lo que causa la apoptosis y posterior disminución del número de estas células, inicialmente a nivel epitelial y luego a nivel del sistema linfático (1-3).

El ácido ribonucleico (ARN) del VIH se ha identificado en el intestino del 66% de pacientes con diarrea, en comparación con el 45% de pacientes sin diarrea (7). Por este tipo de estudios se ha planteado la posibilidad de un daño citopático directo por el VIH al enterocito, mediado al parecer directamente por la glucoproteína 120 (gp120) y así poder generar la denominada *enteropatía idiopática asociada a VIH*, en la cual se ha descartado una infección por gérmenes oportunistas.

En las células epiteliales intestinales se han descrito alteraciones en el citoesqueleto con uniones intercelulares débiles, lo que genera mayor permeabilidad y, por consiguiente, pérdida de líquidos y electrolitos. También se han descrito atrofia de vellosidades, hiperplasia de criptas y disminución de disacaridasas que, en conjunto con algún grado de disfunción funcional ileal, promueven la malabsorción de carbohidratos, sales biliares y vitaminas. Otras proteínas implicadas en la lesión directa por el VIH inclu-

yen la proteína Tat I, que induce la secreción de cloro e inhibe la proliferación del enterocito; además de la proteína R, que promueve la formación de radicales libres (1-3).

Otro fenómeno pocas veces estudiado en la enteropatía idiopática por VIH es la insuficiencia pancreática exocrina (no relacionada con didanosina), que podría empeorar la malabsorción de nutrientes. La coinfección por hepatitis C (VHC) con tratamiento y el uso de alcohol parecen ser factores asociados con dicha alteración pancreática, que podría explicarse inclusive por la generación de autoanticuerpos contra la glándula (1-3). También se ha descrito la neuropatía autonómica por daño nervioso directo por el VIH (1-3). En especial, los cambios citopáticos en el intestino delgado tienden a mejorar con la TARV, confirmando el daño directo al enterocito y el sistema inmune del aparato digestivo.

CAUSAS INFECCIOSAS

Es importante tener en cuenta que hasta en un 50% de pacientes con infección por VIH y diarrea no se logra el aislamiento de gérmenes patógenos. De todas maneras, siempre se deben realizar estudios en búsqueda de agentes microbiológicos debido a que el pronóstico y desenlace del paciente se modifica de manera importante en caso de lograr un diagnóstico puntual. Es una amplia lista la que se ha descrito de potenciales gérmenes asociados con diarrea en VIH. A continuación, se revisan brevemente los más relevantes en nuestro medio.

Infecciones por bacterias

Los pacientes con VIH tienen un riesgo similar de desarrollar diarrea por bacterias que los pacientes inmunocompetentes, aunque en los primeros se presenta con mayor compromiso sistémico (2, 8). La infección por *Campylobacter* cursa con diarrea, dolor abdominal, fiebre e inclusive bacteriemia (9). El diagnóstico se realiza con coprocultivo. La infección por *Salmonella* no tifoidea origina en el paciente con VIH gastroenteritis, bacteriemia e infección local o diseminada (10). El diagnóstico se puede realizar mediante coprocultivo o hemocultivos.

El manejo de estas infecciones se basa en ciprofloxacina, que se recomienda por 14 días. En pacientes con proctocolitis y VIH, se debería sospechar infección por *Chlamydia trachomatis*. El diagnóstico se realiza con coprocultivo y hemocultivo dada la alta prevalencia de bacteriemia en inmunosuprimidos (11). Se sugiere tratar con doxiciclina (100 mg cada 12 horas por 7 días) o azitromicina (1 g, dosis única).

Aunque no es muy frecuente, las infecciones por micobacterias pueden comprometer el aparato digestivo, siendo el grupo de *Mycobacterium avium complex* (MAC) la más

común (12, 13). La enfermedad diseminada por la MAC era la infección bacteriana oportunista más común en pacientes con SIDA. Con el advenimiento de la TARV, su incidencia ha declinado y se presenta en pacientes con mal control inmunoviológico. La presentación clínica es variable con fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, diarrea acuosa, malabsorción, linfadenopatías y megalias (14). Usualmente, compromete el duodeno y se sospecha al evidenciar en la esofagogastroduodenoscopia (EGD) nódulos mucosos o parches amarillentos (15). En la biopsia se pueden observar macrófagos con inclusiones de bacilos ácido-rápido similares a los presentados en la Enfermedad de Whipple. También se puede diagnosticar en hemocultivos y coprocultivos (14). Se sugiere manejar con claritromicina (500 mg vía oral [VO] cada 12 horas) y etambutol (15 mg/kg/una vez al día VO) con o sin rifabutina (300 mg una vez a día) (16).

Clostridium difficile es una de las bacterias asociadas con diarrea en pacientes con VIH. El diagnóstico se puede establecer mediante técnicas de inmunoensayo que detectan toxinas A y B, con sensibilidad del 70%-78%. El estudio de antígeno común aporta mayor sensibilidad, aunque no discrimina entre las cepas patógenas y las no patógenas (17).

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que amplifica genes para toxinas A y B, ofrece mayor sensibilidad y especificidad en comparación con las demás técnicas (18). La prueba de oro para el diagnóstico es el cultivo, con la limitante de que puede tardar hasta 72 horas. El manejo estándar consiste en metronidazol 500 mg VO cada 8 horas por 10-14 días o vancomicina oral 125-250 mg cada 6 horas por 10-14 días.

En infecciones severas, por cepas virulentas, o en pacientes con VIH, la vancomicina pareciera superior al metronidazol. Otra alternativa es la fidaxomicina, antibiótico no absorbible en el tracto gastrointestinal (200 mg cada 12 horas por 10 días) que posee una eficacia cercana a la vancomicina (19).

Infecciones por virus

En pacientes con VIH, el citomegalovirus (CMV) genera altas tasas de morbilidad y puede afectar cualquier porción del tracto gastrointestinal. Se manifiesta con fiebre, pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. La colonoscopia es el método diagnóstico de elección que evidencia en la mucosa eritema en parches, erosiones y úlceras (20, 21).

El antiviral más efectivo es el ganciclovir (5 mg/kg intravenoso [IV] cada 12 horas por al menos 3 semanas). Como alternativa, se encuentran el valganciclovir (900 mg cada 12 horas VO por al menos 3 semanas) y foscarnet (90 mg intravenoso cada 12 horas de 3 a 6 semanas).

Infecciones por parásitos

Los parásitos que causan diarrea en pacientes con VIH incluyen aquellos que también pueden generar infección en inmunocompetentes como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolitica* y *Estrongiloides stercoralis*. Adicionalmente, existen parásitos oportunistas que no generan enfermedades en la población sana.

La infección por *Cryptosporidium* compromete el intestino delgado, lo que genera diarrea severa en pacientes con VIH. También tiene la facultad de infectar el epitelio de las vías respiratorias y la vía biliar (22, 23). Con la llegada de la TARV ha disminuido la morbilidad atribuida al *Cryptosporidium* (24, 25). El diagnóstico se realiza por Ziehl-Neelsen modificado en la materia fecal, en la que se identifican oocitos o PCR en biopsias de intestino delgado o recto (8). El tratamiento es la administración de TARV, cuyo objetivo es aumentar el recuento de linfocitos T CD4 (23). Existe alguna evidencia que sugiere manejo con nítazoxanida 500 mg cada 12 horas hasta resolver los síntomas y lograr la erradicación en la materia fecal (8, 24).

La *Isospora belli* puede causar diarrea, vómito, dolor abdominal y pérdida de peso (25). Las opciones terapéuticas en este caso son trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) cada 6 horas por 10 días o ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por 7 días en caso de alergia a las sulfas (8).

El espectro de infección por *E. stercoralis* en pacientes con VIH es variable: desde cuadros de diarrea crónica y anemia, hasta sangrado digestivo, obstrucción intestinal o inclusive síndrome de hiperinfección (26, 27).

El síndrome de hiperinfección predomina en pacientes adultos de género masculino y se caracteriza por multiplicación larvaria incontrolada, con un incremento importante en el número de larvas infectantes por fuera del aparato digestivo por medio de los espacios vasculares y alveolares, lo que genera edema pulmonar, neumonía y hemorragia alveolar, hasta evolucionar a insuficiencia respiratoria y multiorgánica, con una mortalidad hasta del 80%. El diagnóstico se realiza mediante observación de las larvas a nivel pulmonar.

Otros sistemas comprometidos en la hiperinfección son el sistema nervioso central (SNC), cursando los pacientes con meningitis, diversas lesiones cutáneas que van desde la *Larva currens* hasta erupciones maculopapulares periumbilicales, púrpura y petequias. También se encuentra el hígado con obstrucción biliar o inflamación portal granulomatosa; y, menos común, el corazón, tiroides, páncreas y vejiga, entre otros (26, 27).

El diagnóstico se realiza usualmente por estudio directo en la materia fecal, aunque el método más sensible es la biopsia duodenal. Se recomienda tratar con ivermectina en dosis de 200 µg/kg VO una vez al día durante 1 o 2 días. De

ser necesario, el tratamiento se puede repetir 2 a 3 semanas después de la primera dosis (27). En el síndrome de hiperrinfección se deberá administrar ivermectina diariamente hasta que los síntomas resuelvan y las pruebas en la materia fecal sean negativas durante 2 semanas (27).

Infecciones por hongos

El compromiso gastrointestinal por *Histoplasma capsulatum* es infrecuente, ocurre en pacientes con niveles bajos de CD4 y afecta usualmente la región ileocecal. Para su diagnóstico se pueden realizar cultivos de materia fecal, hemocultivos, identificación de antígeno urinario y del espécimen en biopsia (28, 29). Se debe tratar con anfotericina B por 1-2 semanas seguido de itraconazol por 12 meses. En pacientes con VIH y conteo de CD4 <150 células/mm³ que habiten en zonas endémicas, deberán recibir profilaxis con itraconazol 200 mg/día (29).

Las manifestaciones de infección por *Microsporidium* incluyen diarrea crónica no inflamatoria, pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómito y fiebre (30). El diagnóstico del germen es un reto dado su pequeño tamaño (1 a 2 µm) y el patrón de oro para su diagnóstico sigue siendo la tinción Ziehl-Neelsen modificada; sin embargo, existen otros métodos como la PCR y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (30). El tratamiento se basa en albendazol (400 mg cada 12 horas por 3 semanas), pero la TARV con el aumento de CD4 tiende a resolver la infección (11).

CAUSAS NO INFECCIOSAS

La enteropatía idiopática por VIH se diagnostica una vez se haya descartado la infección por gérmenes patógenos y ocurre en un 50% de los pacientes (31). Se caracteriza por presentar diarrea más bien acuosa, que empeora con el consumo de alimentos y mejora con la deposición; síntomas similares a los descritos en el síndrome de intestino irritable (SII). Es necesario realizar una aclaración, ya que se puede caer en el error de diagnosticar tempranamente SII en pacientes con VIH y diarrea crónica, y se debe saber que dado los múltiples mecanismos fisiopatológicos descritos (algunos irreversibles a pesar del tratamiento), con alteración orgánica del tracto digestivo, prácticamente reducen este diagnóstico a un subgrupo de pacientes con VIH. Se sugiere reservar el diagnóstico de SII solamente para los pacientes con VIH que desde un principio en su enfermedad lograron tener un adecuado control inmunoviológico y en quienes definitivamente se ha realizado un estudio exhaustivo que ha descartado una infección oportunista o alteración estructural del aparato digestivo (incluida la insuficiencia pancreática exocrina).

La enteropatía por VIH tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, evidenciado en múltiples estudios demográficos, en los que se ha encontrado, por ejemplo, que hasta en un 40% esta llegó a afectar su vida social, razón por la cual se deberían agotar las opciones terapéuticas en busca de la mejoría sintomática.

También se ha descrito la diarrea como un efecto secundario de la TARV, lo que es importante por las altas tasas de abandono del tratamiento (32). Los inhibidores de la proteasa son los agentes con mayor asociación (33). Ritonavir es uno de los más reportados (hasta en 10%-15% de pacientes), en combinación con lopinavir y fosamprenavir, por lo que existen algunas combinaciones con menores tasas de diarrea como atazanavir-ritonavir, darunavir-ritonavir y saquinavir-ritonavir (2, 8).

Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la diarrea asociada con la TARV. Por ejemplo, se encontró que el nelfinavir podría estimular las vías de señalización Cabb en las células epiteliales, que causa pérdida de cloro a través de las membranas epiteliales. Lopinavir se ha relacionado con apoptosis celular y disrupción de la barrera intestinal, lo que inclusive causa erosiones de la mucosa en duodeno e íleon (2, 33). Las alteraciones funcionales y estructurales de los enterocitos en pacientes con inhibidores de proteasas producen un aumento en la concentración de electrolitos y del pH fecal, con un cambio en el *gap* osmótico y, por consiguiente, diarrea secretora.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Primera etapa: evaluación del compromiso por gérmenes (34)

En primer lugar, debe realizarse una anamnesis completa que se enfoque en la evolución de la infección por VIH, manejo recibido, adherencia y factores de riesgo para infecciones como viaje a zonas endémicas (importante para amebas o giardias), relaciones sexuales por vía anal (*C. trachomatis* o herpes) o uso reciente de antibióticos (*C. difficile*). Se debe definir si la diarrea es aguda o crónica y categorizarla en 4 grados (35):

- Grado 1. Leve: diarrea transitoria o intermitente con menos de 3 deposiciones/día sobre el patrón normal.
- Grado 2. Moderada: diarrea líquida persistente o aumento de 4 a 6 deposiciones.
- Grado 3. Severa: diarrea sanguinolenta o más de 7 deposiciones/día que requieran manejo con líquidos IV.
- Grado 4. Potencialmente incompatible con la vida: con choque o disfunción de órganos.

Esta clasificación permite establecer el lugar de estudio del paciente (ambulatorio u hospitalario), prioridad de estu-

dios, probabilidad de diagnosticar oportunistas y necesidad de iniciar el manejo empírico.

En el examen físico se debe evaluar el perfil nutricional y signos de deshidratación. Si existen síntomas oculares, se debe revisar el fondo del ojo en busca de retinitis por CMV o por *Microsporidium*. Se debe determinar la presencia de hepatoesplenomegalia. Si el paciente refiere dolor perianal, es necesario realizar tacto rectal para descartar infecciones de transmisión sexual (**Figura 1**).

Para mejorar el rendimiento en la detección de gérmenes, se deben tomar mínimo 3 muestras para coprológico en un período de 10 días (36). Siempre que haya riesgo para infección por *Microsporidium*, *Cryptosporidium* o *Isospora* se debe realizar tinción con Ziehl-Neelsen modificado. Si existe sospecha de infección por CMV, se debe realizar un estudio de sangre para la medición del antígeno o inmunoglobulina M (IgM) y, de persistir la sospecha, métodos directos como PCR en sangre y materia fecal. Las muestras para cultivo de *Shigella* y *Salmonella* deben transportarse de inmediato al laboratorio dado que el cambio de pH sin refrigeración altera su rendimiento. Para la detección de *C. difficile*, inicialmente se debe estudiar con toxina A y B en la materia fecal. La probabilidad de cultivar micobacterias en materia fecal es baja, por tanto, no es recomendable. Determinar el nivel de CD4 es fundamental para orientar las causas de diarrea en pacientes con VIH (1, 3) (**Tabla 1**, **Figura 2**).

Segunda etapa: examen del tracto gastrointestinal (34)

Si en la primera fase no se diagnostica una infección por patógenos y la diarrea persiste y es severa, se deben realizar estudios endoscópicos o radiológicos (34, 37). Las guías sobre el estudio endoscópico de la diarrea de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) (37) recomiendan realizar inicialmente sigmoidoscopia en pacientes con VIH, pero aclaran que, si la sigmoidoscopia no es positiva y la probabilidad de infección oportunista es alta, se debe realizar colonoscopia con biopsias de íleon y colon, y EGD con biopsias de duodeno (**Figura 3**).

Varios estudios han demostrado la utilidad de los procedimientos endoscópicos en este contexto. Se debe aclarar que no hay un patrón endoscópico típico de infección por oportunistas, por tanto, siempre se deben tomar biopsias. Se sugiere que la infección por *Salmonella* predomina en el colon derecho y va desde un eritema hasta ulceraciones. La infección por amebas suele afectar el ciego y rectosigmoide, con ulceraciones y zonas de necrosis (**Figura 4**). El CMV puede generar ulceraciones que predominan en el colon izquierdo (**Figura 5**). El rendimiento de la colonoscopia va desde el 27% al 39%, y el CMV es el germen más común (38).

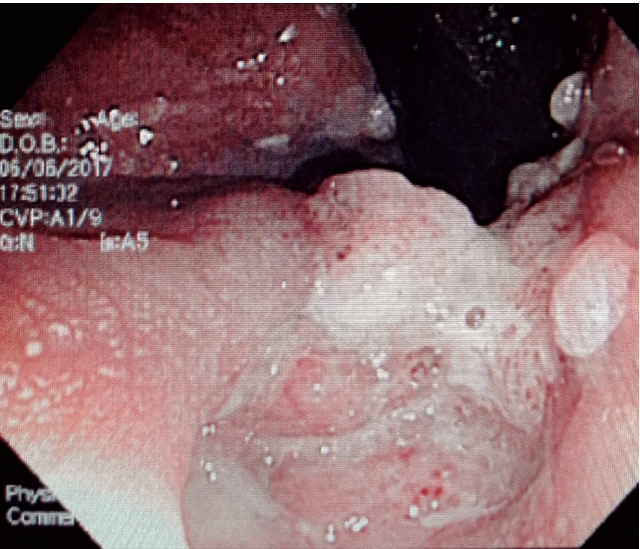


Figura 1. Sigmoidoscopia en paciente con VIH. Múltiples lesiones verrucosas en el recto que se extienden hacia el canal anal y son sugestivas de condilomas perianales.

Tabla 1. Nivel de CD4 y riesgo de infección por gérmenes asociados con diarrea en VIH

Conteo de CD4	Tipo de gérmenes asociados
Cualquier conteo de CD4	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , Tuberculosis, <i>C. difficile</i> , <i>Giardia</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Estrongiloides</i>
<200 células/mm ³	<i>Cryptosporidium</i>
<150 células/mm ³	Histoplasma
<100 células/mm ³	<i>Isospora</i> , <i>Microsporidium</i>
<50 células/mm ³	MAC, CMV

Un estudio comparó los exámenes microbiológicos en la materia fecal con las biopsias por endoscopia y se encontró que estos últimos tienen mayor rendimiento en pacientes con CD4 <200 células/mm³ (39). Otro estudio diagnosticó una infección oportunista por métodos endoscópicos en 21/48 pacientes (44%; intervalo de confianza [IC] 95%: 30%-58%). La colonoscopia encontró el diagnóstico en 13 pacientes, incluido el CMV en 9 de ellos. En la mayoría de pacientes se realizó el diagnóstico por biopsias del rectosigmoide. La EGD diagnosticó una infección por *Microsporidium* en 7 pacientes y *Cryptosporidium* en 2 pacientes (40).

Otro trabajo prospectivo con 79 pacientes encontró el diagnóstico en 22 casos, siendo las biopsias de colon izquierdo las que mayor aportaron (17/22 pacientes con sensibilidad del 77%) y en 15/15 pacientes con infección

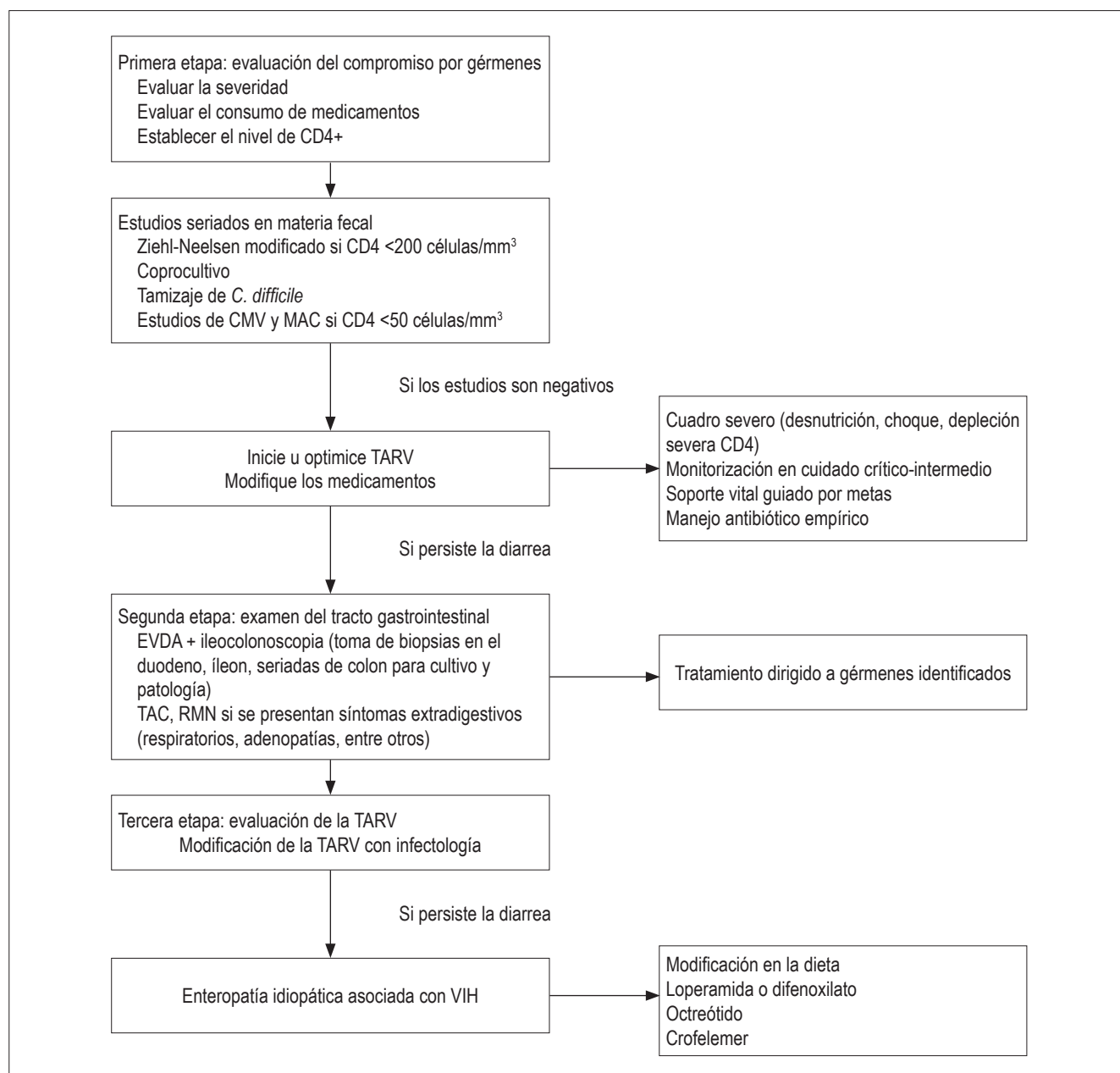


Figura 2. Flujograma del enfoque de la diarrea en pacientes con VIH. EVDA: endoscopia de vías digestivas altas; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

por CMV (sensibilidad del 100%). La combinación de biopsias de colon izquierdo y derecho tuvieron sensibilidad del 82%. Las biopsias de duodeno por EGD no aportaron al diagnóstico cuando se compararon con las tomadas por colonoscopia (41). Un estudio con 40 pacientes encontró el diagnóstico por colonoscopia en el 65%, y la colitis amebiana y la CMV son las principales causas (42).

Siempre que se realicen procedimientos endoscópicos, independientemente de los hallazgos, se deben tomar biopsias tanto de colon como de intestino delgado. Aunque el rendimiento diagnóstico de las biopsias de mucosa sana es menor, se podrían diagnosticar infecciones oportunistas (43). La infección aislada por CMV en colon derecho llega a ser hasta del 29%-39%, por lo que la colonoscopia total es

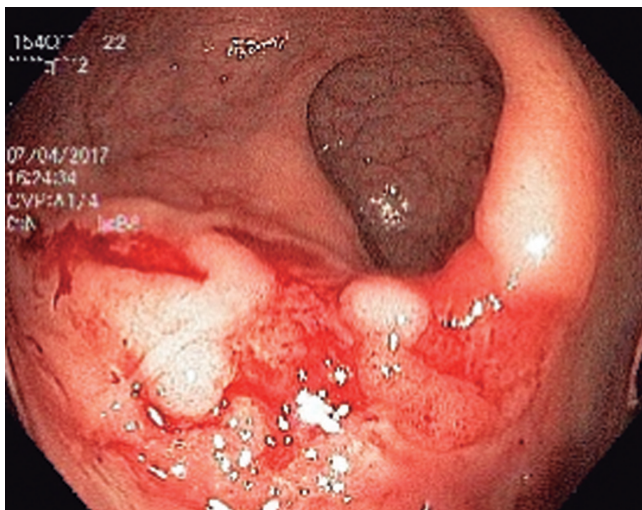


Figura 3. Rectoscopia de un paciente con VIH y relaciones sexuales por vía anal. Gran úlcera rectal por virus del herpes.



Figura 4. Colonoscopia en un paciente con VIH y diarrea sanguinolenta. En el ciego y colon derecho hay múltiples ulceraciones, mal definidas, con material necrótico en la superficie y fondo inflamatorio activo. En las biopsias se observó alteración estructural y trofozoítos de *E. histolytica* con hemofagocitosis.

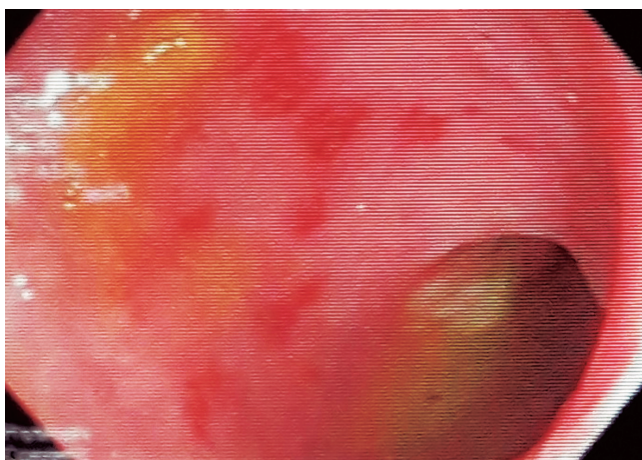


Figura 5. Sigmoidoscopia en un paciente con VIH y diarrea sanguinolenta. Se observan múltiples erosiones redondas en parches con inmunohistoquímica (IHQ) que sugieren una infección por CMV.

de elección sobre la sigmoidoscopia (38, 44). Si la sospecha es alta, deben realizarse PCR e IHQ a las biopsias. Siempre que se tomen biopsias para estudio microbiológico deben enviarse en tubo seco o en solución salina, jamás en formol.

Cuando se realice una EGD se deben tomar biopsias de duodeno lo más distales posibles (tercera y cuarta porción duodenal), ya que se aumenta la detección de *Microsporidium*. El aspirado duodenal no ha demostrado aumentar la detección de patógenos y no debería realizarse

(38). Se ha estudiado el uso de cápsula endoscópica en pacientes con VIH y se encontraron anomalías en el intestino delgado en el 89% de los casos (45). Por ahora no se ha evaluado su costo-efectividad y no se considera un examen de rutina.

En estudios radiológicos se han descrito algunos patrones como la tuberculosis que tiende a afectar región ileocecal, con engrosamiento del íleon y ciego, que simula la enfermedad de Crohn (46). La infección por MAC cursa con compromiso de yeyuno y engrosamiento de pliegues (3). En la infección por CMV, además de las úlceras en el colon, pueden encontrarse trombosis por vasculitis con isquemia y perforación de vísceras (3). El sarcoma de Kaposi puede afectar cualquier parte del aparato digestivo y se observa como lesiones largas y planas o submucosas asociadas con engrosamiento de pliegues (47). El linfoma no hodgkiniano (LNH) usualmente compromete el íleon terminal, por lo que se forman lesiones tipo masa y úlceras, con extensión del tumor al mesenterio y ganglios adyacentes (48) (Figura 2).

Tercera etapa: evaluación de la TARV (34)

Se ha descrito diarrea asociada con la TARV hasta en un 2% a 19% de los pacientes (49). Si se considera que hay relación entre un medicamento de la TARV y la diarrea, esta tercera etapa puede preceder a la segunda. Siempre se debe tener un concepto del infectólogo antes de considerar suspender o cambiar medicamentos de la TARV (Figura 2).

TRATAMIENTO DE LA DIARREA ASOCIADA CON ENTEROPATÍA POR VIH

Lograr controlar la diarrea en este grupo de pacientes es importante: ayuda a mejorar la adherencia a la TARV, el estado nutricional, la estabilidad en el peso y la calidad de vida (50, 51). Inicialmente, se intenta mejorar los síntomas con modificaciones en el estilo de vida y, según la respuesta, se adicionan medicamentos. En pacientes con conteo bajo de CD4, la intervención con mayor efectividad será el inicio de la TARV.

Manejo no farmacológico

Un estudio con 75 pacientes comparó 2 grupos, uno con dieta convencional frente a uno con restricción de algunos alimentos (baja en grasas, fibra insoluble, cafeína, libre de lactosa y alta en fibra soluble). En los resultados se encontró que en el último grupo a las 24 semanas se presentó mejoría de la diarrea (52). En un ensayo clínico de 25 pacientes, el suplemento con L-glutamina demostró que podría reducir la severidad de la diarrea en comparación con placebo (53).

La evidencia del uso de probióticos es controversial. Un ensayo clínico de 17 pacientes con *Lactobacillus* GG por 2 semanas no pudo demostrar desenlaces positivos (54). Otro ensayo clínico con cepas de *Lactobacillus* durante 2 días resolvió la diarrea en 12/12 pacientes en comparación con 2/12 pacientes que recibieron yogur sin probióticos (55). Un estudio de 69 pacientes con cepas de *Lactobacillus* por 25 semanas no demostró mejoría en síntomas relacionados con la diarrea (56). Con los resultados de estos estudios pequeños, el uso de probióticos no se puede recomendar.

Manejo farmacológico

Agentes antimotilidad

La loperamida y el difenoxilato buscan enlentecer el tránsito intestinal y aumentar la absorción de agua y sodio. Una revisión de Cochrane no demostró resultados positivos en diarrea asociada con VIH (57). Un estudio retrospectivo encontró que el 32% de los pacientes que recibían nelfinavir respondieron al uso de loperamida (58). Hay que tener en cuenta que el uso crónico de loperamida puede causar efectos adversos, incluida la interacción con inhibidores de proteasa. De todas maneras, el uso de este medicamento en VIH parece ser efectivo y seguro, y se debería utilizar como primera línea de tratamiento (50). La evidencia con difenoxilato es escasa y controversial (58). Este medicamento cruza la barrera hematoencefálica y tiene riesgo de abuso y dependencia. Se sugiere reservar para pacientes refractarios a otras medidas farmacológicas.

Agentes antisecretores

El octreótido de uso subcutáneo ha sido estudiado y la mayoría de estudios datan de la era pre-TARV. Algunos estudios encontraron una reducción en el volumen y frecuencia de las deposiciones (59, 60). Se deben tener en cuenta efectos adversos como hipoglucemia, formación de barro biliar, náuseas, dolor abdominal y constipación (50). Se debe reservar su uso en pacientes refractarios, evaluando riesgo/beneficio.

El crofelemer es un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la mejoría sintomática de la diarrea no infecciosa en pacientes con VIH. La dosis recomendada es de 125 mg 2 veces al día. Actúa de manera simultánea inhibiendo 2 canales de cloro: el CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) en las membranas apicales y el CaCC (*calcium-activated chloride channel*) en las membranas epiteliales, que disminuye la secreción de sodio y agua a la luz intestinal. Tiene absorción sistémica mínima, con acción directa a nivel intestinal (61), lo que le confiere poca interacción con otros medicamentos, con efecto clínico hacia las 4 semanas (62, 63).

El estudio ADVENT incluyó 374 pacientes con diarrea no infecciosa asociada con VIH, que persistía a pesar del manejo con loperamida (64). En su primera fase, demostró mejoría clínica con dosis de 125 y 500 mg frente a placebo (20,5% y 19,6% frente a 2%, $p < 0,0024$). Se evaluó la seguridad a largo plazo en un estudio de fase III por 48 semanas en 250 pacientes; en los resultados se encontró 9,2% de eventos adversos atribuidos al medicamento, sin cambios en el nivel de CD4+ ni de carga viral (65). En pacientes sin respuesta posterior a 3 meses, debe discontinuarse y probar otras alternativas. En nuestro medio, este medicamento ya tiene aprobación por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Para algunas otras terapias como suplementos de fibra, inmunoglobulina bovina, curcumina, sales de bismuto y racecadotril, la evidencia no es fuerte o los resultados no han sido positivos, por lo que no se recomiendan.

CONCLUSIONES

La diarrea en los pacientes con VIH es un síntoma común que puede causar deterioro en la calidad de vida, desnutrición e inclusive compromiso sistémico; por tanto, requiere de un abordaje y tratamiento adecuados. En el estudio diagnóstico siempre se deben considerar causas infecciosas, incluidos los gérmenes oportunistas. Como se demostró en nuestra revisión, se debe establecer el control inmunológico del paciente, ya que el abordaje sobre las posibles causas de la diarrea será más dirigido y específico. De igual manera, siempre debe evaluarse el impacto de la TARV

sobre la diarrea en pacientes con VIH. Finalmente, si se considera que el paciente está en el contexto de enteropatía por VIH, el manejo se enfoca en buscar alivio sintomático, mejorar el estado nutricional y garantizar una adecuada adherencia a la TARV. Ya se cuenta con nuevos medicamentos como el crofelemer, con el que se espera mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Logan C, Beadsworth MB, Beeching NJ. HIV and diarrhoea: what is new? *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(5):486-94. doi: 10.1097/QCO.0000000000000305.
2. MacArthur RD, DuPont HL. Etiology and pharmacologic management of noninfectious diarrhea in HIV-infected individuals in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2012;55(6):860-7. doi: 10.1093/cid/cis544.
3. Feasey NA, P. Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(6):587-603. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04781.x.
4. Andrade FM, Quiroga A, Builes C. et al. Epidemiología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes hospitalizados en una institución de alta complejidad y enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio.* 2016;20(1):9-16. doi: 10.1016/j.infect.2015.05.004.
5. Flórez AC, García DA, Moncada L, et al. Prevalencia de microsporidiosis y otros parásitos intestinales en pacientes con infección por VIH, Bogotá, 2001. *Biomédica.* 2003;23(3):274-82. doi: 10.7705/biomedica.v23i3.1221.
6. Shah S, Kongre V, Kumar V, et al. A study of parasitic and bacterial pathogens associated with diarrhea in HIV-positive patients. *Cureus.* 2016;8(9):e807. doi: 10.7759/cureus.807.
7. Oude Munnink BB, Canuti M, Deijs M, et al. Unexplained diarrhoea in HIV-1 infected individuals. *BMC Infect Dis.* 2014;14:22. doi: 10.1186/1471-2334-14-22.
8. Krones E, Högenauer Ch. Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(3):677-701. doi: 10.1016/j.gtc.2012.06.009.
9. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, et al. *Campylobacter* bacteremia: clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):319-30. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f2638d.
10. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):263-9. doi: 10.1086/318457.
11. Wilcox CM. Gastrointestinal consequences of infection with human immunodeficiency virus. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (editores). *Sleisenger and Fordtrans's gastrointestinal and liver disease.* Filadelfia: Elsevier Saunders; 2010. pp. 526-30.
12. Burgers WA, Riou C, Mlotshwa M, et al. Association of HIV-specific and total CD8+ T memory phenotypes in subtype C HIV-1 infection with viral set point. *J Immunol.* 2009;182(8):4751-61. doi: 10.4049/jimmunol.0803801.
13. Wallace JM, Hannah JB. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *Chest.* 1988;93(5):926-32. doi: 10.1378/chest.93.5.926.
14. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, et al. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis.* 1997;176(1):126-32. doi: 10.1086/514014.
15. Bhaijee F, Subramony C, Tang SJ, et al. Human immunodeficiency virus associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int.* 2011;2011:247923. doi: 10.4061/2011/247923.
16. Gordon SN, Cervasi B, Odorizzi P, et al. Disruption of intestinal CD4 T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4 T cell activation in HIV-infected individuals. *J Immunol.* 2010;185(9):5169-79. doi: 10.4049/jimmunol.1001801.
17. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1693-703. doi: 10.1056/NEJMoa1012413.
18. Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston DD, et al. Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of *Clostridium difficile* in the stool samples of patients with suspected *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):e81-90. doi: 10.1093/cid/cir505.
19. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011;364(5):422-31. doi: 10.1056/NEJMoa0910812.
20. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1620-7. doi: 10.1002/ibd.21275.
21. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(8):1094-7. doi: 10.1086/339329.
22. Huston CD. Intestinal protozoa. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (editores). *Sleisenger and Fordtrans's gastrointestinal and liver disease.* Filadelfia: Elsevier Saunders; 2010. pp. 1914-8.
23. Ma P. Cryptosporidiosis and immune enteropathy: a review. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1987;8:99-153.
24. Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(5):887-94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03033.x.
25. Silva CV, Ferreira MS, Borges AS, et al. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS patients: experience at a teaching hospital in central Brazil. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(3):211-5. doi: 10.1080/00365540410020875.
26. Concha R, Harrington W Jr, Rogers AI. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(3):203-11. doi: 10.1097/01.mcg.0000152779.68900.33.

27. Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother*. 2007;41(12):1992–2001. doi: 10.1345/aph.1K302.
28. Casotti JA, Motta TQ, Ferreira CU Jr, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999–2001). *Braz J Infect Dis*. 2006;10(5):327–30. doi: 10.1590/S1413-86702006000500005.
29. Assi M, McKinsey DS, Driks MR, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55(3):195–201. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.015.
30. Kartalija M, Sande MA. Diarrhea and AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):701–5. doi: 10.1086/515191.
31. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1952–65. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.073.
32. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(4):407–14. doi: 10.1097/00126334-200312010-00008.
33. Wu X, Sun L, Zha W, et al. HIV protease inhibitors induce endoplasmic reticulum stress and disrupt barrier integrity in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2010;138(1):197–209. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.054.
34. Macarthur RD. Management of noninfectious diarrhea associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Am J Manag Care*. 2013;19(12 Suppl):s238–45.
35. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. US Department of Health and Human Services [internet] 2014 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/daids_ae_grading_table_v2_nov2014.pdf.
36. Public Health England. UK Standards for Microbiology: investigation of specimens other than blood for parasites. NHS [internet] 2017 [acceso el 11 de noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/622944/B_31i5.1.pdf.
37. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of patients with diarrhea. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(6):887–92. doi: 10.1016/j.gie.2009.11.025.
38. Cohen J, West AB, Bini EJ. Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(3):637–64. doi: 10.1016/S0889-8553(05)70203-X.
39. Olmos MA, Losso M, Ruvinsky S, et al. Decision analysis: diagnostic approach in HIV infection associated chronic diarrhea. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005;35(3):155–61.
40. Wilcox M, Schwartz D, Cotsonis G, et al. Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus infection: determination of the best diagnostic approach. *Gastroenterology*. 1996;110(1):30–7. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536874.
41. Kearney DJ, Steuerwald M, Koch J, et al. A prospective study of endoscopy in HIV-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):596–602. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.00920.x.
42. Wei SC, Hung CC, Chen MY, et al. Endoscopy in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea and negative stool studies. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(4 Pt 1):427. doi: 10.1016/S0016-5107(00)70443-3.
43. Orenstein JM, Dieterich DT. The histopathology of 103 consecutive colonoscopy biopsies from 82 symptomatic patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(8):1042–6. doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<1042:THOCCB>2.0.CO;2.
44. Bini EJ, Cohen J. Diagnostic yield and cost-effectiveness of endoscopy in chronic human immunodeficiency virus-related diarrhea. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(4):354–61. doi: 10.1016/S0016-5107(98)70003-3.
45. Oette M, Stelzer A, Göbels K, et al. Wireless capsule endoscopy for the detection of small bowel Diseases in HIV-1-infected patients. *Eur J Med Res*. 2009;14(5):191–4.
46. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255–73. doi: 10.1148/rg.275065176.
47. Restrepo CS, Martinez S, Lemos JA, et al. Imaging manifestations of Kaposi sarcoma. *Radiographics*. 2006;26(4):1169–85. doi: 10.1148/rg.264055129.
48. Ghai S, Pattison J, O'Malley ME, et al. Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(5):1371–88. doi: 10.1148/rg.275065151.
49. Hill A, Balkin A. Risk factors for gastrointestinal adverse events in HIV treated and untreated patients. *AIDS Rev*. 2009;11(1):30–8.
50. Clay PG, Crutchley RD. Noninfectious diarrhea in HIV seropositive individuals: a review of prevalence rates, etiology, and management in the era of combination antiretroviral therapy. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):103–22. doi: 10.1007/s40121-014-0047-5.
51. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, et al. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antirretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):836–42. doi: 10.1086/500398.
52. Anastasi JK, Capili B, Kim AG, et al. Symptom management of HIV related diarrhea by using normal foods: a randomized controlled clinical trial. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2006;17(2):47–57. doi: 10.1016/j.jana.2006.01.005.
53. Huffman FG, Walgren ME. L-glutamine supplementation improves nelfinavir-associated diarrhea in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials*. 2003;4(5):324–9. doi: 10.1310/BFDT-J2GH-27L7-905G.

54. Anukam KC, Osazuwa EO, Osadolor HB, et al. Yogurt containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 helps resolve moderate diarrhea and increases CD4 count in HIV/ AIDS patients. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):239–43. doi: 10.1097/MCG.0b013e31802c7465.
55. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*. 2004;5(4):183–91. doi: 10.1310/6F83-N39Q-9PPP-LMVV.
56. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, et al. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes*. 2011;2(2):80–5. doi: 10.4161/gmic.2.2.15787.
57. Nwachukwu CE, Okebe JU. Antimotility agents for chronic diarrhoea in people with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005644. doi: 10.1002/14651858.CD005644.pub2.
58. Sherman DS, Fish DN. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):908–14. doi: 10.1086/313826.
59. Cello JP, Grendell JH, Basuk P, et al. Effect of octreotide on refractory AIDS-associated diarrhea. A prospective, multi-center clinical trial. *Ann Intern Med*. 1991;115(9):705–10. doi: 10.7326/0003-4819-115-9-705.
60. Beaugerie L, Baumer P, Chaussade S, et al. Treatment of refractory diarrhoea in AIDS with acetorphan and octreotide: a randomized crossover study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(5):485–9.
61. Castro JG, Chin-Beckford N. Crofelemer for the symptomatic relief of non-infectious diarrhea in adult patients with HIV/ AIDS on anti-retroviral therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(6):683–90. doi: 10.1586/17512433.2015.1082424.
62. Leonard C, Chordia P, MacArthur RD. Profile of crofelemer for the symptomatic treatment of diarrhea in HIV-infected persons. *Botanics Target Ther*. 2015;5:21–5. doi: 10.2147/BTAT.S42267.
63. Crutchley RD, Miller J, Garey KW. Crofelemer, a novel agent for treatment of secretory diarrhea. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):878–84. doi: 10.1345/aph.1M658.
64. Macarthur RD, Hawkins TN, Brown SJ, et al. Efficacy and safety of crofelemer for noninfectious diarrhea in HIV-seropositive individuals (ADVENT trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-stage study. *HIV Clin Trials*. 2013;14(6):261–73. doi: 10.1310/hct1406-261.
65. Hawkins T, MacArthur RD, Brown SJ, et al. Safety and tolerability of crofelemer 125 mg twice daily in the treatment of noninfectious diarrhea in HIV-seropositive patients on antiretroviral therapy: results from a Phase 3, 48-week open-label study. Meeting of the Infectious Diseases Society of America. 2013.

Drenaje endoscópico transgástrico de pseudoquiste pancreático en paciente pediátrico

Transgastric endoscopic drainage of pancreatic pseudocyst in a pediatric patient

Luis Augusto Zárate,¹ Jairo Enrique Mendoza Saavedra,² Germán Tovar Fierro,³ María Alejandra Arenas Pinzón.⁴

¹ Cirujano pediátrico Clínica Fundación Oftalmológica de Santander/Clinica Ardila Lulle (FOSCAL), Hospital universitario de Santander (HUS), jefe de cirugía pediátrica. Floridablanca, Colombia.

² Médico gastroenterólogo Clínica FOSCAL, FOSCAL Internacional. Floridablanca, Colombia.

³ Médico internista, gastroenterólogo, Clínica FOSCAL, FOSCAL Internacional. Floridablanca, Colombia.

⁴ Médico general, Clínica FOSCAL. Floridablanca, Colombia.

Correspondencia: María Alejandra Arenas Pinzón.
Correo: alejandrarenas@hotmail.com.

Fecha recibido: 24-05-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Un pseudoquiste pancreático es una acumulación de líquido casi siempre estéril, rico en enzimas digestivas y jugo pancreático encapsulado en una pared de tejido fibroso y de granulación sin revestimiento epitelial, generalmente de forma ovalada o redondeada. Los pseudoquistes se pueden desarrollar por complicaciones en el páncreas que generan obstrucción o ruptura de un conducto pancreático. Se presenta el caso de un paciente masculino de 9 años con diagnóstico de pseudoquiste pancreático con crecimiento progresivo, debido a trauma abdominal cerrado. Se realizó un manejo multidisciplinario para determinar el tratamiento. Por las características del pseudoquiste, se definió realizar un drenaje endoscópico transgástrico. El procedimiento llevado a cabo es descrito en el presente texto. El paciente evolucionó satisfactoriamente.

Palabras clave

Pseudoquiste pancreático, tratamiento de pseudoquiste pancreático, drenaje endoscópico de pseudoquiste pancreático, trauma pancreático, cistogastrostomía.

Abstract

A pancreatic pseudocyst is an accumulation of fluid that is almost always sterile and is rich in digestive enzymes and pancreatic juice that is encapsulated in a wall of fibrous tissue and granulation tissue without an epithelial lining. They are generally oval or rounded. Pseudocysts can develop from complications in the pancreas that lead to obstruction or rupture of a pancreatic duct. We present the case of a 9-year-old male patient diagnosed with a pancreatic pseudocyst with progressive growth due to closed abdominal trauma. Multidisciplinary management determined treatment. Due to the characteristics of the pseudocyst, transgastric endoscopic drainage was used, and the procedure was carried out as described herein. The patient evolved satisfactorily.

Keywords

Pancreatic pseudocyst, treatment of pancreatic pseudocyst, endoscopic drainage of pancreatic pseudocyst, pancreatic trauma, cystogastrostomy

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los criterios de Atlanta, el pseudoquiste pancreático se define como una colección de líquido encapsulado dentro de una pared inflamatoria bien definida y no

contienen elementos sólidos; se observa después de un período de más de 4 semanas (1, 2).

A diferencia de un quiste verdadero, un pseudoquiste no tiene revestimiento epitelial (3), la pared que lo encapsula está formada por tejido fibroso y de granulación (4-8).

Un pseudoquiste pancreático presenta generalmente una forma ovalada o redondeada (3), conformado por una acumulación de líquido casi siempre estéril, hipocelular, rico en enzimas digestivas y jugo pancreático (3, 7, 9).

Un pseudoquiste pancreático se puede desarrollar por complicaciones en el páncreas, puede ser secundario a una pancreatitis aguda o crónica, ingesta crónica de alcohol, por obstrucción del conducto pancreático debido a un tumor o por trauma pancreático (3, 5, 9, 10). El 70% a 78% de los casos se relacionan con pancreatitis crónica de origen alcohólico, entre el 6% a 18% con pancreatitis biliar e idiopática, y entre el 5% y 10% con traumatismo pancreático (7). Sin embargo, los pseudoquistes pancreáticos en niños se deben principalmente a traumatismo accidental o no accidental (54% de los casos) (11).

Un pseudoquiste se forma como una respuesta inflamatoria cuando hay obstrucción o ruptura de un conducto pancreático (5, 7), también pueden aparecer por la licuefacción de un área de necrosis y secreciones encapsuladas (10). Los síntomas asociados con un pseudoquiste pancreático son dolor abdominal (75%-90%), náuseas, saciedad temprana y vómito (50%-70%), pérdida de peso (20%-50%), fiebre persistente (10%), ictericia (10%), masa palpable (25%-45%), y puede ocasionar compresión sobre los órganos adyacentes (5-7, 9).

La clasificación de los pseudoquistes pancreáticos facilita su tratamiento. Desde el inicio se pueden clasificar por su ubicación, donde pueden ser intrapancreáticos o extrapancreáticos. Estos últimos se encuentran generalmente cerca a la glándula pancreática (10). Según su origen, pueden clasificarse como agudos o crónicos; un pseudoquiste es agudo cuando es secundario a una pancreatitis aguda o a un trauma pancreático y crónico cuando se origina a partir de una pancreatitis crónica (12). Entre el 40% y el 75% de pseudoquistes son agudos, de los cuales un 40% de casos presentan una resolución espontánea. En los casos de pseudoquistes crónicos, la resolución espontánea es poco frecuente (3%) (12).

La literatura propone 7 tipos de pseudoquistes clasificados según el cuadro clínico, los hallazgos anatómicos (4, 12), desviaciones encontradas en el conducto pancreático principal y si hay o no comunicación con el pseudoquiste. La clasificación fue realizada por Nealon y Walser (**Tabla 1**) (12).

La complicación de un pseudoquiste puede producir infección, ruptura, sangrado, obstrucción intestinal y biliar (6), por lo que es importante conocer las características y tipología del pseudoquiste para la selección del tratamiento adecuado; por esta razón es importante un buen diagnóstico (11). El tipo de tratamiento se define teniendo en cuenta los síntomas, la ubicación, tipo de pseudoquiste, tamaño y su comunicación con el conducto pancreático principal (11). Los pseudoquistes pancreáticos deben

drenarse solo si persisten durante más de 4 a 6 semanas y tienen un tamaño mayor a 6 cm, causando síntomas o complicaciones como obstrucción de la salida gástrica u obstrucción biliar (13).

Tabla 1. Clasificación de pseudoquistes pancreáticos según Nealon y Walser (12)

Tipo	Características
I	Conducto normal, no comunicado con el quiste
II	Conducto normal, comunicado con el quiste
III	Conducto con estenosis, no comunicado con el quiste
IV	Conducto con estenosis y comunicación con el quiste
V	Conducto normal, conducto con obstrucción completa
VI	Pancreatitis crónica, sin comunicación del conducto con el quiste
VII	Pancreatitis crónica, con comunicación del ducto con el quiste

Para el diagnóstico de un pseudoquiste se tienen presentes los síntomas y los resultados de imagenología (5, 6, 11). Las técnicas de imagen (14) pueden ser la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, ultrasonografía endoscópica (USE) y resonancia magnética nuclear (RMN) (10). La TAC toracoabdominal es la de mayor sensibilidad (90%-95%) con un diagnóstico altamente confiable, seguida de la ecografía abdominal con una sensibilidad de 75% (8).

El manejo de un pseudoquiste pancreático puede realizarse con tratamiento quirúrgico y no quirúrgico. El tratamiento quirúrgico se realiza mediante intervención laparoscópica o por vía convencional. El tratamiento no quirúrgico puede realizarse mediante drenaje percutáneo guiado por ecografía o TAC y drenaje endoscópico (8, 13). Si el pseudoquiste se encuentra comunicado con el conducto pancreático, se puede tratar mediante endoscopia.

De manera general, el drenaje endoscópico es una técnica que se realiza con un endoscopio de visión lateral y puede hacerse transpapilar, transduodenal o transgástrico. El drenaje transduodenal o transgástrico se realiza cuando el pseudoquiste sobresale de la pared, lo que permite su observación mediante endoscopia. El drenaje transpapilar se realiza en los casos en que hay comunicación del pseudoquiste con el conducto pancreático. El drenaje transgástrico corresponde a una quistogastrostomía, el drenaje transduodenal a una quistodudodenostomía, y el drenaje del yeyuno es una quistoyeyunostomía en Y de Roux (8, 12).

REPORTE DE CASO

Es un paciente masculino de 9 años, con cuadro clínico de mes y medio de evolución caracterizado por presentar trauma abdominal cerrado ocasionado por el impacto con el manubrio de una bicicleta luego de caer de la misma. Después de la caída, el paciente presenta dolor abdominal

intenso, emesis y equimosis local, por lo que se consulta al hospital de Guaca (Málaga), donde se remitió al Hospital Universitario de Santander.

Se realizó una ecografía abdominal en la que se documentó pancreatitis aguda de origen traumática; se valoró por pediatría y cirugía pediátrica, que deciden darle manejo médico. La evolución clínica fue tórpida debido a la persistencia de dolor y vómito; se manejó con nutrición enteral nasoyeyunal a la cuarta semana de trauma. Se diagnosticó ecográficamente un pseudoquiste pancreático >4 cm con crecimiento progresivo asociado con una respuesta inflamatoria sistémica y se realizó una endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) en la que se identificó un franco abombamiento en la cara posterior del cuerpo y antro gástrico. Mediante junta médica entre pediatría, cirugía pediátrica, radiología intervencionista y cirugía gastrointestinal se decidió que el paciente era candidato a drenaje endoscópico transgástrico.

DISCUSIÓN

Los síntomas más frecuentes de los pseudoquistes, independientemente de su origen, son dolor, náuseas, febrículas, pérdida de peso, masa palpable e ictericia. El paciente presentó dolor abdominal, masa palpable y febrículas. A su ingreso al hospital, los exámenes de laboratorio reportaron amilasa 702 U/L, transaminasa glutámico oxalacética (TGO): 35 U/L y transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 22 U/L. Los resultados de amilasa indicaron afectación en el páncreas; mediante ecografía abdominal se encontró un aumento del volumen en el cuerpo pancreático de 6,5 cm de diámetro y volumen de 25 mL con ecogenicidad heterogénea. Días después, se realizó una nueva ecografía en la que se encontró un aumento en el volumen del pseudoquiste del cuerpo pancreático, que alcanzó 230 mL y un diámetro de 8,7 cm.

El seguimiento a la evolución del pseudoquiste permite establecer si se reabsorberá o si se requiere drenarlo. El drenaje de un pseudoquiste se recomienda cuando los síntomas persisten, cuando crece o se complica. En valoración por gastroenterología se decidió realizar el drenaje debido al aumento progresivo de tamaño del pseudoquiste.

El drenaje de un pseudoquiste puede ser quirúrgico, percutáneo o endoscópico, de los cuales este último fue el método utilizado. Tiene una tasa de éxito en aproximadamente el 86%-100% de los casos. En una revisión sistemática que comparaba el drenaje del pseudoquiste pancreático por vía endoscópica, percutánea y quirúrgica se concluyó que tanto el drenaje endoscópico como quirúrgico son igualmente eficaces, con una estancia hospitalaria más corta, menor costo y mejor calidad de vida en el grupo endoscópico; sin embargo,

el drenaje quirúrgico o percutáneo se puede considerar en pacientes con anatomía desaprobadada (15).

Se pueden realizar 3 tipos de drenaje: transpapilar, transduodenal o transgástrico (1-3), según las características del pseudoquiste y su localización. Mediante interconsulta se decidió realizar drenaje transgástrico, el cual puede hacerse cuando la lesión se puede ver endoscópicamente (10).

A continuación, se presenta el procedimiento llevado a cabo para drenaje del pseudoquiste:

- Antes de la realización del procedimiento, se solicitó el concepto de radiología intervencionista para el acompañamiento ecodirigido.
- Una vez se valoró al paciente en buenas condiciones generales y hemodinámicamente estable, se dio inicio al procedimiento.
- Mediante una endoscopia digestiva alta con un endoscopio de visión lateral se identificó el abombamiento en la cara posterior del antro y cuerpo gástrico, con ayuda fluoroscópica.
- Se realizó una punción de la pared gástrica abombada con un cistotomo (10) y se abordó el pseudoquiste pancreático.
- Se avanzó con guía hidrofílica de 0,33 al pseudoquiste (**Figura 1**).
- Se retiró el cistotomo y se realizó una dilatación con balón hidroestático hasta 9 mm.
- Se creó una comunicación pancreatocistogástrica sobre la guía hidrofílica.
- Se retiró el balón de dilatación y se insertó una prótesis biliar metálica autoexpandible completamente cubierta de 10 mm x 80 mm cuya copa distal quedó en el pseudoquiste

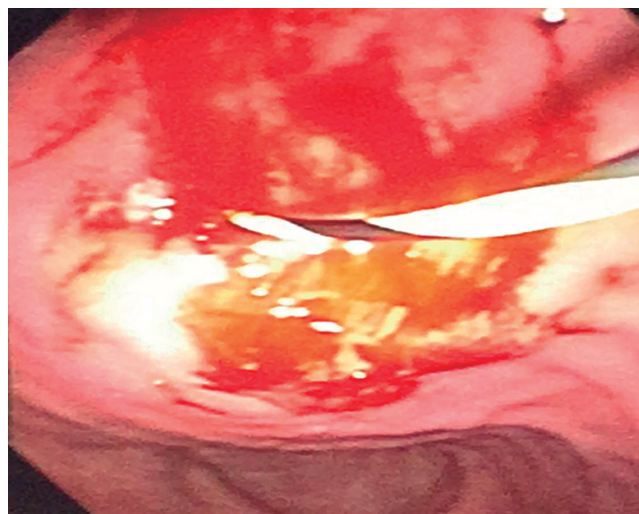


Figura 1. Paso de la guía hidrofílica al pseudoquiste pancreático antes del corte de la pared gástrica con el cistotomo.

pancreático, el cuerpo de la prótesis en la pared gástrica y la copa proximal en la luz del estómago (**Figura 2**).

- Se drenaron 100 mL de material seropurulento, sin sangrado de la pared, sin neumoperitoneo y sin ninguna otra complicación.
- Se realizó un control endoscópico al cuarto día después del procedimiento con un posicionamiento adecuado del *stent* en funcionamiento. En la evolución posterior al procedimiento desapareció el dolor y la fiebre, toleró la vía oral y disminuyeron los parámetros inflamatorios (**Figura 3**).

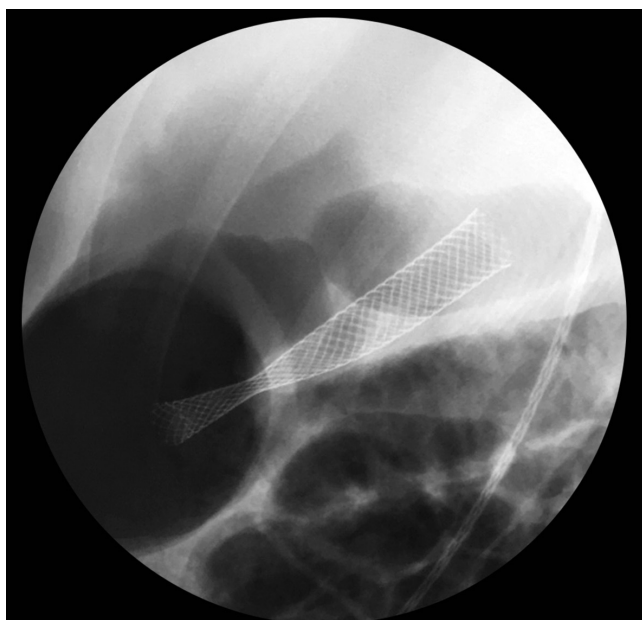


Figura 2. Imagen fluoroscópica. *Stent* biliar metálico completamente cubierto que drena el pseudoquiste pancreático al estómago.



Figura 3. Visión endoscópica de la copa proximal de la prótesis con adecuada reexpansión y funcional.

- Se realizó un control ecográfico a los 2 meses del procedimiento en el que se observó la desaparición completa del pseudoquiste.

CONCLUSIÓN

Se puede utilizar *stent* biliar completamente cubierto que permite mantener permeabilizada la fistula pancreatocisto-gástrica; es de fácil remoción y sin migración.

Un diagnóstico adecuado y el manejo multidisciplinario permitió un tratamiento mínimamente invasivo y exitoso del caso de pseudoquiste debido a trauma en el paciente de 9 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
2. Rückert F, Lietzmann A, Wilhelm TJ, et al. Long-term results after endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: A single-center experience. *Pancreatology*. 2017;17(4):555-60. doi: 10.1016/j.pan.2017.06.002.
3. Pereda Rodríguez J, González Llorente J. Pseudoquiste pancreático gigante. *Rev Argent Radiol*. 2011;75(3):197-202.
4. Guardado Bermúdez F, Azuara Turribiates A, Ardisson Zamora FJ, et al. Pseudoquiste pancreático. Revisión y reporte de caso. *Cir Cir*. 2014;82(4):425-31.
5. Gabrielli M, Paz C, Troncoso P, et al. Manejo endoscópico del pseudoquiste pancreático. *Cuad Cir (Valdivia)*. 2007;21(1):38-42. doi: 10.4206/cuad.cir.2007.v21n1-06.
6. Pérez Torres E, Bernal Sahagún F, García Guerrero VA, et al. Diagnóstico y tratamiento de los pseudoquistes del páncreas en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2005;68(2):76-81.
7. Cruz Salinas MA, Manjarrez Cuenca JA, González Acosta MA, et al. Drenaje abierto de pseudoquiste pancreático. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2011;16(4):256-9.
8. Alaéz AB, Ramiro C, Calero A, et al. Pseudoquiste de páncreas con extensión a mediastino. *Rev Chil Cir*. 2011;63(3):297-300. doi: 10.4067/S0718-40262011000300010.
9. Crisanto Camposa BA, Rojano-Rodríguez ME, Cárdenas Lailsonc LE, et al. Drenaje laparoscópico de un pseudoquiste pancreático: reporte de caso. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(3):148-52. doi: 10.1016/j.rgm.2012.04.008.
10. Súbtil Iñigo JC. Manejo por ecoendoscopia de las colecciones del área pancreática en la patología inflamatoria del páncreas. *Revista Española de Ecografía Digestiva*. 2006;8(Supl 1):1-9.

11. Vaca C, Harris P, Barriga F, et al. Pancreatitis aguda grave y pseudoquiste pancreático por uso de drogas en niños: Presentación de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2001;72(3):235-43. doi: 10.4067/S0370-41062001000300009.
12. Correa Burciaga G, Garza G, Yañez Leija A. Cistogastroanastomosis por laparoscopia: manejo del pseudoquiste pancreático. *Cir Gen.* 2012;34(4):280-5.
13. Muniraj T, Jamidar PA, Nealon WH, et al. Endoscopic management of pancreatic fluid collections. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(1):19-33. doi:10.1097/MCG.0000000000000644.
14. Brizuela Quintanilla R, Ruiz Torres J, Martínez López R, et al. Resultados del tratamiento endoscópico para los pseudoquistes del páncreas. Análisis de 73 pacientes. *Endoscopia.* 2012;24(1):7-12.
15. Nabi Z, Basha J, Reddy DN. Endoscopic management of pancreatic fluid collections-revisited. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2660-72. doi: 10.3748/wjg.v23.i15.2660.

Megacolon tóxico de origen idiopático: reporte de caso

Megacolon toxic of idiopathic origin: case report

Sergio Andrés Siado,¹ Héctor Conrado Jiménez,² Carlos Mauricio Martínez Montalvo.³

¹ Cirujano general, Clínica Belo Horizonte, Clínica Medilaser. Neiva, Colombia.

² Residente de cirugía general III año Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Epidemiólogo. Neiva, Colombia.

³ Médico general, Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

Correspondencia: Carlos Mauricio Martínez Montalvo.
Correo: carlitos220792@gmail.com.

Fecha recibido: 08-08-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

El megacolon tóxico (MT) es una patología con una tasa de mortalidad superior al 80% desencadenada por un proceso inflamatorio progresivo que compromete la pared del colon con dilatación secundaria de la luz intestinal debido a procesos inflamatorios o infecciosos. Su presentación clínica es infrecuente y los pilares básicos en su manejo son un diagnóstico oportuno, un manejo médico adecuado (antibiótico, reanimación hídrica y corrección metabólica) y, de ser necesario, un manejo quirúrgico eficaz que evite al máximo las complicaciones que empeoran el pronóstico de los pacientes. En este artículo se presenta un caso de una paciente con choque séptico secundario a MT, con desenlace fatal y con sospecha de un cuadro de colangitis grado III descartado por ecografía, lo cual generó distorsiones en su enfoque y manejo inicial. Por deterioro clínico y distensión abdominal, la paciente se llevó a laparoscopia diagnóstica en la que se evidenció un compromiso isquémico severo de todo el colon sin compromiso de intestino delgado, razón por la que se le realizó una colectomía total. El reporte de patología y la historia clínica descartan colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, lo que confirmó el MT. La paciente no presentaba factores de riesgo para el desarrollo de colitis pseudomembranosa. Se concluyó que fue la presentación de un caso de MT idiopático.

Palabras clave

Megacolon tóxico, colitis infecciosa, abdomen agudo, colitis, colangitis, sepsis.

Abstract

Toxic megacolon is a pathology whose mortality rate is over 80%. A progressive inflammatory process compromises the colon wall, and secondary dilation of the intestinal lumen occurs due to inflammatory or infectious processes. Its clinical presentation is bizarre, but the basic pillars for management are opportune diagnosis and adequate medical management with antibiotics, water resuscitation, and metabolic correction. If necessary, effective surgical management can prevent the development of complications that worsen the disease and the prognosis of a patient. In this article we present the case of a patient who died after developing septic shock secondary to toxic megacolon. Cholangitis grade III was suspected, but discarded after ultrasonography, and this resulted in generated distortions in approach and initial management. Due to clinical deterioration and abdominal distension, the patient underwent diagnostic laparoscopy which revealed severe ischemic compromise of the entire colon but without involvement of the small intestine. For this reason, a total colectomy was performed. The pathology report and clinical history ruled out ulcerative colitis or Crohn's disease which confirmed the diagnosis of toxic megacolon. The patient had no risk factors for the development of pseudomembranous colitis. We conclude that this was a case of idiopathic toxic megacolon.

Keywords

Toxic megacolon, infectious colitis, acute abdomen, colitis, cholangitis, sepsis.

INTRODUCCIÓN

El megacolon tóxico (MT), descrito por primera vez en 1950 como una complicación debida a un proceso infeccioso por *Clostridium difficile*, se caracteriza por un proceso inflamatorio progresivo que compromete las 4 capas del colon y se asocia con una dilatación >6 cm segmental o total de la luz (1, 2). Su mortalidad oscila entre 19% a 80% en el peor de los casos y su incidencia varía dependiendo del factor causal: en colitis ulcerativa, de 2,5% a 17%; y en colitis pseudomembranosa, de 0,4% a 3%, valor en aumento debido al uso indiscriminado de terapia antibiótica (3-5).

La etiología clásica del MT es la colitis ulcerativa, pero la enfermedad de Crohn gradualmente ha tomado su papel desde 1950 después de descubrirse como un factor predisponente (6), así como otras etiologías tales como infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, *Entamoeba*, *Campylobacter*, colitis isquémica, citomegalovirus (CMV) en inmunosuprimidos y sarcoma de Kaposi (2, 6).

Existen algunos factores de riesgo para el desarrollo de MT en pacientes con colitis infecciosa como la interrupción del tratamiento con esteroides, uso de enemas de bario y medicamentos que reducen la motilidad del colon tales como narcóticos, antidiarreicos y anticolinérgicos. La presentación clínica es muy infrecuente, por lo que se siguen aceptando los criterios clínicos descritos en 1969, que incluyen cualquiera de las siguientes condiciones: fiebre >38,6 °C (101,5 °F); frecuencia cardíaca (FC) >120 latidos por minuto (lpm); leucocitos >10,5/μL; anemia (hemoglobina [Hb] <7 g/dL). También se asocia con uno de los siguientes criterios: deshidratación, hipotensión, alteraciones electrolíticas o cambios en el estado mental (7).

Los pilares del manejo del MT son la reanimación hídrica, corrección de electrolitos, administración de hemoderivados, manejo de terapia inmunosupresora y manejo antibiótico oportuno (3, 8, 9). Las indicaciones absolutas para llevar a estos pacientes a tratamiento quirúrgico incluyen signos de insuficiencia orgánica, choque, hemorragia gastrointestinal baja incontrolable, evidencia de perforación, abdomen agudo y dilatación colónica progresiva después de 24 a 72 horas de tratamiento médico (10-12).

Se presenta el caso de una paciente con una sepsis de origen abdominal, inicialmente enfocada como un cuadro típico de colangitis, que se llevó a laparoscopia diagnóstica debido al deterioro clínico con evidencia de MT como hallazgo macroscópico, por lo que requirió colectomía total más ileostomía; posteriormente, este diagnóstico se confirmó con el reporte de patología. En esta oportunidad no se encontró una etiología clara que desencadenara el cuadro, por lo que este episodio de MT se clasificó como de un posible origen idiopático.

CASO CLÍNICO

La paciente era una mujer de 54 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), hipotiroidismo y obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC]: 50,2) en manejo farmacológico con verapamilo, levotiroxina, ácido acetilsalicílico (ASA) y atorvastatina. Se presentó al servicio de urgencias de primer nivel por un cuadro clínico de 4 días de fiebre, dolor de hemiabdomen derecho irradiado a la región lumbar ipsilateral, astenia, adinamia y sensación de temblor. Los paraclínicos de primer nivel resultaron con un hallazgo de trombocitopenia, por lo que la remitieron a un nivel más avanzado debido a la sospecha de arbovirosis.

Ingresó al servicio de urgencias en condiciones generales regulares, polipneica, desaturada, somnolienta y febril con posterior insuficiencia ventilatoria, por lo que se inició una secuencia de intubación rápida sin complicaciones y se trasladó a la unidad de cuidado intensivo (UCI). Los paraclínicos de ingreso tuvieron hallazgos de trombocitopenia (70 000), acidosis metabólica con hiperlactatemia e injuria renal Acute Kidney Injury Network (AKIN) III. Se consideró que la paciente cursaba con choque séptico y posible foco en vías urinarias (pielonefritis), por lo cual se inició el cubrimiento antibiótico con piperacilina tazobactam, reanimación por metas, soporte inotrópico, manejo de comorbilidades y rastreo microbiológico.

Su evolución fue tórpida durante su estancia hospitalaria; la paciente presentaba oligoanuria, hipoperfusión distal, cifras tensionales limítrofes y se observaba un tinte icterico en escleras. En los paraclínicos de control se evidenció leucocitosis en aumento con neutrofilia, trombocitopenia, acidosis metabólica moderada con anión gap elevado, transaminasas y amilasa normales, deterioro de la función renal, rayos X de tórax normales e hiperbilirrubinemia directa con patrón obstructivo, por lo que se solicitó una ecografía hepatobiliar por sospecha de cuadro de colangitis tipo III secundario a obstrucción de la vía biliar y se escalonó el manejo antibiótico con ertapenem. Debido al deterioro de su función renal, se valoró en el servicio de nefrología, que inició una terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. Los resultados de hemocultivos solicitados reportaron hallazgos de *Escherichia coli* multisensible y urocultivo negativo (**Tabla 1**).

El reporte de ecografía no evidenció una litiasis vesicular ni dilatación de la vía biliar, por lo que se descartó un proceso séptico de origen biliar. Posteriormente, se evidenció en la paciente una distensión abdominal, por lo que se llevó por el servicio de cirugía general a laparoscopia diagnóstica en la que se evidenció líquido libre en la cavidad abdominal de predominio en gotera parietocólica derecha asociado con una marcada distensión del colon en su totalidad sin evidencia de procesos obstructivos mecánicos. El procedi-

Tabla 1. Principales paraclínicos tomados durante la estancia hospitalaria

Paraclínicos	1	2	3	4	5
Leucocitos	7000	9300	16 400	28 300	39 400
Neutrófilos (%)	77	89	82,2	91,1	91
Hb	12	12	10,3	9,4	8,6
Plaquetas	69 000	79 000	49 800	53 000	41 000
PCR	Negativa			48	
TGO		64	89		72
TGP		40	28		44,6
PT/PTT/INR		Normales		Normales	Normales
Sodio		134	135	137	
Potasio		3,7	4,31	4,6	
Cloro		102	104	107	
Calcio		1,01	1,04	1	
Cr/BUN	1,85/31	1,55/36	3,68/45,3	4,32/55,8	4,07/56,8
Bilirrubina total		2,43	3,25	1,8	1,53
Bilirrubina directa		1,47	2,2	1,3	0,99
Fosfatasa alcalina		671			885
Amilasa		35			21
Gases arteriales					
pH		7,16	7,22	7,20	
PCO ₂		46	37	35	
HCO ₃		16	15,4	13	
PO ₂		145	145	153	
Lactato		4,1	1,7	1,6	
Base exceso		-11	-11	-13,3	
HBsAg					Negativo
VDRL					Negativo
VIH					Negativo

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; Cr: creatinina; HBsAg: antígeno de la superficie de hepatitis B; HCO₃: bicarbonato; INR: índice internacional normalizado; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PCR: proteína C-reactiva; PO₂: presión parcial de oxígeno; PT: tiempo de protrombina; PTT: tiempo parcial tromboplastina; TGO: transaminasa oxalacética; TGP: transaminasa pirúvica; VDRL: prueba *Veneral Disease Research Laboratory*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

miento se convirtió en laparotomía exploratoria por hallazgos de MT (**Figura 1**) y se realizó una colectomía total más ileostomía; además, se inició el cubrimiento antibiótico para *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* con ceftriaxona, vancomicina oral y metronidazol.

REPORTE DE PATOLOGÍA

El reporte de patología informó sobre el colon y segmento de íleon terminal, MT con dilatación luminal severa del ciego al sigmoides de hasta 22 cm de circunferencia y 107 cm de longitud, y aplanamiento de la mucosa y de las capas periféricas de la pared, sin cambios inflamatorios en la

mucosa o en la pared que sugieran colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.

Por una parte, en su estadía hospitalaria postoperatoria se evidenció una mejoría clínica con disminución de soporte vasopresor, leucocitosis, aumento de gasto urinario con disminución de Cr y mejor patrón en gases arteriales; por otra parte, en la herida quirúrgica no se observaron signos de infección. En su octavo día postoperatorio sin soporte ventilatorio con estabilidad hemodinámica, se observó un cuadro de disnea súbita con evidencia de un paro cardio-respiratorio; se activó el código azul con requerimiento de maniobras avanzadas de reanimación por 20 minutos sin tener éxito, por un cuadro clínico de disnea súbito en el



Figura 1. Colectomía total, sospecha de MT.

ámbito postoperatorio con un tromboembolismo pulmonar como posible causa de muerte.

DISCUSIÓN

El MT es una enfermedad letal con una incidencia general difícil de determinar con la literatura actual disponible; sin embargo, se ha logrado determinar que la incidencia se encuentra estrechamente relacionada con la causa en cuestión. Según algunos estudios, la colitis ulcerativa es un factor de riesgo 6 veces mayor para el desarrollo de MT que padecer la enfermedad de Crohn (3). En un estudio que incluyó 1236 pacientes admitidos a un hospital mostró una incidencia del 10% para estas 2 patologías (4).

En la actualidad, se considera una incidencia de MT secundario a colitis pseudomembranosa en aproximadamente 0,4% a 3% de casos; esta tasa se encuentra en aumento en la última década debido al uso de antibioticoterapia de manera deliberada, que ha causado cambios genéticos adaptativos de dicho microorganismo logrando mayores niveles de virulencia y, en consecuencia, el surgimiento de cepas resistentes a los tratamientos convencionales, como lo son el caso de las cepas BI/NAP1/027 (13-15).

El mecanismo fisiopatológico de esta enfermedad aún no se logra dilucidar totalmente; sin embargo, algunos estudios muestran un infiltrado severo y progresivo de la respuesta

inflamatoria mediada por neutrófilos que logra comprometer desde la mucosa, pasando por la capa de musculo liso, hasta infiltrar la serosa. A medida que avanza la inflamación, los neutrófilos invaden la capa muscular y causan daño adicional por la liberación de enzimas proteolíticas, citocinas y leucotrieno B_4 (LTB_4), lo que resulta en dismotilidad y, en consecuencia, dilatación secundaria del colon (1) (**Figura 2**). En las causas infecciosas como la colitis pseudomembranosa, las toxinas A y B del *C. difficile* interrumpen la barrera epitelial y causan necrosis de células epiteliales y cambios electrofisiológicos en la mucosa colónica, cuyo resultado es una marcada inflamación del colon (8).

Es común que estos pacientes consulten los servicios de urgencias por un cuadro de deposiciones diarreicas (sanguinolentas) de más de una semana de evolución asociado con escalofríos, picos febriles y dolor abdominal como cólico intermitente; pero la aparición de MT es incoherente: en algunos casos se manifiesta por distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, constipación, disminución de los ruidos intestinales y síntomas sistémicos como fiebre, taquicardia e hipotensión. Tales síntomas pueden ser enmascarados por altas dosis previas de corticosteroides o un nivel de conciencia alterado (1, 3, 7). El diagnóstico del MT se realiza con base en la identificación del cuadro clínico y criterios clínicos descritos por Jalan en 1969 (16) asociado con toxicidad sistémica y con evidencia radiológica o ultrasonográfica de dilatación del colon >6 cm (7, 17).

Por una parte, la radiografía simple de abdomen y ecografía identifican el grado de dilatación del colon hasta de 15 cm y >6 cm, respectivamente (17); por otra parte, la tomografía axial computarizada (TAC) es útil para determinar la causa de complicaciones abdominales (7). Los hallazgos en laboratorios son la leucocitosis o leucopenia asociada con neutrofilia y anemia; alteraciones electrolíticas; y función renal, hepática y pulmonar. Se ha descrito que pacientes con leucocitosis $>40\ 000$ presentan un factor de mal pronóstico (9). Es necesaria la toma de hemocultivos para descartar bacteriemia ya que la septicemia se produce hasta en el 25% de los pacientes con MT (3). Las muestras de heces deben ser enviadas para cultivo, sensibilidad y ensayo de toxina A y B de *C. difficile* en pacientes con antecedentes de uso de antibióticos o quimioterapia. Se debe considerar la infección de parásitos en pacientes con VIH (1, 8).

Los componentes centrales del manejo incluyen resucitación con líquidos, corrección del desorden hidroelectrolítico, descompresión colónica (si es posible), administración de antibióticos y realización de la interconsulta pertinente al servicio de cirugía general. La anemia, la deshidratación y el déficit de electrolitos, en particular la hipopotasemia, agravan la dismotilidad del colon y deben tratarse agresivamente (18). La literatura recomienda la administración de

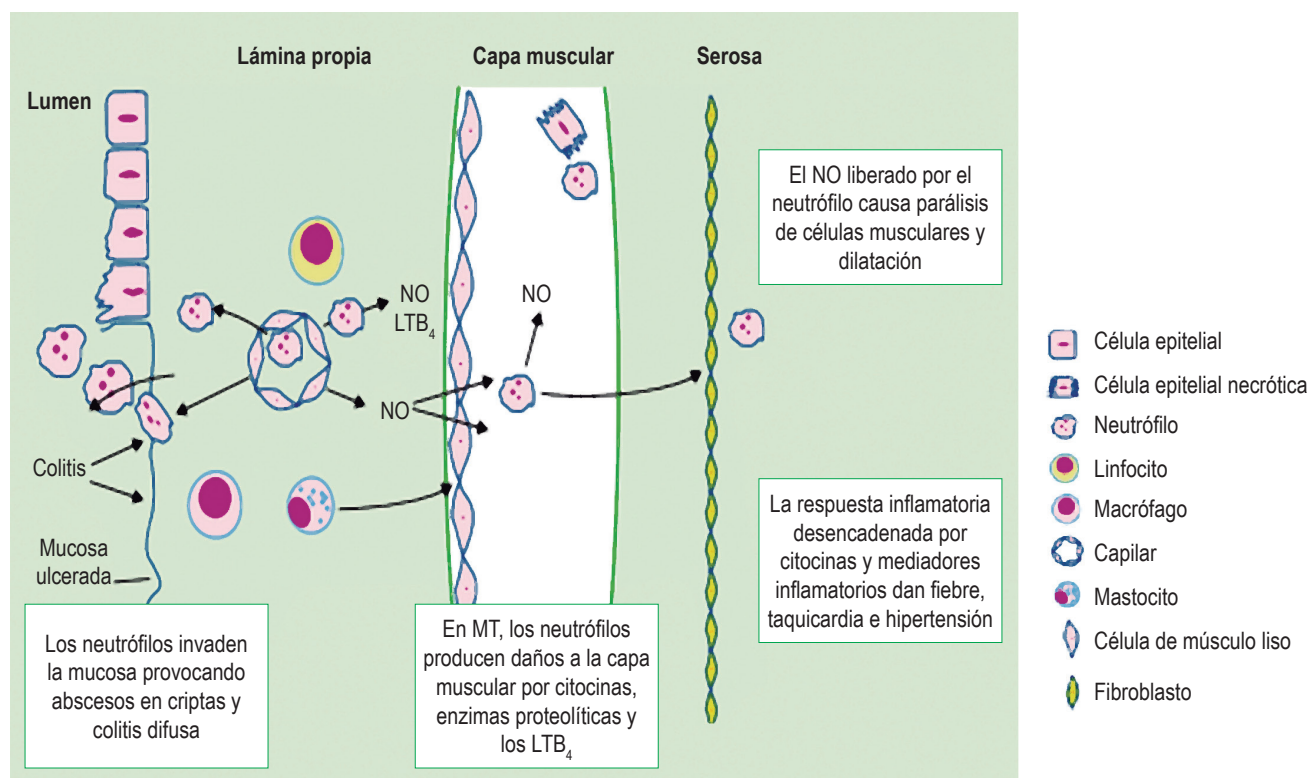


Figura 2. Representación gráfica de la invasión de los neutrófilos a través de todas las paredes del colon. NO: óxido nítrico. Tomado de: Sheth SG et al. Lancet. 1998;351(9101):509-13.

antibióticos de amplio espectro como la ampicilina, sulbactam o cefalosporina de tercera generación, asociados con un aminoglucósido o metronidazol (9, 19).

El pilar en el manejo médico de los pacientes con MT causado por colitis ulcerativa es el uso de esteroides intravenosos (IV) en altas dosis. La mayoría de los autores recomiendan una dosis diaria de 400 mg de hidrocortisona (100 mg cada 6 horas) o 60 mg de metilprednisolona (1 mg/kg) IV durante 5 días. Si este manejo no es efectivo en el paciente, se puede considerar la implementación de una terapia de rescate con ciclosporina (8, 19).

En los casos de MT causado por colitis pseudomembranosa, se deben identificar y retirar los antibióticos que pueden predisponer al cuadro clínico. Los antibióticos más comunes asociados con *C. difficile* son la clindamicina, las cefalosporinas y las fluoroquinolonas (20). La vancomicina asociada con metronidazol debe administrarse como terapia de primera línea de acuerdo con las directrices actuales emitidas por la Society for Healthcare Epidemiology of America y la Infectious Disease Society of America. En casos en los que se sospeche o confirme MT secundario a *C. difficile* resistente (cepas NAP1/BI/027), la fidaxomicina o un macrólido son los antibióticos de elección (18, 21).

La instauración de un tratamiento médico oportuno reduce en un 50% la necesidad de un procedimiento quirúrgico (1); sin embargo, la intervención quirúrgica puede ser necesaria hasta en el 80% de los pacientes, principalmente en pacientes con MT secundario a *C. difficile*. El tratamiento quirúrgico de elección por gran parte de cirujanos en estos casos es la realización de colectomía subtotal más una fístula mucosa e ileostomía, por su relación con la reducción de morbilidad en los pacientes, en comparación con la realización de una proctocolectomía total. Es muy importante tener una valoración prioritaria por el servicio de cirugía general, ya que las complicaciones y, en mayor medida, la presencia de perforación intestinal generan un porcentaje exponencial de la mortalidad, pasando de un 8% hasta un 40 % aproximadamente (1).

La morbilidad de los pacientes con MT es alta; se ha determinado que los pacientes que sobreviven a un episodio de MT con respuesta solo a tratamiento médico presentan un pobre pronóstico (6 a 12 meses) y presentan tasas de recurrencias superiores al 18%, que pueden llegar a requerir colectomías. Entre los pacientes con colitis ulcerativa que inicialmente responden a la terapia médica, el 60% requerirá una colectomía en los siguientes 12 meses y

el 80% requerirá una colectomía dentro de los 5 años posteriores al primer cuadro (8).

En relación con el caso presentado, existe muy poca literatura referente a la aparición de casos de MT enmascarados por un cuadro de sospecha de colangitis aguda (22). Es importante recalcar que la paciente tenía factores de mal pronóstico (edad >40 años, hipoalbuminemia, insuficiencia renal y hiperlactatemia), que aumentaban exponencialmente su mortalidad; además, no se identificaron factores de riesgo para colitis pseudomembranosa. Después de la intervención quirúrgica, la paciente presentó una franca mejoría clínica; sin embargo, una entidad secundaria, posiblemente un tromboembolismo pulmonar, generó su deceso.

CONCLUSIONES

El MT es una complicación muy reconocida y altamente letal de la colitis aguda. En la actualidad, los médicos deben esperar un aumento en la incidencia de MT, debido al incremento de los casos de colitis agudas asociadas con el uso de antibióticos de amplio espectro y la coinfección de cepas de *C. difficile* hipervirulento e incluso resistente a las terapias convencionales.

Es esencial que los pacientes con MT sean diagnosticados rápida y correctamente, y manejados integralmente para disminuir la morbilidad. Los médicos de urgencias pueden minimizar los retrasos excesivos en el diagnóstico al sospechar y descartar esta entidad en todos los pacientes con distensión abdominal, diarrea aguda o crónica, y signos de respuesta inflamatoria sistémicos y, de este modo, mejorar el pronóstico de esta población.

REFERENCIAS

- Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet*. 1998;351(9101):509-13. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10475-5.
- Kwok M, Maurice A, Lisec C, et al. *Campylobacter* colitis: Rare cause of toxic megacolon. *Intern J Surg Case Rep*. 2016;27:141-3. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.08.030.
- Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363-71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7(2):137-43. doi: 10.1097/00004836-198504000-00007.
- Sayed L, Kothari D, Richards RJ. Toxic megacolon associated *Clostridium difficile* colitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2010;2(8):293-7. doi: 10.4253/wjge.v2.i8.293.
- Meyers MA, Alonso DR, Morson BC, et al. Pathogenesis of diverticulitis complicating granulomatous colitis. *Gastroenterology*. 1978;74(1):24-31.
- Earhart MM. The identification and treatment of toxic megacolon secondary to pseudomembranous colitis. *Dimens Critical Care Nurs*. 2008;27(6):249-54. doi: 10.1097/01.DCC.0000338869.70035.2b.
- Halaweish I, Alam HB. surgical management of severe colitis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2015;30(8):451-61. doi: 10.1177/0885066614534941.
- Levine CD. Toxic megacolon: diagnosis and treatment challenges. *AACN Clin Issues*. 1999;10(4):492-9. doi: 10.1097/00044067-199911000-00008.
- Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, et al. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2015;16(10):558-67. doi: 10.1111/1751-2980.12278.
- Tapani MJ, Olavi KH. Surgical management of toxic megacolon. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(131):638-41.
- Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ, et al. Colectomy in patients with acute colitis: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(4):676-86. doi: 10.1007/s11605-008-0792-4.
- Dobson G, Hickey C, Trinder J. *Clostridium difficile* colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2003;29(6):1030. doi: 10.1007/s00134-003-1754-7.
- Synnott K, Mealy K, Merry C, et al. Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg*. 1998;85(2):229-31. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00519.x.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):929-31. doi: 10.3201/eid1406.071447.
- Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology*. 1969;57(1):68-82.
- Maconi G, Sampietro GM, Ardizzone S, et al. Ultrasonographic detection of toxic megacolon in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2004;49(1):138-42. doi: 10.1023/B:DDAS.0000011615.64250.6e.
- Leifeld L, Kruis W. Current management of toxic megacolon. *Z Gastroenterol*. 2012;50(3):316-22. doi: 10.1055/s-0031-1299079.
- Sobrado CW, Sobrado LF. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):201-5. doi: 10.1590/0102-6720201600030017.
- Yu S, Abdelkarim A, Nawras A, et al. Fecal transplant for treatment of toxic megacolon associated with *Clostridium difficile* colitis in a patient with duchenne muscular dystrophy. *Am J Ther*. 2016;23(2):e609-13. doi: 10.1097/MJT.0000000000000062.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959-69. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
- Juel J, Woyen AV, Vyberg M, et al. Primary manifestation of Crohn's disease with toxic megacolon in a patient with long-time primary sclerosing cholangitis. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(35):1965-6.

Incisión radial y corte endoscópico en el manejo de estenosis esofágica anastomótica refractaria. Reporte de un caso

A case of refractory anastomotic esophageal stenosis managed with a radial incision and endoscopic cutting

Lázaro Arango M.,¹ Andrés Mauricio Ricardo,² Oliver Chavarro O.³

¹ Especialista en Gastroenterología, jefe de la especialidad de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica de la Universidad de Caldas, jefe y coordinador de Unión de Cirujanos de Manizales. Manizales, Colombia.

² Especialista en Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

³ Residente *fellow* de segundo año de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Fecha recibido: 14-08-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Una causa poco frecuente de estenosis esofágica es la que se presenta después de una anastomosis esofagoyeyunal, la cual puede llevar a comprometer la calidad de vida del paciente y su estado nutricional, que requiere un manejo endoscópico inicial con balón de dilatación o con bujías (con el riesgo que ellas generan); pero hay un grupo de pacientes quienes, a pesar de la dilatación, no encuentran mejoría, por lo que persisten con la estenosis y, por tanto, con su sintomatología. En este último tipo de pacientes con estenosis refractarias al manejo con dilatación se realiza la técnica de incisión radiada y corte endoscópico con electrobisturí de punta, con buenos resultados. Se presenta el caso de un paciente con una estenosis postoperatoria a nivel de la anastomosis esofagoyeyunal, a quien se le dio un manejo inicial con dilatación refractaria y requirió una incisión radiada y corte endoscópico con electrobisturí de punta, y obtuvo mejores resultados en su calidad de vida.

Palabras clave

Endoscopia, dilatación, estenosis, incisión radiada.

Abstract

Esophageal stenoses very rarely occur after an esophagojejunal anastomosis, but when they do they can compromise patients' quality of life and nutritional status and may require endoscopic management with balloon dilation or with plugs which entail risks. Nevertheless, there is a group of patients who do not improve after dilation, whose stenoses persist, and who therefore continue to be symptomatic. For a patient with a stenosis that is refractory to dilation, a radial incision and endoscopic cutting with an electric scalpel can be performed with good results. We present the case of a patient with a postoperative stenosis at the esophagojejunal anastomosis who was refractory to initial dilation, who required a radial incision cut with an endoscopic electric scalpel whose improvement led to a better quality of life.

Keywords

Endoscopy, dilatation, stenosis, radial incision.

INTRODUCCIÓN

El 80% de las estenosis esofágicas benignas se presentan después del reflujo gastroesofágico y el en 20% restante se encuentran causas como la estenosis posquirúrgica, el anillo de Schatzki, quemadura por cáusticos, radiación, entre

otras. Al momento de realizar una anastomosis con sutura manual o mecánica, queda un riesgo inherente de generar una fibrosis y estenosis a nivel del sitio de la anastomosis, por lo que deben manejarse con dilatación neumática con balón; esta técnica logra resultados satisfactorios en un buen porcentaje de pacientes, pero con índices de recurren-

cia de los síntomas que obliga a tener múltiples sesiones de dilatación. En este último grupo de pacientes con estenosis posquirúrgicas refractarias al manejo con dilatación y quienes tienen un segmento estenótico corto (<1 cm), el manejo con incisión radiada y corte endoscópico tiene buenos resultados.

CASO CLÍNICO

El paciente de 49 años era de sexo masculino, quien tenía como antecedentes una gastrectomía total con reconstrucción en Y de Roux llevada a cabo hace 3 años, a los 2 meses posquirúrgicos presentó disfagia, por lo que se encontró una estenosis posquirúrgica. Se llevó inicialmente a una dilatación esofágica ambulatoria, con alivio parcial de los síntomas, aunque continuaba con algún grado de disfagia para sólidos (grado 2), este alivio duró menos de 3 meses.

Se realizaron nuevas sesiones de dilatación esofágica con balón en diciembre de 2013 y noviembre de 2014, con un muy corto intervalo de alivio hasta que en febrero de 2015 su sintomatología lo llevó a hospitalización. Se valoró en el servicio de Gastroenterología de la Unión de Cirujanos ubicado en La Clínica la Presentación de la ciudad de Manizales y se encontró un paciente en adecuadas condiciones generales, con disfagia grado 3, sin alteración importante del estado nutricional a pesar del riesgo nutricional asociado con su disfagia. Se realizó una endoscopia inicial (**Figura 1**) en la se observó un área de estenosis importante al momento de la valoración.

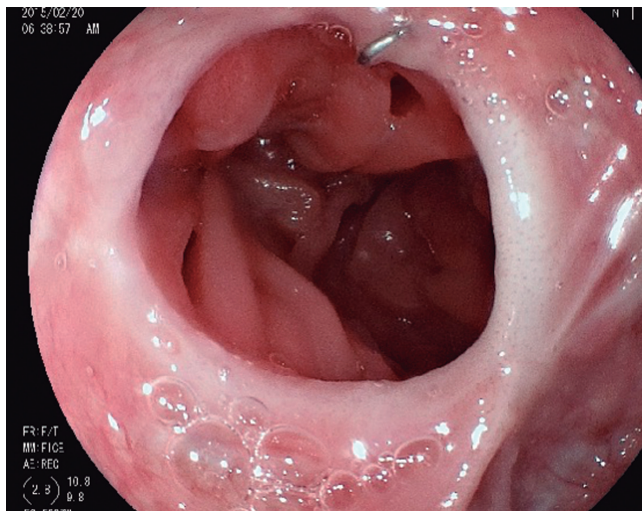


Figura 1. Imagen inicial de la estenosis posquirúrgica. Se observan las grapas y el área de fibrosis circunferencial.

Se realizaron pruebas de laboratorio que resultaron normales y se descartó recidiva tumoral por tomografía. Con los antecedentes de falla al manejo inicial con dilatacio-

nes, se discutieron las alternativas y, finalmente, se decidió llevarlo a incisión radiada y corte endoscópico de la zona de estenosis. El procedimiento se realizó bajo sedación con propofol, previo consentimiento informado y bajo la vigilancia de anestesiólogo. Se evidenció endoscópicamente una estenosis esofágica distal (**Figura 1**) en el área de la anastomosis esofagoyeyunal que impedía el paso del endoscopio estándar de 10,3 mm (Fujinon). Se procedió a realizar incisiones radiadas hacia las 9 y las 3 del reloj, por medio de electrocauterio de punta endoscópico, a través del canal de trabajo del endoscopio (**Figura 2**).

Después de esto, se procedió al corte del segmento fibrótico entre los sitios incididos del anillo, dejando abandonado el segmento resecado. No se evidenció un sangrado importante ni hubo evidencia de perforación, por lo que se concluyó el procedimiento. No se utilizó inyección de esteroides debido a que se alcanzó un diámetro adecuado de aproximadamente 12 mm, con un área cruenta <75% de la luz esofágica, lo que disminuye *per se* el riesgo de fibrosis y reestenosis. Adicionalmente, se instauró un tratamiento con sucralfato en suspensión como protector de la mucosa en dosis de 1 g vía oral cada 8 horas.

El paciente continuó en vigilancia hospitalaria por 2 días más hasta lograr una completa tolerancia a la vía oral con dieta sólida. El control se llevó a cabo 15 días después del procedimiento por su médico tratante, con alivio persistente de sus síntomas y un control adicional a los 30 días en el que el paciente no refirió cambios adicionales, continuando con una buena tolerancia de la dieta sólida. El paciente se citó a los 60 días para un control endoscópico en el que se encontró permeabilidad conservada, con paso fácil y adecuado del equipo de endoscopia y sin evidencia de reestenosis (**Figura 3**).

DISCUSIÓN

La opción terapéutica de primera línea para el manejo de estenosis esofagoyeyunales continúa siendo la dilatación con balón. Sin embargo, las estenosis refractarias que no responden a dilatación repetida son difíciles de manejar, se consideran refractarias al manejo inicial, afectan severamente la calidad de vida de estos pacientes y los exponen a múltiples sesiones de dilatación neumática con los riesgos que esta presenta; por tanto, se hace necesario el estudio de alternativas que puedan llegar a ser seguras y exitosas. Este reporte de caso muestra el potencial de la incisión radial y el corte endoscópico de estas estenosis que le permitieron a nuestro paciente un rápido restablecimiento y reincorporación a su vida normal sin limitaciones dietéticas que afecten su calidad de vida.

Por una parte, la evidencia actual sugiere el uso de esta terapia principalmente para pacientes con estenosis anasto-

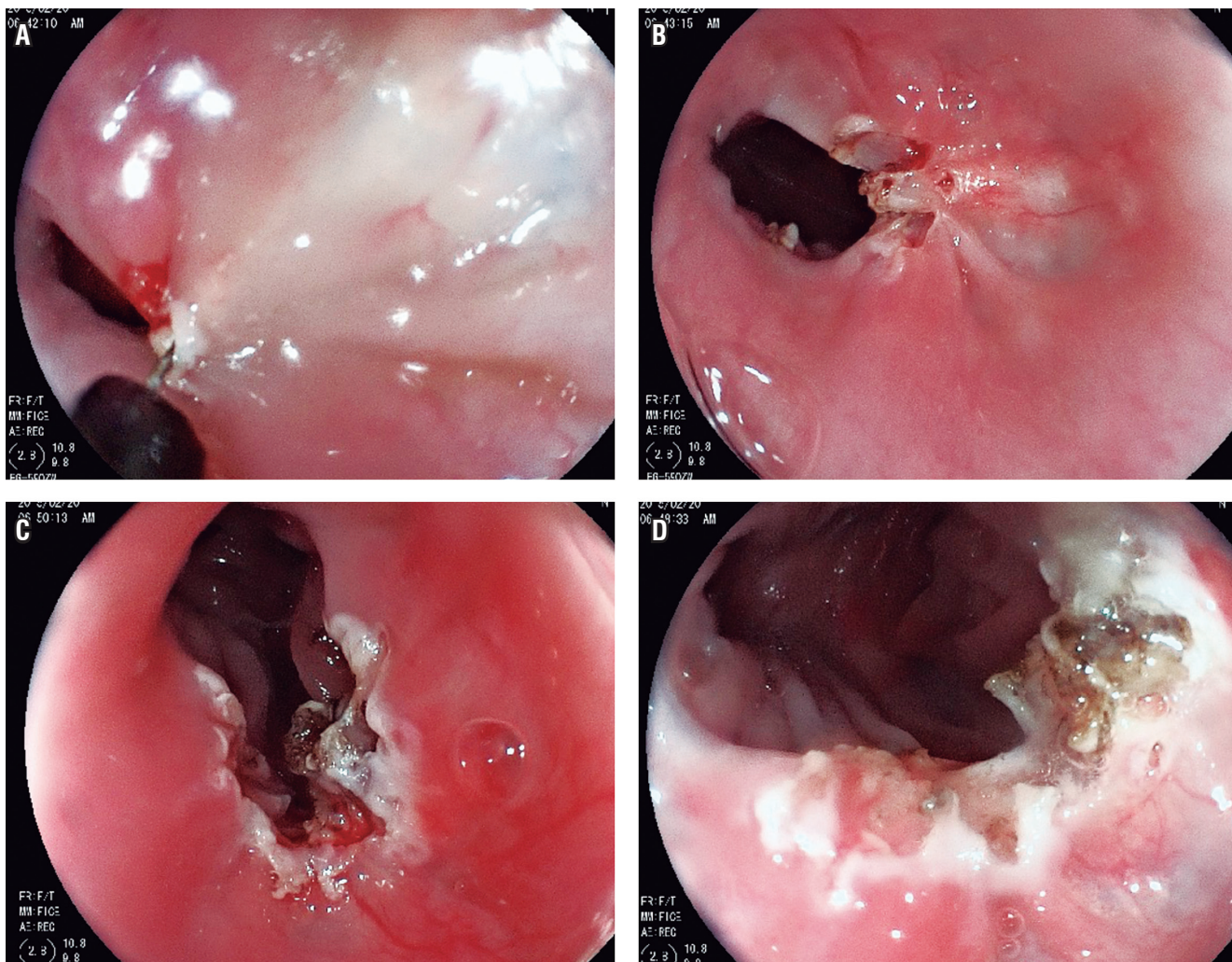


Figura 2. Procedimiento endoscópico. Se realizaron incisiones radiadas con electrocauterio de punta sobre el segmento fibrótico.

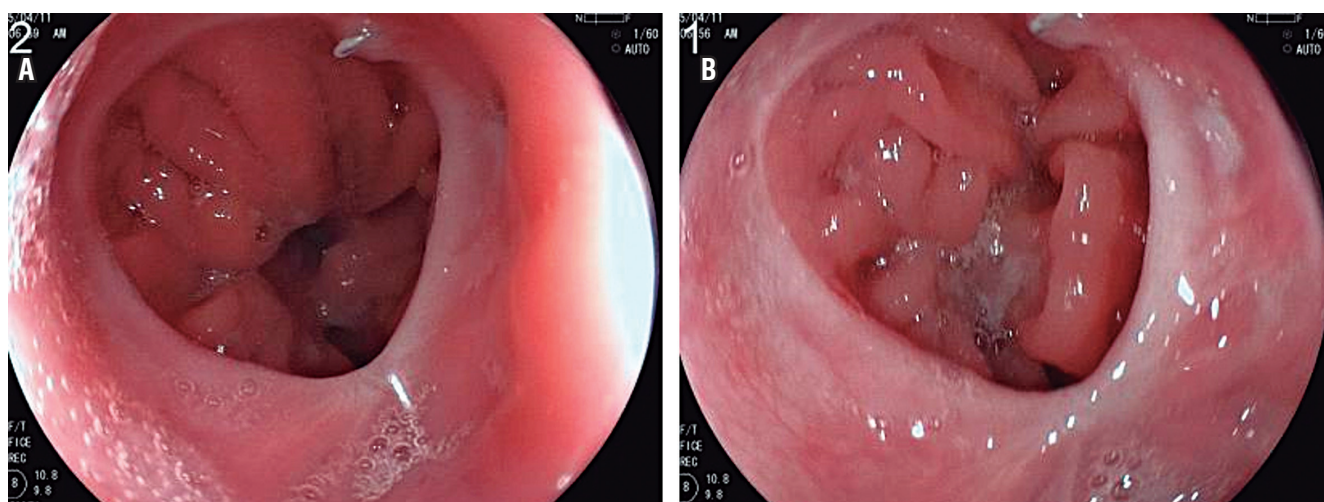


Figura 3. Control endoscópico a los 60 días después de las incisiones radiadas. **A:** hay paso adecuado del equipo. **B:** no hay evidencia de reestenosis.

móticas de segmento corto (<10 mm) y que fueron refractarias al manejo con solo dilatación, y también se incluye como indicación para pacientes con anillos de Schatzki que presentan estenosis de la luz esofágica, con buen perfil de seguridad y permeabilidad aceptable a largo plazo (1). Por otra parte, la inyección de esteroides en el área estenótica se ha descrito como terapia adicional para disminuir la incidencia de reestenosis en pacientes llevados a dilatación esofágica y en aquellos sometidos a disección de submucosa endoscópica; sin embargo, aún no existen estudios que demuestren su eficacia, la dosis, frecuencia y técnica.

El uso de otras medidas para estenosis refractaria como la utilización de *stent* metálico o plástico autoexpandible, aunque ha demostrado su efectividad, no está libre de complicaciones relativas al sobrecrecimiento de tejido dentro del *stent*, migración y dolor. Lee y colaboradores demostraron la efectividad del tratamiento en el 87,5% de los pacientes, con reestenosis solo en 12,5%, de los cuales respondieron a la dilatación neumática con balón como segunda línea de tratamiento en el 66% de los casos; el principal factor de riesgo para reestenosis fue la longitud de segmento estenótico >10 mm. Sin embargo, el diseño y número limitado de pacientes no permite la extrapolación de estos resultados (4). Otro estudio con mejor diseño metodológico intentó agrupar aleatoriamente a pacientes para el tratamiento primario con electrocauterio frente a la dilatación con bujías de Savary, sin lograr establecer diferencias, pero abrió la posibilidad del uso de esta técnica como tratamiento inicial de las estenosis (3).

Otro punto importante hace referencia al momento en que se consideran refractarias las estenosis postanastomóticas. La definición dada por Kochman en la Universidad de Pensilvania en 2005 refiere que es la incapacidad de regresar a un diámetro de 14 mm en 5 sesiones de dilatación en un intervalo de 2 semanas; a pesar de esto, la mayoría de estudios hacen referencia a la refractariedad luego de 3 sesiones de dilatación después de las cuales hay síntomas persistentes de disfagia por lo menos en grado 2 de la clasificación de Attkinson (aunque el origen de esta clasificación fue para enfermedad maligna). Adicionalmente, estos estudios consideran un diámetro adecuado cuando es >10 mm, ya que se correlaciona adecuadamente con el alivio de la disfagia (8).

En nuestro reporte de caso, la estenosis correspondió a un evento postquirúrgico; sin embargo, la longitud de la estenosis fue de 5 mm, lo que da la posibilidad de usar esta terapia en pacientes con estenosis de otras etiologías. El uso de incisión radial y corte endoscópico con electrocauterio de punta es una adecuada alternativa al manejo de estenosis

esofágicas anastomóticas refractarias; su seguridad y eficacia a largo plazo aún están siendo evaluadas, pero los reportes, hasta la fecha, incluido el caso de nuestro paciente, hacen augurar su adición a las opciones terapéuticas como una técnica estándar.

REFERENCIAS

1. Jayanta S, Narendra D, Saroj KS, et al. Endoscopic incisional therapy for benign esophageal strictures: Technique and results. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(19):1318-26. doi: 10.4253/wjge.v7.i19.1318.
2. Hordijk ML, Siersema PD, Tilanus HW, et al. Electrocautery therapy for refractory anastomotic strictures of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(1):157-63. doi: 10.1016/j.gie.2005.06.016.
3. Hordijk ML, van Hooft JE, Hansen BE, et al. A randomized comparison of electrocautery incision with Savary bougienage for relief of anastomotic gastroesophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(5):849-55. doi: 10.1016/j.gie.2009.02.023.
4. Lee TH, Lee SH, Park JY, et al. Primary incisional therapy with a modified method for patients with benign anastomotic esophageal stricture. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(6):1029-33. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.018.
5. Simmons DT, Baron TH. Electroincision of refractory esophagogastric anastomotic strictures. *Dis Esophagus.* 2006;19(5):410-4. doi: 10.1111/j.1442-2050.2006.00605.x.
6. Asada Y, Muto M. New treatment for refractory stricture of the digestive tract: radial incision and cutting (RIC). *Gastrointest Endosc.* 2007;65(5):AB279. doi: 10.1016/j.gie.2007.03.985.
7. Muto M, Ezoe Y, Yano T, et al. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(5):965-72. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.012.
8. Kochhar R, Makharia GK. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):829-34. doi: 10.1067/mge.2002.129871.
9. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy.* 2012;44(11):1007-11. doi: 10.1055/s-0032-1310107.
10. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, et al. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1389-93. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.070.

Hepatitis autoinmune y cáncer de colon: una asociación inusual. Caso clínico y revisión de la literatura

A case of an unusual association of autoimmune hepatitis and colon cancer: report and literature review

Lázaro Antonio Arango M.,¹ Claudia Patricia Díaz T.,² Mario Andrés Jaramillo,³ Dínimo José Bolívar S.,⁴ Mauricio Osorio C.,⁵ Alba Ruth Cobo,⁶ Carlos Andrés Caicedo Q.⁷

¹ Médico, cirujano general, gastroenterólogo clínico-quirúrgico, coordinador del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

² Médica, cirujana general, gastroenteróloga clínico-quirúrgica, docente del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

³ Médico, internista, gastroenterólogo clínico de la Universidad Nacional, docente del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

⁴ Médico, cirujano general, gastroenterólogo clínico-quirúrgico, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

⁵ Médico, cirujano general, coloproctólogo, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

⁶ Médica, cirujana general, gastroenteróloga clínico-quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

⁷ Médico, cirujano general, residente de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Servicio de Gastroenterología Unión de Cirujanos S. A. S., Clínica de la Presentación, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Correspondencia: Lázaro Antonio Arango M. Correo: lazararango.m@gmail.com.

Fecha recibido: 14-08-17

Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Introducción: la hepatitis autoinmune idiopática (HAI) es una enfermedad crónica que predomina en mujeres, con episodios de actividad y remisión, favoreciendo la fibrosis hepática. El 40% de los pacientes presenta historia familiar de enfermedades autoinmunes. Al parecer, es mediada por la interacción antígeno-anticuerpo; sin embargo, su causa es desconocida. Se conoce la asociación frecuente de HAI con cáncer hepatobiliar; menos frecuente con linfomas, cáncer de piel y cáncer de colon; y casi inexistente con síndromes hereditarios de cáncer de colon. Este caso debutó con HAI y sangrado rectal causado por poliposis adenomatosa familiar (PAF) y adenocarcinoma de colon sigmoide.

Caso clínico: mujer de 51 años con HAI de 1 año de evolución manejada con prednisolona y azatioprina. Se realizó una colonoscopia total por anemia en la que se encontraron múltiples pólipos entre 5 y 10 mm y 1 de 30 mm sésil, ulcerado, en colon sigmoide. Se realizó una polipectomía endoscópica múltiple que reportó un adenoma tubulovelloso con displasia de alto y bajo grado en varios pólipos y un adenocarcinoma de bajo grado en el pólipo del sigmoide. Los estudios de extensión fueron negativos para metástasis. Se realizó una repleción nutricional prequirúrgica, luego una colectomía subtotal y una procto-ileoanastomosis con ileostomía de protección. La patología de pieza quirúrgica mostró un adenocarcinoma de colon de bajo grado y adenomas tubulares y tubulovelloso con displasias de alto y bajo grado.

Discusión y conclusiones: La asociación de HAI con PAF y cáncer colorrectal (CC) es infrecuente. Es conocida la correlación de HAI con cáncer hepatobiliar (asociado con cirrosis), linfomas, cáncer de piel y otros desórdenes autoinmunes. El pronóstico es malo y no puede establecerse una correlación clara con moduladores inmunes.

Palabras clave

Hepatitis autoinmune, malignidades, neoplasias extrahepáticas, poliposis adenomatosa, carcinoma colorrectal.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune idiopática (HAI) tiene varias asociaciones: por ejemplo, predispone el desarrollo de cirrosis hepática. Esta última es un factor establecido para

cáncer hepatocelular (CHC), con una incidencia anual entre 3%-9%; es inducida especialmente por las hepatitis crónicas virales B y C (1). Hasta un tercio de los pacientes al momento del diagnóstico de HAI ya han desarrollado cirrosis (2).

Abstract

Introduction: Idiopathic autoimmune hepatitis (IAH) is a chronic disease that occurs predominately in women, has episodic activity and remission, and favors hepatic fibrosis. Forty percent of patients have family histories of autoimmune diseases. It is apparently mediated by antigen-antibody interaction, but its causes are unknown. IAH is frequently associated with hepatobiliary cancer, less frequently with lymphomas, skin cancer and colon cancer and very rarely with hereditary colon cancer syndrome. This case debuted IAH and rectal bleeding caused by familial adenomatous polyposis (FAP) and adenocarcinoma of the sigmoid colon.

Clinical case: The patient was a 51-year-old woman who had had IAH for one year which had been managed with prednisolone and azathioprine. A total colonoscopy, performed because of anemia, found multiple polyps that measured 5 and 10 mm and one ulcerated 30 mm sessile polyp in the sigmoid colon. A multiple endoscopic polypectomy revealed a tubulovillous adenoma with high and low grade dysplasia in several polyps and a low grade adenocarcinoma in the sigmoid polyp. Tests and examinations for metastasis were negative. Following presurgical nutritional repletion, a subtotal colectomy was performed and an ileal pouch-anal anastomosis with protective ileostomy was created. The pathology of the surgical specimen showed low grade adenocarcinoma of the colon and tubular and tubulovillous adenomas with high and low grade dysplasia.

Discussion and conclusions: Association of IAH with familial adenomatous polyposis (FAP) and colorectal cancer (CC) occurs infrequently although associations of IAH with hepatobiliary cancer associated with cirrhosis, lymphomas, skin cancer and other autoimmune disorders are well-known. The prognosis is bad and no clear correlation with immune modulators can be established.

Keywords

Autoimmune hepatitis, malignancies, extra-hepatic neoplasms, adenomatous polyposis, colorectal carcinoma.

La HAI se puede asociar con varias enfermedades autoinmunes, esta relación se encuentra bien establecida y el riesgo de malignidad con el tratamiento inmunosupresor es una preocupación fundamental (3). La asociación de HAI con poliposis adenomatosa familiar (PAF) o cáncer colorrectal (CC) es extremadamente infrecuente, por lo que se describe un caso clínico y se revisa la escasa literatura disponible.

CASO CLÍNICO

La paciente es una mujer de 51 años con ictericia intermitente de 18 meses de evolución, prurito, coluria y rectorragia, sin antecedentes de importancia. No refirió medicamentos hepatotóxicos. En el examen clínico se encontró con ictericia, sin osteomalgias o pérdida de peso, abdomen normal; antígeno carcinoembrionario 1,57 ng/mL (0-10); serología para hepatitis B y C negativas; γ -glutamyltransferasa (GGT) 460 UI/L; bilirrubina total 3,7 mg/dL; transaminasa glutámico oxalacética (TGO) 116, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) 119 y albúmina 3,8 mg/dL; hemoglobina (Hb) 9,6 mg/dL; hematócrito (Hto) 32%; anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) positivos; anticuerpos antimitocondria negativos (AMA); ultrasonografía abdominal sin lesiones hepáticas ni colelitiasis; vía biliar normal; biopsia hepática con hepatitis de interface de actividad moderada, sin hepatitis lobulillar ni necrosis y sin presencia de granulomas.

Se hizo el diagnóstico de HAI y se inició una terapia inmunomoduladora con prednisolona y azatioprina. Debido a la anemia se ordenó una endoscopia que reportó esofagitis grado B de los Ángeles y gastritis erosiva antral, y una colonoscopia con 25 a 30 pólipos de diámetros entre 0,5 a 1 cm a lo largo de todo el colon. Se realizaron biopsias al azar de numerosos pólipos así: 2 pólipos de colon derecho con adenoma tubulovelloso y displasia de alto grado; 2 pólipos de colon transversal y descendente con adenoma tubulovelloso con displasia de bajo grado; lesión polipoide en colon sigmoide a los 30 cm del reborde anal de 3 cm, ulcerada, positiva para adenocarcinoma de colon de bajo grado. La radiografía de tórax y la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen resultaron normales. Se realizó una repleción nutricional prequirúrgica y posteriormente una laparotomía en la que se observó el hígado sin nódulos, ni ascitis ni siembras peritoneales. Se realizó una colectomía subtotal con procto-ileoanastomosis terminolateral e ileostomía de protección (**Figura 1**).

La patología mostró múltiples formaciones polipoides sésiles en toda la extensión del colon, con medidas promedio de 0,8 x 0,5 cm y 2 x 1,5 cm, fue positivo para adenomas tubulovelloso con displasia de bajo y alto grado. En el colon sigmoide se presentó una lesión polipoide ulcerada positiva para adenocarcinoma de colon de bajo grado, bien diferenciado, con infiltración de capa muscular propia e invasión linfovascular, y serosa libre de tumor. Se observó un pólipo de 1,3 x 0,3 cm en recto superior y un adenoma

tubular con displasia de alto grado, negativo para malignidad. Hubo 3/13 ganglios positivos con bordes de resección libres y T3N1bM0.



Figura 1. Espécimen quirúrgico en el que se observa la pieza colónica con múltiples pólipos en toda su extensión.

DISCUSIÓN

La frecuencia de malignidad extrahepática en HAI es del 5% con incidencia estimada de 1 caso por cada 194 pacientes/año. La probabilidad de tumores extrahepáticos después de 10 años es del 3% y el riesgo es 1,4 veces mayor que en la población general. Los mecanismos patogénicos que promueven el desarrollo de neoplasias extrahepáticas en la HAI son desconocidos y no se asocian con cirrosis (4).

Las malignidades extrahepáticas desarrolladas antes y después del diagnóstico de HAI se originan en varios órganos incluidos las vejiga, sangre, mama, cérvix, tejido linfóide, piel, timo, tejidos blandos y estómago (5).

Werner y colaboradores evaluaron a 473 pacientes con HAI entre 1990 y 2003 presentes en el registro nacional de cáncer de Suecia y encontraron 108 tumores, 39 benignos y 69 malignos; 25 fueron prevalentes (antes del diagnóstico de HAI) y 44 incidentales (después del diagnóstico). Esta cohorte analizó el riesgo para cáncer hepatobiliar, piel, linfoma no hodgkiniano, colon y recto, entre otros. Se encontraron 4 pacientes con CC, con riesgo ligeramente elevado con riesgo de incidencia estándar (RIE) de 4,23 e intervalo de confianza (IC) 95% de 1,1 a 10,8; ninguno tenía historia de enfermedad inflamatoria intestinal. A diferencia del alto riesgo para cáncer hepatobiliar, linfoma y cáncer de piel (RIE: 8,4, IC 95%: 2,66-19,2; RIE: 5,91, IC 95%: 1,9-13,7; y RIE: 6,1, IC 95%: 2,47-12,7), respectivamente.

La HAI es una enfermedad progresiva poco frecuente que puede inducir cirrosis y CHC; sin embargo, su relación es menos obvia y subestimada que la bien conocida cirrosis hepática y CHC por hepatitis B o C. El riesgo de padecer cáncer luego del diagnóstico de HAI se eleva. Únicamente 4 de 473 pacientes con HAI del registro nacional de cáncer de Suecia presentaron CC (6).

Los tumores asociados con la inmunosupresión crónica después del trasplante de órgano (por ejemplo, cáncer de piel) se correlacionan con efectos inducidos por fármacos sobre mecanismos inmunológicos involucrados en la vigilancia tumoral y el control de infecciones. Un estudio sueco de 634 pacientes con HAI mostró la asociación conocida de CHC y reconoció el cáncer de piel tipo no melanoma como la presentación extrahepática tumoral más frecuente (23 casos), seguido por el linfoma no hodgkiniano (7). En la HAI, la duración y el grado de la terapia inmunosupresora no pueden ser descartados como factores de riesgo para la aparición de tumores (8).

La supresión de la función de linfocitos y mecanismos de vigilancia tumoral mediados por citocinas, la alteración de la apoptosis y crecimiento tumoral a través de vías de señalización celular (9), el daño directo del ADN y sus mecanismos de reparación, la menor expresión de genes supresores de tumor, la mala regulación del ciclo celular (10), la severidad de la enfermedad autoinmune y el tipo y dosis de los fármacos administrados son algunos efectos especulativos que inducirían los medicamentos para desarrollar cáncer en pacientes con HAI (6).

Es interesante comparar los riesgos de PAF o CC con otras enfermedades biliares/hepáticas autoinmunes. En una cohorte sueca de 604 pacientes con colangitis esclerosante primaria entre 1970 y 1998, el CHC se observó en 12 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante con un RIE de 10,3 (IC 95%: 5,3-18,1) (11).

En un estudio escocés de 85 pacientes con cirrosis biliar primaria, de 10 pacientes que presentaron malignidades extrahepáticas solo 1 presentó CC (12). En un metaanálisis realizado por Liang y colaboradores con 16 300 pacientes con colangitis esclerosante primaria, encontraron que el riesgo de cáncer general y CHC es mayor en comparación con la población general, pero no con otros tipos de cáncer. 50 casos de cáncer de colon y 23 con cáncer de recto fueron registrados con un RIE de 1,13 (IC 95%: -0,26 a -2,52) y RIE: 1 (IC 95%: 0,56 a 1,43), respectivamente (13).

Después de comparar otras enfermedades hepáticas autoinmunes, se puede concluir que existe un incremento similar en el riesgo de cáncer hepático y extrahepático, lo que sugiere la necesidad de crear programas de vigilancia estrictos y, aunque la asociación de HAI y CC no es estadística, se requieren estudios que permitan evaluar esta relación.

La evidencia disponible de pacientes con HAI y tumores extrahepáticos se basa en su mayoría en tumores no gastrointestinales. Entre los gastrointestinales, el CC es el más frecuente. El tratamiento debe ser acorde a cada patología y puede incluir resección, radioterapia o quimioterapia (8). La terapia inmunosupresora debe ajustarse y, aunque estas respuestas no se han documentado con HAI, en lo posible se debe reducir la dosis de medicación o sustituirla por un fármaco alternativo. La acción apropiada es suspender la azatioprina y otros inmunosupresores no estándar (inhibidores de calcineurina y micofenolato mofetilo), y controlar la actividad inflamatoria hepática con el aumento de la dosis de corticosteroides (6). Incluso en pacientes postransplantados hay aumento en la aparición de CC para aquellos que tienen terapia inmunomoduladora con tiopurinas más esteroides, así como incidencia mayor para linfoma y sarcoma; los pacientes tratados con ciclosporina no tienen un aumento del riesgo (14).

A pesar de la resección quirúrgica del adenocarcinoma de colon en nuestro caso, existe un riesgo elevado para las neoplasias adicionales; por esta razón debe realizarse un seguimiento endoscópico, imagenológico y con marcadores tumorales. La mejoría en métodos diagnósticos, el creciente número de reportes de HAI y malignidades extrahepáticas, los nuevos tratamientos farmacológicos moleculares y de intervención celular que pueden deteriorar la respuesta inmunológica contra el cáncer, y el incremento de la supervivencia en HAI, cirrosis y cáncer extrahepático justifican un cambio de mentalidad y toma de conciencia acerca de este tipo de patologías.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con HAI presentan riesgo aumentado ya conocido de CHC y neoplasias extrahepáticas. El mecanismo patogénico no es del todo conocido. Es poca la literatura disponible que relacione la HAI con el CC, y ninguna la que relaciona la HAI con la PAF. Existe la necesidad de crear programas de evaluación y vigilancia más estrictos que permitan predecir el comportamiento biológico, el manejo y supervivencia a este tipo de tumores.

REFERENCIAS

1. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(3):520-7. doi: 10.1053/jhep.2003.50093.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatology*. 2015;63(4):971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
3. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2069-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300.
4. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, et al. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1989;10(1):39-43. doi: 10.1002/hep.1840100110.
5. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1459-76. doi: 10.1007/s10620-012-2525-5.
6. Werner M, Almer S, Prytz H, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long-term follow-up in 473 Swedish patients. *J Hepatol*. 2009;50(2):388-9. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.022.
7. Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Risk of colorectal cancer in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):93-104.e5. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.009.
8. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf*. 2000;23(2):101-13. doi: 10.2165/00002018-200023020-00002.
9. Han W, Soltani K, Ming M, et al. Deregulation of XPC and CypA by cyclosporin A: an immunosuppression-independent mechanism of skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(9):1155-62. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0185-T.
10. Strickland FM, Kripke ML. Immune response associated with nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg*. 1997;24(4):637-47.
11. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36(3):321-7. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00288-4.
12. Mills PR, Boyle P, Quigley EM, et al. Primary biliary cirrhosis: an increased incidence of extrahepatic malignancies? *J Clin Pathol*. 1982;35(5):541-3. doi: 10.1136/jcp.35.5.541.
13. Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(4):1409-17. doi: 10.1002/hep.25788.
14. Danielsson Borssén Å, Almer S, Prytz H, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune hepatitis – a long-term follow-up study in 634 Swedish patients. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):217-23. doi: 10.3109/00365521.2014.983154.

Manejo endoscópico de quiste de duplicación esofágica: descripción de un caso

A case of endoscopic management of an esophageal duplication cyst

Andrés Mauricio Ricardo Ramírez,¹ Édgar Julián Ferreira Bohórquez,² Lázaro Antonio Arango Molano,³ Andrés Sánchez Gil.⁴

¹ Médico cirujano general, Universidad Pontificia Bolivariana, gastroenterólogo clínico-quirúrgico, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

² Médico cirujano general, Universidad Industrial de Santander, gastroenterólogo clínico-quirúrgico, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

³ Médico, cirujano general, gastroenterólogo clínico-quirúrgico, coordinador del programa de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

⁴ Médico, cirujano general, Universidad de Caldas, residente de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

Fecha recibido: 22-08-17
Fecha aceptado: 13-04-18

Resumen

Los quistes de duplicación esofágica son una anomalía congénita poco frecuente. La mayoría de los casos son asintomáticos y su diagnóstico frecuentemente es un hallazgo incidental. La posibilidad de que se desarrollen complicaciones (hemorragia, infección, entre otras) y el temor a la posibilidad de transformación maligna hacen que el tratamiento de estas lesiones haya sido considerado quirúrgico en el pasado. Sin embargo, la extremadamente baja tasa de malignización y la posibilidad de un desenlace inadecuado asociado con la cirugía hacen considerar otras alternativas, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio del procedimiento quirúrgico. Se reporta el caso de una paciente de 56 años con diagnóstico endosonográfico de quiste de duplicación esofágica, que fue sometida a marsupialización endoscópica del quiste con una resolución completa de sus síntomas, sin complicaciones y con una reintegración inmediata a la vida diaria.

La endosonografía (EUS) ha sido ampliamente utilizada como una herramienta para la evaluación y el diagnóstico de los quistes de duplicación. Es el método diagnóstico de elección para investigar esta patología ya que puede distinguir entre lesiones sólidas y quísticas. La cuestión de si se debe realizar o no la aspiración con aspiración con aguja fina guiada por EUS (FNA) en una lesión sospechosa, en el caso de un quiste de duplicación, es controvertida ya que estas lesiones pueden infectarse con consecuencias significativas, aunque frecuentemente se requiere que la punción obtenga un diagnóstico definitivo que descarte lesiones ominosas.

Palabras clave

Quiste, duplicación, esófago, manejo endoscópico.

Abstract

Esophageal duplication cysts are rare congenital anomalies. Most cases are asymptomatic and their diagnoses are often incidental findings. In the past, surgery was considered to be the treatment for these lesions because of the possibility of complications such as hemorrhaging and infections as well as the fear of malignant transformation. However, the extremely low rate of malignancy and the possibility of an inadequate outcomes of surgery have made it necessary to consider other alternatives that taking both risks and benefits of the surgical procedure into account. We report the case of a 56-year-old patient with an endosonographic diagnosis of an esophageal duplication cyst who underwent endoscopic marsupialization of the cyst followed by complete resolution of symptoms, without complications, and with immediate reintegration into daily life.

Endosonography (EUS) has been widely used as a tool for evaluation and diagnosis of duplication cysts. It is the diagnostic method of choice for investigating this pathology since it can distinguish between solid and cystic lesions. The question of whether or not to perform EUS guided fine needle aspiration (FNA) of a lesion suspected of being a duplication cyst is controversial since these lesions can be infected with significant consequences. Nevertheless, EUS-FNA is often required to make a definitive diagnosis that rules out ominous lesions.

Keywords

Cyst, duplication, esophagus, endoscopic management.

INTRODUCCIÓN

Los quistes de duplicación esofágica son alteraciones benignas del desarrollo embrionario temprano hacia la tercera o cuarta semanas de la gestación. Son relativamente infrecuentes con una incidencia estimada es de 1 por cada 8000 nacidos vivos y se han descrito 2 tipos: adyacentes al lumen (sin comunicación con la luz esofágica) y tubulares (que se comunican directamente al lumen). Frecuentemente, estos 2 tipos de duplicación se reportan como entidades diferentes.

Presentan 3 características distintivas: se encuentran contenidos en la pared esofágica, están cubiertos por las 2 capas musculares y se encuentran revestidos por epitelio escamoso o un revestimiento compatible con el que se encuentra en el esófago embrionario (1).

Hasta un tercio de estos quistes contienen mucosa gástrica, pancreática o mucosa que contiene placas de Peyer en forma heterotópica. Aproximadamente, el 80% no se comunica con la luz del esófago y se produce con mayor frecuencia en la cara lateral derecha del esófago debido a la dextrorrotación del estómago durante la embriogénesis (2). Estas lesiones pueden causar síntomas que se observan más frecuentemente en la infancia (80% de los casos), generados por la compresión de las estructuras adyacentes que más comúnmente causan disfagia (70%), dolor epigástrico (20%), dolor retroesternal (10%) (2) y síntomas respiratorios como tos, estridor y sibilancias. La hematemesis es más rara y se presenta en pacientes con comunicación tubular.

En los pacientes mayores, suelen diagnosticarse en forma incidental durante la endoscopia superior o en imágenes radiológicas, y la aparición de síntomas es infrecuente luego de los 2 años de edad (3).

Se han descrito casos de transformación maligna; sin embargo, su prevalencia real es desconocida y solo se encuentran 2 casos publicados: el reporte de McGregor en 1976, que corresponde a un diagnóstico *post mortem* por causas infecciosas; y el reporte de Singh del 2001, que corresponde a un paciente de 18 años con adecuada respuesta a la terapia con quimiorradiación (4, 5).

La apariencia endoscópica de los quistes de duplicación puede corresponder con la apariencia descrita en otras lesiones subepiteliales del esófago, con una protuberancia luminal asociada con una mucosa normal suprayacente sin irregularidades; y en caso de duplicaciones tubulares, puede verse como un divertículo de tamaño variable.

Los hallazgos endosonográficos corresponden con lesiones homogéneas anecoicas con márgenes regulares derivados de la submucosa (tercera capa). Su pared puede estar constituida de 3 a 5 capas y hay algunos casos en los que la imagen es más hipo que anecoica debido a la presencia de material ecogénico, que consiste en capas de detritos o de mucina.

El diagnóstico se basa en las características endoscópicas y endosonográficas; y en los casos en los que persiste la duda asociada con la presencia de imágenes de contenido hipoeoico en el quiste, la aspiración con punción con aguja fina guiada por EUS (FNA) se ha utilizado para esclarecer el diagnóstico y descartar malignidad; pero en lesiones que son claramente anecoicas, esta práctica no se recomienda por el riesgo presuntivo de infección (6, 7). El manejo de quistes asintomáticos puede ser expectante, aunque el potencial de complicaciones, incluida la transformación maligna, ha hecho que algunos autores recomienden la resección quirúrgica. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que evalúen la historia natural de los quistes de duplicación, por lo que las recomendaciones a este respecto carecen de fuerza estadística.

Para los casos sintomáticos se han descrito tanto el manejo quirúrgico como el endoscópico. Se describió por primera vez en un reporte de caso de Will y colaboradores de 2005, en el que se presentó el caso de un paciente de 25 años a quien se le realizó una fenestración exitosa sobre el quiste para crear una comunicación con la luz esofágica (8). Igualmente, se describió la resección completa de la pared luminal del quiste en una paciente de 75 años sintomática, a quien se le realizó la resección con asa de polipectomía debido a la característica pseudopediculada de la lesión (9).

En la EUS, los quistes de duplicación esofágica aparecen frecuentemente como una masa hipoeoica homogénea periesofágica, como ya se mencionó. Sin embargo, cuando hay dudas acerca de la malignidad, una herramienta es la FNA en el diagnóstico de quistes de duplicación esofágica y quistes de duplicación en general, aunque es controvertida. Mientras que la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) puede mostrar células escamosas u otros contenidos de quistes compatibles con un quiste de duplicación que puede ayudar en el diagnóstico, el riesgo de infectar el quiste es una preocupación importante, con algunos estudios que han mostrado una tasa de infección tan alta como del 14%. La EUS-FNA se debe realizar si hay una preocupación por una lesión más grave o si la naturaleza de la lesión está en duda.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente de 56 años sin antecedentes médicos de importancia, quien desarrolló disfagia para sólidos de 2 meses de evolución, con pérdida de 4 kg de peso durante ese lapso, por lo que se indicó una endoscopia digestiva superior. Se encontró una lesión de 30 mm hacia el tercio inferior del esófago en la pared anterior derecha, de apariencia subepitelial, cubierta por una mucosa sin alteraciones (**Figura 1**).

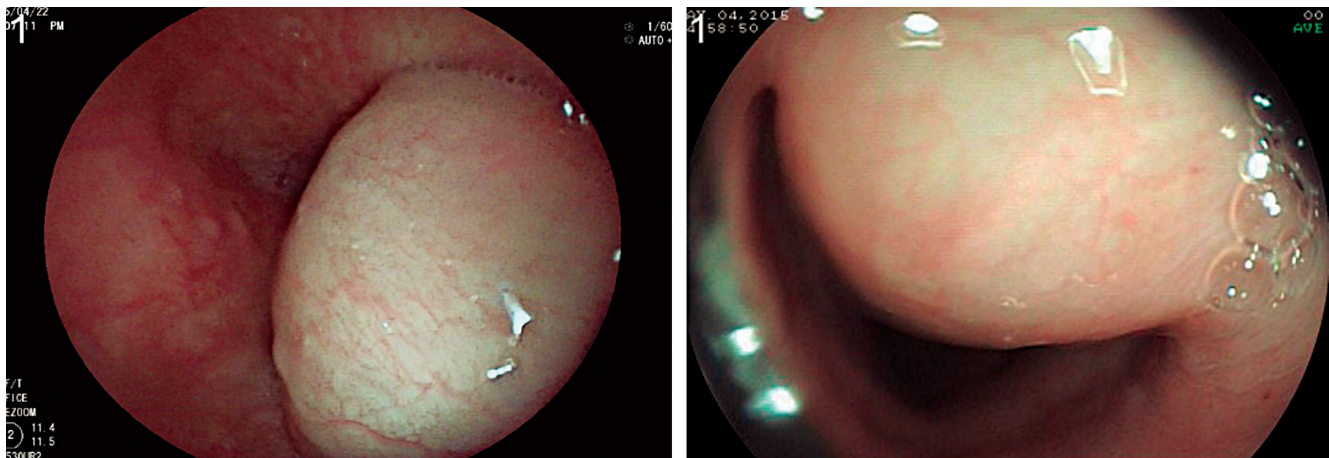


Figura 1. Visión endoscópica de la lesión subepitelial esofágica.

Ante el hallazgo, se decidió realizar la EUS radial esofágica en la que se encontró una lesión dependiente de la tercera capa esofágica, pero de características hipoeoicas más que anecoicas, por lo que se realizó una EUS-FNA con estudio citológico rápido. Se encontró abundante material mucoso que evidenció la presencia de células epiteliales y contenido de mucina, sin evidencia de cambios citopatológicos malignos (**Figura 2**).

Ante los hallazgos que apoyaron el diagnóstico de quiste de duplicación sin malignización, se procedió a realizar una

marsupialización del quiste bajo anestesia general en una sección de la pared luminal del mismo con electrobisturí de punta endoscópico. Se realizó un corte de 20 mm sobre el cénit de la lesión luminal con disección por pasos hasta la submucosa; se logró el completo drenaje de la lesión y su inspección endoscópica completa, y se encontró una cavidad ciega, recubierta por un epitelio pálido, sin características de malignidad (**Figura 3**).

La paciente evolucionó satisfactoriamente con dolor retroesternal como el único síntoma posterior al procedi-

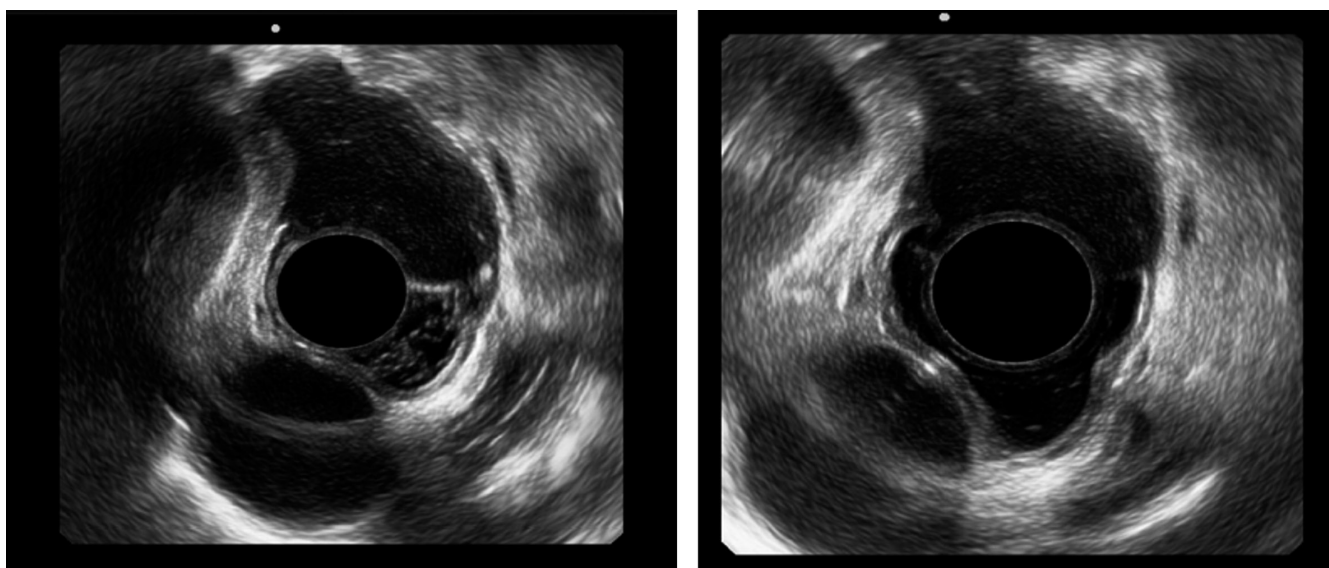


Figura 2. Endosonografía radial. Se observa una lesión subepitelial de la tercera capa esofágica, hipoeoica.

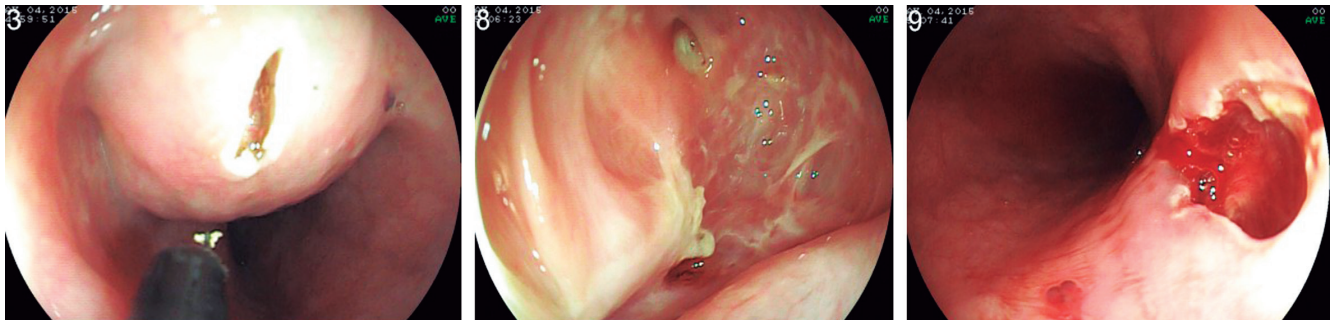


Figura 3. Incisión de la lesión. Se observa el quiste de duplicación por dentro y al final el orificio que queda a la luz del esófago.

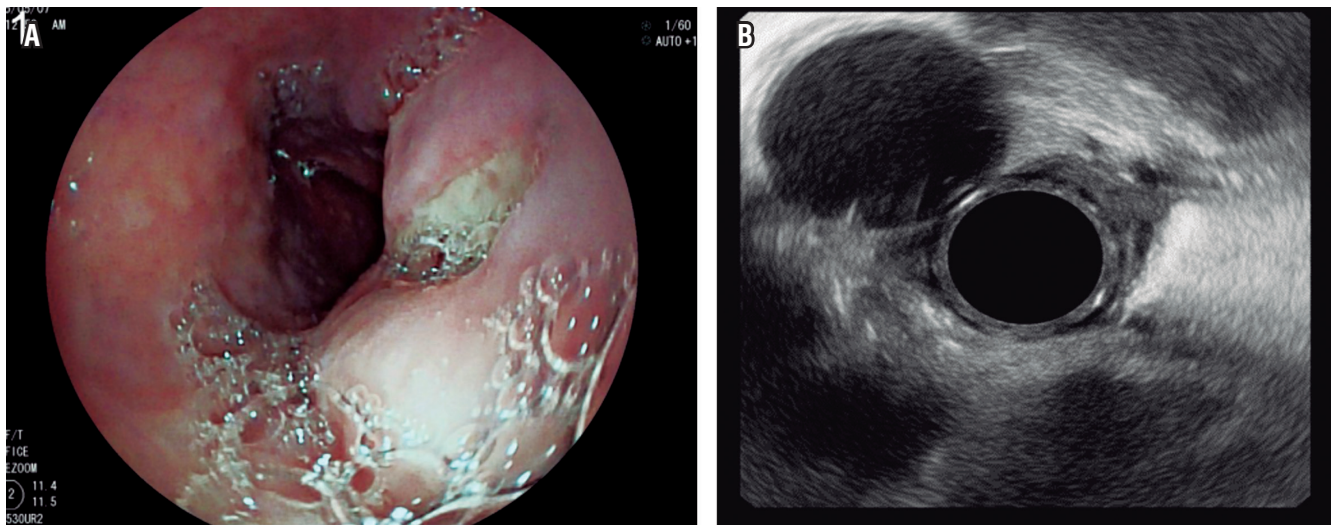


Figura 4. Control al cuarto día. **A.** Visión endoscópica que muestra el orificio externo a la luz del esófago. **B.** EUS. Aorta a las 11 del visor y el quiste ya reducido postdrenaje.

miento, que cedió con los analgésicos comunes en las primeras 24 horas. Se inició una prueba de tolerancia oral en ese momento, sin presentar disfagia residual.

El control endosonográfico se llevó a cabo hacia el cuarto día posterior al procedimiento y se encontró un colapso completo de la lesión (**Figura 4 A**), asociado con una comunicación total con la luz esofágica en ausencia de residuos alimentarios (**Figura 4 B**).

Debido a su excelente evolución y a no presentar síntomas residuales, la paciente fue dada de alta con protector de mucosa (sucrafato), pero sin requerimiento de analgésico en casa. Se realizó seguimiento telefónico a los 10 días en el que se evaluó la tolerancia a la vía oral y la paciente manifestó que habían desaparecido por completo los síntomas de disfagia que la llevaron a consultar en un principio.

DISCUSIÓN

Los quistes de duplicación esofágica son lesiones poco frecuentes asociadas con el desarrollo embrionario del intestino anterior. Su baja frecuencia hace que la historia natural de estas lesiones sea desconocida, aunque la búsqueda sistemática de complicaciones que impliquen su resección quirúrgica obligada como la presencia de malignidad no arrojan resultados que permitan un grado fuerte de recomendación de este tratamiento. Sin embargo, las complicaciones asociadas con la cirugía abierta o mínimamente invasiva pueden ser extrapoladas; de este modo se sabe que existe un riesgo entre el 15% y 37,5% de complicaciones, principalmente de tipo respiratorio, asociadas con la cirugía torácica; y en el caso de abordaje abdominal superior, el riesgo fluctúa entre

16% y 17% (10), lo que resulta altamente mórbido frente al manejo de una enfermedad benigna.

Igualmente, el desarrollo de técnicas endoscópicas carece de estudios de gran diseño metodológico, pero la menor invasividad y ausencia de alteración de la fisiología respiratoria los hace un método altamente atractivo para el manejo de los quistes de duplicación. La técnica de elección para el manejo endoscópico de los quistes de duplicación esofágica aún se encuentra en desarrollo y solo 2 reportes de caso han descrito resultados (8, 9). En el caso reportado por Will y colaboradores en 2005, se utilizó una técnica similar a la empleada en nuestro caso, pero la escasa amplitud de la ventana inicial (10 mm) obligó a una ampliación de la misma a las 6 semanas por recurrencia de los síntomas, por lo que manufacturar una ventana amplia se muestra indispensable para la marsupialización completa del quiste. En nuestro estudio se usó una amplitud intermedia determinada por el diámetro de la lesión y una técnica por pasos para maximizar la seguridad del procedimiento.

Una vez establecido el diagnóstico de quiste de duplicación, el tratamiento puede variar dependiendo de la presencia de los síntomas. En los pacientes sintomáticos, la resección quirúrgica es frecuentemente la opción para el alivio de los síntomas. En pacientes asintomáticos, la resección quirúrgica es controvertida: mientras que algunos autores defienden la resección debido a la posible degeneración maligna del quiste de duplicación, otros han apoyado la observación.

Puesto que ha habido informes de casos de quistes de duplicación estables en la vigilancia de EUS, este puede ser un método adecuado de seguimiento ambulatorio; y la resección quirúrgica se puede considerar si el paciente desarrolla síntomas. En cualquier caso, el manejo quirúrgico frente al no quirúrgico de los quistes de duplicación asintomáticos probablemente siga siendo polémico hasta que se entienda más sobre el curso del tiempo y los factores de riesgo asociados con su degeneración maligna.

Hasta la fecha, no existen otros reportes que permitan obtener conclusiones extrapolables con respecto al manejo de los quistes de duplicación esofágica. Nuestro reporte de caso pretende plantear la seguridad y eficacia de los métodos endoscópicos en el tratamiento de estas lesiones y servir como base de futuros estudios que permitan dar luces respecto a esta patología infrecuente.

REFERENCIAS

1. Ildstad ST, Tollerud DJ, Weiss RG, et al. Duplications of the alimentary tract. Clinical characteristics, preferred treatment, and associated malformations. *Ann Surg.* 1988;208(2):184-9. <https://doi.org/10.1097/00000658-198808000-00009>.
2. Arbona JL, Fazzi JG, Mayoral J. Congenital esophageal cysts: case report and review of literature. *Am J Gastroenterol.* 1984;79(3):177-82.
3. Harvell JD, Macho JR, Klein HZ. Isolated intra-abdominal esophageal cyst. Case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(4):476-9. <https://doi.org/10.1097/00000478-199604000-00011>.
4. McGregor DH, Mills G, Boudet RA. Intramural squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1976;37(3):1556-61.
5. Singh S, Lal P, Sikora SS, Datta NR. Squamous cell carcinoma arising from a congenital duplication cyst of the esophagus in a young adult. *Dis Esophagus.* 2001;14(3-4):258-61. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2001.00204.x>.
6. Wildi SM, Hoda RS, Fickling W, et al. Diagnosis of benign cysts of the mediastinum: the role and risks of EUS and FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(3):362-8. [https://doi.org/10.1067/S0016-5107\(03\)00009-9](https://doi.org/10.1067/S0016-5107(03)00009-9).
7. Wiechowska-Kozłowska A, Wunsch E, Majewski M, Milkiewicz P. Esophageal duplication cysts: endosonographic findings in asymptomatic patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1270-2. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1270.
8. Will U, Meyer F, Bossekert H. Successful endoscopic treatment of an esophageal duplication cyst. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(8):995-9. <https://doi.org/10.1080/00365520510023125>.
9. Joyce AM, Zhang PJ, Kochman ML. Complete endoscopic resection of an esophageal duplication cyst (with video). *Gastrointest Endosc.* 2006;64(2):288-9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.04.046>.
10. Iyer A, Yadav S. Postoperative care and complications after thoracic surgery. En: Firstenberg MS (editor). *Principles and practice of cardiothoracic surgery.* Intech; 2013. p. 57-84. <https://doi.org/10.5772/55351>.

Carta al Editor

Letter to the Editor

Adán José Lúquez Mindiola.¹

¹ Internista, gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia, Centro de Enfermedades Digestivas, GutMédica. Bogotá D. C., Colombia.

Fecha recibido: 30-04-18
Fecha aceptado: 01-05-18

Bogotá D. C., abril 30 de 2018

Señor Editor
Revista Colombiana de Gastroenterología

He leído con interés el artículo publicado en el último volumen de la revista con título “Hemangioma cavernoso como causa de hemorragia digestiva oculta manifiesta: reporte de caso” (1). Es importante divulgar la terminología publicada recientemente en la cual se ha propuesto modificar la definición de sangrado gastrointestinal oscuro por *sangrado probable de intestino delgado* (2, 3); esto se ha considerado debido a los grandes avances en los estudios de imágenes del intestino delgado, principalmente la videocápsula endoscópica (4), que ha tenido mayor disponibilidad en nuestro medio en los últimos años.

El reporte de caso correspondería en la terminología previa a una hemorragia digestiva oscura manifiesta en lugar de una hemorragia digestiva oculta manifiesta, que es un concepto contradictorio. Clásicamente, el sangrado gastrointestinal de origen oscuro se ha definido como el desconocimiento de la fuente del mismo luego de la realización de la endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) y colonoscopia, y este a su vez se ha dividido en sangrado digestivo oculto o manifiesto (3). El sangrado digestivo manifiesto se refiere al sangrado visible (melena o hematoquecia) y el sangrado digestivo oculto (no presente en este paciente) se refiere a la anemia por deficiencia de hierro no explicada o examen positivo de sangre oculta en heces (2). Es por esto que, en la actualidad, el sangrado digestivo de origen oscuro debería reservarse para los pacientes a quienes no se les encuentra el origen del sangrado luego de la realización de estudios del tracto gastrointestinal, incluido el intestino delgado (5).

Con sentimientos de admiración y respeto,

Adán José Lúquez Mindiola, MD.

REFERENCIAS

1. Gómez DM, Abello JR, Cienfuegos A, et al. Hemangioma cavernoso como causa de hemorragia digestiva oculta manifiesta: reporte de caso. Rev Colomb Gastroenterol. 2018;33(1):68-73. doi: 10.22516/25007440.234.

2. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, et al. ACG Clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265-87. doi: 10.1038/ajg.2015.246.
3. Sandoval C, Lúquez A, Marulanda H, et al. Sangrado del intestino delgado: enfoque y tratamiento. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(3):245-57. doi: 10.22516/25007440.156.
4. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152(3):497-514. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.032.
5. ASGE Standards of Practice Committee, Gurudu SR, Bruining DH, et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):22-31. doi: 10.1016/j.gie.2016.06.013.

Respuesta a la carta al Editor

Response to the letter to the Editor

Juan Ramón Abello Reyes,¹ Diego Mauricio Gómez Ramírez.²

¹ Especialista en patología, Clínica Farallones. Cali, Colombia.

² Especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva, Clínica Farallones. Cali, Colombia.

Fecha recibido: 31-05-18
Fecha aceptado: 01-06-18

Bogotá D. C., mayo 31 de 2018

Señor Editor
Revista Colombiana de Gastroenterología

En cuanto a la carta al Editor recibida por ustedes acerca de nuestro artículo respondemos lo siguiente:

Señor
Adán José Lúquez Mindiola, MD

El término adecuado es *hemorragia oscura manifiesta* a la luz de nuestros días.

Debemos reconocer que el concepto semántico mencionado por usted es el más acertado. Agradecemos el aporte dado al artículo y su interés por la lectura concienzuda de este.

Cordialmente,

Dr. Juan Ramón Abello Reyes
Dr. Diego Mauricio Gómez Ramírez
y colaboradores.

Revista Colombiana de Gastroenterología

Indicaciones a los autores

ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* creada en el mes de julio de 1985 y editada por la Asociación Colombiana de Gastroenterología con la colaboración de las Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología, publica trimestralmente artículos originales e inéditos sobre temas médicos, en particular artículos de investigación básica y clínica, artículos de revisión y documentos de las especialidades en mención o relacionadas con ellas. Además, se publican Editoriales, Casos clínicos, Cartas al Editor, entre otros documentos afines a la especialidad. Está dirigida a profesionales, especialistas y estudiantes relacionados con las especialidades mencionadas anteriormente. Se edita e imprime en la ciudad de Bogotá, D.E., Colombia.

FORMA Y PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

El formato de los manuscritos debe adaptarse al estilo característico de la *Revista Colombiana de Gastroenterología*, al que se puede acceder en www.scielo.co. En la preparación de los trabajos se adherirá a las recomendaciones de los “Requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el Comité Internacional de editores de Revistas Biomédicas (Grupo Vancouver), actualizado en febrero de 2006, ver: www.icmje.org.

1. El trabajo debe ser escrito en tamaño carta, a doble espacio, con márgenes laterales de 3 cm. Cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: Página del título, resumen y palabras clave en español y en inglés, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con título y notas) y leyendas para las figuras. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Las figuras (radiografías, histología u otras) deben entregarse en archivo

aparte. En la página del título debe proveerse un recuento de número de palabras, contabilizadas sin contar el Resumen, los Agradecimientos, las Tablas y Figuras. Se solicita que los “Artículos de Investigación” no sobrepasen las 2.500 palabras. Los “Artículos de Revisión” pueden extenderse hasta 3.000 palabras. Los “Casos clínicos” no deben exceder las 1.500 palabras. Las “Cartas al Editor” no sobrepasarán las 1.000 palabras.

2. Los “Artículos de Investigación” deben dividirse en secciones tituladas: Resumen, (Abstract), Introducción, Material y método, Resultados, Discusión y Referencias. Otros tipos de artículos tales como Documentos o Artículos de Revisión pueden tener otros formatos, que deberán ser aprobados por los Editores.

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, próximamente solo se aceptarán para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de ensayos clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen. Esta normativa se aplicará a los trabajos que sean estudios de tipo experimental o que lleven en su título o en su resumen el nombre de Ensayo clínico o Estudio prospectivo aleatorizado.

3. El ordenamiento de cada trabajo será el siguiente:

3.1. **Página del Título.** La primera página del manuscrito debe contener:

- a. El título del trabajo, que debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación, y su traducción al inglés.

- b. El o los autores, identificados con nombre de pila, apellido paterno e inicial del apellido materno, número de cédula.
- c. Nombre del lugar de trabajo al que perteneció el autor durante la ejecución de dicho estudio.
- d. Nombre y dirección postal y electrónica del autor para establecer correspondencia.
- e. Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (Grants), equipos, drogas, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no tuvo influencia en el estudio; este documento en carta aparte.
- f. Fecha del envío. Al pie de la página del título registre el recuento de número de palabras, según indicaciones en punto 1.
- g. Si el tema ha sido presentado en alguna reunión, deberá indicarse el carácter de la misma, la ciudad y la fecha de exposición.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en una nueva página.

3.2. Resumen. La segunda página debe contener un resumen, de hasta 250 palabras, que describa los propósitos del trabajo, material y métodos empleados, resultados principales y las conclusiones más importantes. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores pueden proporcionar su propia traducción del resumen al inglés, así como del título del trabajo. La Revista realizará dicha traducción para quienes no estén en condiciones de proporcionarla o cuando así lo estime necesario. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado por los autores. A continuación del resumen deben proporcionarse e identificarse como tales, de 3 a 5 palabras clave. Utilice para este propósito términos enlistados en Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov>). O en Ciencias de la Salud (DeCS) en la siguiente dirección electrónica: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>. Estas palabras clave serán utilizadas para fines de indización del trabajo. En esta sección omita citar referencias bibliográficas.

3.3. Introducción. Resuma el estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió comprobar. No revise extensamente el tema y cite solo las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes a su estudio.

3.4. Material (es) y método o Pacientes y método. Describa la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso

frecuente (incluso métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se hayan efectuado experimentos en seres humanos, explicité si los procedimientos empleados respetaron las normas éticas propuestas por la Declaración de Helsinki (modificada en 2005) y si fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en que se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los Editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados. Es fundamental identificar los métodos estadísticos empleados.

3.5. Resultados. Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante en el texto, las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presentan en las tablas o figuras. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión.

3.6. Discusión. Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en su trabajo y no de una revisión del tema en general. Enfátice solo los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que Ud. propone a partir de ellos. No repita detalladamente datos que aparecen en la sección Resultados. Explicité las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio, que fueron destacados en la sección Introducción. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando lo estime adecuado, pero califique las claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

3.7. Agradecimientos. Exprese su agradecimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones importantes a su trabajo.

3.8. Referencias. En lo posible limite las referencias (citas bibliográficas) a máximo 40. Numérelas consecutivamente en el orden en que aparecen por primera vez

en el texto. Identifíquelas mediante números arábigos entre paréntesis colocados al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o leyendas de las figuras deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citan dichas tablas o figuras en el texto. Se pueden incluir como referencias trabajos que han sido aceptados por una revista pero aún están en proceso de publicación; en dicho caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la Revista, la expresión “en prensa”. El formato de las referencias bibliográficas se ceñirá a las siguientes normativas del Estilo Vancouver: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

- a. Artículos de revistas:** apellido paterno e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue “y cols” o “et al” según si la cita esté en español u otro idioma respectivamente. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Título completo del artículo, en su idioma original. Nombre abreviado de la Revista en que apareció, abreviado según formato del Index Medicus (<http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html>) sin paréntesis. Año de publicación; Volumen: Página inicial y final del artículo, separadas por guión (-).

Ejemplo:

1. Awad W, Garay A, Martínez C, Oñate V, Turu I, Yarmuch J. Descenso ponderal y calidad de vida mediante la cirugía de *bypass* gástrico con y sin anillo de calibración. Rev Chil Cir 2008; 60: 17-21.

- b. Capítulos en libros:** autores del capítulo (.) Título del capítulo (.) Apellido e inicial del nombre de los autores/editores del libro (.) Título del libro (.) Edición (.) Ciudad (:) Nombre de la editorial (;) Año de la publicación (.) Páginas inicial y final del capítulo (p.), separadas por guión (-).

Ejemplo:

2. Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. Endocrinología y metabolismo. Santiago: Editorial Andrés Bello; 1984. p. 823-840.

- c. Artículos de revista en formato electrónico:** citar autores, título del artículo y revista de origen tal como para su publicación impresa, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta.

Ejemplo:

3. Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis 1995; [on line] (cited 1996 Jun 5). Disponible en <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Para otros tipos de publicaciones, consultar normativa en “Requisitos uniformes para manuscritos enviados a

Revistas Biomédicas”, www.icmje.org. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

- 3.9. Tablas.** Presente cada Tabla en una hoja aparte. Numere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla), además de una breve descripción explicativa independiente del texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Utilice la herramienta de tabla del procesador de texto. Las tablas siempre deben ser editables, no las envíe en formato de imagen ni como dibujo. No use colores ni fondos sombreados. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estandarizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto entre paréntesis.

- 3.10. Figuras.** Denomine “Figura” a cualquier ilustración que no sea tabla (Ej.: gráficos, radiografías, ecografías, etc.). Los gráficos deben ser realizados empleando un programa apropiado. Las imágenes digitalizadas en computador deben ser grabadas en alta resolución (300 dpi o superior) en formatos JPEG o TIFF de modo que puedan ser revisados por los programas de diseño gráfico de uso habitual. Envíe las figuras digitalizadas en archivo separados al escrito. Las letras, números, flechas o símbolos deben verse claros y nítidos en la fotografía y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la Figura se reduzca de tamaño en la publicación. Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía, sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta. Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener un tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cite cada Figura en el texto en orden consecutivo, entre paréntesis. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y editor original para reproducirla en su trabajo. En las fotografías de pacientes se debe cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato.

- 3.11. Leyendas para las figuras.** Presente los títulos y leyendas de las figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones.

- 3.12. Unidades de medida.** Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal.

- 4. Correcciones por el autor.** Una vez que las primeras pruebas del trabajo salen de la imprenta, estas son generalmente enviadas al autor para la revisión final. Si se estima necesaria alguna corrección, debe ser efectuada sobre esta prueba de imprenta (nunca en su original) y devuelta a los editores en los plazos por ellos estipulados.

- 5. Responsabilidad.** La responsabilidad de los conceptos que se publiquen es íntegramente del autor y la RCG velará por el respeto a los Principios éticos.

6. Todos los textos incluidos en la RCG están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

7. **Citas de la revista.** Para citas de referencias, la abreviatura de la Revista Colombiana de Gastroenterología es: Rev Colomb Gastroenterol.

PROCESO EDITORIAL

Todo material propuesto para publicación en la Revista Colombiana de Gastroenterología debe ser enviado a la página web: www.revistagastrocol.com o al E-mail: revistagastro@cable.net.co. Debe ir acompañado de los formatos FT-021 Carta de Originalidad, FT-022 Carta de cesión de derechos y FT-055 Información de autores debidamente diligenciados ya que son obligatorios para la publicación y registro de todos los artículos de la Revista. El Editor de la Revista Colombiana de Gastroenterología o el Comité Editorial decidirán si el artículo reúne las condiciones para ser sometido a evaluación por pares científicos externos expertos en el tema. La evaluación será a doble ciego; la identidad de los autores no se revela a los pares evaluadores y tampoco la de estos al primero. Los pares externos darán su concepto sugiriendo la aceptación sin modificaciones del artículo, la aceptación con modificaciones o el concepto de no publicación. Con base en los conceptos de los pares evaluadores, el Comité Editorial define si se publicará o no. Las observaciones de los evaluadores externos serán comunicadas a los autores. Una vez que el autor reciba los comentarios de los evaluadores, deberá proceder a contestarlos punto por punto e incorporar las modificaciones correspondientes en el texto. Tendrán 90 días para realizar las modificaciones y someter el artículo modificado. En caso de que no se cumpla con este tiempo, el Editor de la RCG entenderá que los autores han perdido el interés de publicación del artículo. Una vez el artículo haya sido modificado por los autores, el Editor verificará el cumplimiento de las recomendaciones solicitadas por los evaluadores externos y si estas han sido adecuadamente acatadas, pondrán en consideración el artículo al Comité Editorial para que sea incluido en un número futuro de la RCG. Esta decisión será comunicada a los autores.

La decisión editorial basada sobre los criterios dados por los pares externos, será comunicada al autor por mail y no procede recurso de apelación en el caso que esta corresponda a rechazar el artículo.

Una vez el artículo haya sido aceptado para publicación y después de realizadas la edición y la corrección de estilo, los autores recibirán el PDF del artículo, el cual debe ser cuidadosamente revisado y devuelto con su visto bueno o las observaciones a que haya lugar en un término máximo de 48 horas. En caso de no recibir respuesta por parte del autor principal se asume que está

de acuerdo con la versión a imprimir. Una vez realizada la publicación, los autores recibirán un ejemplar de la revista.

POLÍTICAS DE ÉTICA

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* exige que toda investigación que involucre seres humanos cumpla de manera estricta con los Principios éticos para las Investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki en su última versión del 2013. Todo trabajo sometido a consideración para publicación debe contar con la aprobación previa por parte de un Comité de Ética en investigación de la Institución o Instituciones en donde se realice el estudio y en los casos requeridos de haber realizado consentimiento informado a las personas bajo investigación. La RCG se reserva el derecho de solicitar a los autores las cartas de aprobación ética de los proyectos, o en algunos casos, el consentimiento de los sujetos en investigación en el que autorizan la publicación relacionada con su caso. En el que autorizan la publicación relacionada con su caso.

Registro de estudios clínicos prospectivos

La RCG se adhiere a las políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del ICMJE sobre el registro de estudios clínicos. Toda publicación que evalúe de manera prospectiva intervenciones en humanos, para ser considerada para publicación en la RCG, debe mostrar registro del protocolo de investigación previo al inicio del reclutamiento de pacientes, en cualquiera de los sistemas de registros internacionales aceptados para estudios clínicos por la OMS y el ICMJE. Los autores deben especificar el sitio de registro del proyecto.

Experimentos con animales

Para estudios realizados con animales los autores deben guiarse por los principios establecidos en el documento "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS), organización conjunta de la OMS y de la UNESCO. Para investigación realizada en Colombia, debe ajustarse a la Resolución No. 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud mediante la cual se establecen las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en Salud, en cuyo título V hace referencia explícita a la investigación Biomédica con animales y la ley 84 de 1989 en la que se adopta el Estatuto Nacional de Protección de Animales. Los autores deben especificar qué guía o normatividad han seguido para garantizar la protección de los animales utilizados en el proceso de experimentación.

Revista Colombiana de Gastroenterología

Style Guide for Authors

EDITORIAL SCOPE AND POLICY

The *Colombian Review of Gastroenterology* created in July 1985 and published by the Colombian Association of Gastroenterology together with the Colombian Association of Digestive Endoscopy, the Colombian Association of Coloproctology and the Colombian Association of Hepatology. The main objective of the magazine is to provide information about scientific, academic and administrative research and activities of the members of these associations and of medical professionals from Colombia and around the world who work in areas of health related to the fields of gastroenterology, digestive endoscopy, hepatology and coloproctology. The magazine publishes original and previously unpublished articles on a quarterly basis. Articles especially include basic and clinical research, review articles, and documents related to the medical specialties of the associations which publish the magazine. Among the other articles published that are related to our specialties are editorials, clinical cases, and letters to the editor. The *Colombian Review of Gastroenterology* is aimed at professionals, specialists and students of the specialties listed above. It is edited and printed in the city of Bogotá, DE, Colombia.

MANUSCRIPT FORM AND PREPARATION

Manuscripts should be adapted to the characteristic style of the *Colombian Review of Gastroenterology* which can be found online at www.scielo.co

Manuscripts should follow the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* published by the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver Group) and available at <http://www.icmje.org/>.

1. All articles should be written on letter sized paper, double spaced, with 3 cm right and left margins. Each part of the article should begin on a new page in the following sequence: title page, abstract Spanish and English with word counts, text, acknowled-

gments, references, tables (Each table should be on a separate page with its title and notes.) and captions for figures. Beginning with the title page, all pages should be numbered in the upper right hand corner. Figures (x-rays, histology, and others) should be delivered in a separate file. The title page should include a word count for the text of the article not counting the abstract, acknowledgements, tables and figures. Maximum word counts are 2,500 for research articles, 3,000 for review articles, 1,500 for case studies, and 1,000 for letters to the editor.

2. Research articles should be organized into sections titled Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and References. Other types of articles may use other formats as long as they are approved by the editors.

"The *Colombian Review of Gastroenterology* supports the policies for registration of clinical essays of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and recognizes the importance of these international initiatives for registering and making clinical studies public through open access. Consequently in the near future we will only accept documents for publication which have received an identification number from one of the Clinical Trials Registries validated as complying with the criteria established by the WHO and ICMJE. The registration number must appear at the end of the abstract. This rule will apply to articles which report experimental studies, clinical trials, or randomized prospective studies.

3. Every article will be ordered as follows:

- 3.1 **Title Page.** The first page of the manuscript should contain:
 - a. The title of the article in Spanish and English. Titles should be concise and express the central content of the article.
 - b. The author or authors given name(s), paternal family name(s), initial(s) of maternal family name(s), and Colombian identification card number

- c. Work place of the author(s) during the study reported
- d. The name, address, and email address of the author responsible for correspondence
- e. All sources of financial support including grants, equipment, drugs, etc. In a separate document the authors must declare all financial support received, specifying sources and declaring whether or not the source or sources had influence over the research.
- f. The word count for the article should appear at the bottom of the title page as set forth in point one.
- g. If the topic has been presented at a meeting, the date, place, and character of the meeting should be indicated.

Each of the following subsections from 3.2 to 3.8 should begin on a new page.

3.2. Abstract. The abstract should appear on the second page. Maximum length is 250 words. It should describe the purpose of the research, materials and methods, principal results and most important conclusions. Non-standard abbreviations should not be used. The authors may provide their own English translation of the abstract and title. The magazine will translate the title and abstract for those authors who are not in a position to do so themselves and whenever else it may be necessary. No bibliographic references should appear within the abstract. The editors may modify the abstract submitted by the authors. At the end of the abstract the authors must list three to five keywords. Keywords are used for indexing articles should be drawn from those listed in the Medical Subjects Headings (MeSH) of the U.S. National Library of Medicine at <http://www.nlm.nih.gov> or from those listed at Ciencias de la Salud (DeCS – Health Sciences) at <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

3.3 Introduction. The introduction should summarize the study and clearly express its purpose. When appropriate it should explicitly state the hypothesis the authors tested in their study. It should not provide an extensive review of the topic. Only the absolutely necessary bibliographic references should be included.

3.4 Materials and Methods or Patients and Methods. This section describes the selection of subjects and controls studied including patients, animals, organs, tissues, cells, etc. It identifies methods, instruments, apparatuses, and procedures employed with enough precision to allow observers to reproduce the study's results. When well established methods, including statistical methods, are used, the authors should limit themselves to citing the methods in the text and providing a bibliographic reference. When the methods used have been previously published, but are not well known, a brief description should be provided in addition to bibliographic references. When the methods used are new or are modifications of established methods, they should be precisely described, their use should be justified, and their limitations should be explained.

Experiments performed with human beings must make explicit whether the ethical norms of the Helsinki Declaration (as modified in 2005) have been followed and must explain whether the research was reviewed and approved by a committee of the institution in which the study was conducted. When the editors request, the authors must append a copy of the document approving their study. Pharmaceutical and chemical agents used must be identified by their generic names and the doses and methods used to administer them must be specified. Patients should be identified by sequential number but not by their initials or hospital identification numbers. Authors must always note the number of patients observed, the number of observations, statistical methods used, and level of statistical significance chosen prior to the study for judging results. Identifying statistical methods used is fundamental.

3.5 Results. Results should be presented following a logical sequence which is in agreement with the sequence in the body of the article and the tables and figures. Data should be presented in tables or figures, but both should not be used to present the same data. The text should highlight the most important observations without repeating the data presented graphically. Results should not be mixed with the discussion.

3.6 Discussion. This section should be a discussion of the results obtained in the study rather than of the entire topic in general. It should emphasize only the study's new and important findings and the conclusions you draw from those findings. It should not repeat in detail the data which appears in the results section. Agreements and disagreements within and among study findings should be highlighted, and the limitations of the study should be compared with those of other relevant studies cited in the bibliography. Conclusions should be connected to the purpose of the research which was highlighted in the introduction. Avoid drawing conclusions which cannot be supported the findings of the study or which are supported by unfinished research. Propose a new hypothesis when you feel it is appropriate, but be certain to state clearly that this is a new hypothesis. When appropriate, make recommendations.

3.7 Acknowledgements. Express gratitude only to people and institutions which have contributed substantially to the project.

3.8 References. Bibliographies should be limited to a maximum of 40 citations. They should be numbered consecutively in the order of their first appearances in the text. In the text each citation should be referenced with an Arabic numeral superscript at the end of the sentence to which the citation refers. References which appear only in tables or figures should be numbered according to the first time the table or graph is referred to in the text. Citations may refer to works which have been accepted for publication, but have not yet been published.

hed. In these cases the Spanish words “(en prensa)” signifying “forthcoming” should be placed in parentheses following the complete citation. The Vancouver format for endnotes can be found at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

- a. **Magazine and Journal Articles:** Cite the paternal last name(s) followed by the initial of the first name(s) of the author(s). Mention all authors names when there are six or less authors. When there are seven or more, include the first six followed by “et al.” or “y cols” (meaning “and colleagues”) no matter what language the citation is in. Limit punctuation to commas to separate authors’ names. Cite the full title in the original language. Cite the abbreviated name of the journal without parentheses. Use the abbreviations found in the Index Medicus at [Http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html](http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html). Cite publication year, volume, and beginning and end pages separated by a hyphen.

Example

1. Awad W, Garay A, Martínez C, Oñate V, Turu I, Yarmuch J. Descenso ponderal y calidad de vida mediante la cirugía de bypass gástrico con y sin anillo de calibración. *Rev Chil Cir* 2008; 60:17-21.
- b. **Chapters of Books:** Authors of chapter, Title of chapter, Last name and initial of first name of the author(s) or editor(s) of the book, Title of book, Edition, City, Publishing House, Year of publication, Initial and final pages of chapter

Example

2. Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. *Endocrinología y Metabolismo*. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823- 840.
- c. **Articles from online journals:** Cite author’s name, article name, and name of publication as for print journals appending journal’s internet address and date site was visited.

Example

3. Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (cited 1996 Jun 5). Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

To cite other types of publications please consult *Requisitos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas* at www.icmje.org. Authors are responsible for the exactitude of their references.

- 3.9 Tables:** Each table should be presented on a separate page. Cells should be separated by double spacing. Tables should be numbered in the consecutive order of appearance in the text and assigned titles which clearly indicate their content without reference to the text except for a brief explanatory caption independent of the text of the article. Horizontal lines should separate only the column

headings and general titles. Columns of data should be separate by spaces but not by vertical lines. Explanatory notes must be provided for all non-standard abbreviations. Tables should be cited within the text.

- 3.10 Figures.** Figures include all illustrations which are not tables (Graphs, radiographs, sonograms, etc.). Graphs should be produced with appropriate software. Digitalized computer images should be recorded at medium or high resolutions in JPEG or TIFF format so that they can be loaded into the most commonly used graphic design programs. Digital figures should be sent in a file separate from the text of the document. Letters, numbers, arrows and symbols in photographs should be clear and sharp. They should be large enough to be legible when the figure is reduced in size for publication. Titles and captions should not appear within photographs. Rather, they should be included on a separate page to allow the graphic designer to place them correctly. Symbols, arrows and letters used on photos of microscopic images should be large enough and should contrast sufficiently with the surrounding image to be clear and legible. Each figure should be cited in the text consecutive order. If a figure is reproduced from another published source, permission must be obtained and the source must be cited. Photographs of patients must mask their faces sufficiently to protect their anonymity.

- 3.11 Captions for figures.** Titles and captions should be presented on a separate page from figures. Captions should clearly and explicitly identify all symbols, arrows, numbers, and letters employed to indicate details of illustrations.

- 3.12 Units of measurement.** Use decimal metric measurement units.

- 4. Corrections by author.** After the article is ready for publication, the final proofs are generally sent to the author for a final review. If any corrections are needed, they must be indicated on the proof sheet and returned to the editors within the time limits stipulated.

- 5. Responsibility.** Responsibility for the content of each article belongs entirely to the author. The *Colombian Review of Gastroenterology* will ensure that ethical principles are respected.

- 6.** All text included in the *Colombian Review of Gastroenterology* are protected by the rights of the author. In conformance with the law, it is prohibited to reproduce them in any mechanical or electronic medium without the permission of the editor.

- 7. Citing this magazine.** The abbreviation for citing the *Colombian Review of Gastroenterology* is **Rev Colomb Gastroenterol**.

NOTE. The forms attached are required for publication. All items must be filled out and the forms must be sent to the Colombian Review of Gastroenterology. In consecutive order these forms are: FT-021 Letter of Originality, FT-022 Release of Rights and

FT-055 Author Information Form. These forms must be completed and sent to revistagastro@cable.net.co

EDITORIAL PROCESS

All material submitted for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology* should be sent to the web page www.revistagastrocol.com or by email to revistagastro@cable.net.co.

Submissions must be accompanied by the duly completed FT-021 letter of originality, the FT-022 letter of assignment of rights and the FT-055 author's information form which are required for publication and registration of all articles in the Review. All three forms are available at the end of these instructions. The Editor of the *Colombian Review of Gastroenterology* or the Editorial Committee will decide whether a submission qualifies for external peer review. Evaluations will be double-blind: the authors' identities are not revealed to the peer reviewers nor are the names of the reviewers known to each other. External peer reviewers provide their opinions. They may advise acceptance without modification of the article, acceptance with modifications, or rejection. The Editorial Board decides whether a submission will be published on the bases of the peer reviewers' recommendations. Observations of external reviewers will be communicated to the authors. Once the authors have received comments from the reviewers, they should proceed to answer them point by point and incorporate those responses into the text. They have 90 days to make changes and submit the amended article. If this deadline is not met, it is understood that the Editor will have lost interest in publishing the article. Once the item has been modified by the authors, the Editor will verify compliance with recommendations of the external reviewers, and the Editorial Committee will consider whether the article will be included in a future issue of the *Colombian Review Of Gastroenterology*. This decision will be communicated to the authors.

The editorial decision based on the recommendations of the external peers will be communicated to the authors by mail. Rejections are not subject to appeal.

Once an article has been accepted for publication, and has been edited and proofread, the authors will receive a PDF of the article. It must be carefully reviewed and returned with approval or observations within a maximum period of 48 hours. If no reply is received from the principal author, agreement will be assumed. After publication, the authors will receive a copy of the magazine.

ETHICS POLICY

The *Colombian Review of Gastroenterology* requires that all research involving human beings strictly comply with the Ethical Principles for Medical Research in human beings established by latest 2013 of the World Medical Association Declaration of Helsinki. All work being considered for publication must have the prior approval of the research ethics committee of the institution or institutions where the study is conducted and, where required, must have obtained informed consent from people included in the study. The *Colombian Review of Gastroenterology* reserves the right to request from authors letters of approval of the study's ethical standards and to request evidence of the informed consent of research subjects in cases for which it is applicable.

Registry of Prospective Clinical Trials

The *Colombian Review of Gastroenterology* adheres to the policies of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) on the registration of clinical trials. In order to be considered for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology*, the authors of any study that prospectively assesses interventions in humans must present the record of the research protocol prior to the start of patient enrollment in any of the systems of international registration accepted for clinical trials by the WHO and ICMJE. Authors must specify the registration site of the project.

Animal Experiments

For animal studies, the authors should be guided by the principles set out in "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" by the Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS, a joint organization of the WHO and UNESCO. Animal studies conducted in Colombia must comply with Resolution No. 008430 of October 4, 1993 of the Ministry of Health through which scientific, technical and administrative standards are established for health research and whose title explicitly refers to biomedical research on animals, and to Law 84 of 1989 which adopts National Animal Protection Statute. Authors must specify the guidelines or regulations followed to ensure the protection of animals used in experimentation process.