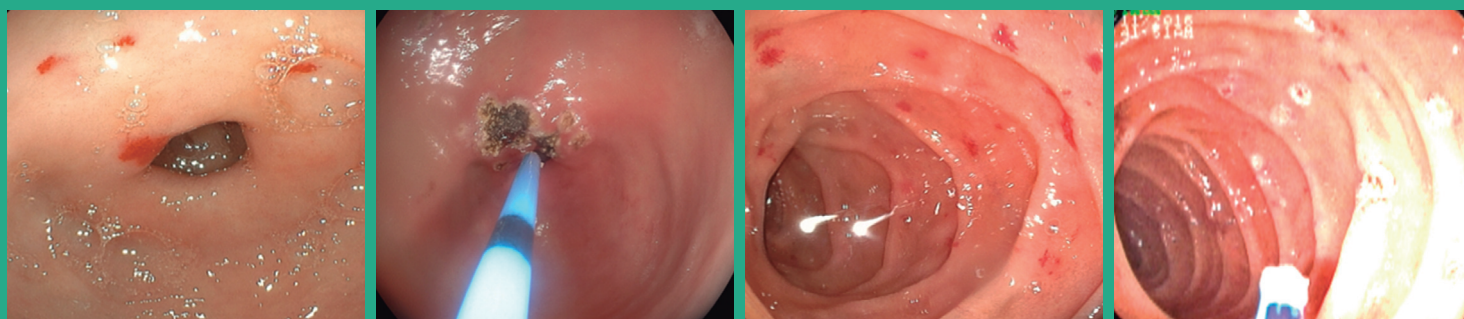


Revista Colombiana de Gastroenterología

· www.revistagastrocol.com ·

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



■ Trabajos originales

- Trasplante hepático en un centro de Colombia
- Cirugía mínimamente invasiva transanal (TAMIS)
- Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos
- Eficacia y seguridad de tres esquemas para la preparación del colon para colonoscopia (polietilenglicol (PEG) 4 litros (4 L) (dosis única) vs. PEG 4 L dividido (2 L + 2 L) vs. PEG 2 L dividido de volumen bajo (1 L + 1 L))
- Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber)

■ Revisiones de tema

- Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones

medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con virus de hepatitis C

- Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible

■ Reportes de caso

- Enfermedad de Ménétrier
- La piel como espejo del tracto gastrointestinal
- Aparición simultánea de cáncer gástrico temprano y GIST
- Perforación del yeyuno por enfermedad diverticular: una condición a considerar en ancianos
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) transgástrica asistida por laparoscopia en un paciente con derivación gástrica en Y de Roux
- Poliposis adenomatosa familiar y prevención del cáncer colorrectal



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947



Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 34 - Número 2
Abril - Junio 2019

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

Mauricio Orrego, MD, FAASLD

Secretario

Mónica Tapias, 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 subscripción: \$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

- Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos períodos 117
Comparison of two periods in liver transplantation at Colombian medical center
 Óscar Santos, Octavio Muñoz, Juan Ignacio Marín, Juan Carlos Restrepo.
- Cirugía mínimamente invasiva transanal (TAMIS): técnica y resultados de la experiencia inicial 125
Transanal minimally invasive surgery (TAMIS): technique and results of initial experience
 Rodrigo Castaño Llano, Juan Darío Puerta, Luis José Palacios, Diego Uribe.
- Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos: estudio de cohorte 135
Differential characteristics of autoimmune hepatitis in Colombian older adults: a cohort study
 Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez, Omar Yesid Martínez-Casas, Juan Ignacio Marín-Zuluaga, Jorge Hernando Donado-Gómez, Octavio Muñoz-Maya, Óscar Santos-Sánchez, Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez.
- Eficacia y seguridad de tres esquemas para la preparación del colon para colonoscopia (polietilenglicol (PEG) 4 litros (4 L) (dosis única) vs. PEG 4 L dividido (2 L + 2 L) vs. PEG 2 L dividido de volumen bajo (1 L + 1 L): ensayo clínico controlado aleatorizado 144
A randomized controlled clinical trial of the efficacy and safety of colonoscopy preparation using a single four liter dose of polyethylene glycol (PEG) vs. two 2 liter doses of PEG vs. two low volume (1L + 1L) doses of PEG
 Germán Carvajal P., Diego Aponte M., Milcíades Ibáñez P., Carlos Castañeda-Orjuela, Carlos González S., Javier Preciado A., Carlos Sánchez L., Nicolas Rocha R., Robin Prieto O., Gustavo Reyes M., Juan Romero G., Diana Echeverry A., Luis Sabbagh S.

Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia	152
--	-----

Diagnosis and treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber-syndrome) at a university hospital in Colombia

Gabriel Alonso Mosquera-Klinger, Kenny Gálvez Cárdenas, Ana María Valencia.

Revisiones de tema

Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con virus de hepatitis C, revisión estructurada (actualización 2015-2017)	159
--	-----

Structured review of establishing and evaluating clinical relevance of drug interactions in hepatitis C virus treatment (Update 2015 - 2017)

Jaime Peláez A, Daniel Pino Marín, Priscilla Álvarez O., Juliana González C., Pedro Amariles, PhD.

Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural	177
--	-----

Gastric cancer is a preventable disease: Strategies for intervention in its natural history

Ricardo Oliveros, Raúl E. Pinilla, Helena Facundo Navia, Ricardo Sánchez Pedraza.

Reportes de caso

Enfermedad de Ménétrier, reporte de caso (con video)	190
--	-----

Menetrier disease: Case report with video

Martín Alonso Gómez Zuleta, Óscar Fernando Ruiz Morales, Javier Riveros.

La piel como espejo del tracto gastrointestinal	194
---	-----

The skin as a mirror of the gastrointestinal tract

Martín Alonso Gómez, Adán Lúquez, Lina María Olmos.

Aparición simultánea de cáncer gástrico temprano y GIST	197
---	-----

Simultaneous appearance of early gastric cancer and GIST

Martín Alonso Gómez Zuleta, Javier Humberto Riveros Vega, Óscar Fernando Ruiz Morales.

Perforación del yeyuno por enfermedad diverticular: una condición a considerar en ancianos	202
--	-----

Perforation of the jejunum due to diverticular disease: A condition to consider in the elderly

Carlos Mario Balcázar V., Beatriz Carolina Ayola R., José Mauricio Ocampo Ch., Mónica Bejarano, MSc, MACC.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) transgástrica asistida por laparoscopia en un paciente con derivación gástrica en Y de Roux. Reporte de un caso y revisión de la literatura	207
---	-----

Laparoscopic-assisted transgastric retrograde endoscopic cholangiopancreatography in a patient with a Roux-en-Y gastric bypass: Case report and literature review

Arecio Peñaloza Ramírez, Fabio Contento Anaya, Juan Ramírez Rueda, Adriana Córdoba Chamorro, Pedro Aponte Ordóñez.

Poliposis adenomatosa familiar y prevención del cáncer colorrectal: reporte de un caso	211
<i>Familial adenomatous polyposis and colorectal cancer prevention: A case report</i>	
Axel Duval C., Jhosep Fernández B.	

Portada: A. Telangiectasias en el antro.

B. Terapia con argón plasma sobre las lesiones en el antro.

C. Telangiectasias en el intestino delgado.

D. Terapia con argón plasma.

Cortesía de los autores: Gabriel Alonso Mosquera-Klinger, Kenny Gálvez Cárdenas, Ana María Valencia.

Artículo: Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia

Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos períodos

Comparison of two periods in liver transplantation at Colombian medical center

Óscar Santos,^{1*} Octavio Muñoz,² Juan Ignacio Marín,¹ Juan Carlos Restrepo.²

¹ Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

*Correspondencia: osmausa@yahoo.com

Fecha recibido: 24/07/18
Fecha aceptado: 09/10/18

Resumen

Objetivo: el trasplante hepático es el tratamiento de elección para la falla hepática aguda y crónica. Los resultados en el trasplante hepático han mejorado en los últimos años, así que el objetivo de nuestro trabajo es comparar la experiencia de un centro en Colombia en dos períodos de tiempo diferentes. **Pacientes y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo donde se analizaron pacientes adultos con primer trasplante hepático en dos períodos; serie 1, entre 2004-2010 (241 pacientes); y serie 2, entre 2011-2016 (142 pacientes). **Resultados:** la edad promedio fue de 54 años, el 57 % eran hombres y con un puntaje *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) promedio de 20, sin cambios significativos en las características del donante y del receptor en los dos períodos. Las principales indicaciones de trasplante hepático fueron cirrosis por alcohol, cirrosis criptogénica y cirrosis por hepatitis autoinmune, con una disminución de los casos de hepatitis B y C en la serie 2. El 30 % de los pacientes tenía hepatocarcinoma. La supervivencia de los pacientes a 1 año fue de 81 % frente a 91 % y a 5 años fue de 71 % frente a 80 %, respectivamente. Las principales causas de muerte fueron: cáncer, enfermedad cardiovascular y sepsis. Existió un incremento significativo en las complicaciones biliares, sin diferencias en las complicaciones infecciosas, vasculares y el rechazo celular entre los dos períodos. **Conclusión:** el trasplante hepático en este centro en Colombia se relaciona con excelentes resultados a corto y mediano plazo, con una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes en los últimos años y con resultados similares a los reportados en otros centros del mundo.

Palabras clave

Trasplante hepático, cirrosis, injerto hepático, rechazo, retransplante.

Abstract

Objective: Liver transplantation is the treatment of choice for acute and chronic liver failure. Liver transplantation results have improved in recent years, so the objective of our work was to compare results from two different periods of time at a center in Colombia. **Patients and Methods:** This is a retrospective descriptive study comparing first time adult liver transplant patients from 2004-2010 (Series 1: 241 patients) and from 2011-2016 (Series 2: 142 patients). **Results:** The average patient age was 54 years, 57% were men, and the average MELD score was 20. There were no significant differences between the characteristics of donors and recipients from one period to the next. The main indications for liver transplantation were alcoholic cirrhosis and cryptogenic and autoimmune hepatitis. Series 2 contained fewer hepatitis B and C cases than did Series 1. Thirty percent of the patients had hepatocellular carcinoma. The one-year survival rates were 81% in Series 1 and 91% in Series 2, whereas five-year survival rates were 71% and 80%, respectively. The main causes of death were cancer, cardiovascular disease and sepsis. From the first period to the second period, there was a significant increase in biliary complications but no differences in infectious complications, vascular complications or cellular rejection. **Conclusion:** Short and medium term liver transplantation results at this center in Colombia have been excellent, but there have been significant improvements in patient survival rates in recent years that are similar to those reported elsewhere in the world.

Keywords

Liver transplant, cirrhosis, liver graft, rejection, retransplantation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de hígado se considera como el tratamiento de elección para los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica con complicaciones, para la falla hepática aguda con indicadores de mal pronóstico y para el hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán (1). En los últimos años diferentes aspectos relacionados con el cuidado de los pacientes postrasplante hepático han mejorado, lo cual se ha asociado con tasas de supervivencia superiores tanto para los pacientes como para los injertos hepáticos. Hace algunos años reportamos la experiencia de nuestro centro en Colombia (2), y describimos unas tasas de supervivencia y unas complicaciones similares a las descritas en los registros americano y europeo (3, 4). Con el incremento de la supervivencia de los pacientes postrasplante hepático existe una preocupación especial por la supervivencia a mediano y largo plazo, así como las estrategias para reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes (5). El objetivo de este estudio es evaluar los resultados en trasplante hepático durante los últimos años y compararlos con los resultados obtenidos en el estudio anterior (2).

PACIENTES Y MÉTODOS

Desde febrero de 2004 hasta diciembre de 2010 se realizaron 305 trasplantes hepáticos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín; en 241 pacientes adultos se realizó trasplante hepático por primera vez con resultados que ya fueron publicados (2). Desde enero de 2011 a diciembre de 2016 se realizaron 160 trasplantes de hígado y en 142 pacientes fue el primer trasplante hepático. Se excluyeron los pacientes de retrasplante hepático, trasplante combinado hígado-riñón y multivisceral. Todos los donantes fueron cadavéricos. Este es un estudio descriptivo retrospectivo, en donde la información fue obtenida por la revisión de las historias clínicas y de la base de datos de trasplante hepático, autorizada por el comité de ética del hospital. En todos los pacientes se estadificó la gravedad de la enfermedad hepática con el puntaje Child-Turcotte-Pugh (Child) y el puntaje *Model for End-stage Liver Disease* (MELD). Todos los pacientes con carcinoma hepatocelular debían cumplir los criterios de Milán para ser sometidos a trasplante. Los individuos con falla hepática aguda se trasplantaron cuando cumplieron los criterios de mal pronóstico del hospital King's College. La inmunosupresión convencional consistió en la administración de ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetil y esteroides, y se suspendieron estos últimos entre 3-6 meses después del procedimiento; sin embargo, en nuestro protocolo no se suspende el antimetabolito para lograr reducir a la menor dosis posible el inhibidor de la calcineurina.

Los individuos con inmunoglobulina G (IgG) para citomegalovirus (CMV) donante positivo/receptor negativo se manejaron con una profilaxis universal para CMV. En el pasado, a los individuos sin un perfil de alto riesgo para CMV no se les realizó ninguna intervención, pero en la actualidad de acuerdo con los protocolos internacionales se optó por realizarles un seguimiento preventivo (6). En pacientes con factores de riesgo para hongos se realiza una profilaxis con fluconazol, y en aquellos con alto riesgo de infección por *Aspergillus* (retrasplante o pacientes en diálisis) se realiza una profilaxis con equinocandina. Los pacientes con infección crónica por hepatitis B continuaron con Entecavir o Tenofovir, y se usó inmunoglobulina por vía intramuscular contra la hepatitis B en pacientes con alto riesgo de recurrencia, aunque en los últimos años no se ha vuelto a utilizar la inmunoglobulina contra la hepatitis B en individuos con carga viral negativa, Antígeno "e" negativo y que vienen recibiendo un tratamiento antiviral adecuado (7). A los pacientes con una infección crónica de hepatitis C con cirrosis hepática Child A se les dio manejo pretrasplante con los antivirales disponibles para la fecha (PEGinterferón alfa, ribavirina, boceprevir, telaprevir); sin embargo, por el grado de disfunción hepática la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento postrasplante. En caso de rechazo agudo moderado a grave confirmado por biopsia se realizó un tratamiento con bolos de metilprednisolona y se ajustó la inmunosupresión basal. Los pacientes con disfunción renal que no eran candidatos a un trasplante combinado de hígado y riñón, Child B o C y con ascitis grave, recibieron basiliximab para permitir la introducción tardía del inhibidor de la calcineurina y recibieron 20 mg los días 0 y 4. Se catalogó como una Disfunción primaria del injerto hepático en todo paciente con una Pobre función inicial y aquellos con No función primaria. La técnica quirúrgica de la vena cava fue la denominada *piggy-back*, sin necesidad de realizar un *bypass* venovenoso en ningún paciente. La anastomosis biliar convencional se realizó por colédoco-coledocostomía, sin necesidad de usar el tubo en T, y con hepático-yeyunostomía según el criterio del cirujano de trasplante. En el posoperatorio, todos los pacientes se trasladaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI), y se implementó un protocolo de extubación temprana.

El análisis estadístico partió de las descripciones de las diferentes variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes del estudio, entre las que se incluyeron: las condiciones pretrasplante, la etiología de la enfermedad hepática, la gravedad del cuadro clasificada por los puntajes Child y MELD, las variables intraoperatorias y las variables posoperatorias, así como las complicaciones, los días de estancia en la UCI, la estancia hospitalaria, la supervivencia del injerto y de los pacientes. Inicialmente, se verificó el tipo de distribución de las variables y se realizó un análisis

bivariado usando la prueba χ^2 de Pearson para las variables categóricas y la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para comparar los rangos entre los grupos independientes. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando la curva de Kaplan-Meier para los desenlaces de pérdida del injerto y muerte del paciente a 1 y 5 años, en ambos casos.

RESULTADOS

La edad promedio de los receptores fue de 54 años, el 57 % de los receptores eran de sexo masculino, con un puntaje MELD promedio de 20 y sin diferencias en los dos períodos en cuanto a las características de los donantes y los receptores (**Tabla 1**). La etiología de la enfermedad hepática se describe en la **Figura 1**, cuyas causas más frecuentes son la cirrosis por alcohol, la cirrosis criptogénica y la cirrosis por hepatitis autoinmune. Al comparar las series, se encontró que existe una reducción que no es significativa de los casos de trasplante hepático por hepatitis B o C. La indicación del trasplante fue hepatocarcinoma en el 25 % frente al 30 % de los pacientes de la serie 1 (2004-2010) frente a la serie 2 (2011-2016), sin diferencias significativas. Las otras causas incluyen: pacientes con hemocromatosis, enfermedad poliquística hepática, hemangioendotelioma epiteliode, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, fibrosis hepática congénita y una paciente con porfiria intermitente aguda.

Se realizó colédoco-coledocostomía en el 92 % de los pacientes. Fue necesario colocar un injerto arterial para la arteria hepática en el 4 % de los pacientes. El tiempo de estancia en la UCI fue de 3 días y la estancia hospitalaria fue de 14 días, sin diferencias estadísticamente significati-

vas. La supervivencia de los pacientes de la serie 1 frente a los de la serie 2 fue del 81 % frente al 91 % a 1 año, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$); y del 71 % frente al 80 % a 5 años, respectivamente, la cual no es estadísticamente significativa ($p = 0,07$) (**Figura 2**). La supervivencia del injerto hepático a 5 años en la serie 2 fue del 75 % sin diferencias estadísticamente significativas con la serie 1. Las principales causas de muerte fueron cáncer, enfermedad cardiovascular y sepsis; al comparar con la serie 1, existió un incremento en la muerte por neoplasias y por causas cardiovasculares en la serie 2, con una disminución en las muertes por sepsis y sangrado, sin ser diferencias estadísticamente significativas (**Figura 3**).

El resumen de las complicaciones postrasplante se encuentra en la **Tabla 2**. En cuanto a las complicaciones perioperatorias, se presentó sangrado posoperatorio en el 21 % de los pacientes. Además, se encontró Disfunción primaria del injerto hepático en el 4,9 %, sin cambios entre las series. No hubo diferencias en las complicaciones vasculares entre las series. Las complicaciones biliares se presentaron en el 28,2 % de los pacientes de la serie 2 frente al 14,9 % de los pacientes de la serie 1, con una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$), el 80 % corresponde a estenosis anastomóticas y el 65 % fueron tempranas. Las complicaciones infecciosas no tuvieron un cambio significativo frente a lo reportado en la serie anterior con respecto a las infecciones por bacterias, herpes virus, hongos y micobacterias, aunque hubo un leve incremento en los casos de infección por CMV (16 % frente a 10 %). Los focos de infección bacteriana fueron: abdomen en más del 50 %, infecciones urinarias, pulmonares, de tejidos blandos y bacteriemias. Cabe resaltar que en

Tabla 1. Características generales de los donantes y los receptores de trasplante hepático en el Hospital Pablo Tobón Uribe

Variable	2004-2010 (n = 241)		2011-2016 (n = 142)		Valor <i>p</i>
	Media ($\pm$ DE)	Mediana (mín-máx)	Media ($\pm$ DE)	Mediana (mín-máx)	
Edad (años)	51,8 ($\pm$ 12,5)	55 (15-72)	51,5 ($\pm$ 12,7)	54,5 (16-70)	0,91
Masculino/femenino (%)	61,8/38,2		57/43		0,21
Child	9,6 ($\pm$ 2,3)	10 (6,0-15)	9,2 ($\pm$ 2,9)	9 (5-29)	0,07
MELD	18,7 ($\pm$ 5,3)	18 (8-33)	19,7 ($\pm$ 6,8)	20 (6-40)	0,71
Edad del donante (años)	35,1 ($\pm$ 13,2)	34 (2-67)	34,5 ($\pm$ 13,7)	33 (8-60)	0,62
Tiempo en lista de espera (días)	32,3 ($\pm$ 39,7)	21 (1-280)	31,9 ($\pm$ 49,5)	15 (1-415)	0,16
Isquemia fría (minutos)	352,5 ($\pm$ 108,1)	330 (165-910)	338,4 ($\pm$ 91,5)	335 (159-632)	0,31
Isquemia caliente (minutos)	28,0 ($\pm$ 7,8)	27 (15-90)	28,6 ($\pm$ 6,7)	28 (17-51)	0,25
Tiempo de estancia (días)					
Cuidado intensivo	4,5 ($\pm$ 6,8)	3,0 (0,0-64,0)	4,1 ($\pm$ 5,1)	3,0 (1,0-44,0)	0,30
Hospitalización	14,3 ($\pm$ 13,0)	11,5 (0,0-104,0)	15,7 ($\pm$ 11,6)	14,0 (1,0-96,0)	0,06

DE: desviación estándar; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

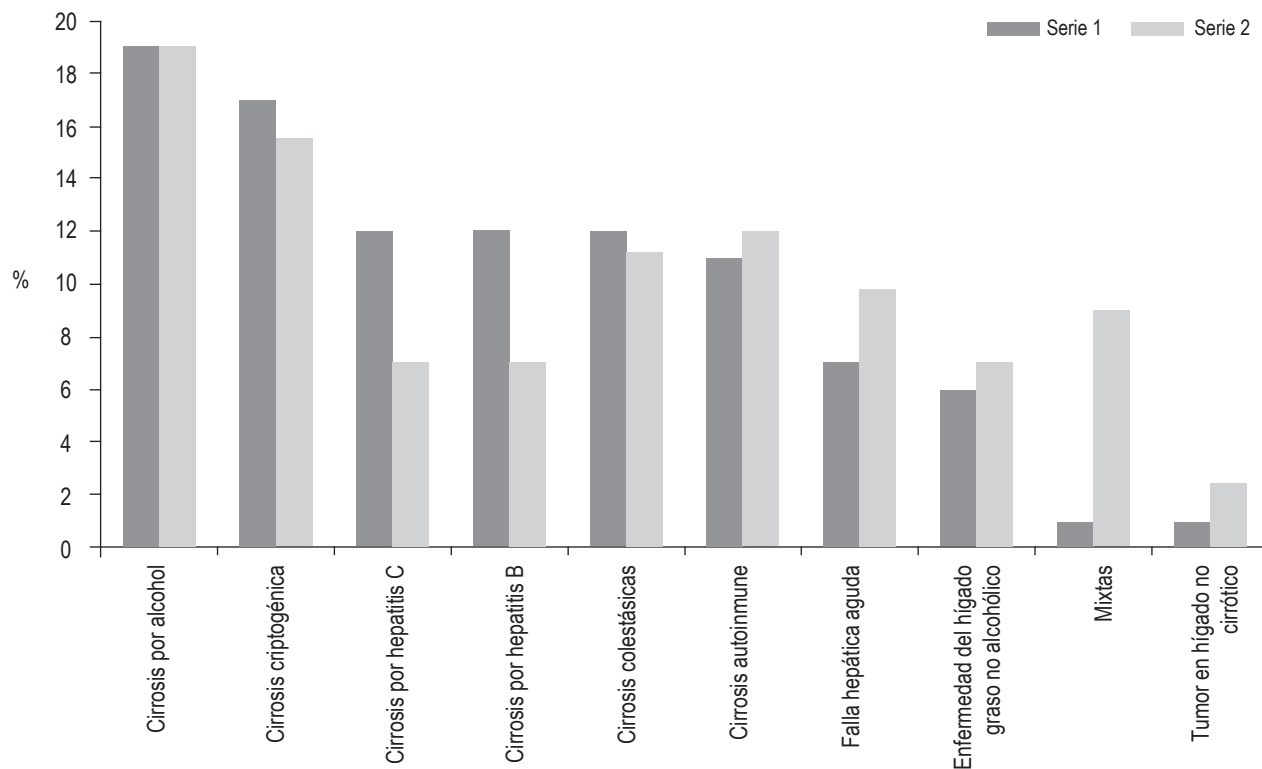


Figura 1. Etiología de la enfermedad hepática en pacientes con trasplante hepático.

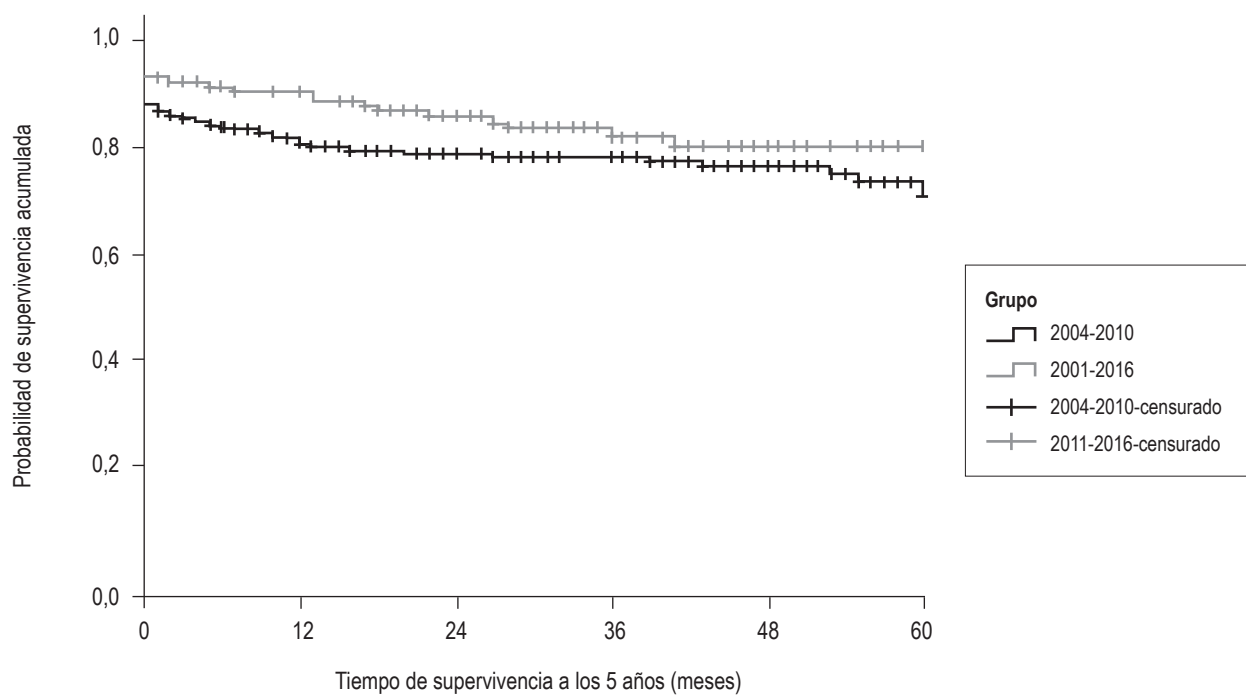


Figura 2. Supervivencia en las series de trasplante hepático en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

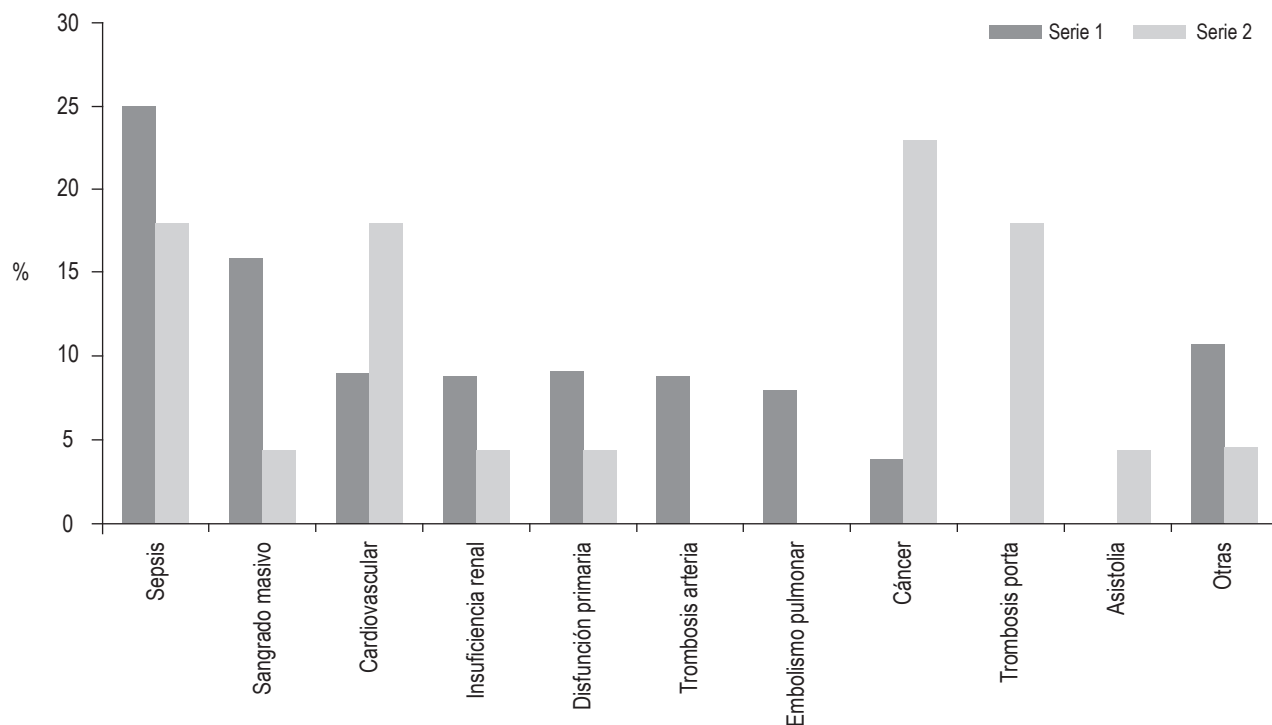


Figura 3. Causas de muerte postrasplante hepático en pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

Tabla 2. Complicaciones postrasplante en pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe

Tipo de complicación	2004-2010		2011-2016		Valor <i>P</i>
	Nro.	(%)	Nro.	(%)	
Perioperatoria					
Sangrado	63	(26,1 %)	30	(21,1 %)	0,342
Disfunción primaria	11	(4,6 %)	7	(4,9 %)	0,945
Síndrome de reperfusión	3	(1,2 %)	4	(2,8 %)	0,489
Vasculares					
Arteria	14	(5,8 %)	7	(4,9 %)	0,715
Vena hepática	14	(5,8 %)	7	(4,9 %)	0,715
Vena porta	14	(5,8 %)	7	(4,9 %)	0,715
Biliares	36	(14,9 %)	40	(28,2 %)	0,002*
Infecciosas					
Bacteriana	82	(34,0 %)	46	(32,4 %)	0,918
CMV	24	(10,0 %)	23	(16,2 %)	0,123
Herpes	16	(6,6 %)	8	(5,6 %)	0,926
Micótica	7	(2,9 %)	3	(2,1 %)	0,895
Tuberculosis	2	(0,8 %)	2	(1,4 %)	0,851
No especificada	105	(43,6 %)	0	(0,0 %)	0,000*
Rechazo	76	(31,5 %)	35	(24,6 %)	0,151

* Diferencia estadísticamente significativa.
CMV: citomegalovirus.

la serie 2 se documentaron los únicos casos de toxoplasmosis y estrongiloidiasis diseminada postrasplante hepático en nuestra institución.

Se encontró que hubo rechazo agudo probado por biopsia en el 24 % de los casos, y no se documentaron casos de rechazo crónico, sin diferencias con respecto a la serie 1. El trasplante hepático fue necesario en el 4,9 % de los pacientes, lo que se evidenció que permanece estable, ya que en la serie 1 fue del 6,6 %.

La recurrencia de hepatocarcinoma fue del 5 %, sin cambio entre las series. En todos los pacientes la causa de muerte fue la recurrencia que se presentó en el primer año, con enfermedad extrahepática y rápida evolución. Las otras neoplasias relacionadas con la muerte fueron el síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) en dos pacientes y el cáncer de pulmón en un paciente. Se documentó la presencia de cáncer de piel en tres pacientes, sin ningún impacto en la supervivencia.

DISCUSIÓN

El trasplante hepático ha evolucionado en las últimas décadas, y gracias a los resultados obtenidos en la actualidad se acepta como una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con diferentes enfermedades hepáticas (1, 8). El resultado más relevante de este estudio es el incremento

de la supervivencia a 1 y 5 años, siendo este último del 80 %, superior a la información previamente reportada en nuestro centro (2) y comparable a lo reportado recientemente en la última actualización del *US Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) and the *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR) (9) y por centros de referencia en Estados Unidos y Europa, lo cual es relevante si se tienen en cuenta los múltiples problemas que existen en un país de recursos limitados como Colombia. Consideramos que los buenos resultados obtenidos corresponden a los avances en conocimiento y experiencia del grupo quirúrgico y médico de trasplante hepático durante los últimos años.

Los resultados de este estudio con respecto a la supervivencia a corto y a mediano plazo son los mejores reportados en Colombia y, de acuerdo con los hallazgos de la búsqueda que se realizó en las bases de datos, son los mejores reportados en Latinoamérica. En un estudio reciente desde otro centro de trasplante en Colombia se reportaron buenos resultados: una supervivencia a 5 años del 79 %; sin embargo, debe tenerse en cuenta que en ese estudio no se incluyeron los pacientes que murieron durante los primeros 30 días (fueron el 15 % de esa cohorte), con lo cual puede existir un sesgo de los resultados (10). Con respecto a otros reportes en la región, los resultados de este estudio son superiores a los reportados recientemente por Meirelles y colaboradores desde Brasil, quienes presentan la experiencia en el Hospital Israelita Albert Einstein, en donde se encontró una supervivencia a 5 años del 74,3 % (11), por Mattos y colaboradores desde el sur de Brasil, donde la supervivencia a 5 años fue de 53 % (12); además, fue superior a lo encontrado en un estudio multicéntrico realizado en Argentina, con una supervivencia a 1 año del 81 % (13), y a lo descrito en el Hospital Austral de Buenos Aires, en donde se encontró una supervivencia a 5 años del 76 % (14).

Muy recientemente, Muller y colaboradores reportaron el análisis de 7492 pacientes de trasplante hepático entre el período de 2010-2015 en un estudio multicéntrico internacional, que tenía como objetivo encontrar los mejores resultados posibles en una cohorte “ideal” de trasplante hepático al seleccionar los casos de bajo riesgo en centros experimentados y, de esta forma tratar de definir las referencias objetivas en los resultados clínicamente significativos postrasplante hepático (15). Los casos de bajo riesgo fueron los pacientes con puntaje MELD <20, primer trasplante, de donante cadavérico por muerte encefálica y con un puntaje de balance de riesgo (BAR) bajo. Con base en esos datos, determinaron que con esas características deberían obtenerse resultados como: una supervivencia a 1 año mayor al 90 %, una estancia en la UCI menor de 4 días, una estancia hospitalaria menor a 18 días, y retrasplante inferior al 4 %. Estos datos fueron comparables con nuestros resultados y confirman los avances de nuestro grupo. Cabe resal-

tar que las características de la mayoría de nuestros donantes son buenas y los tiempos en la lista de espera son cortos, lo cual tiene un impacto favorable sobre los resultados.

En cuanto a la mortalidad, es importante mencionar un cambio en las causas de muerte en los últimos años, donde el cáncer y las enfermedades cardiovasculares se presentan como las más frecuentes; estos datos son similares a los reportados en el mundo (16, 17), con una disminución de la sepsis y el sangrado, que fueron los más frecuentes en la primera serie y que tienen relación con unos mejores cuidados perioperatorios y una mayor experiencia quirúrgica. Con base en esos resultados se decidió realizar un ajuste del protocolo postrasplante con un tamizaje oncológico dirigido de acuerdo con las características y los factores de riesgo de cada paciente. En la serie 2 se reportaron muertes por trombosis portal, las cuales fueron tempranas y no hubo opción de realizar otros tratamientos o retrasplante hepático por extensión a la vena mesentérica superior, que se explican por el hecho de que la trombosis portal era una contraindicación absoluta en nuestro centro; no obstante, en los últimos años se empezó a realizar trasplante hepático en ese escenario, y hubo problemas en la selección de este subgrupo de pacientes.

Las complicaciones infecciosas se mantuvieron estables en el tiempo, aunque hubo un leve incremento de las infecciones por CMV en la serie 2; sin embargo, al analizar los datos estas infecciones fueron no solamente comparables sino inferiores a lo reportado en la literatura (18). Con base en los resultados anteriores, se decidió extender la estrategia exclusiva de profilaxis universal a los individuos de alto riesgo hacia un protocolo de seguimiento preventivo en los pacientes con riesgo intermedio de infección por CMV. Las tasas de infecciones por micobacterias han permanecido bajas, al igual que las infecciones micóticas. Cabe destacar el hecho de que en los últimos años no se han documentado infecciones invasivas por *Candida*, a pesar de que la profilaxis está dirigida exclusivamente a los individuos de alto riesgo.

El cambio principal con respecto a las complicaciones postrasplante fue el incremento significativo en las complicaciones biliares, específicamente la estenosis anastomótica, para lo cual se hizo un análisis con el grupo médico y quirúrgico de esta situación, pero no encontró una explicación objetiva para este incremento. Por el contrario, se planteó una estrategia para disminuir las complicaciones biliares: siempre que exista una duda con respecto a la anastomosis se dejará un tutor temporal en la vía biliar (sonda de Nelatón) durante las primeras semanas postrasplante, lo cual se ha relacionado con una disminución de la tasa de estenosis biliar (datos no publicados).

La supervivencia de los pacientes trasplantados con hepatocarcinoma fue similar a los otros pacientes, con unas tasas de recurrencia inferiores al 10 % y en concordancia a

lo reportado en la literatura mundial cuando se cumplen los criterios de Milán (19).

La enfermedad hepática por alcohol fue la principal indicación para el trasplante hepático en nuestra serie, similar a lo observado en otros países de Latinoamérica, y se mantiene estable en el tiempo. De las etiologías de enfermedad hepática debemos resaltar la hepatitis autoinmune, de la cual aunque no tenemos estudios de incidencia y prevalencia en el país, sabemos que se presenta con frecuencia en nuestro medio. Recientemente, Díaz Ramírez y colaboradores realizaron la descripción de las características de 278 pacientes, donde el 10 % de esa serie necesitó trasplante hepático (20). En este estudio, documentamos una reducción de la indicación de trasplante hepático por hepatitis B y hepatitis C, la cual asociamos con mejores opciones de tratamiento disponibles, hallazgos que están a la par con lo reportado actualmente en el mundo, y que incluso esperamos que mejoren en los próximos años.

Como limitaciones de este estudio se encuentran el diseño retrospectivo, monocéntrico y la exclusión de la población de retrasplante, trasplante combinado hígado-riñón y trasplante multivisceral debido a las características no comparables de estos grupos de pacientes.

En conclusión, el trasplante hepático es una terapia efectiva y de primera línea para diferentes enfermedades hepáticas agudas y crónicas en pacientes seleccionados, cuyos resultados a corto y mediano plazo en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín son comparables a los obtenidos en Estados Unidos y Europa.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

Fuente de financiación

Los autores declaran que no recibieron ninguna financiación.

REFERENCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>.
2. Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena Á, Guzmán C, *et al.* An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colomb Med (Cali).* 2015 Mar 30;46(1):8-13. <https://doi.org/10.25100/cm.v46i1.1400>.
3. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4 Pt 2):1003-19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03037.x>.
4. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, *et al.* Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):675-88. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.015>.
5. De Bona M, Ponton P, Ermani M, Iemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P, *et al.* The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol.* 2000 Oct;33(4):609-15. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80012-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80012-4).
6. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):333-60. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>.
7. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, *et al.* Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1036-1044. <https://doi.org/10.1002/hep.29191>.
8. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013 Jan;19(1):3-26. <https://doi.org/10.1002/lt.23566>.
9. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, *et al.* OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2018 Jan;18 Suppl 1:172-253. <https://doi.org/10.1111/ajt.14559>.
10. Londoño JF, Agudelo Y, Guevara G, Cardona D. Factores clínicos y demográficos asociados con la supervivencia de los pacientes mayores de 14 años con trasplante hepático, en el hospital universitario de San Vicente Fundación, 2002 a 2013. *Rev Col Gastroenterol.* 2016 Sep;31(3): 208-215. <https://doi.org/10.22516/25007440.92>.
11. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, *et al.* Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015 Jan-Mar;13(1):149-52. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>.
12. Mattos ÂZ, Mattos AA, Sacco FK, Hoppe L, Oliveira DM. Analysis of the survival of cirrhotic patients enlisted for liver transplantation in the pre- and post-MELD era in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2014 Jan-Mar;51(1):46-52. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032014000100010>.
13. Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, Lopez A, Krogh DH, *et al.* Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2013 Jul;19(7):711-20. <https://doi.org/10.1002/lt.23665>.
14. Piñero F, Cheang Y, Mendizabal M, Cagliani J, Gonzalez Campaña A, Pages J, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes related with neurological events after liver transplanta-

- tion in adult and pediatric recipients. *Pediatr Transplant*. 2018 May;22(3):e13159. <https://doi.org/10.1111/ptr.13159>.
15. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, *et al*. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results. *Ann Surg*. 2018 Mar;267(3):419-425. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002477>.
 16. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, *et al*. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014 Nov;20(11):1306-16. <https://doi.org/10.1002/lt.23950>.
 17. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):2010-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.070>.
 18. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, *et al*. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>.
 19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
 20. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Characterization of patients with autoimmune hepatitis at an university hospital in Medellín-Colombia: cohort study. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;41(2):87-96. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.09.003>.

Cirugía mínimamente invasiva transanal (TAMIS): técnica y resultados de la experiencia inicial

Transanal minimally invasive surgery (TAMIS): technique and results of initial experience

Rodrigo Castaño Llano,^{1*} Juan Darío Puerta,² Luis José Palacios,³ Diego Uribe.⁴

¹ Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia. Jefe de Postgrado de Cirugía General, Universidad Pontificia Bolivariana; Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia; Grupo de investigación clínico-quirúrgica, Universidad Pontificia Bolivariana; Instituto de Cancerología-Clinica las Américas. Medellín, Colombia.

² Cirujano General y Coloproctólogo, Profesor de Cirugía, Universidad Pontificia Bolivariana. Clínica las Américas. Medellín, Colombia.

³ Cirujano General y Cirujano Oncólogo, Instituto de Cancerología en la Clínica las Américas. Profesor de Cirugía, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

⁴ Cirujano General. Universidad CES. Medellín, Colombia.

*Correspondencia: rcastanoll@hotmail.com

Fecha recibido: 24/07/18

Fecha aceptado: 10/05/19

Resumen

Antecedentes: la cirugía transanal endoscópica es un abordaje mínimamente invasivo recientemente descrito, que provee una exposición superior y permite el acceso a las lesiones del recto en toda su extensión. Además, provee un riesgo menor de compromiso de los márgenes de resección, menores tasas de recurrencia y una menor morbilidad en comparación con la escisión transanal convencional o las remociones endoscópicas. **Objetivos:** se pretende describir la experiencia inicial y los resultados con la cirugía transanal mínimamente invasiva (*transanal minimally invasive surgery*, TAMIS) en términos de resecciones completas y posibles complicaciones relacionadas con el procedimiento. **Materiales y métodos:** esta es una serie de casos con un seguimiento prospectivo de los pacientes con TAMIS. Se analizaron los resultados de 27 pacientes intervenidos en varios centros de Medellín, Colombia, entre enero de 2012 y diciembre de 2016, realizados con cirugía laparoscópica monopuerto (*single-port laparoscopic surgery*, SILS) (21 casos) o el GelPOINT® Path (6 casos), junto con el apoyo de la óptica del laparoscopio (16 pacientes) y del endoscopio flexible (11 pacientes). **Resultados:** se realizaron 27 TAMIS en el mismo número de pacientes, 10 mujeres (37 %) y 17 hombres fueron evaluados. Se realizó un seguimiento a los pacientes durante aproximadamente 12 meses, en promedio 32 meses. La edad promedio fue de 68 años (52-83 años). El tamaño promedio del tumor fue de 5,3 cm (2-9 cm) y la distancia promedio desde el margen anal fue de 7 cm (5-9 cm). Las complicaciones posoperatorias se dieron en 6 casos (22 %). Una perforación rectal se corrigió por vía laparoscópica en el mismo acto quirúrgico y otra por la misma vía transanal. Una estenosis rectal se manejó con dilatación digital, y hubo un caso de sangrado rectal menor, uno de retención urinaria y un paciente presentó un cáncer rectal avanzado a los tres meses de la resección con margen microscópico positivo (4 %). No hubo reingresos. La mortalidad por la intervención fue nula. La patología operatoria reportó la presencia de adenoma de bajo grado en 3 casos (11 %), de alto grado en 11 (41 %), adenocarcinoma *in situ* en 6 (22 %), tumor neuroendocrino en 5 pacientes (18 %), 1 caso de fibrosis cicatricial (4 %) y 1 de leiomioma (4 %). **Limitaciones:** los resultados no son extrapolables a la población general debido al poco número de intervenciones y la ejecución limitada a solo dos autores. **Conclusiones:** en nuestra experiencia inicial, TAMIS es un procedimiento mínimamente invasivo con una baja morbilidad posoperatoria, es curativa para lesiones benignas y para pacientes seleccionados con cáncer temprano.

Palabras clave

Adenoma rectal, cáncer rectal temprano, cirugía transanal mínimamente invasiva, TAMIS.

INTRODUCCIÓN

Los programas de tamizaje y la disponibilidad de equipos mejores y de personal más entrenado han permitido la

detección de un mayor número de lesiones rectales y, en el caso de las neoplasias, en estadios más tempranos. Ante las lesiones tempranas se encuentra la disyuntiva de una intervención con escisión local o con un procedimiento radical.

Abstract

Background: Transanal endoscopic surgery, a recently described minimally invasive approach, provides superior exposure and access to the entirety of rectal lesions and has lower risks of compromising resection margins, lower recurrence rates and lower morbidity and mortality than do conventional transanal excision and endoscopic removals. **Objectives:** The aim of this study is to describe our initial experience and with minimally invasive transanal surgery (TAMIS) and its results in terms of complete resections and complications possibly related to the procedure. **Materials and methods:** This is a series of TAMIS cases with prospective follow-ups. We analyzed the results of 27 patients who underwent the procedure at several centers in Medellín, Colombia, between January 2012 and December 2016. Twenty patients had Single Incision Laparoscopic Surgery while the GelPOINT path transanal access platform was used for the other six patients. Laparoscope optics provide support for 16 procedures while the more recently introduced flexible endoscope supported eleven procedures. **Results:** Twenty-seven TAMIS procedures were performed and evaluated. Ten patients were women (37%), and 17 were men. On average, patients were followed up for 32 months, but none less than 12 months. Average patient age was 68 years (52 to 83 years). The average tumor size was 5.3 cm (2 to 9 cm) and the average distance from the anal margin was 7 cm (5 to 9 cm). Postoperative complications occurred in six cases (22%). In one case, a rectal perforation was corrected laparoscopically during the procedure. Another perforation was corrected by the same transanal route. A rectal stenosis was managed with digital dilatation, there was one case of minor rectal bleeding, one case of urinary retention and one patient developed advanced rectal cancer with a positive microscopic margin (4%) three months after resection. There were no readmissions. There were no deaths due to the intervention. Pathology reported low grade adenomas in three cases (11%), high grade adenomas in 11 cases (41%), in-situ adenocarcinoma in six cases (22%), neuroendocrine tumors in five cases (19%), and one case each of cicatricial fibrosis (4%) and leiomyoma (4%). **Limitations:** The results cannot be extrapolated to the general population because of the limited number of interventions and performance of procedures by only two authors. **Conclusions:** Our initial experience shows TAMIS to be a minimally invasive procedure with low postoperative morbidity which is curative for benign lesions and for selected patients with early cancer.

Keywords

Rectal adenoma, early rectal cancer, minimally invasive transanal surgery, TAMIS.

Las escisiones transanales iniciales, apoyadas en la técnica y el separador de Parks, eran laboriosas y se limitaban a los 8 cm distales del recto, pero esto se ha modificado gracias a los abordajes transanales con diferentes métodos microscópicos, endoscópicos y laparoscópicos. Muchos consideramos que la escisión local es suficiente para las lesiones tempranas, ya que evita la morbilidad inherente a los procedimientos quirúrgicos radicales (1, 2).

La microcirugía transanal microscópica (*transanal endorectal microsurgery*, TEM) es una técnica mínimamente invasiva originalmente concebida por el Dr. Gerhard Buess (3) en la década de 1980, para permitir la resección transmural del cáncer rectal temprano (T1). El uso de TEM permitió la reducción de la recurrencia local en comparación con la resección transanal convencional (*transanal excision*, TAE) o la técnica de Parks (4). La TEM presenta menos morbilidad, puede reducir el tiempo de hospitalización, el dolor durante el posoperatorio y el tiempo lejos de las actividades usuales, en comparación con la técnica de Parks (5).

Sin embargo, con la llegada de la cirugía transanal endoscópica (*transanal endoscopic operation*, TEO), esta técnica representó un nivel de complejidad mayor al de otras técnicas debido a los equipos, los instrumentos y la curva de

aprendizaje que requiere. Por esta razón, solo se realizó, en su mayoría, por un pequeño grupo de expertos en centros de alta tecnología, los cuales han realizado un gran número de procedimientos. Aun después de 30 años de haber sido presentada, TEM/TEO no se usa en gran escala, a pesar de los beneficios que ofrece a los pacientes con tumores benignos y malignos superficiales del recto (6).

Desde su introducción en 2009 (7), el uso de la técnica TAMIS ha venido en aumento en Canadá, Estados Unidos y Europa (8-13). Recientemente, se ha presentado en nuestro país como una alternativa para la TEM realizada para la resección local de tumores rectales ubicados en el recto medio y distal. Inicialmente, la realización de la TAMIS fue posible gracias a la existencia de equipos de puerto único y plataformas para cirugía transanal, puesto que esta técnica requiere el uso de un dispositivo de puerto único transanal y permite el uso de instrumentos laparoscópicos convencionales, *endoclamps* y métodos de coagulación diversa avanzada (bipolar, harmónico, etc.).

Desde su descripción inicial, se han publicado reportes de casos y series pequeñas sobre la TAMIS, en las que se ha demostrado que es técnicamente posible y una alternativa accesible para la mayoría de los cirujanos expertos en

laparoscopia, con un costo inicial bajo en comparación con TEM/TEO. En Latinoamérica, la experiencia inicial con este método fue publicada en Brasil por Alves y colaboradores (14) y Sevá-Pereira y colaboradores (15), aunque estos autores incluyeron solo 4 y 5 casos, respectivamente.

El propósito del presente estudio es mostrar la experiencia local inicial con la introducción de la TAMIS para las lesiones del recto medio y bajo, evaluar su factibilidad, resultados y seguridad de la intervención durante al menos un año después de la intervención de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Entre los meses de enero de 2012 y diciembre de 2016, se llevó a cabo la recolección de los datos prospectivos referentes al tratamiento por vía TAMIS de los pacientes con lesiones rectales. La selección de los pacientes incluyó los diagnósticos de adenomas o tumores neuroendocrinos menores de 2 cm, y no se incluyeron pacientes con cáncer de recto avanzado. Por la condición de la lesión superficial (T1) y como se indica en el protocolo del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), no se ordenó ningún estudio rutinario con imágenes, como resonancia o tomografía abdomino-pélvica.

Dos cirujanos (Rodrigo Castaño y Juan Darío Puerta) realizaron los procedimientos quirúrgicos. Previamente, se realizó la preparación mecánica intestinal con enemas y la profilaxis con antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de segunda generación más metronidazol). Todas las cirugías se realizaron bajo anestesia general. Los pacientes se situaron en la mesa de operaciones en posición de litotomía o navaja sevillana, según la ubicación posterior o

anterior de la lesión; sin embargo, en los últimos 15 casos, los pacientes se ubicaron en posición de litotomía, independientemente de la localización de la lesión.

En los primeros casos, se utilizó la plataforma SILS™ Port (Covidien-Medtronic, Minneapolis, MN), fabricada con un polímero elástico (elastómero) termoplástico especializado, que permite una adaptación atraumática del kit al canal anal. Luego de lubricar adecuadamente el kit y el canal anal, el puerto fue instalado y, posteriormente, se estableció el neumoperitoneo, con CO₂ y con presión de 12-15 mm Hg (**Figura 1A y B**).

En los últimos 6 casos, se utilizó el GelPOINT® Path, recientemente introducido por Applied Medical (Rancho Santa Margarita, CA), y diseñado específicamente para realizar TAMIS. La mecánica de su colocación es similar a la de la plataforma SILS™ Port (**Figura 2A y B**).

Como apoyo óptico, se utilizó una cámara laparoscópica de 10 mm con una angulación 30°. Sin embargo, en 10 casos, se utilizó el endoscopio alto debido a la facilidad de lavado del lente y la posibilidad de aspirar el humo resultante de la disección. Además del puerto de la óptica de 10 mm, se utilizaron otros dos puertos de 5 mm para la manipulación de los instrumentos laparoscópicos, tales como pinzas, electrocauterio con espátula o gancho y tijeras.

La disección inició con la marcación de la periferia de la lesión, y se dejó por lo menos 2-3 mm de margen por fuera del borde de la lesión (**Figura 3A**). A continuación, se expuso la submucosa mediante la sección y el levantamiento del margen inferior de la lesión (**Figura 3B**), luego se realizó la disección con electrobisturí (**Figura 3C**) una resección de espesor total (**Figura 3D**), apuntando a obtener márgenes laterales de 0,5 cm y profundos libres de

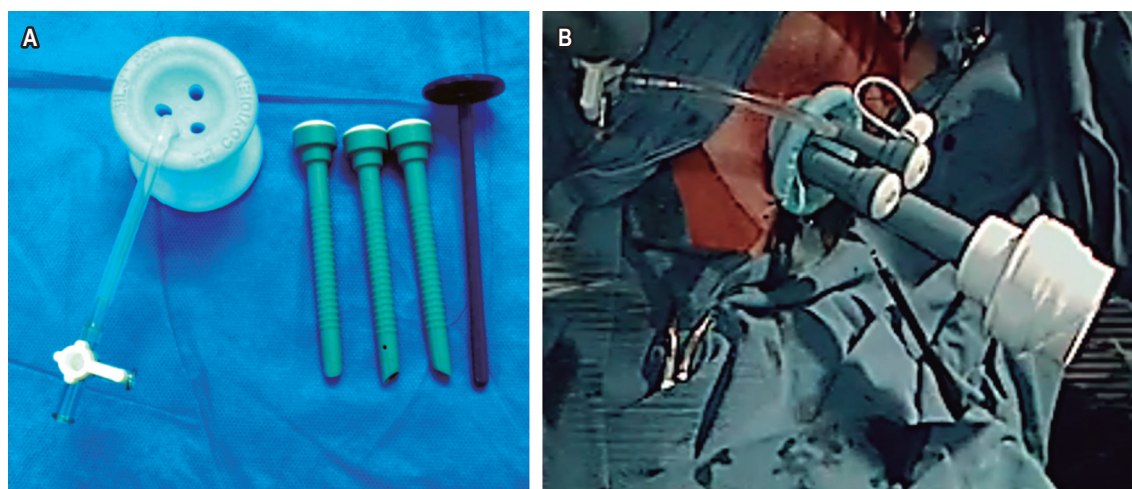


Figura 1. A. SILS™ Port y tres trócares de 5 mm. **B.** Introducción del dispositivo SILS™ Port.

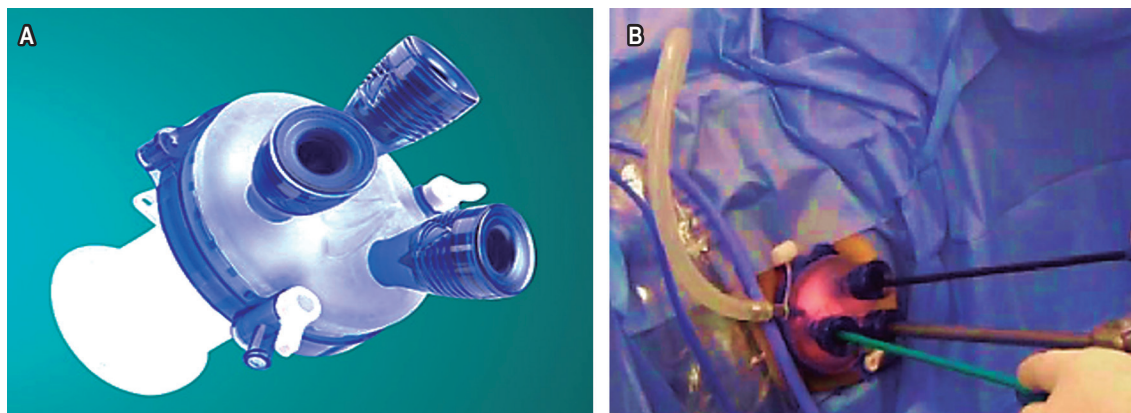


Figura 2. A. GelPOINT® Path, plataforma de acceso transanal. B. Ubicación en el canal anal.

lesión. En 21 casos, el cierre de la herida (**Figura 3E**) se realizó por medio de una sutura primaria continua, usando la sutura absorbible barbada del tipo V-Loc™ (Covidien) o STRATAFIX™ (Ethicon) (**Figura 3F**).

Inicialmente, todos los pacientes estuvieron hospitalizados por un día. Aquellos con intervenciones más recientes y con lesiones pequeñas fueron dados de alta el mismo día, excepto en los pacientes con perforaciones cuya estancia hospitalaria fue de 3 y 4 días. Se registraron todas las complicaciones inmediatas y tardías. Todos los pacientes fueron

sometidos a un seguimiento riguroso a las 2, 6, y 36 semanas; en el caso de cáncer, de acuerdo con lo sugerido por las guías del NCCN y si presentaban carcinoma invasivo, fueron remitidos a manejo oncológico, incluyendo una colonoscopia total, una evaluación de los niveles de antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) y una evaluación imagenológica por resonancia magnética abdomino-pélvica y tomografía axial computarizada de tórax.

Como puntos principales, se evaluaron la factibilidad, la calidad de la resección y el pronóstico oncológico. La fac-

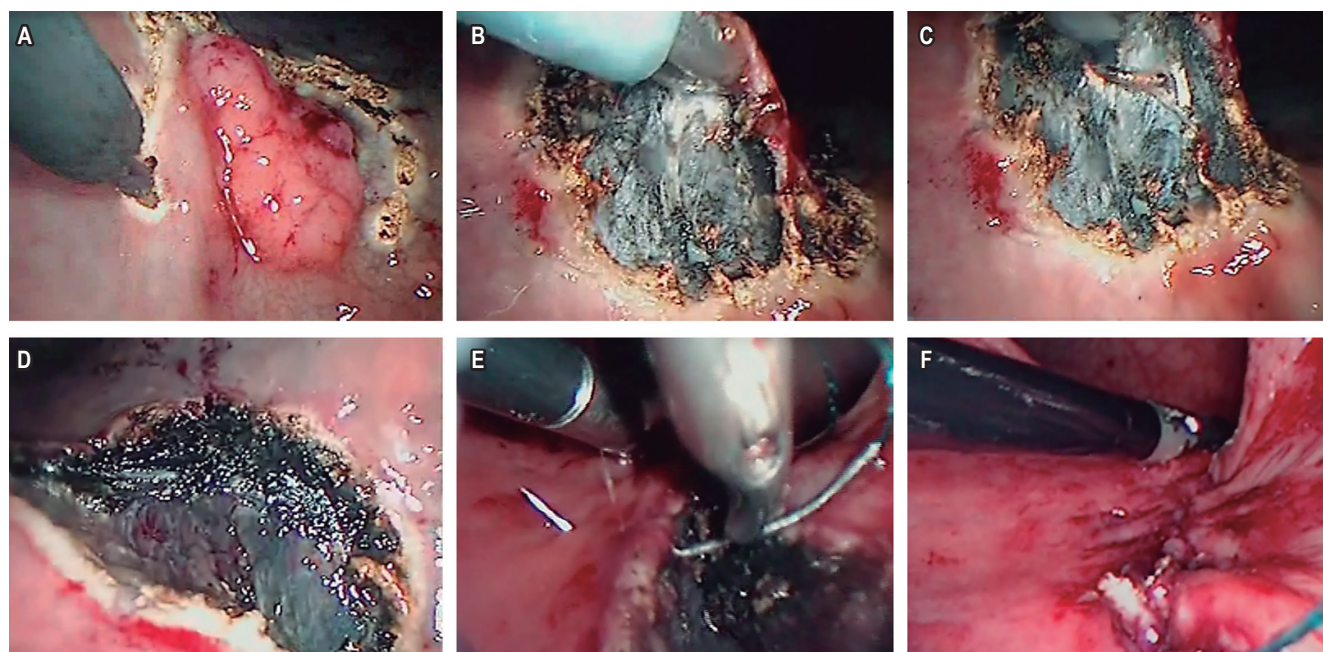


Figura 3. Secuencia de eventos en la marcación y la resección del espesor total de la lesión rectal. A. Marcación de la periferia de la lesión. B. Levantamiento del margen inferior. C. Disección transmural de la lesión. D. Escisión completa de la lesión. E. Sutura de los márgenes de la resección. F. Línea de sutura con el material absorbible.

tibilidad del procedimiento se define como la realización de la resección por TAMIS sin la necesidad de un abordaje transanal diferente para terminarla. La buena calidad de la resección la determina la ausencia de fragmentación o bien un margen negativo, definido como ≥ 1 mm del margen tumoral. Los objetivos secundarios fueron el pronóstico clínico y la morbilidad perioperatoria, clasificada de acuerdo con el sistema de Clavien-Dindo.

RESULTADOS

La TAMIS se practicó de manera exitosa en los 27 pacientes; 21 con SILS™ Port y 6 con GelPOINT® Path (22 %).

Se adoptó la posición de litotomía en 24 casos y en 3 se realizó la intervención en posición de navaja sevillana (12 %). Del total de pacientes, 10 fueron mujeres (37 %). La edad media fue de 68 años (52-83 años) (**Tabla 1**).

La distancia desde el límite inferior de la lesión hasta el margen anal determinado por la rectoscopia rígida preoperatoria fue de 7,1 (5-9) cm. El tiempo promedio quirúrgico fue de 115 (50-220) minutos. El tamaño promedio de las lesiones fue 5,3 (2-9) cm. Se logró la resección del espesor total en todos los casos, y solo en 2 casos la lesión salió fraccionada (2 fragmentos).

La patología operatoria reportó la presencia de adenoma de bajo grado en 3 casos (11 %), alto grado en 11 (41 %),

Tabla 1. Características de los pacientes y de las lesiones

n	Sexo	Edad	Distancia del ano (cm)	Tamaño (cm)	Tiempo (minutos)	Patología	Complicación	Meses
1	F	63	7	3	210	DAG	No	57
2	M	65	8	2	220	TNE	Perforación/laparoscopia	55
3	F	55	8	2	130	TNE	No	54
4	M	52	6	4	105	DAG	Cáncer avanzado	17
5	M	78	6	3	130	DAG	No	50
6	M	83	8	3	105	DBG	No	48
7	F	60	7	4	120	CA is	No	46
8	M	71	6	3	125	DAG	No	43
9	M	67	8	2	100	TNE	No	41
10	M	76	8	2	90	CA is	Perforación/sutura	40
11	M	71	6	3	105	DAG	No	39
12	M	78	6	4	95	DAG	No	37
13	F	68	5	3	115	TNE	No	35
14	M	81	8	6	110	DAG	No	33
15	F	68	5	8	100	DBG	Estenosis/dilatación	30
16	M	74	7	8	120	DAG	No	29
17	M	72	7	7	130	DAG	No	27
18	F	53	6	7	145	CA is	No	26
19	M	68	7	3	90	Fibrosis	No	25
20	F	70	7	7	125	DAG	No	24
21	F	74	8	6	105	CA is	No	23
22	M	68	7	3	90	TNE	No	21
23	M	70	8	3	80	TNE	No	21
24	F	66	7	5	100	DAG	Sangrado	20
25	M	61	9	6	80	Ca is	Retención urinaria	19
26	F	59	8	3	50	DAG	No	17
27	M	68	7	5	110	Leiomioma	No	12

CA is: carcinoma *in situ*; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; TNE: tumor neuroendocrino.

adenocarcinoma *in situ* pT1N0 en 6 (22 %), tumor neuroendocrino en 5 pacientes (18 %) 1 caso de fibrosis local (4 %) y 1 de leiomioma (4 %).

Todos los tumores, excepto uno (4 %), fueron reseca- dos con márgenes de resección microscópicos negativos. En los estudios de extensión, el paciente en mención pre- sentó un extenso compromiso locorregional y a distancia, ya que padecía un cáncer colorrectal (CCR) de intervalo; previamente (18 meses) se le realizó una colonoscopia, cuyo resultado fue negativo para indicar la presencia de un tumor en el recto.

Con respecto al cierre de la herida, no se realizó en 5 casos (18 %) con resección de espesor total y tuvo una evo- lución sin mayores novedades con respecto al grupo en el que se cerró la herida. En solo un caso hubo sangrado en la herida que se dejó sin sutura.

La morbilidad intraoperatoria temprana ocurrió en dos perforaciones rectales (8 %). La primera fue en el segundo paciente de la serie, la cual se corrigió por vía laparoscó- pica; la segunda fue en la décima paciente de la serie en la que se identificó la perforación del recto con un acceso a la cavidad peritoneal durante la intervención, la cual fue corregida mediante una sutura transanal. No hubo eventos adversos subsecuentes en la evolución de estos pacientes.

Se presentó sangrado posoperatorio y no hubo compli- caciones infecciosas. Ningún paciente tuvo que ser reinter- venido. No se presentó mortalidad asociada con la técnica. La duración promedio de la hospitalización fue de 1,1 días. Los pacientes no tuvieron lesiones recurrentes por un tiempo promedio de seguimiento de 33 meses.

DISCUSIÓN

Para mediados del primer decenio de 2000, la cirugía mínimamente invasiva apuntaba hacia una innovación: la cirugía por orificios naturales (*natural orifice transluminal endoscopic surgery*, NOTES) (16). Esta vía reduce y podría hacer posible prescindir por completo del acceso traumá- tico por la pared abdominal, lo que indujo la aparición de accesos laparoscópicos multipuertos para ingresar por el ombligo con las llamadas *cirugías de puerto único* (17). Este hecho estimuló la implementación de la TAMIS, cuyo con- cepto, técnica y pronóstico inicial fue reportado por Atallah y colaboradores (7), y fue validado por diferentes autores en diferentes centros (18, 19).

El manejo de los tumores rectales benignos y malignos depende de un sano equilibrio entre la intención curativa y la preservación de la funcionalidad. La TAMIS es una nueva plataforma para la resección local de lesiones rectales benignas con potencial maligno o lesiones malignas bien seleccionadas. Los resultados iniciales son alentadores, lo cual ha llevado a que su uso de haya extendido de manera

significativa (13). En este estudio, reportamos los 27 pri- meros casos de TAMIS realizados para el tratamiento de las lesiones rectales premalignas o malignas. En todos los casos fue posible resecar completamente la lesión rectal y no hubo una morbilidad significativa asociada con el abor- daje, aun cuando hubo dos accesos a la cavidad peritoneal: el primero fue corregido por laparoscopia y el segundo por sutura directa.

El inicio de la cirugía transanal se efectuó con la técnica de Parks y después se hizo con el abordaje microscópico; sin embargo, algunos autores consideran TEM/TEO como un procedimiento quirúrgico asociado a un grado de difi- cultad técnica significativa (6). Con el advenimiento de esta técnica, 15 años después, el número de procedimientos rea- lizados por Buess no excedió los 500 (20). Entre las razo- nes de su uso limitado por cirujanos expertos estuvieron: la inversión inicial asociada con la adquisición de equipos, le necesidad de un entrenamiento especial, y la pequeña muestra de pacientes que se beneficiarían del método. Por su parte, la TAMIS, a los 4 años de su aparición, ya tenía reportes de su ejecución en 16 países (1).

Existe evidencia que demuestra que, para pacientes seleccionados con adenocarcinoma pT1N0, la resección local con microcirugía endoscópica tiene tasas similares de recurrencia y de supervivencia en comparación con las resecciones radicales. En 2012, Lezoche y colaboradores demostraron que, en pacientes con adenocarcinomas recta- les cT2N0 que recibieron neoadyudancia, se podía realizar una resección por microcirugía endoscópica con resulta- dos similares a los mostrados por la cirugía radical con la resección mesorrectal total, en términos de recurrencia y supervivencia (21). Las indicaciones de la TAMIS son las mismas que para TEM/TEO.

Hasta la última década, las plataformas TEM y TEO fueron las únicas formas de realizar una resección transanal endoscópica. Sin embargo, TEM y TEO no están disponi- bles en muchos hospitales. La TAMIS ha emergido como una alternativa avanzada con una mayor costo-efectividad y con resultados posiblemente superiores a TEM/TEO en el futuro, lo que permite que más centros puedan realizar un tratamiento mínimamente invasivo de los tumores rectales (2). En Estados Unidos, el costo de los puertos necesarios para permitir una plataforma TAMIS (entre 500 y 650 USD) es equivalente al costo de los materiales usados para la insuflación con CO₂ con una plataforma TEM (10).

Una rápida preparación de la sala para el procedimiento, una visión de 360 grados (no una vista de 220 grados den- tro del lumen rectal) y el uso de instrumentos laparoscó- picos convencionales representan otras ventajas cuando se compara al TAMIS con TEM/TEO. Además, la versatili- dad de la ubicación del paciente en la posición de litotomía, para todos los casos de la TAMIS, es una ventaja adicional.

Finalmente, un beneficio adicional de la TAMIS es el menor diámetro del puerto, 30 mm frente a 40 mm en TEM/TEO. En la TAMIS, debido a su diseño, el puerto causa una dilatación segura y no traumática, en cambio el puerto del TEM es rígido y, en estudios prospectivos, se ha asociado con disfunción anorrectal, incluyendo una reducción en la presión de reposo y una disminución de la contracción voluntaria en seguimientos de 6 semanas. Es posible que la dilatación del esfínter durante la TAMIS sea menor que cuando se realiza por TEM/TEO (22). En 2014, Schiphorst y colaboradores evaluaron el funcionamiento del esfínter anal antes y después de la realización de la TAMIS y no encontraron alteraciones manométricas. Además, encontraron una mejoría en el índice de gravedad de la incontinencia fecal en 37 pacientes que fueron intervenidos, lo que demostró una mejoría en la función anorrectal después de la TAMIS; de los 17 pacientes que tenían incontinencia antes de la cirugía, hubo una mejoría en 15 de ellos, mientras que uno permaneció igual y otro empeoró (23).

Una de las principales dificultades técnicas relacionadas con la TAMIS es, en algunos casos, la inestabilidad del neumorrecto, la cual puede llevar a un colapso intermitente del lumen rectal y obstaculizar la cirugía. Este evento puede ser resuelto, en un mayor o menor grado, por el incremento de la presión intrarrectal a 15-20 mm Hg, una mayor relajación o un reposicionamiento del puerto. Otra dificultad similar a lo observado con TEM/TEO ocurre en relación con la liberación del humo formado por la activación del electrocauterio. El sistema SILS™ Port tiene solo 3 puertos, que son usados con los dispositivos ópticos y los instrumentos quirúrgicos; algunas veces, es necesario drenar el humo formado, lo que se facilita con el GelPOINT® Path, que tiene un puerto expreso para la remoción del humo.

Con respecto a las limitaciones en la técnica representadas por la presencia del humo en la disección, se ha establecido, por algún grupo, la importancia del apoyo del endoscopio para facilitar la aspiración de este y para permitir el lavado del lente, así como sumar presión con la insuflación de aire para mantener el neumorrecto. Con la retroversión, se facilita el control visual del límite proximal de la lesión e, incluso, el paso de los instrumentos por el canal de trabajo, lo cual ha mostrado resultados alentadores en términos del tiempo de ejecución de la técnica y de menores complicaciones (24, 25). Descripciones más recientes combinan la disección endoscópica submucosa (DES) con la TAMIS para tratar las lesiones del recto bajo que comprometen la línea dentada (26, 27).

Una vez removida la lesión, se plantea la disyuntiva de si cerrar o no el defecto en el recto. Existen publicaciones que describen complicaciones infecciosas, como abscesos, tras el cierre del defecto (28). Un metaanálisis publicado en 2017 por Menahem y colaboradores demostró que no exis-

ten diferencias en términos de infección o reintervenciones en el cierre o no del defecto, mientras que otro metaanálisis publicado por Lee y colaboradores en 2018 sugiere una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas clínicamente significativas en los defectos abiertos (9 % frente a 3 %, $p = 0,045$) (29, 30). En nuestro estudio se cerraron defectos en 21 pacientes (81 %). La tendencia es dejar más amplias las heridas abiertas, y justamente dejamos abierta la herida más grande, que evolucionó con estenosis, la cual se manejó de manera exitosa con dilataciones digitales.

En este estudio, la presencia de márgenes positivos en los especímenes resecados solo se observó en uno de los casos. Este paciente presentó una evolución inesperada con metástasis hepáticas, pulmonares y locorregionales extensas; se trataba de un cáncer colorrectal de intervalo. En solo un caso, el análisis patológico arrojó que el tejido removido se trataba de fibrosis. En dos casos se identificó la fragmentación del espécimen, lo que no representó un mayor compromiso de los márgenes y no hubo una afectación en la evolución.

El incremento de la presencia de la TAMIS en la literatura, con múltiples puertos desechables diseñados para cirugía monopuerto, está aún en evaluación. Es necesario aclarar múltiples aspectos, como la viabilidad del acceso transanal endoscópico en los procedimientos rectales superiores, debido a que la plataforma TAMIS no incluye una rectoscopia quirúrgica, la cual podría proveer teóricamente una estabilidad al procedimiento quirúrgico en dicho sitio.

En dos casos se presentó perforación y acceso a la cavidad peritoneal durante la cirugía: en la primera perforación, se realizó la corrección con el apoyo de la laparoscopia realizada por los autores; y en el segundo caso, el defecto fue apropiadamente cerrado usando la TAMIS. Los datos revelan que las perforaciones del recto no comprometen el pronóstico clínico ni oncológico en estos pacientes (31, 32). Las remociones del espesor completo con perforación del recto, además del incremento del tiempo de cirugía y de un trauma abdominal mínimo, no representan un incremento en la morbilidad.

En un estudio publicado en 2018, que incluyó un total de 254 TAMIS, la tasa global de positividad de margen (resección R1) fue del 7 %, con una indicación de malignidad del 57 %; en la TEM se acepta una tasa de R1 del 10 % y en la resección transanal una tasa del 26 %. Los autores concluyen que la TAMIS es un procedimiento complejo que requiere un mínimo de 14-24 casos para alcanzar una tasa de resección R1 aceptable y una menor duración de la operación, así como una mejoría en el diámetro de las lesiones resecadas (33).

Una de las limitaciones de los estudios (incluso el nuestro) es la falta de evaluación de la calidad de vida. No se evaluó la continencia fecal, aunque existen cuestionarios como el índice de gravedad de la incontinencia fecal o el

EuroQoLEQ-5D. La implementación de este último mostró una mejor calidad de vida después de la realización de la TAMIS, presumiblemente secundaria a la extirpación del tumor (34). Los cuestionarios antes mencionados son fáciles de usar para los pacientes, son excelentes herramientas para evaluar la función anorrectal en el tiempo (20) y pueden incorporarse en el seguimiento clínico de rutina en nuestro centro. Otra limitación incluye el sesgo inherente a los análisis retrospectivos, debido a la falta de datos de los registros médicos; sin embargo, nuestro conjunto de datos clínicos y quirúrgicos estuvo completo, ya que los datos fueron recogidos prospectivamente. Algunas veces, los registros patológicos carecían de dimensiones tumorales, pero los análisis del margen fueron bien descritos. Finalmente, es importante tener en cuenta que la TAMIS es una técnica quirúrgica en evolución, y que las muestras en las series publicadas son pequeñas, de ahí a que los resultados quirúrgicos estén sujetos a variaciones según cada centro (**Tabla 2**).

Las limitaciones de este estudio son: su carácter retrospectivo, el cual puede inducir algunos sesgos de selección y afectar la veracidad de las conclusiones; el hecho de concentrar la intervención en dos autores que laboran en una institución de referencia, lo que hace que la experiencia no sea generalizable para todos los cirujanos; el tiempo de seguimiento menor a tres años en promedio, que es un tiempo corto, aunque la mayoría de las recaídas se han dado en los dos primeros años y se relacionan con la biología

tumoral más que con la calidad de la resección (43). No es claro si la falta de recaídas en nuestra serie se debe al tiempo corto de seguimiento. Los resultados funcionales no fueron evaluados, sin embargo, los resultados son alentadores con respecto a la no afectación de la función anorrectal con el procedimiento, incluso, frecuentemente, esta función puede mejorar al remover la lesión rectal.

En conclusión, y en congruencia con la evidencia actual que apoya a la TAMIS como una alternativa viable a la escisión radical del recto con menos morbilidad, una recuperación más rápida y un posible ahorro de costos, nuestras cifras sugieren que la TAMIS es una técnica segura, eficaz y reproducible en este tratamiento. Además, prevemos un uso cada vez mayor de esta técnica para cirugías colorrectales más complejas en nuestro centro, con énfasis en la evaluación histológica de los segmentos resecados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hubo ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este estudio se realizó con el apoyo del Proyecto sostenibilidad de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Antioquia.

Tabla 2. Comparación entre los resultados del presente estudio y las series con más de 20 pacientes

Autor	Año	n	Puerto	B:M:O	Cirugía	Complica	R1	Recaída	Meses
Ragupathi (35)	2012	20	SILS™ Port	14:6	0	1	1	1	SD
Cantero (24)	2012	20	SILS™ Port	0:20	0	0	SD	SD	SD
Albert (9)	2013	50	SILS™ Port -GelPOINT® Path	25:23	0	4	3	2	20
Lee (36)	2013	25	SILS™ Port	6:9	0	1	0	0	10
McLemore (10)	2014	32	SILS™ Port -GelPOINT® Path	13:16	3	5	0	0	3-23
Hanhloser (37)	2014	75	SILS™ Port	25:49	3	23	3	SD	SD
Gill (38)	2015	32	GelPOINT® Path	11:16	0	16	0	1	SD
Sumrien (39)	2016	28	SILS™ Port -GelPOINT® Path	17:11	2	7	6	2	SD
Haugvik (18)	2016	51	SILS™ Port -GelPOINT® Path	43:8	0	6	11	0	48
Verseveld (34)	2016	24	SILS™ Port	4:20	0	1	0	0	SD
Quaresima (40)	2016	31	SILS™ Port -GelPOINT® Path	10:17	0	8	1	1	30
Keller (41)	2016	75	SILS™ Port -GelPOINT® Path	55:17:4	3	5	5	1	36
García-Flórez (42)	2017	32	GelPOINT® Path	15:14:3	0	8	1	0	40
Caycedo-Marulanda (13)	2017	50	GelPOINT® Path	23:17:10	0	0	8	4	21
Castaño & Puerta	2018	26	SILS™ Port -GelPOINT® Path	14:12	1	5	1	0	33

B:M:O: relación benigna, malignas y otros; R1: margen positivo; SD: sin datos.

REFERENCIAS

- Martin-Perez B, Andrade-Ribeiro GD, Hunter L, Atallah S. A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013. *Tech Coloproctol*. 2014 Sep;18(9):775-88. <https://doi.org/10.1007/s10151-014-1148-6>.
- deBeche-Adams T, Hassan I, Haggerty S, Stefanidis D. Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS): a clinical spotlight review. *Surg Endosc*. 2017 Oct;31(10):3791-3800. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5636-4>.
- Buess G. Review: transanal endoscopic microsurgery (TEM). *J R Coll Surg Edinb*. 1993 Aug;38(4):239-45.
- de Graaf EJ, Burger JW, van Ijsseldijk AL, Tetteroo GW, Dawson I, Hop WC. Transanal endoscopic microsurgery is superior to transanal excision of rectal adenomas. *Colorectal Dis*. 2011 Jul;13(7):762-7. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02269.x>.
- Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jul;51(7):1026-30; discussion 1030-1. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9337-x>.
- Larach SW. Microcirugía transanal (TEM) y cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS). *Cirugía española*. 2012;90(7):418-20. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.04.004>.
- Atallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc*. 2010 Sep;24(9):2200-5. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-0927-z>.
- Lim SB, Seo SI, Lee JL, Kwak JY, Jang TY, Kim CW, *et al*. Feasibility of transanal minimally invasive surgery for mid-rectal lesions. *Surg Endosc*. 2012 Nov;26(11):3127-32. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2303-7>.
- Albert MR, Atallah SB, deBeche-Adams TC, Izfar S, Larach SW. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients. *Dis Colon Rectum*. 2013 Mar;56(3):301-7. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31827ca313>.
- McLemore EC, Weston LA, Coker AM, Jacobsen GR, Talamini MA, Horgan S, *et al*. Transanal minimally invasive surgery for benign and malignant rectal neoplasia. *Am J Surg*. 2014 Sep;208(3):372-81. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.01.006>.
- Slack T, Wong S, Muhlmann M. Transanal minimally invasive surgery: an initial experience. *ANZ J Surg*. 2014 Mar;84(3):177-80. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06320.x>.
- Maglio R, Muzi GM, Massimo MM, Masoni L. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS): new treatment for early rectal cancer and large rectal polyps—experience of an Italian center. *Am Surg*. 2015 Mar;81(3):273-7.
- Caycedo-Marulanda A, Jiang HY, Kohtakangas EL. Transanal minimally invasive surgery for benign large rectal polyps and early malignant rectal cancers: experience and outcomes from the first Canadian centre to adopt the technique. *Can J Surg*. 2017 Dec;60(6):416-423. <https://doi.org/10.1503/cjs.002417>.
- Alves EF, Costa PFO, Guerra JC. Transanal minimally invasive surgery with single-port (TAMIS) for the management of rectal neoplasms: a pilot study. *J Coloproctol*. 2012;32(4):402-6. <https://doi.org/10.1590/S2237-93632012000400007>.
- Sevá-Pereira G, Trombeta VL, Capochim Romagnolo LG. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) using a new disposable device: our initial experience. *Tech Coloproctol*. 2014 Apr;18(4):393-7. <https://doi.org/10.1007/s10151-013-1036-5>.
- Kalloor AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, *et al*. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jul;60(1):114-7. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01309-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01309-4).
- Canes D, Desai MM, Aron M, Haber GP, Goel RK, Stein RJ, *et al*. Transumbilical single-port surgery: evolution and current status. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1020-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.009>.
- Haugvik SP, Groven S, Bondi J, Vågan T, Brynhildsvoll SO, Olsen OC. A critical appraisal of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) in the treatment of rectal adenoma: a 4-year experience with 51 cases. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Jul;51(7):855-9. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1157891>.
- Keller DS, Haas EM. Transanal Minimally Invasive Surgery: State of the Art. *J Gastrointest Surg*. 2016 Feb;20(2):463-9. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3036-4>.
- Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD. Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 1997 Mar;84(3):348-51. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02556.x>.
- Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012 Sep;99(9):1211-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.8821>.
- Kennedy ML, Lubowski DZ, King DW. Transanal endoscopic microsurgery excision: is anorectal function compromised? *Dis Colon Rectum*. 2002 May;45(5):601-4. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6252-7>.
- Schiphorst AH, Langenhoff BS, Maring J, Pronk A, Zimmerman DD. Transanal minimally invasive surgery: initial experience and short-term functional results. *Dis Colon Rectum*. 2014 Aug;57(8):927-32. <https://doi.org/10.1097/DCR.000000000000170>.
- Cantero R, Salgado G. Transanal access for rectal tumors: the simultaneous use of a flexible endoscope and SILS. *Tech Coloproctol*. 2014 Mar;18(3):301-2. <https://doi.org/10.1007/s10151-012-0916-4>.
- McLemore EC, Coker A, Jacobsen G, Talamini MA, Horgan S. eTAMIS: endoscopic visualization for transanal minimally

- lly invasive surgery. *Surg Endosc.* 2013 May;27(5):1842-5. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2652-2>.
26. Fang SH, Ngamruengphong S. Combined endoscopic submucosal dissection and transanal minimally invasive surgery for resection of large refractory rectal polyp. *Endoscopy.* 2018 May;50(5):548-549. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101020>.
27. James DRC, Goodbrand S, Sivathondan P, Cunningham C, Hompes R. Hybrid transanal resection of a near-circumferential large, low rectal polyp - a video vignette. *Colorectal Dis.* 2018 May;20(5):454. <https://doi.org/10.1111/codi.14050>.
28. Clermonts SH, Zimmerman DD. Closure of the rectal defect after transanal minimally invasive surgery: a word of caution. *Colorectal Dis.* 2015 Jul;17(7):642-3. <https://doi.org/10.1111/codi.12990>.
29. Lee L, Althoff A, Edwards K, Albert MR, Atallah SB, Hunter IA, *et al.* Outcomes of Closed Versus Open Defects After Local Excision of Rectal Neoplasms: A Multi-institutional Matched Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018 Feb;61(2):172-178. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000962>.
30. Menahem B, Alves A, Morello R, Lubrano J. Should the rectal defect be closed following transanal local excision of rectal tumors? A systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2017 Dec;21(12):929-936. <https://doi.org/10.1007/s10151-017-1714-9>.
31. Baatrup G, Borschitz T, Cunningham C, Qvist N. Perforation into the peritoneal cavity during transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer is not associated with major complications or oncological compromise. *Surg Endosc.* 2009 Dec;23(12):2680-3. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0281-6>.
32. Gavagan JA, Whiteford MH, Swanstrom LL. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. *Am J Surg.* 2004 May;187(5):630-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.01.004>.
33. Lee L, Kelly J, Nassif GJ, Keller D, Debeche-Adams TC, Mancuso PA, *et al.* Establishing the learning curve of transanal minimally invasive surgery for local excision of rectal neoplasms. *Surg Endosc.* 2018 Mar;32(3):1368-1376. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5817-1>.
34. Verseveld M, Barendse RM, Gosselink MP, Verhoef C, de Graaf EJ, Doornebosch PG. Transanal minimally invasive surgery: impact on quality of life and functional outcome. *Surg Endosc.* 2016 Mar;30(3):1184-7. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4326-3>.
35. Ragupathi M, Vande Maele D, Nieto J, Pickron TB, Haas EM. Transanal endoscopic video-assisted (TEVA) excision. *Surg Endosc.* 2012 Dec;26(12):3528-35. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2399-9>.
36. Lee TG, Lee SJ. Transanal single-port microsurgery for rectal tumors: minimal invasive surgery under spinal anesthesia. *Surg Endosc.* 2014 Jan;28(1):271-80. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3184-0>.
37. Hahnloser D, Cantero R, Salgado G, Dindo D, Rega D, Delrio P. Transanal minimal invasive surgery for rectal lesions: should the defect be closed? *Colorectal Dis.* 2015 May;17(5):397-402. <https://doi.org/10.1111/codi.12866>.
38. Gill S, Stetler JL, Patel A, Shaffer VO, Srinivasan J, Staley C, *et al.* Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS): Standardizing a Reproducible Procedure. *J Gastrointest Surg.* 2015 Aug;19(8):1528-36. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2858-4>.
39. Sumrien H, Dadnam C, Hewitt J, McCarthy K. Feasibility of Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS) for Rectal Tumours and Its Impact on Quality of Life - The Bristol Series. *Anticancer Res.* 2016 Apr;36(4):2005-9.
40. Quaresima S, Balla A, Franceschilli L, La Torre M, Iafrate C, Shalaby M, *et al.* Transanal Minimally Invasive Surgery for Rectal Lesions. *JSLS.* 2016 Jul-Sep;20(3):e2016.00032. <https://doi.org/10.4293/JSLS.2016.00032>.
41. Keller DS, Tahilramani RN, Flores-Gonzalez JR, Mahmood A, Haas EM. Transanal Minimally Invasive Surgery: Review of Indications and Outcomes from 75 Consecutive Patients. *J Am Coll Surg.* 2016 May;222(5):814-22. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.003>.
42. García-Flórez LJ, Otero-Díez JL, Encinas-Muñoz AI, Sánchez-Domínguez L. Indications and Outcomes From 32 Consecutive Patients for the Treatment of Rectal Lesions by Transanal Minimally Invasive Surgery. *Surg Innov.* 2017 Aug;24(4):336-342. <https://doi.org/10.1177/1553350617700803>.
43. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, *et al.* A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009 Mar;96(3):280-90. <https://doi.org/10.1002/bjs.6456>.

Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos: estudio de cohorte

Differential characteristics of autoimmune hepatitis in Colombian older adults: a cohort study

Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez,^{1*} Omar Yesid Martínez-Casas,¹ Juan Ignacio Marín-Zuluaga,² Jorge Hernando Donado-Gómez,³ Octavio Muñoz-Maya,² Óscar Santos-Sánchez,² Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez.²

¹ Hepatología clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Grupo Gastro-hepatología, Universidad de Antioquia. Unidad de hepatología y trasplante hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Grupo Gastro-hepatología, Universidad de Antioquia. Unidad de epidemiología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

*Correspondencia: sebastiandiazr@gmail.com

Fecha recibido: 27/08/18

Fecha aceptado: 12/03/19

Resumen

Introducción: en la hepatitis autoinmune (HAI), los ancianos representan una población especial debido a que, según se ha descrito, poseen una predisposición mediada por el antígeno leucocitario humano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) y padecen un curso indolente y progresivo de la enfermedad. No se conocen datos en la población latinoamericana. **Objetivos:** Analizar comparativamente las características de los pacientes con HAI mayores y menores de 65 años en cuanto a su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento, respuesta al tratamiento y curso de la enfermedad. **Métodos:** estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con HAI evaluados entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Se realizó un análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 20.1. **Resultados:** se incluyeron 214 pacientes. Los pacientes ancianos tuvieron, en su mayoría, hipertensión arterial (34,5 % frente a 15,1 %, $p = 0,011$), dislipidemia (20,7 % frente a 5,9 %, $p = 0,006$) y enfermedad cardiovascular (17,2 % frente a 2,7 %, $p = 0,001$). Además, al momento del diagnóstico, los pacientes ancianos tuvieron una mayor frecuencia de cirrosis evaluada histológica y radiológicamente (55,1 % frente a 33,5 %, $p = 0,024$). Los pacientes mayores tuvieron una mayor remisión bioquímica con el tratamiento (100 % frente a 83,9 %, $p = 0,022$). No hubo diferencias en la analítica hepática, autoanticuerpos, tipo de tratamiento farmacológico recibido, recaídas, efectos adversos relacionados con el tratamiento, requerimiento de trasplante hepático y muerte. **Conclusión:** La HAI afecta a población colombiana adulta de todas las edades y debe ser considerada en el abordaje diagnóstico de los ancianos con enfermedad hepática, debido a que este grupo de pacientes tiene una mayor frecuencia de cirrosis al momento del diagnóstico. Un diagnóstico temprano es importante debido a que el tratamiento es efectivo y bien tolerado.

Palabras clave

Hepatitis autoinmune, Latinoamérica, ancianos.

Abstract

Introduction: Elderly patients with autoimmune hepatitis (AIH) are a special population because of predisposition mediated by the human leukocyte antigen (HLA) system. An indolent and progressive course of the disease has been described. No data are known for the Latin American population. **Objectives:** This study compares clinical presentations, diagnoses, treatments, responses to treatment and course of disease for AIH patients who are over 65 years of age with those of AIH patients who are under 65. **Methods:** This is a retrospective cohort study of patients with HAI evaluated between January 2010 and December 2016. Statistical analyses used SPSS version 20.1. **Results:** Two hundred fourteen patients were included. Elderly patients had hypertension (34.5% vs 15.1%, $p = 0.011$), dyslipidemia (20.7% vs 5.9%, $p = 0.006$) and cardiovascular disease (17.2% vs 2.7%, $p = 0.001$) more frequently than did the younger patients. In addition, the elderly had a higher frequency of cirrhosis confirmed histologically and radiologically (55.1% vs. 33.5%, $p = 0.024$) at the time of diagnosis. Older patients had a higher rate of biochemical remission resulting from treatment (100% vs 83.9%, $p = 0.022$). There were no differences in hepatic analyses, autoantibodies, type of pharmacological treatment received, relapses, adverse effects related to treatment, requirements for liver transplantation and deaths. **Conclusion:** AIH affects the Colombian adult population at all ages and should be considered in the diagnostic approach of elderly patients who have liver disease because this group has a higher frequency of cirrhosis at the time of diagnosis. Early diagnosis is important because treatment is effective and well tolerated.

Keywords

Autoimmune hepatitis, Latin America, elderly patients.

INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción en 1950, la hepatitis autoinmune (HAI) fue considerada como una enfermedad de mujeres jóvenes (1); sin embargo, en estudios posteriores se demostró un comportamiento bimodal, con picos de ocurrencia entre los 10-30 años y entre los 40-50 años (2), aunque puede afectar a personas de todos los grupos de edad (3-5). La HAI es una causa importante de morbilidad y mortalidad, así como de falla hepática aguda, cirrosis hepática, de requerimiento de trasplante hepático y de disfunción hepática postrasplante (6).

Los adultos mayores representan una población especial en la HAI por varias razones (7): primero, existen diferencias entre los estudios en cuanto al punto de corte de la edad para considerar como adulto mayor a un paciente (diagnóstico a partir de los 60 o 65 años); segundo, se describe una posible predisposición genética en este grupo de edad debido a una mayor prevalencia de HLA-DR4 y HLA-DRB1*04 (5, 8); tercero, constituyen un reto diagnóstico para el médico debido a que se diagnostica de manera tardía en comparación con la población más joven (9), y existe una frecuencia mayor de pacientes asintomáticos y cirróticos al momento del diagnóstico (5, 8, 10). En cuanto a la respuesta al tratamiento inmunosupresor, se han reportado tasas de remisión similares con menos recaídas después del retiro del tratamiento (5), aunque con una mayor frecuencia de intolerancia y efectos adversos relacionados con este (10, 11). El curso de la HAI en población mayor suele ser indolente y progresivo, y puede enmascarse por la presencia de otras enfermedades, especialmente las autoinmunes (11).

La información existente sobre el comportamiento diferencial de la HAI en adultos mayores proviene de estudios retrospectivos realizados en población norteamericana (8), europea (4, 10, 12-14) y asiática (15), además de revisiones sistemáticas de la literatura (5). En Latinoamérica, se desconocen datos en este grupo de pacientes.

El objetivo de este estudio es evaluar de manera comparativa las características diferenciales, tanto clínicas como diagnósticas, de tratamiento y respuesta al mismo, así como curso y pronóstico de la HAI entre los pacientes menores y mayores de 65 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y muestra

Este fue un estudio retrospectivo de cohorte histórica. Se realizó un muestreo basado en el diagnóstico de la HAI (código K754), según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10), en los registros de historia clínica de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias, hospitalización y consulta externa del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de Medellín, Colombia durante el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2016. No se estimó un tamaño de muestra debido a que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de HAI atendidos durante el periodo del estudio.

Población

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de HAI a partir de los 16 años, que cumplieran con los criterios diagnósticos simplificados publicados en el 2008 por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) (16), y aquellos con puntaje <6, en los cuales la respuesta al tratamiento farmacológico ayudara a confirmar el diagnóstico (2, 17).

Se excluyeron los pacientes diagnosticados antes de los 16 años, aquellos con síndromes de superposición de hepatitis autoinmune-colangitis biliar primaria (HAI-CBP) y hepatitis autoinmune-colangitis esclerosante primaria (HAI-CEP), pacientes con falla hepática aguda por HAI y con HAI inducida por medicamentos. Asimismo, se excluyeron pacientes con ausencia de datos clínicos, bioquímicos o histológicos, lo cual no permite un diagnóstico adecuado.

Variables

Se realizó una revisión de los registros electrónicos de historia clínica del hospital y se recolectaron los datos desde el diagnóstico de HAI hasta el último seguimiento clínico mediante un instrumento de recolección previamente diseñado.

Se recolectaron variables sociodemográficas (edad en el momento del diagnóstico de HAI, sexo, raza), presencia de comorbilidades, incluyendo otras enfermedades autoinmunes y variables clínicas, como la forma de presentación, la cual se clasificó así: asintomáticos, aquellos con una alteración bioquímica hepática sin síntomas; con síntomas inespecíficos, aquellos con una alteración bioquímica hepática y con presencia de síntomas, como astenia, hiporexia y fiebre; con hepatitis aguda, aquellos con dolor abdominal, náuseas, fiebre e ictericia asociada a una elevación de las transaminasas al menos 3 veces el límite superior de normalidad, sin cumplir los criterios de falla hepática aguda; y con cirrosis hepática, aquellos diagnosticados por biopsia clínica o imagenológicamente.

En cuanto a las variables de laboratorio, se incluyeron los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, inmunoglobulina G (IgG) sérica, tiempo de protrombina e *International Normalized Ratio* (INR) al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, para

evaluar la respuesta al tratamiento. Además, se describen los títulos de autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales).

Las características histológicas se clasificaron según las recomendaciones para el diagnóstico de HAI descritas por el GIHA (16), como: típica de HAI, ante la presencia de hepatitis de interfase, infiltrados linfocítico/plasmocitario en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolexis y formación de rosetas; compatible con HAI, es decir, hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin los otros hallazgos típicos de la hepatitis autoinmune. El grado de fibrosis hepática se evaluó según la escala METAVIR, grados F0 a F4, donde F0 representa la ausencia de fibrosis y F4, fibrosis avanzada con cirrosis.

Se evaluó el tipo de tratamiento farmacológico de inducción y de mantenimiento instaurado. El esquema de tratamiento usado por el grupo de hepatología se describe a continuación: durante la fase de inducción se administró prednisolona 0,5-1 mg/kg/día y azatioprina 1 mg/kg/día; posteriormente, hubo un descenso gradual de la dosis de prednisolona en los siguientes tres meses y aumento progresivo de la dosis de azatioprina hasta de 2 mg/kg/día, según la tolerancia y la respuesta al tratamiento durante la fase de mantenimiento. En la evaluación de la respuesta al tratamiento se establecieron las siguientes categorías: remisión bioquímica, a la normalización de transaminasas e IgG; respuesta parcial, a la mejoría clínica y de transaminasas, pero sin normalización de estas; falla terapéutica, no lograr una disminución de al menos el 25 % de los niveles de transaminasas con respecto al valor en el inicio del tratamiento; recaída, una nueva elevación de ALT >3 veces el límite superior de normalidad (LSN), según los criterios de la GIHA, un aumento de los niveles de IgG o un empeoramiento de los hallazgos histológicos después de haber alcanzado la remisión con el tratamiento farmacológico (2).

Se realizó un seguimiento hasta la última valoración clínica, y durante este se encontraron complicaciones, como el desarrollo de cirrosis (en los que se diagnosticaron no cirróticos), el requerimiento de trasplante hepático (nuestro grupo tiene como criterio considerar esta opción en pacientes ≤65 años y a partir de los 65 años en casos seleccionados), la recurrencia postrasplante, el retrasplante hepático y la muerte.

Aspectos éticos

El estudio se mantuvo dentro de los parámetros de la Declaración de Helsinki de 2013 para estudios con seres humanos y la reglamentación sobre la investigación clínica en Colombia (resolución 008430 de 1993). Además, fue aprobado por el comité de ética del HPTU. Por último, el manus-

crito final se adhirió a las recomendaciones *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para el reporte de los estudios observacionales (18).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software estadístico SPSS versión 20.1 (SPSS Inc.). Las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas como media y desviación estándar según la distribución normal o mediana y el rango intercuartílico (RIC) con una distribución anormal según la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las diferencias entre grupos se establecieron con la prueba χ^2 para variables categóricas y la prueba *U* de Mann-Whitney para la diferencia de medianas. Los valores de *p* se calcularon a dos colas, donde *p* <0,05 representa una significancia estadística.

RESULTADOS

En total, 214 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 185 y 29 fueron diagnosticados con HAI antes y a partir de los 65 años, respectivamente. Se excluyeron 83 pacientes por múltiples causas (**Figura 1**). La distribución de edad al momento del diagnóstico de HAI se describe en la **Figura 2**.

En los dos grupos de edad, la mayoría eran mujeres. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de seguimiento desde el diagnóstico de HAI de 50 y 19 meses en el grupo de <65 años y de >65 años, respectivamente, (*p* <0,001) (**Tabla 1**).

Aspectos clínicos

En ambos grupos, la comorbilidad más frecuente fue el hipotiroidismo. No hubo diferencias en cuanto a otras enfermedades autoinmunes. Se encontraron diferencias con significancia estadística en la presencia de hipertensión arterial (15,1 % frente a 34,5 %, *p* = 0,011), dislipidemia (5,9 % frente a 20,7 %, *p* = 0,006) y enfermedad cardiovascular (2,7 % frente a 17,2 %, *p* = 0,001), las cuales fueron frecuentes en los pacientes diagnosticados con HAI a partir de los 65 años. La principal forma de presentación clínica en ambos grupos fue la hepatitis aguda; de estos, el 27,5 % (26,6 % en los jóvenes y 33,3 % en los mayores) ya estaban cirróticos (hepatitis aguda sobre hígado cirrótico).

En total, 21 % y 31 % de los menores y mayores de 65 años, respectivamente, estaban clínicamente cirróticos al momento del diagnóstico, diferencia que no fue significativa; sin embargo, al evaluar el grado de fibrosis por imagen y biopsia hepática se encontró una mayor frecuencia de

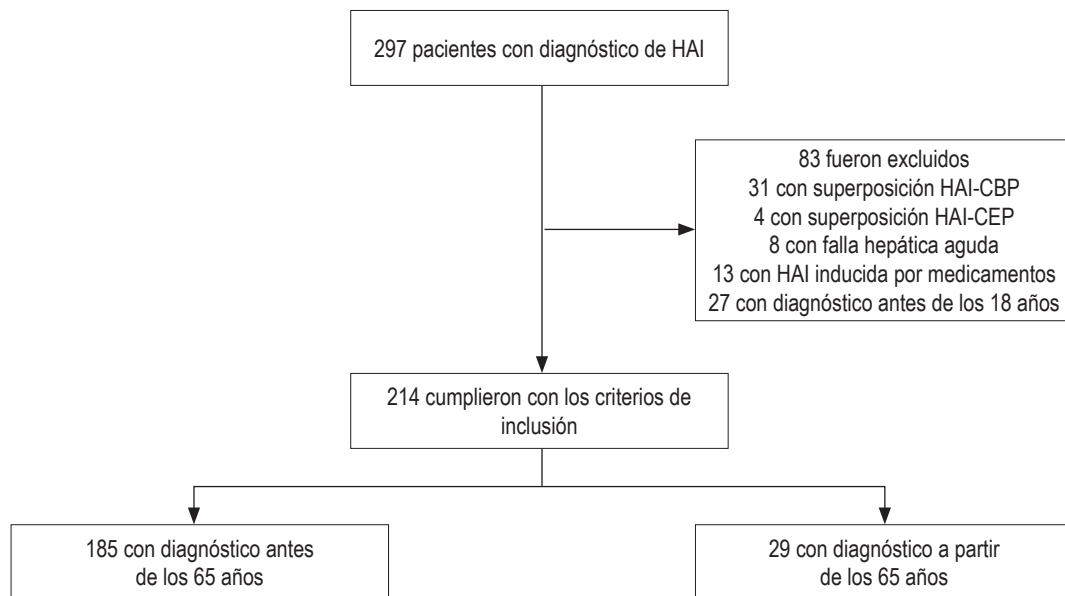


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. HAI: hepatitis autoinmune; HAI-CBP: hepatitis autoinmune-colangitis biliar primaria; HAI-CEP: hepatitis autoinmune-colangitis esclerosante primaria.

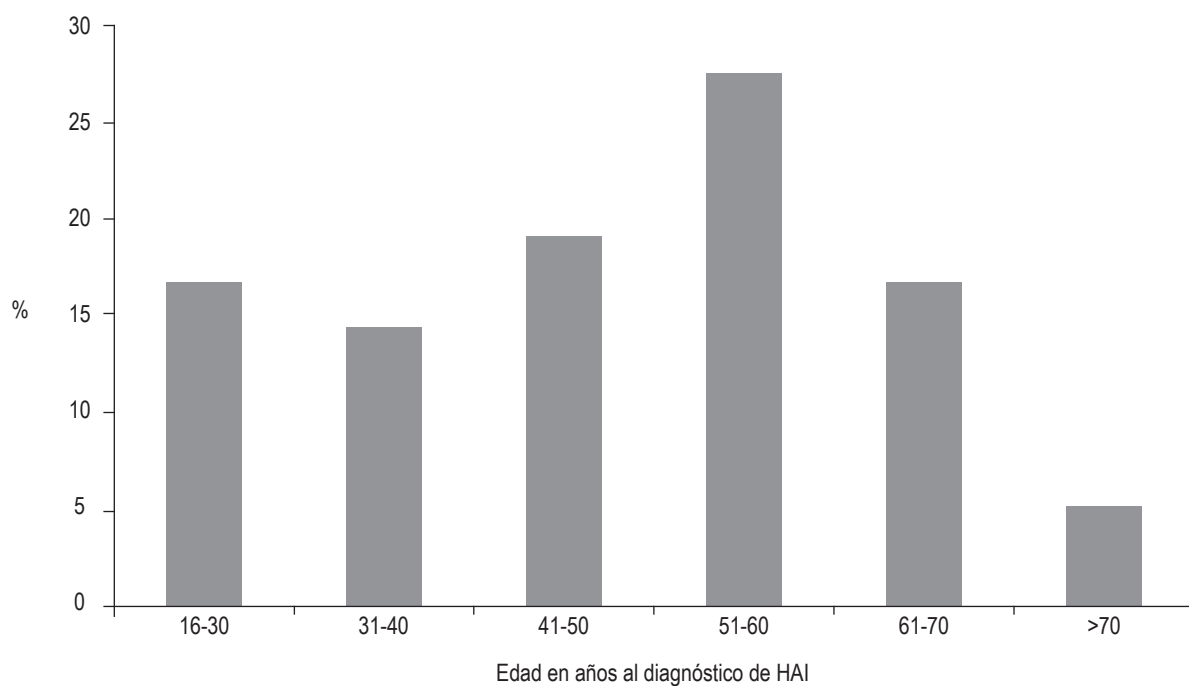


Figura 2. Distribución de la edad al momento del diagnóstico de HAI.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, serológicas e histológicas de los pacientes con HAI de acuerdo con la edad

	Pacientes jóvenes <65 años n=185	Pacientes mayores ≥65 años n=29	Valor de p
Sexo femenino - n (%)	167 (90,3)	28 (96,5)	0,269
Edad al diagnóstico, mediana en años (RIC)	47 (35-56)	71 (66-74,5)	<0,001
Tiempo de seguimiento en meses, mediana (RIC)	50 (17-80,5)	19 (5,5-37,5)	0,003
Comorbilidad autoinmune - n (%)	56 (30,3)	9 (31)	0,934
Comorbilidades - n (%)			
Hipotiroidismo	50 (30,8)	13 (44,8)	0,135
Hipertensión arterial	28 (15,1)	10 (34,5)	0,011
Dislipidemia	11 (5,9)	6 (20,7)	0,006
Enfermedad cardiovascular*	5 (2,7)	5 (17,2)	0,001
Diabetes <i>mellitus</i>	15 (8,1)	4 (13,8)	0,317
Obesidad	7 (3,8)	0 (0)	0,284
Enfermedad renal crónica	1 (0,5)	1 (3,4)	0,130
Forma de presentación clínica - n (%)			
Asintomáticos, alteración bioquímica hepática	34 (18,4)	5 (17,2)	0,883
Síntomas inespecíficos	37 (20)	5 (17,2)	0,728
Hepatitis aguda	60 (32,4)	9 (31)	0,881
Cirrosis hepática	39 (21,1)	9 (31)	0,232
Sin dato	15 (8,1)	1 (3,5)	0,375
AST, mediana U/L (RIC)	226 (99-718)	313 (178-727)	0,770
ALT, mediana U/L (RIC)	260 (95-698)	222 (105-705)	0,678
Fosfatasa alcalina, mediana U/L (RIC)	178 (116-297)	170 (138-278)	0,827
Niveles de IgG al diagnóstico, mediana mg/dL (RIC)	2000 (1700-2501)	1863 (1485-2800)	0,661
ANA positivos ≥1:40 - n (%)	142 (76,8)	24 (82,8)	0,471
ASMA positivos ≥1:40 - n (%)	57 (30,8)	13 (44,8)	0,135
AMA positivos - n (%)	12 (6,4)	0 (0)	0,158
Biopsia hepática - n (%)	153 (82,7)	24 (82,8)	0,994
Fibrosis hepática al momento del diagnóstico - n (%) [†]			
F0-F1	18 (11,8)	3 (12,5)	0,918
F2-F3	42 (27,4)	5 (20,8)	0,495
F4	61 (39,9)	14 (58,3)	0,089
Sin dato	32 (20,9)	2 (8,3)	0,146
Cirróticos por clínica, laboratorios, imagen y biopsia - n (%)	62 (33,5)	16 (55,1)	0,024
Hallazgo en biopsia - n (%) [‡]			
Compatible con HAI	48 (31,4)	4 (16,6)	0,141
Típico de HAI	105 (68,6)	20 (83,4)	0,141
Puntaje diagnóstico de HAI - n (%) [‡]			
<6 puntos	36 (19,4)	3 (10,3)	0,237
6 puntos	56 (30,3)	13 (44,8)	0,119
>6 puntos	93 (50,3)	13 (44,8)	0,586

ALT: alanina aminotransferasa; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; AST: aspartato aminotransferasa; HAI: hepatitis autoinmune; IgG: inmunoglobulina G; RIC: rango intercuartil.

*Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular.

[†]Porcentaje calculado sobre los pacientes con biopsia hepática en cada grupo.

[‡]Según las recomendaciones del GIHA en Hennes EM *et al.* Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76.

cirrosis al momento del diagnóstico en los pacientes mayores (33,5 % frente a 55,1 %, $p = 0,024$).

Hallazgos de laboratorio

No hubo diferencias en los parámetros bioquímicos ni en el perfil de autoanticuerpos entre los dos grupos (**Tabla 1**). El 82 % de los pacientes en ambos grupos tuvo confirmación histológica del diagnóstico con hallazgos típicos o compatibles de HAI en más del 95 % de los casos, y con un puntaje simplificado de HAI probable o definitivo en más del 80 % de los pacientes. No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución del grado de fibrosis hepática por la escala METAVIR, sin embargo, hubo una mayor frecuencia de fibrosis F4 en el grupo de pacientes mayores (39,9 % frente a 58,3 %, $p = 0,089$).

Tratamiento, respuesta y evolución

Como se describe en la **Tabla 2**, el tratamiento más frecuentemente recibido en ambos grupos fue la combina-

ción de esteroide e inmunomodulador, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. El grupo de los pacientes mayores tuvo una mayor frecuencia de remisión bioquímica con el tratamiento (83,9 % frente a 100 %, $p = 0,022$), lo que permitió una mayor suspensión del tratamiento con esteroides, aunque sin ser significativa. Asimismo, los pacientes mayores tuvieron una menor frecuencia de recaídas durante el tratamiento (no significativa estadísticamente). En el 3,2 % de los pacientes menores se pudo suspender por completo el tratamiento inmunosupresor. En ambos grupos, entre los pacientes no cirróticos, no hubo diferencias al momento del diagnóstico en cuanto al desarrollo de HAI durante el seguimiento. En total, se trasplantaron 13 pacientes, de los cuales solo uno fue del grupo de los pacientes mayores (una mujer diagnosticada a los 66 años, en estadio de cirrosis, en quien se indicó el trasplante hepático debido a las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal). No hubo diferencias en cuanto al requerimiento de trasplante hepático, recurrencia de HAI postrasplante, retrasplante hepático y mortalidad.

Tabla 2. Características de tratamiento, respuesta al tratamiento y evolución en el tiempo

	Pacientes jóvenes <65 años n=185	Pacientes mayores ≥65 años n=29	Valor de p
Tratamiento - n (%)			
Esteroides	11 (6)	2 (6,9)	0,842
Esteroides + inmunomodulador	118 (63,8)	20 (69)	0,588
Inmunomodulador, suspensión del esteroide	33 (17,8)	6 (20,7)	0,711
Suspensión del tratamiento	6 (3,2)	0 (0)	0,327
Ninguno	10 (5,4)	1 (3,4)	0,657
Sin dato	7 (3,8)	0 (0)	0,284
Respuesta al tratamiento - n (%) [*]			
Remisión bioquímica	141 (83,9)	28 (100)	0,022
Remisión parcial	20 (11,9)	0 (0)	0,053
Falla terapéutica	5 (3)	0 (0)	0,357
Sin dato	2 (1,2)	0 (0)	0,561
Recaída - n (%) [*]	35 (18,9)	2 (6,9)	0,111
Desarrollo de cirrosis durante el seguimiento - n (%) [†]	18 (14,6)	2 (16,6)	0,873
Trasplante hepático - n (%)	12 (6,5)	1 (3,4)	0,522
Recurrencia postrasplante - n (%) [‡]	2 (16,6)	1 (100)	0,057
Retrasplante - n (%)	1 (8,3)	0 (0)	0,764
Muerte - n (%)	10 (5,4)	0 (0)	0,200

^{*}Porcentaje calculado sobre el total de los pacientes que recibieron tratamiento en cada grupo.

[†]Porcentaje calculado sobre el total de pacientes no cirróticos al momento del diagnóstico de HAI en cada grupo.

[‡]Porcentaje calculado sobre el total de pacientes con trasplante hepático en cada grupo.

DISCUSIÓN

A nivel mundial, los reportes sobre las características diferenciales de la HAI en personas mayores son escasos, de carácter retrospectivo y heterogéneos. Por ejemplo, para la definición de adulto mayor se han utilizado diferentes puntos de corte para la edad (a partir de los 60 o 65 años), y las poblaciones de pacientes más estudiadas son la norteamericana, la europea y la asiática (5), pero se desconocen datos en la población latinoamericana.

En total, existen 10 estudios que evalúan el comportamiento de la HAI en este grupo de pacientes, los cuales han sido recientemente analizados en una revisión sistemática de la literatura (5). El presente estudio es el primero que describe el comportamiento diferencial de la HAI en adultos latinoamericanos mayores, quienes constituyen un porcentaje no despreciable del total de pacientes con HAI: 12,9 % (29 de 224) en este estudio, y el 10,4 % (29 de 278), tomando como referencia la población de pacientes con HAI recientemente publicada por nuestro grupo (19), ambos porcentajes muy inferiores a los reportados globalmente (24,8 %) (5); sin embargo, dichas diferencias posiblemente tengan varias explicaciones: primero, el escaso número de pacientes reportados a nivel mundial (en total 264 pacientes adultos mayores con HAI); segundo, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas con diferentes criterios de inclusión y puntos de corte para la edad (3 estudios con punto de corte a partir de los 60 años y 7 estudios a partir de los 65 años) (5); y tercero, los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio, ya que se utilizó el punto de corte de 65 años de edad, el cual es el más usado en los estudios reportados, la inclusión de algunos pacientes sin biopsia hepática (20,9 %) y con puntaje simplificado de HAI <6 puntos (17,4 %), en los cuales la respuesta al tratamiento permitió confirmar el diagnóstico de HAI (2, 17). Además, la exclusión de pacientes menores de 18 años, aquellos con síndromes de superposición HAI-CBP y HAI-CEP, HAI inducida por medicamentos y falla hepática aguda por HAI, en los cuales se ha descrito un curso y un pronóstico diferentes (3, 20-22).

Se corrobora el predominio de la afectación en mujeres en ambos grupos y el comportamiento bimodal en cuanto a la edad (2). Cabe resaltar que el 22 % de los pacientes fue diagnosticado a partir de los 60 años, lo que refuerza la importancia de tener en cuenta a la HAI como una causa de hepatopatía en este grupo de edad. Este porcentaje fue similar a lo reportado en otros estudios (20 %) (4, 8, 9).

Aunque no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la forma de presentación clínica, es importante resaltar que casi una quinta parte de los pacientes eran asintomáticos, ya que se ha encontrado que hasta el 26 % de los pacientes que no presentan síntomas están cirróticos al momento

del diagnóstico de HAI (23). Se debe considerar a la HAI como una entidad para descartar ante la presencia de una alteración del perfil bioquímico-hepático en adultos, sin importar el grupo de edad (2, 11).

Como hallazgo relevante en este estudio, se encontró que los adultos mayores tuvieron un mayor grado de fibrosis hepática al momento del diagnóstico de HAI y, aunque esta diferencia no fue significativa en cuanto a la fibrosis F4 por biopsia hepática (58,3 % frente a 39,9 %, $p = 0,089$), sí fue significativa al evaluar la presencia de cirrosis por clínica (ascitis, circulación colateral, encefalopatía, ginecomastia, telangiectasias), pruebas analíticas (hipoalbuminemia, trombocitopenia, tiempos de coagulación prolongados), imagen y biopsia (55,1 % frente a 33,5 %, $p = 0,0024$), lo que concuerda con lo reportado en diferentes poblaciones a nivel mundial (5). Lo anterior sugiere un curso indolente de la HAI en personas mayores, el cual, como lo plantea Czaja (7), podría ser explicado por varias razones: el curso subclínico de la enfermedad, que puede llevar a un retraso en el diagnóstico (10, 11); la mayor prevalencia de comorbilidades, como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y neoplasias, que sugieran un diagnóstico alternativo y condicionen el uso de corticosteroides para el tratamiento de HAI; además, una mayor frecuencia de comorbilidades autoinmunes en pacientes con HLA-DRB1*04, que pueden enmascarar las manifestaciones hepáticas (8). En este estudio, las diferencias significativas encontradas de una presencia mayor de hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad cardiovascular en la población mayor no impactó en cuanto al tipo de tratamiento recibido para la HAI, para el cual no se encontraron diferencias; tampoco se encontraron diferencias con respecto a las comorbilidades autoinmunes.

El envejecimiento conlleva una serie de cambios que alteran la homeostasis de la respuesta inmune (24), lo que puede influenciar en la presentación y el curso de enfermedades autoinmunes. Las más estudiadas son las enfermedades autoinmunes extrahepáticas clásicas, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren (24). Más allá del proceso de inmunosenescencia, se han encontrado cambios en la arquitectura de los órganos de la respuesta inmune, alteraciones en el balance entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios, y proapoptóticos y antiapoptóticos, que pueden modificar la respuesta inmune tanto humoral como celular (24, 26, 27). En personas mayores, se reporta una mayor atrofia tímica con una disminución de la respuesta inmune mediada por los linfocitos T (27) y sin afectación de la respuesta humoral (28), lo que podría explicar que en la HAI existe una hiperglobulinemia y una respuesta al tratamiento inmunosupresor mayores (11) y una frecuencia de recaídas menor (5), estas dos últimas corroboradas en el presente estudio

(remisión bioquímica 100 % frente a 83,9 %, $p = 0,022$). Las indicaciones y el esquema de tratamiento recomendados para la HAI en la población mayor no difieren de las de la población general (2); sin embargo, el tratamiento puede verse condicionado por una mayor presencia de comorbilidades y una mayor frecuencia del desarrollo de efectos adversos (7, 9). Cabe destacar que no encontramos diferencias en el desarrollo de efectos adversos relacionados con el tratamiento en nuestra población.

En este estudio nos encontramos con varias limitaciones: primero, las inherentes a un estudio retrospectivo, especialmente el sesgo de información, ya que se recolectaron los datos de la base de historia clínica electrónica del hospital; segundo, se trata de un estudio de un solo centro, sin embargo, es un centro de referencia para enfermedades hepáticas a nivel nacional y cuenta con el número más grande de pacientes con HAI publicado a nivel de Latinoamérica (19); tercero, se incluyeron algunos pacientes sin biopsia hepática y con puntaje simplificado de HAI <6, sin embargo, estos pacientes tuvieron respuesta al tratamiento farmacológico, lo que ayudó a corroborar el diagnóstico; cuarto, no se realizó la caracterización del HLA, del cual se han demostrado diferentes haplotipos (HLA-DQ2 y HLA-DR2) como factor de riesgo para HAI en la población latinoamericana (29) y en pacientes mayores (HLA-DR4 y HLA-DRB1*04) (5, 8). Por último, las diferencias en el tiempo de seguimiento de los pacientes, que fue menor en aquellos con ≥ 65 años, también se han encontrado en los estudios más representativos de HAI en adultos mayores realizados por Al-Chalabi y colaboradores y Czaja y colaboradores (4, 8), que en nuestro estudio podrían explicarse debido a una mayor sensibilización en los últimos años en la búsqueda de HAI en los pacientes mayores, ya que el 72,4 % de los pacientes fueron diagnosticados entre los años 2013 y 2016.

Como fortalezas destacamos el número de pacientes incluidos, ya que es uno de los más grandes que evalúa el comportamiento de HAI en este grupo de pacientes (5); el seguimiento en el tiempo, que permitió conocer el comportamiento diferencial de la HAI según el grupo de edad; el porcentaje de pacientes (82 %) con diagnóstico confirmado con biopsia hepática; y la descripción detalladamente de la forma de presentación clínica y la evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que estos aspectos no fueron evaluados en algunos de los estudios sobre HAI en adultos mayores (5).

En conclusión, la HAI afecta a los adultos de todas las edades, aunque es habitual en aquellos con una edad ≥ 65 años, los cuales tienen una mayor frecuencia de cirrosis al momento del diagnóstico. Se debe tener en cuenta a la HAI como una causa de hepatopatía en este grupo de pacientes, con el fin de establecer un diagnóstico y un tratamiento oportunos, ya que los pacientes presentan una mejor respuesta al tratamiento sin una mayor frecuencia de efectos adversos.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiación

Propia.

REFERENCIAS

1. Waldeström J. Leber, Blut proteine und Nahrungseiweiss. *DischZ Verdau Stoffwechselk.* 1950;15:113-6.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015 Oct;63(4):971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>. Epub 2015 Sep 1. Erratum in: *J Hepatol.* 2015 Dec;63(6):1543-4.
3. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 7;14(21):3360-7. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3360>.
4. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):575-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.04.007>.
5. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jan;39(2):117-24. <https://doi.org/10.1111/apt.12563>.
6. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 12;4:18017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>.
7. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis.* 2009 Aug;29(3):315-30. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233530>.
8. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology.* 2006 Mar;43(3):532-8. <https://doi.org/10.1002/hep.21074>.
9. Schramm C, Kanzler S, zum Büschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2001 May;96(5):1587-91. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02345-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02345-0).
10. Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005

- May 15;21(10):1273-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02488.x>.
11. Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(3):219-39. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825030-00005>.
12. Verslype C, George C, Buchel E, Nevens F, van Steenberghe W, Fevery J. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis at age 65 and older. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 15;21(6):695-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02403.x>.
13. Parker DR, Kingham JG. Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *QJM*. 1997 Apr;90(4):289-96. <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.4.289>.
14. Newton JL, Burt AD, Park JB, Mathew J, Bassendine MF, James OF. Autoimmune hepatitis in older patients. *Age Ageing*. 1997 Nov;26(6):441-4. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.6.441>.
15. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type I autoimmune hepatitis. *Intern Med*. 2007;46(24):1945-9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0420>.
16. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, *et al*. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>.
17. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, *et al*. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929-38. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80297-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9).
18. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, *et al*. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):W163-94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1>.
19. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JJ, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Characterization of patients with autoimmune hepatitis at an university hospital in Medellín-Colombia: cohort study. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;41(2):87-96. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.09.003>.
20. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2013 Jul;27(7):417-23. <https://doi.org/10.1155/2013/198070>.
21. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, *et al*. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2040-8. <https://doi.org/10.1002/hep.23588>.
22. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):625-31. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00246-0](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00246-0).
23. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):53-62. <https://doi.org/10.1002/hep.20732>.
24. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Toubi E, Porat BS, *et al*. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics – A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;63(6):515-523. <https://doi.org/10.1159/000478012>.
25. Amador-Patarroyo MJ, Rodríguez-Rodríguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmun Dis*. 2012;2012:251730. <https://doi.org/10.1155/2012/251730>.
26. Schwab R, Russo C, Weksler ME. Altered major histocompatibility complex-restricted antigen recognition by T cells from elderly humans. *Eur J Immunol*. 1992 Nov;22(11):2989-93. <https://doi.org/10.1002/eji.1830221134>.
27. De Paoli P, Battistin S, Santini GF. Age-related changes in human lymphocyte subsets: progressive reduction of the CD4 CD45R (suppressor inducer) population. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988 Sep;48(3):290-6. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(88\)90022-0](https://doi.org/10.1016/0090-1229(88)90022-0).
28. Ben-Yehuda A, Weksler ME. Immune senescence: mechanisms and clinical implications. *Cancer Invest*. 1992;10(6):525-31. <https://doi.org/10.3109/07357909209024815>.
29. Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodríguez-Velosa Y, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2009 Feb;8(4):325-31. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.11.005>.

Eficacia y seguridad de tres esquemas para la preparación del colon para colonoscopia (polietilenglicol (PEG) 4 litros (4 L) (dosis única) vs. PEG 4 L dividido (2 L + 2 L) vs. PEG 2 L dividido de volumen bajo (1 L + 1 L): ensayo clínico controlado aleatorizado

A randomized controlled clinical trial of the efficacy and safety of colonoscopy preparation using a single four liter dose of polyethylene glycol (PEG) vs. two 2 liter doses of PEG vs. two low volume (1L + 1L) doses of PEG

Germán Carvajal P.,^{1*} Diego Aponte M.,¹ Milcíades Ibáñez P.,³ Carlos Castañeda-Orjuela,² Carlos González S.,¹ Javier Preciado A.,¹ Carlos Sánchez L.,¹ Nicolas Rocha R.,¹ Robin Prieto O.,¹ Gustavo Reyes M.,¹ Juan Romero G.,¹ Diana Echeverry A.,⁵ Luis Sabbagh S.⁴

¹ Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Clínica Universitaria Colombia, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

² Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Instituto de Investigación Sanitas. Bogotá, Colombia.

⁴ Jefe de Gastroenterología, Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

⁵ Pediatra, Organización Sanitas internacional. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: gerenbogota@gmail.com

Fecha recibido: 13/09/18

Fecha aceptado: 12/03/19

Resumen

Introducción: la colonoscopia es el examen estándar de oro para evaluar la mucosa del colon. De la limpieza del colon en la preparación intestinal para colonoscopia depende el hallazgo de pólipos, que pueden ser adenomatosos con potencial maligno y con la posibilidad de degenerarse en cáncer de colon. **Objetivo:** comparar la eficacia y la seguridad de tres tipos de preparaciones para la limpieza del colon: dosis única de polietilenglicol (PEG) 4 litros (4 L) y dosis divididas: PEG 4 L dividido (2 L + 2 L) y PEG 2 L dividido (1 L + 1 L) de volumen bajo. **Métodos:** en pacientes con una colonoscopia electiva de una clínica universitaria, se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado y ciego (para el médico que evaluó la limpieza del colon). Se asignaron 74 pacientes para cada grupo. El parámetro principal de eficacia fue la preparación integral de calidad adecuada medida con la escala de Boston, y los parámetros secundarios fueron el porcentaje de eventos adversos, la tolerabilidad y la tasa de detección de pólipos. **Resultados:** la preparación completa de todo el colon fue significativamente de mayor la calidad en la alternativa de 4 L divididos (2 L + 2 L), seguida de la otra alternativa dividida (1 L + 1 L) y menor en la dosis única (79,7 %, 75,7 % y 63,5 %, respectivamente, $p = 0,019$); también se encontraron diferencias en la detección de pólipos (13,5 %, 24,3 % y 9,5 %, $p = 0,037$) y sin diferencias en la presentación de al menos un evento adverso ($p = 0,254$) ni en la tolerabilidad ($p = 0,640$). **Conclusiones:** las dos preparaciones de dosis dividida tienen una mayor eficacia en la limpieza del colon en comparación con la dosis única de 4 L y en la detección de pólipos, mientras que no se evidencian diferencias en las preparaciones para la ocurrencia de eventos adversos y la tolerabilidad. La dosis de PEG 2 L dividido puede ser una muy buena opción para las preparaciones de colonoscopia electiva.

Palabras clave

Eficacia, seguridad, preparación, colon, polietilenglicol, bajo volumen.

INTRODUCCIÓN

La colonoscopia es el examen estándar de oro para evaluar la mucosa del colon (1, 2), y tiene un impacto especial en el hallazgo de pólipos, los cuales, de ser adenomatosos, pueden tener potencial maligno, lo que disminuye la inciden-

cia y la mortalidad por cáncer de colon (3, 4). El cáncer de colon se ubica como la segunda causa de muerte en mujeres y la tercera en hombres (5).

Para realizar una detección eficiente de pólipos, así como de otras patologías del colon, es importante que la preparación para la colonoscopia sea eficaz y permita al gastroen-

Abstract

Introduction: Colonoscopy is the gold standard for evaluation of the colonic mucosa. Colon cleansing in preparation for colonoscopy depends on finding of polyps which can be adenomatous with malignant potential and the possibility of degenerating into colon cancer. **Objective:** This study's objective was to compare the efficacy and safety of three types of preparations for colon cleansing: a single four liter dose of polyethylene glycol (PEG) vs. two 2 liter doses of PEG vs. two low volume (1L + 1L) doses of PEG. **Methods:** This is a randomized controlled clinical trial of patients who underwent elective colonoscopy at a University clinic. It was blinded for the doctor who evaluated colon cleansing. Seventy four patients 74 patients were randomized into each group. The main parameter of effectiveness was integral preparation of adequate quality measured on the Boston scale. Secondary parameters were the percentage of adverse events, tolerability and detection rate of polyps. **Results:** Complete preparation of the entire colon was achieved significantly more often with 4 liters divided into two 2 liter doses followed by the other divided alternative (1 L + 1 L). It was achieved least frequently with in the single dose: 79.7%, 75.7% and 63.5%, respectively, $p = 0.019$. Differences were also found in the detection of polyps (13.5%, 24.3% and 9.5%, respectively, $p = 0.037$). There were no differences in presentation of at least one adverse event ($p = 0.254$) or in tolerability ($p = 0.640$). **Conclusions:** The two divided dose preparations had higher colon cleansing and polyp detection efficacies than did the single 4L dose while there were no differences in occurrence of adverse events and tolerability. The divided PEG 2L dose could be a very good option for elective colonoscopy preparation.

Keywords

Efficacy, safety, preparation, colon, polyethylene glycol, low volume.

terólogo aumentar la tasa de detección de adenomas (2, 6), ya que el nivel de limpieza del colon determina el éxito de la colonoscopia (7). En todos los exámenes de colonoscopia debería constar la calidad de la preparación del colon; el criterio de calidad es alcanzar una preparación buena o muy buena, valorada con la escala de limpieza del colon de Boston (8-11), en más del 95 % de las exploraciones (12-14).

Las preparaciones intestinales son valoradas con base en tres criterios: eficacia, seguridad y tolerabilidad. La eficacia de los diferentes regímenes de preparación intestinal ha sido valorada y cuantificada en varios estudios, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las diferencias entre las dosis de los diferentes regímenes, las restricciones dietarias, las características de los pacientes analizados, el uso de agentes adyuvantes y los métodos para valorar los resultados entre los estudios han llevado a que existan resultados controversiales. En 2014, las guías de la U.S. Multi-Society Task Force of Colorectal Cancer (MSTF) reportaron que la dosis dividida de PEG 4 L con electrolitos provee preparaciones de alta calidad. La guía también indica que las formulaciones de bajo volumen de PEG (2 L) logran la limpieza intestinal en pacientes sanos sin estreñimiento y sus resultados no son inferiores a la formulación de 4 L (10). Esto fue soportado por un reciente metaanálisis de 47 ensayos clínicos controlados aleatorizados, con 13 487 pacientes, donde se comparó una dosis única de PEG suministrada el día anterior a la realización de la colonoscopia frente a una dosis dividida de PEG (*Odds ratio* [OR]: 2,51; intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,86-3,39) (15). La tolerabilidad fue superior con

PEG 2 L en comparación con PEG 4 L (OR: 2,23; IC 95 % 1,67-2,98) (2, 10, 15, 16). Este mismo metaanálisis concluyó que se requieren definiciones más uniformes a través de los estudios con parámetros como efectos adversos, pólipos, detección de adenomas y retorno a las actividades cotidianas (15).

En Colombia, existen pocos estudios sobre la preparación de colon para la colonoscopia. Un estudio de costo-efectividad, doble ciego aleatorizado, comparó el PEG y el manitol en un hospital de cuarto nivel en Bogotá y concluyó que ambas preparaciones intestinales para la colonoscopia diagnóstica proporcionan resultados de limpieza colónica similares, que son medicamentos seguros, confiables y bien tolerados; el manitol, con un costo significativamente menor (17), sin embargo, no se ha comparado la efectividad.

El fármaco de elección para el servicio de gastroenterología en la Clínica Universitaria Colombia es el PEG, debido a su perfil de eficacia en la limpieza y su alta seguridad para los pacientes con indicación de colonoscopia que incluye: sangre oculta en heces, tamización para cáncer de colon, sangrado digestivo, diarrea y dolor abdominal crónicos y síntomas de intestino irritable (18, 19). Teniendo en cuenta la necesidad de optimizar la calidad de la preparación, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado y ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de la limpieza del colon en tres diferentes tipos de preparaciones con PEG, incluyendo la dosis de bajo volumen dividida PEG 2 L (1 L con dos sobres 3350 + 1 L con dos sobres 3350).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado, ciego, paralelo donde se evaluó la eficacia y seguridad de tres preparaciones: PEG 4 L en una dosis única, PEG 4 L dividido (2 L + 2 L) y PEG 2 L dividido de volumen bajo (1 L + 1 L), con una razón de asignación igual entre los 3 grupos de pacientes (74:74:74). Se cegó al médico evaluador de la limpieza del colon, quien debía usar la escala de Boston.

Pacientes

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18-75 años, indicación de colonoscopia por el médico tratante por sangre oculta positiva en heces, tamización, sangrado digestivo, diarrea, dolor abdominal, síntomas de intestino irritable y haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, lactancia, historia de gastroparesia diagnosticada mediante gammagrafía, náuseas o vómitos crónicos, obstrucción intestinal, síndrome de hipomotilidad neurológica, estreñimiento grave (menos de una deposición por semana), resección de colon >50 %, alergia conocida al PEG, enfermedad psiquiátrica mayor y falla renal crónica en tratamiento con hemodiálisis. Los pacientes fueron seleccionados del departamento de gastroenterología de la Clínica Universitaria Colombia de cuarto nivel de complejidad.

Variables de resultado

Parámetros primarios del estudio

Se utilizó el puntaje total en la escala de preparación del colon de Boston por segmentos e integralmente (la suma de los tres segmentos) y se clasificó en preparación de calidad adecuada (≥ 6) e inadecuada (≤ 5).

Parámetros secundarios del estudio

Los parámetros fueron el porcentaje de eventos adversos, la tasa de detección de adenomas (pólipos) y el porcentaje de tolerabilidad para la preparación de limpieza del colon reportada por el paciente.

Tamaño muestral

La estimación del tamaño de la muestra para evaluar la diferencia entre los tipos de preparaciones descritos se realizó con una diferencia entre las preparaciones mínima o igual del 20 %, con una confiabilidad del 95 % y poder o potencia del 90 %. El tamaño mínimo en los tres grupos calculado fue de 74:74:74 y con un ajuste de pérdidas del 10 %, 82:82:82.

Aleatorización

La aleatorización de los pacientes se realizó por el método de bloques permutados, por el bioestadístico y epidemiólogo. La selección se hizo utilizando la función aleatoria, RANDOM (Función uniforme entre 0 y 1), teniendo en cuenta las permutaciones posibles de los 3 grupos de estudio (1. ABC, 2. ACB, 3. BAC, 4. BCA, 5. CAB, 6. CBA), con la ecuación: $\text{RANDOM} \times 6 + 1$, y se tomó la parte entera del número. Se generó una secuencia de 74 números aleatorios entre 1 y 6 en el programa Excel 2013, hasta obtener 74 triplas aleatorias.

Se utilizaron tres estrategias para la identificación de los pacientes: 1) pacientes de consulta externa con indicación para colonoscopia (explicación por el gastroenterólogo); 2) llamada telefónica a los pacientes con colonoscopia programada; y 3) vía correo electrónico a los pacientes con colonoscopia programada y posterior con explicación telefónica. A los pacientes que ingresaron consecutivamente al servicio de gastroenterología y cumplieron con los criterios de selección, se les asignaron aleatoriamente las permutaciones escogidas. Una vez el paciente cumplió los criterios de selección, aceptó y firmó el consentimiento informado, el investigador le entregó en sobre sellado y numerado la preparación previamente aleatorizada (la cual no conocía el médico que evaluó el grado de limpieza del colon). Posteriormente, se le entregó el formato de recolección de datos previamente evaluado y aprobado por el Comité de ética e investigaciones, los cuales fueron diligenciados y entregados por el paciente el día en el que se le realizó la colonoscopia.

Intervenciones: preparaciones evaluadas (en todos los casos se formuló PEG 3350 [Nulytely® o Klean-Prep®])

Grupo 1: PEG 4 L dividido (2 L + 2 L)

Se indicó disolver un sobre de PEG en 1 L de agua y otro sobre de PEG en otro litro de agua y tomarlos la noche anterior al examen (8:00 pm), y repetir este procedimiento en la madrugada (3:00 am) si la colonoscopia estaba programada en la mañana. Si la colonoscopia estaba programada en la tarde, se debía disolver un sobre de PEG en 1 L de agua y otro sobre de PEG en otro litro de agua y tomarlos la noche anterior (8:00 pm), y repetir el procedimiento con los otros 2 L de agua para ingerirlos a partir de las 8:00 am.

Grupo 2: PEG 2 L dividido (bajo volumen) (1 L + 1 L)

Se indicó disolver 2 sobres de PEG en 1 L de agua y tomarlos la noche anterior al examen (8:00 pm), y repetir este procedimiento en la madrugada (3:00 am) si la colonoscopia estaba programada en la mañana. Si la colonoscopia estaba programada en la tarde, se debía disolver 2 sobres de PEG en 1 L de agua y tomarlos la noche anterior (8:00 pm), y repetir este procedimiento en la mañana (10:00 am).

Grupo 3: PEG 4 L en una dosis única

Se indicó disolver individualmente 4 sobres de PEG en 4 L de agua, es decir, cada sobre de PEG en 1 L de agua, y tomarlos la noche anterior (8:00 pm) si el examen estaba programado en la mañana del día siguiente o tomarlos en la mañana del día del examen (6:00 am) si la colonoscopia estaba programada en la tarde.

Se solicitó a los pacientes no consumir ningún alimento por vía oral, mínimo 4 horas antes del procedimiento, para no aumentar los riesgos asociados con la sedación (con el propósito de evitar una potencial aspiración), como lo recomiendan las guías de la American Society of Anesthesiologists (ASA) (2).

Una vez realizada la colonoscopia, el médico que practicó el examen evaluó la limpieza del colon según la escala de Boston, que toma los valores entre 0 y 3 (0: inadecuada, 1: mala, 2: buena y 3: excelente) (coeficiente kappa de Cohen para media la concordancia intraobservador, de 0,77) (3, 12, 13).

Instrumento de recolección de datos

El formato de recolección de datos incluyó información sobre el sexo, la edad, las comorbilidades, una cirugía abdominal, el tipo de preparación, la evaluación de limpieza del colon en tres segmentos según la escala de limpieza del colon de Boston, el tipo de médico que realizó el examen (*fellow* de gastroenterología y gastroenterólogo), el cuestionario subjetivo de eventos adversos (distensión abdominal, dolor abdominal, vómito, alteración del sueño y ausentismo laboral o escolar), la escala subjetiva de tolerabilidad a la preparación (buena, tolerable, mala o pésima), la presencia de estreñimiento (movimientos intestinales cada 3 o más días, defecación dura, esfuerzo excesivo, necesidad de manipulación digital para facilitar la evacuación), el índice de masa corporal (IMC) y la presencia o no de pólipos en la colonoscopia.

Consideraciones éticas

El protocolo del ensayo clínico fue aprobado por el Comité de ética e investigaciones de la Fundación Universitaria Sanitas y de la Organización Sanitas Internacional (CEIFUS 2748-16 del 19 de febrero de 2016). Por parte de todos los pacientes que participaron en el estudio se obtuvo un consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

La descripción de las características clínicas y demográficas en las variables cualitativas se realizó con frecuencias simples y porcentajes, mientras que en las variables cuantitativas se realizó con medidas de tendencia central (pro-

medios y medianas) y de dispersión (desviación estándar y rango). En las variables numéricas se evaluó la normalidad con las pruebas de Kolmogórov-Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk, y la homogeneidad de las varianzas con la prueba de Levene. Además, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) no-paramétrico de Kruskal-Wallis (KW) y las comparaciones múltiples de KW. En las variables cualitativas entre las preparaciones se utilizó la prueba χ^2 de Pearson para medir las diferencias de proporciones o la prueba exacta de verosimilitud para medir los valores esperados menores a 5. La información se sistematizó en una base de datos en Excel versión 2016 (office 365) y la depuración y procesamiento con el programa SPSS versión 23 (IBM) y el *software* Stata versión 14.0.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 279 pacientes. El tamaño de la muestra efectiva fue de 222 pacientes aleatorizados y asignados en los tres grupos de estudio (**Figura 1**).

Características demográficas y clínicas

En el grupo en general, el sexo más frecuente fue el femenino (60,8 %) y el promedio de edad fue de $49,9 \pm 13,1$ años. En la **Tabla 1** se evidencia que no existen diferencias significativas en las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio entre los grupos.

Eficacia

Calidad de la preparación

En el colon transverso e izquierdo, el nivel de calidad de limpieza fue significativamente mayor en los esquemas de preparación de dosis divididas en comparación con la dosis única, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las alternativas de dosis divididas. En el colon derecho, la calidad de la limpieza fue mayor en el grupo de dosis divididas de 2 L + 2 L, que en los otros dos esquemas.

En la evaluación del puntaje total de la limpieza del colon con la escala de Boston (suma de tres segmentos) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres esquemas: el puntaje mayor se dio en el grupo 2 L + 2 L frente al grupo 4 L, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de esquemas de dosis divididas (2 L + 2 L vs. 1 L + 1 L).

El porcentaje excelente o bueno de la escala total (≥ 6) fue significativamente mayor en la alternativa 2 L + 2 L, seguida de la otra alternativa dividida (1 L + 1 L), y menor en la dosis única (4 L) (**Tabla 2**). En la tasa de detección de pólipos se encontraron diferencias estadísticamente significativas; la más alta se dio en la alternativa 1 L + 1 L (**Tabla 2**).

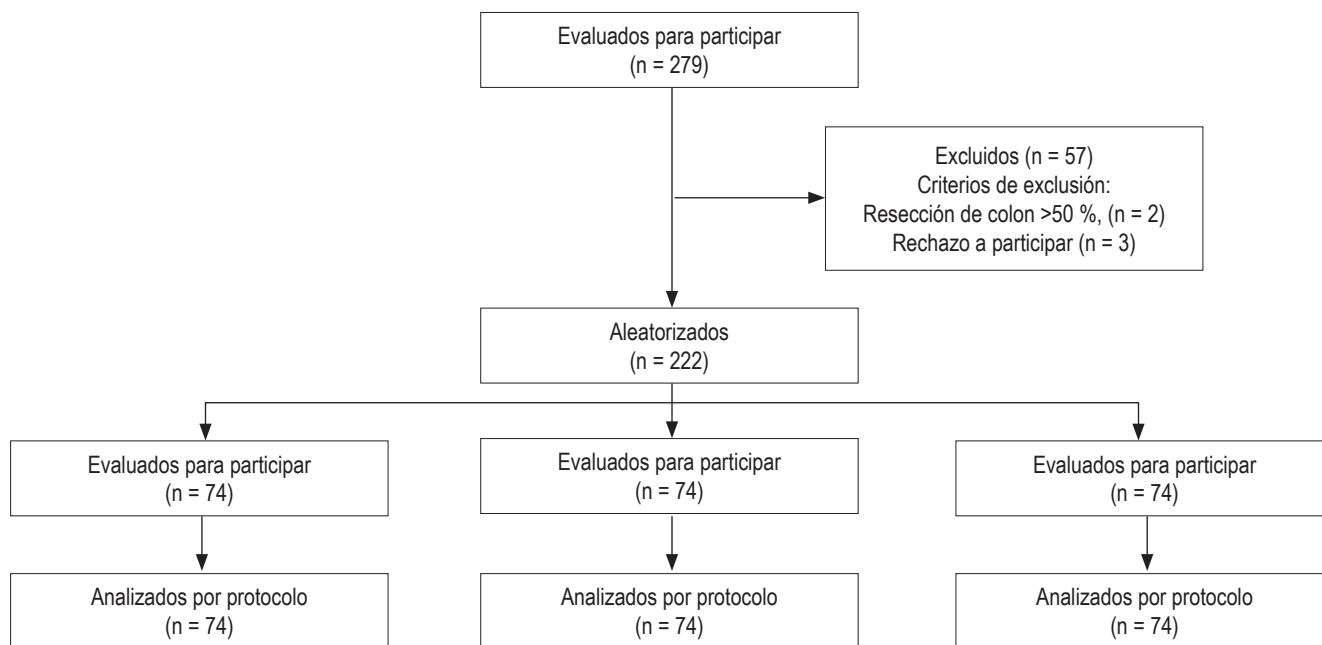


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas entre los grupos de esquemas de preparación

	Preparación 4 L dividida (2 L + 2 L)	Preparación bajo volumen dividido (1 L + 1 L)	Preparación 4 L	Valor de <i>p</i>
Mujeres, n (%)	49 (66,2)	49 (66,2)	45 (60,8)	0,730
Edad en años, Promedio ± DE	49,4 ± 13,9	52,6 ± 12,2	47,6 ± 12,9	0,060
Sobrepeso, IMC >25 kg/m ² , n (%)	34 (45,9)	35 (47,3)	29 (39,2)	0,568
Comorbilidades, n (%)	35 (47,3)	28 (37,8)	31 (41,9)	0,505
Cirugía abdominal, n (%)	36 (48,6)	36 (48,6)	35 (47,3)	0,982
Examen agendado en la mañana, n (%)	22 (29,7)	21 (28,4)	22 (29,7)	0,979

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

Seguridad

En 113 pacientes se reportó, por lo menos, un evento adverso (50,9 %). En la **Tabla 3** se presenta una descripción y la frecuencia de los diferentes eventos adversos para cada preparación. El ausentismo escolar o laboral fue reportado en 97 pacientes (43,7 %); y la distensión y el dolor abdominales fueron los eventos reportados con mayor frecuencia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los esquemas de preparación del estudio y no se encontraron diferencias por evento individual (cuando se reportó por lo menos un evento adverso o un promedio de eventos adversos) (**Tabla 3**).

Los puntajes de tolerabilidad de la escala (medidos subjetivamente en el cuestionario de recolección de datos como: buena, tolerable, mala o pésima) en el grupo en general fueron altos, y no hubo diferencias significativas entre los tres esquemas.

DISCUSIÓN

El diseño de este estudio fue un ensayo clínico controlado aleatorizado. Se utilizó la escala validada para evaluar la escala de limpieza del colon de Boston; además, se contó con una muestra de 222 pacientes, con un poder del 90 %, una confiabilidad del 95 % y con alta calidad en la infor-

Tabla 2. Medidas de calidad de la preparación de la limpieza del colon por esquema de preparación

	Preparación 4 L dividida (2 L + 2 L)	Preparación de bajo volumen dividido (1 L + 1 L)	Preparación 4 L	Valor de p
Colon derecho				
Excelente	55 (74,3)	44 (59,5)	45 (60,8)	0,050
Buena	14 (18,9)	25 (33,8)	17 (23,0)	
Mala	5 (6,8)	5 (6,8)	9 (12,2)	
Inadecuada	0	0	3 (4,1)	
Colon Transverso				
Excelente	61 (82,4)	58 (78,4)	46 (62,2)	0,019
Buena	12 (16,2)	11 (14,9)	21 (28,4)	
Mala	1 (1,4)	5 (6,8)	4 (5,4)	
Inadecuada	0	0	3 (4,1)	
Colon izquierdo				
Excelente	64 (86,5)	57 (77,0)	50 (67,6)	0,019
Buena	9 (12,2)	10 (13,5)	16 (21,6)	
Mala	1 (1,4)	7 (9,5)	5 (6,8)	
Inadecuada	0	0	3 (4,1)	
Puntaje global BBPS promedio $\pm$ DE	8,3 $\pm$ 1,2 (9)	7,9 $\pm$ 1,7 (9)	7,4 $\pm$ 2,3 (9)	0,036
Preparación excelente (BBPS $\geq$ 8), n (%)	59 (79,7)	56 (75,7)	47 (63,5)	0,069
Preparación excelente o buena (BBPS $\geq$ 6), n (%)	72 (97,3)	67 (90,5)	62 (83,8)	0,019
Tasa de detección de pólipos (adenomas), n (%)	10 (13,5)	18 (24,3)	7 (9,5)	0,037

BBPS: escala de limpieza del colon de Boston o *Boston Bowel Preparation Scale*; DE: desviación estándar.

Tabla 3. Efectos adversos reportados y tolerabilidad del paciente en la preparación de colon

	Preparación 4 L dividida (2 L + 2 L)	Preparación de bajo volumen dividido (1 L + 1 L)	Preparación 4 L	Valor de p
Dolor abdominal, n (%)	18 (24,3)	11 (14,9)	16 (21,6)	0,337
Distensión abdominal, n (%)	25 (33,8)	17 (23,0)	17 (23,0)	0,228
Vómito, n (%)	10 (13,5)	6 (8,1)	10 (13,5)	0,498
Alteración del sueño, n (%)	13 (17,6)	18 (24,3)	10 (13,5)	0,231
Al menos un evento adverso	43 (58,1)	37 (50,0)	33 (44,6)	0,254
Evento adverso por paciente, promedio $\pm$ DE	0,89 $\pm$ 0,93 (1)	0,70 $\pm$ 0,87 (0,5)	0,72 $\pm$ 0,96 (0)	0,279
Ausentismo, n (%)	33 (44,6)	35 (47,3)	29 (39,2)	0,599
Tolerabilidad por el paciente, n (%)	67 (90,5)	68 (91,9)	70 (94,6)	0,640

DE: desviación estándar.

mación. En los resultados de nuestro análisis, se evidenció el perfil de no inferioridad de la preparación del colon con regímenes de dosis dividida con PEG para la colonoscopia electiva. Las preparaciones de dosis dividida de 4 L (2 L + 2 L) y la de bajo volumen (1 L + 1 L) tienen perfiles de eficacia y seguridad altos, con una mayor eficacia al compararlas con las dosis únicas (15). De hecho, para el colon transverso y el izquierdo, los puntajes de la escala de limpieza del colon de Boston son mejores para los regímenes de dosis dividida que con la dosis única (4 L). Este es un

importante resultado, porque la dosis dividida puede ser la recomendada para la limpieza del colon antes de la colonoscopia electiva, como lo mostraron los estudios de Martel y colaboradores (15) (OR 2,51; IC 95 % 1,86-3,39), Téllez-Ávila y colaboradores (20) ($p = 0,045$) y Kilgore y colaboradores (19) (OR 3,70; IC 95 % 2,79-4,91), y como ya se ha evidenciado en la literatura (18, 21-24).

Con respecto a las dosis divididas, la eficacia del régimen de bajo volumen (1 L + 1 L) es comparable con la del volumen normal dividido (2 L + 2 L) para la preparación del colon en

la colonoscopia electiva. Es importante anotar que en la búsqueda realizada en la literatura en lengua hispana e inglesa no se encontraron estudios sobre el PEG de bajo volumen dividido, lo cual hace que este estudio sea novedoso.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la limpieza del colon entre los esquemas de dosis divididas, en ninguno de sus segmentos, o en la frecuencia de efectos adversos entre los tres esquemas analizados. Este resultado indicaría que cualquiera de las dos alternativas de bajo volumen es igualmente recomendable. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa una dosis de bajo volumen (2 L) divididos y que no muestra inferioridad respecto a las alternativas evaluadas, aunque en la literatura se ha evaluado el bajo volumen en una única dosis, el cual resultó más efectivo y con menos efectos adversos, en el artículo publicado por Téllez-Ávila y colaboradores en México, que concluye que las preparaciones de dosis dividida y de bajo volumen fueron mejores en comparación con la preparación de 4 L el día antes del examen (20).

En este estudio, en cuanto a la detección de la tasa de adenomas, se encontraron diferencias significativas ($p = 0,037$) en comparación con los esquemas de dosis 2 L + 2 L y el de 4 L en una sola dosis. La detección de adenomas fue mayor en las dosis divididas, específicamente en 1 L + 1 L; este hallazgo debe ser sometido a análisis adicionales, porque las diferencias entre las preparaciones divididas no pueden ser atribuibles a las diferencias en la calidad de la preparación, pues fueron similares entre los grupos de dosis divididas.

Limitaciones del estudio

Este análisis tiene algunas limitaciones: primero, no fue posible cegar a los pacientes para la identificación de la alternativa, aunque el endoscopista sí estuvo cegado al momento de la evaluación de la escala; segundo, los pacientes tomaron la preparación en la casa sin el control directo por parte de los investigadores, a pesar de esto sí se realizó un estricto control y seguimiento telefónico y por correo electrónico para recordarles, asesorarles y garantizar el cumplimiento de las instrucciones; tercero, la tolerabilidad fue valorada con una escala sin validación previa, por lo que sus resultados se deben interpretar con cautela. No obstante, el desenlace principal, la limpieza del colon, fue valorada con un instrumento validado, la escala de Boston.

CONCLUSIONES

Las preparaciones de dosis dividida con 4 L (2 L + 2 L) y la de bajo volumen de 2 L (1 L + 1 L) resultaron más eficaces para la preparación en la limpieza del colon según el puntaje global evaluado con la escala de limpieza del colon

de Boston. Al comparar las preparaciones divididas con las preparaciones de dosis únicas, no se encontraron diferencias con respecto a la seguridad. Ambas preparaciones de dosis dividida fueron mejores al compararlas con la preparación que involucra una sola dosis con 4 L, suministrados el día anterior a la realización de la colonoscopia. En cuanto a la detección de pólipos, fue mayor con la preparación dividida de 2 L + 2 L.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado para este estudio.

Fuente de financiación

Ninguna de parte de la industria farmacéutica.

REFERENCIAS

1. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, *et al.* A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc.* 2006 Jun;63(7):894-909. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.03.918>.
2. ASGE Standards of Practice Committee, Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, *et al.* Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015 Apr;81(4):781-94. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.09.048>.
3. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, *et al.* Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013 Sep 19;369(12):1095-105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301969>.
4. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, *et al.* Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* 2012; 366:687-696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370>.
5. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Globocan [Internet]. 2012;1-6. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
6. Ávila Á, Parada JL, Benítez S. Preparación intestinal colónica con polietilenglicol y manitol: efectividad según la escala de Boston. *Gen. Sociedad Venezolana de Gastroenterología.* 2013;67(2):76-81.
7. Lichtenstein G. Bowel preparations for colonoscopy: a review. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Jan 1;66(1):27-37. <https://doi.org/10.2146/ajhp080084>.
8. Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest*

- Endosc. 2010 Oct;72(4):686-92. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.06.068>.
9. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009 Mar;69(3 Pt 2):620-5. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.057>.
 10. Cohen LB. Advances in bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015 Apr;25(2):183-97. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2014.11.003>.
 11. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-de-Vega V, Boix J. Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Aug;104(8):426-31. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082012000800006>.
 12. González-Huix Lladó F, Figa Francesch M, Huertas Nadal C. [Essential quality criteria in the indication and performance of colonoscopy]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jan;33(1):33-42. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.02.014>.
 13. Morán Sánchez S, Torrella E, Esteban Delgado P, Baños Madrid R, García A, Ono A, *et al.* Colonoscopy quality assessment. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 Feb;101(2):107-12, 112-6.
 14. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, *et al.* Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy.* 2012 Apr;44(4):444-51. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306690>.
 15. Martel M, Barkun AN, Menard C, Restellini S, Kherad O, Vanasse A. Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):79-88. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.004>.
 16. Xie Q, Chen L, Zhao F, Zhou X, Huang P, Zhang L, *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One.* 2014 Jun 5;9(6):e99092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099092>.
 17. Forero E, Cardona H, Reyes G, Abello H, Rosas M, Sánchez C. Preparación intestinal para colonoscopia; comparación entre polietilenglicol y manitol: Estudio de costo efectividad, doble ciego aleatorizado. *Rev Col Gastroenterol.* 2005 Dec;20(4):60-71.
 18. Sharara AI, Abou Mrad RR. The modern bowel preparation in colonoscopy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Sep;42(3):577-98. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.05.010>.
 19. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, Schowengerdt SW, Yust JB, Choudhary A, *et al.* Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jun;73(6):1240-5. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.02.007>.
 20. Téllez-Ávila FI, Murcio-Pérez E, Saúl A, Herrera-Gómez S, Valdovinos-Andraca F, Acosta-Nava V, *et al.* Efficacy and tolerability of low-volume (2L) versus single- (4L) versus split-dose (2L + 2L) polyethylene glycol bowel preparation for colonoscopy: randomized clinical trial. *Dig Endosc.* 2014 Nov;26(6):731-6. <https://doi.org/10.1111/den.12265>.
 21. El Sayed AM, Kanafani ZA, Mourad FH, Soweid AM, Barada KA, Adorian CS, *et al.* A randomized single-blind trial of whole versus split-dose polyethylene glycol-electrolyte solution for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jul;58(1):36-40. <https://doi.org/10.1067/mge.2003.318>.
 22. Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z, *et al.* A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* 2005 Aug;62(2):213-8. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(05\)00371-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(05)00371-8).
 23. Adams WJ, Meagher AP, Lubowski DZ, King DW. Bisacodyl reduces the volume of polyethylene glycol solution required for bowel preparation. *Dis Colon Rectum.* 1994 Mar;37(3):229-33; discussion 233-4. <https://doi.org/10.1007/BF02048160>.
 24. Sharma VK, Chockalingham SK, Ugheoke EA, Kapur A, Ling PH, Vasudeva R, *et al.* Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* 1998 Feb;47(2):167-71. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(98\)70351-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(98)70351-7).

Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia

Diagnosis and treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) at a university hospital in Colombia

Gabriel Alonso Mosquera-Klinger,^{1*} Kenny Gálvez Cárdenas,² Ana María Valencia.³

¹ Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Medicina Interna y Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Especialista en Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

*Correspondencia: gami8203@yahoo.com.

Fecha recibido: 02/08/18

Fecha aceptado: 03/10/18

Resumen

Introducción: la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una enfermedad vascular hereditaria caracterizada por epistaxis, sangrado digestivo y anemia crónica; en muchos casos hay malformaciones arteriovenosas de órganos sólidos. El diagnóstico se realiza con base en datos clínicos, hallazgos endoscópicos e imagenológicos. La detección temprana con enfoque multidisciplinario y tratamiento de las complicaciones impacta en morbilidad y mortalidad de la enfermedad. **Objetivos:** describir las características demográficas, clínicas y desenlaces de pacientes con diagnóstico de THH en un hospital universitario. **Métodos:** estudio tipo serie de casos en pacientes evaluados entre 2012 hasta el 2017. **Resultados:** se obtuvieron registros de 18 casos, 11 (61,1 %) hombres, con edad mediana de 56 años (rango intercuartílico [IQR]: 52-64). Los casos son provenientes de Colombia y algunos países caribeños. En todos los pacientes el diagnóstico se estableció mediante los criterios de Curaçao. El número de ingresos hospitalarios tuvo una mediana de 6 días (IQR: 2,5-20,5). Los ingresos fueron en relación a sangrado en todos los casos, 61 % de los pacientes requirió transfusión de hemoderivados. En el 61 % de los pacientes se identificó compromiso en el órgano sólido mediante imágenes. **Conclusiones:** la THH es una enfermedad de expresión clínica variable. En nuestro estudio las manifestaciones gastrointestinales fueron las causas de ingreso más frecuentes. Se requirió con frecuencia transfusión de hemoderivados. Los pacientes requirieron múltiples estudios para identificar la extensión de la enfermedad y el compromiso de órgano sólido. El tratamiento se basó en el manejo endoscópico y médico, especialmente a base de bevacizumab y octreotida.

Palabras clave

Telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemorragia, epistaxis, melena.

Abstract

Introduction: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT or Osler-Weber-Rendu syndrome) is a hereditary vascular disease characterized by recurrent epistaxis, gastrointestinal bleeding and chronic anemia. Many cases have arteriovenous malformations of solid organs. Diagnosis is based on clinical data, endoscopy and imaging. Early detection and treatment of complications with a multidisciplinary approach impacts the disease's morbidity and mortality. **Objectives:** The objective of this study was to describe the demographic, clinical and outcome characteristics of patients diagnosed with HHT at a university hospital. **Methods:** This is a case series of patients evaluated between 2012 and 2017. **Results:** Records of 18 cases were obtained. The patients were from Colombia and other Caribbean countries. All diagnoses were established using the Curaçao criteria. Eleven patients 11 (61.1%) were men, and the median patient age was 56 years (IQR 52-64). The median number of hospital admissions was 6 (33.3%) (IQR 2.5-20.5), and all admissions were related to bleeding. Sixty-one percent of patients required transfusion of blood products, and the compromises of solid organs were found in the same number of patients by imaging studies. **Conclusions:** The clinical expression of THH varies, but in our study gastrointestinal manifestations were the most frequent causes of hospital admission. They frequently required transfusion of blood products and patients required multiple studies to identify the extent of the disease, and solid organ compromise. Treatment was based on endoscopic and medical management, especially administration of bevacizumab and octreotide.

Keywords

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemorrhage, epistaxis, melena.

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o síndrome de Rendu-Osler-Weber (SOWR) es una enfermedad vascular hereditaria autosómica dominante con diferentes manifestaciones clínicas. Los pacientes suelen presentar epistaxis, hemorragia gastrointestinal y anemia por deficiencia de hierro debido a telangiectasias mucocutáneas. Se ha descrito que los pacientes con THH también corren el riesgo de desarrollar malformaciones arteriovenosas especialmente en la circulación cerebral, pulmonar y hepática, que pueden causar un grave daño orgánico (1). La detección inicial del SOWR se basa en datos clínicos y a menudo se utilizan los criterios de Curazao (**Tabla 1**), que consisten en epistaxis recurrente, telangiectasias, malformaciones vasculares viscerales y un familiar de primer grado con SOWR (el diagnóstico establecido se realiza con 3 o más de estos criterios) (2, 3). El tratamiento de esta entidad consiste en el manejo de los síntomas y de las complicaciones (3).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Curazao para telangiectasia hemorrágica hereditaria

Criterios	Epistaxis o hemorragia nasal espontánea y recurrente. Telangiectasias en múltiples sitios característicos (labios, cavidad oral, dedos y nariz). Lesiones viscerales, telangiectasias en el tracto gastrointestinal (con o sin sangrado) o malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales y espinales. Antecedentes familiares: familiar en primer grado con diagnóstico de THH.
Clasificación de la enfermedad	Definitiva: si se cumplen 3 o más criterios. Posible o presunta: si se cumplen 2 criterios. Poco probable: si se cumplen menos de 2 criterios.

La prevalencia estimada de la THH es 1,5-2 personas por 10 000 (4, 5). Algunos autores describen que la penetrancia variable (completa e incompleta) podría impactar en el reconocimiento de la enfermedad y en la notificación de la misma, ya que no todos los pacientes presentan síntomas en edades tempranas (3, 4). Esta entidad tiene una mayor prevalencia en ciertas poblaciones, como en afrocaribeños de Curazao y Bonaire (5). Hasta el momento hay escasas series de casos publicadas en América Latina, pero sí hay reportes de casos aislados en los que se describen manifestaciones clínicas variables y también el compromiso en órganos sólidos por malformaciones arteriovenosas (6-8).

El objetivo de este trabajo es describir las características demográficas y clínicas y los desenlaces de pacientes con diagnóstico de THH en un hospital universitario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio tipo serie de casos. Se realizó en pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico establecido de THH o SOWR en el hospital, en el período de enero de 2012 a julio de 2017. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. No se requirió autorización escrita, ya que en los datos publicados no se revelaron nombres, datos personales de identidad, ni fotos que permitan reconocer al individuo. De acuerdo con la Resolución Nacional 8430 de 1993, el estudio se clasifica como de *riesgo mínimo*, es decir, que no pone en riesgo la integridad ni la identidad del paciente.

Se realizó la revisión de las historias clínicas y de los procedimientos realizados en los individuos a estudio en el período comprendido entre enero de 2012 y julio de 2017.

Forma de recolección y análisis de datos

La recolección de las variables fue realizada por los investigadores en una base de datos. Se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central como el promedio, mediana y rangos.

RESULTADOS

Se obtuvieron registros de 18 casos (**Tablas 2 y 3**): 11 hombres (61,1 %) y 9 mujeres (29,9 %), con mediana de edad de 56 años (rango intercuartílico [IQR]: 52-64); 6 provenientes de Antioquia (33,3 %), 4 de Chocó (22,2 %), 2 de Caldas (11,2 %), 1 de Quindío (5,5 %), 1 de Valle (5,5 %), 3 de Bonaire (16,7 %) y 1 de Curazao (5,5 %).

El 55,55 % refirió historia familiar de primer grado de THH, 6 casos (33,33 %) fueron espontáneos y en solo 2 personas (11,11 %) no había datos referentes en los antecedentes en la historia clínica. Los 2 pacientes de Riosucio, Caldas, 1 de Curazao y 1 de Bonaire tenían el antecedente familiar de primer grado; así mismo, 3/4 (75 %) de los provenientes del Chocó hicieron referencia de su historia familiar de THH.

Los síntomas referidos al momento del ingreso fueron: epistaxis en el 66,7 %, melenas en el 50 %, hematoquecia en el 22,22 %, astenia-adinamia en el 27,8 %, fatiga en el 11,11 %, disnea en el 11,11 % y otros síntomas como hemoptisis fue referido por 1 paciente; equimosis y hemorragia uterina anormal (HUA) por otro paciente.

Se realizaron estudios endoscópicos en 88,8 % de los pacientes, en el resto no se registraron estudios en la historia clínica. A todos los pacientes con estudios endoscópicos se les registró endoscopia digestiva superior, videocápsula endoscópica (VCE) en 13/16 (81,25 %), enteroscopia en el 50 % y colonoscopia también en el 50 %.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de pacientes con THH

Caso	Edad/ sexo	Procedencia	Historia familiar	Síntomas de consulta	Conteo mínimo de plaquetas	Nivel mínimo de hemoglobina	Compromiso de órgano sólido
1	58/M	Riosucio, Caldas	Sí	Astenia, adinamia, fatiga, disnea, epistaxis, melena, hematoquecia	88 000	3,7 g/dL	Sí (hígado)
2	62/F	Cali	ND	Hematoquecia, astenia, adinamia, disnea	144 000	6,3 g/dL	Sí (hígado, pulmón, páncreas)
3	52/M	Curazao	Sí	Epistaxis, sangrado gastrointestinal	125 000	5,4 g/dL	Sí (hígado)
4	41/F	Medellín, Antioquia	No	HUA, equimosis espontáneas	359 000	12,6 g/dL	Ninguno
5	77/M	Andes, Antioquia	No	Melena	166 000	5,1 g/dL	Ninguno
6	54/F	Riosucio, Caldas	Sí	Epistaxis, melena, hematoquecia	208 000	7,4 g/dL	Ninguno
7	63/M	Curazao	Sí	Hemoptisis, melena, epistaxis	231 000	5,3 g/dL	Sí (pulmón)
8	59/F	Lloró, Chocó	Sí	Epistaxis, melenas, hematoquecia	ND	8,7 g/dL	Ninguno
9	56/F	Lloró, Chocó	No	Astenia, adinamia, epistaxis	131 700	7,6 g/dL	Sí (hígado, pulmón, cerebro)
10	78/M	Bonaire	ND	Epistaxis, astenia, adinamia, fatiga, palidez	224 000	7,4 g/dL	Sí (pulmón)
11	67/M	La Unión, Antioquia	No	Melena	110 000	3,6 g/dL	Sí (pulmón)
12	58/M	Bonaire	No	Melena	416 000	8,9 g/dL	Ninguno
13	52/M	Bello, Antioquia	Sí	Epistaxis	241 000	16 g/dL	Sí (hígado)
14	56/F	Quibdó, Chocó	Sí	Melena, epistaxis	134 000	4,9 g/dL	Ninguno
15	27/M	Lloró, Chocó	Sí	Epistaxis	ND	ND	Sí (pulmón, cerebro)
16	72/M	Riosucio, Caldas	Sí	Astenia, adinamia	262 000	7,1 g/dL	Ninguno
17	48/F	Medellín, Antioquia	No	Epistaxis	264 000	ND	Sí, (pulmón, cerebro)
18	55/M	Medellín, Antioquia	Sí	Epistaxis, dolor abdominal	234 000	6 g/dL	Sí (hígado)

F: femenino; HUA: hemorragia uterina anormal; M: masculino; ND: no hay datos.

El 55,55 % de los pacientes ingresó al hospital por urgencias en relación con el sangrado digestivo manifestado por melena o hematoquecia, la hemoglobina mínima de ingreso en este grupo de pacientes estuvo en rangos de 3,6-8,9 g/dL. De estos, se les realizaron estudios endoscópicos a todos. Al 100 % de estos casos se les realizó VCE (**Tabla 3**), de los cuales el 70 % requirió enteroscopia con fines terapéuticos (aplicación de argón plasma sobre lesiones con potencial riesgo de sangrado o sangrantes) (**Figura 1**).

En cuanto a la terapia médica prescrita, el bevacizumab se administró en el 27,7 % de los casos, octreotida en el 11,1 %, talidomida en el 5,55 % y tamoxifeno en el 5,55 %.

El número de ingresos hospitalarios tuvo una mediana de 6 días (IQR: 2,5-20,5), todos los casos estuvieron relacionados con sangrado digestivo; el 61 % de los pacientes requirió transfusión de hemoderivados (**Tabla 3**). En el 61 % de los pacientes se identificó compromiso en órgano sólido por malformaciones arteriovenosas (hígado, pulmón, cerebro o páncreas): la afectación exclusiva del hígado se presentó en 4 de ellos (22,2 %); el compromiso

exclusivo del pulmón en 3 individuos (16,7 %); en el resto de pacientes el compromiso fue multiorgánico: 1 paciente en el hígado, pulmón y páncreas; en otro paciente, hígado, pulmón y cerebro; y en otros 2 pacientes, pulmón y cerebro.

En la **Tabla 2** se describe el sexo, edad, exámenes hematológicos tomados durante la hospitalización (conteo mínimo de plaquetas y de la hemoglobina) y el compromiso de órgano sólido por malformación arteriovenosa. En la **Tabla 3** se anotan las manifestaciones clínicas y los hallazgos físicos visibles, además de la distribución de las telangiectasias en el tracto digestivo (**Figura 2**); también se describen las terapias recibidas y las transfusiones.

DISCUSIÓN

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes tuvo episodios menores de sangrado que fueron subestimados en edades tempranas. En varias revisiones se describe que más de la mitad de los pacientes presenta síntomas antes de los 20 años de edad y la prevalencia de la epistaxis puede ser

Tabla 3. Datos clínicos, tratamientos recibidos de los casos con THH

Casos	Ingresos hospitalarios	Estigmas periféricos: mucocutáneos	Telangiectasias en el tracto digestivo	Terapia médica recibida	Procedimientos endoscópicos realizados	Transfusión de hemoderivados (unidades)
1	74	Nariz, manos	Esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, colon	Endoscópica, bevacizumab	EDS 8, enteroscopia 1, VCE 1	Sí (179 U)
2	40	ND	Esófago, estómago, duodeno	Endoscópica, bevacizumab	EDS 10, VCE	Sí (2 U)
3	15	Lengua	Duodeno, yeyuno	Endoscópica, bevacizumab, talidomida, tamoxifeno	EDS 2, VCE 1, enteroscopia 1	No
4	11	Manos y tronco	ND	Ninguno	ND	No
5	9	Cara	Esófago, estómago, duodeno, yeyuno	Endoscópica	EDS 6, colonoscopia 1, VCE 1, enteroscopia 1	Sí (35 U)
6	37	Lengua, dedos de las manos	Estómago, colon	Endoscópica	EDS 19, colonoscopia 2, VCE 1	Sí (1 U)
7	46	Lengua, labios, Manos	Esófago, estómago, duodeno, yeyuno	Endoscópica, bevacizumab	EDS 5, colonoscopia 1, enteroscopia 1, VCE 1	Sí (6 U)
8	7	Lengua, paladar	Hipofaringe, estómago, duodeno, yeyuno	Endoscópica	EDS 2, colonoscopia 1, VCE 1	ND
9	8	ND	Estómago, duodeno	Endoscópica	EDS 1, colonoscopia 1, VCE 1	Sí (2 U)
10	5	ND	Estómago, duodeno	Endoscópica	EDS 2, VCE 1, enteroscopia 1	Sí (1 U)
11	3	Labios, paladar, nariz	Estómago	Endoscópica	EDS 19, colonoscopia 2, VCE 1	Sí (13 U)
12	4	ND	Estómago, duodeno, yeyuno, íleon	Endoscópica, octreotida	EDS 3, VCE 1, enteroscopia 1	No
13	3	Lengua	Ninguna	Ninguna	EDS 1	No
14	3	Lengua, labios	Estómago, duodeno, yeyuno	Endoscópica	EDS 8, colonoscopia 1, VCE 1, enteroscopia 1	Sí (32 U)
15	1	ND	ND	Bevacizumab	ND	ND
16	1	Nariz, lengua, labios	Estómago, duodeno, yeyuno	Endoscópica, octreotida	EDS 1, colonoscopia 1, enteroscopia 1, VCE 1	Sí (2 U)
17	1	ND	Estómago	Ninguna	EDS 1	ND
18	1	Lengua, labios	Estómago, duodeno, yeyuno	Endoscópica	EDS 1	Sí (2 U)

EDS: endoscopia digestiva superior; U: unidades; VCE: videocápsula endoscópica.

incluso mayor del 90 % de los casos (9, 10). Los síntomas descritos con más frecuencia fueron epistaxis, seguidos por melena, hematoquecia y síntomas generales de pérdidas hemáticas como astenia, adinamia, fatiga e incluso disnea. La mayoría tenía anemia grave, con síntomas variados en relación con esta y con necesidad de transfusión de hemoderivados, como se describió en una revisión sistemática reciente (3). El número de unidades de glóbulos rojos transfundidas tuvo una clara relación con la extensión y gravedad de la enfermedad.

En nuestra serie, a ningún paciente se le realizaron estudios genéticos para determinar la presencia de genes rela-

cionados con la THH. Estos exámenes no están ampliamente disponibles en nuestro medio y su realización es costosa; además, existe controversia sobre la expresión clínica variable. En un estudio reciente no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en un período mayor de 90 meses entre THH tipos 1 y 2 (11).

En los pacientes a quienes se les documentó telangiectasias en el tracto digestivo, las lesiones se encontraron mayormente en una localización proximal. El estómago, duodeno y yeyuno fueron los sitios más comunes. En la mayoría de casos se utilizó la VCE como método no invasivo para evaluar el compromiso en el intestino delgado y

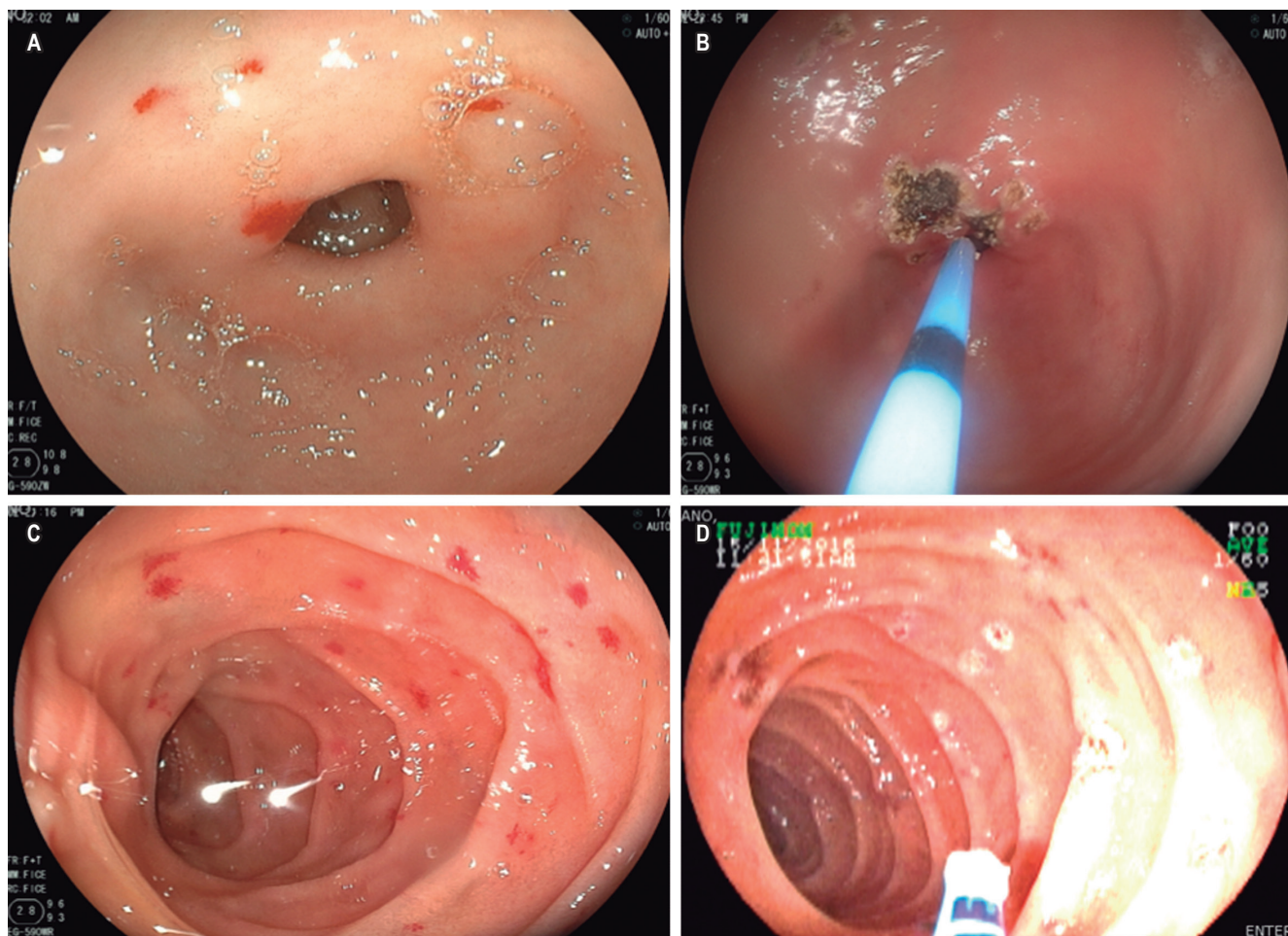


Figura 1. A. Telangiectasias en el antro. B. Terapia con argón plasma sobre las lesiones en el antro. C. Telangiectasias en el intestino delgado. D. Terapia con argón plasma.



Figura 2. Compromiso extenso por THH. A. Labios. B. Múltiples telangiectasias en el estómago. C. Telangiectasias en el duodeno.

definir la necesidad de terapia endoscópica. Estos datos son similares a lo descrito en la revisión sistemática de Jackson y colaboradores (3). En los casos en los que se evidenció

sangrado en el intestino delgado, se utilizó enteroscopia de doble balón con fines terapéuticos con aplicación de terapia argón plasma, con o sin terapia sistémica.

La terapia sistémica se utilizó en casos con sangrado refractario. Teniendo en cuenta que se ha descrito que los pacientes con esta entidad tienen aumento en la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular, también podría haber un desbalance entre factores antiangiogénicos y proangiogénicos (12, 13). Esto ha permitido utilizar medicamentos cuyo mecanismo de acción sea inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular como el bevacizumab. Hay múltiples reportes de casos en adultos como el descrito por Combariza y colaboradores (14) del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín. También se ha usado en pequeñas series de casos en las que se resaltan buenos resultados en cuanto a la efectividad y seguridad (15, 16). Los costos y el perfil de eventos adversos del medicamento no son despreciables (17), por lo que se debe hacer una adecuada elección del paciente para definir dicha terapia. No obstante, creemos que podría ser un medicamento prometedor en el escenario de compromiso multiorgánico y sangrado refractario.

El compromiso por malformaciones arteriovenosas en órgano sólido se identificó en más del 60 % de los casos, estos en su mayoría tenían compromiso pulmonar o hepático, seguidos de afectación cerebral. En este aspecto, lo descrito en la literatura es variable en cuanto a métodos utilizados para detectar dichas malformaciones. Jackson y colaboradores encontraron que los expertos temáticos recomiendan estudiar las malformaciones arteriovenosas pulmonares con ecocardiograma transtorácico contrastado y, en caso de que se encuentren hallazgos anormales, complementan con tomografía axial computarizada (TAC) torácica de alta resolución (3). Las malformaciones vasculares hepáticas se estudian en pacientes con THH confirmado cuando tengan alteración en las pruebas de función hepática, colestasis, hipertensión portal o insuficiencia cardíaca derecha. El estudio de estos casos se realiza mediante ecografía hepática con Doppler o TAC helicoidal trifásico (18-20). En nuestra serie, a todos los casos se les estudió mediante resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada de abdomen; este es un examen disponible en nuestro hospital, con alta experiencia y tiene menos riesgo de nefrotoxicidad en comparación con el contraste yodado, por lo que se considera de elección en este escenario.

Se identificaron alteraciones arteriovenosas cerebrales en el 16,6 %, dato muy parecido a lo descrito por Fulbright y colaboradores, quienes mencionaron una prevalencia del 10 % con resonancia cerebral (21). La resonancia cerebral es el método más utilizado después de los 18 años en pacientes asintomáticos con THH posible o confirmada (3).

En cuanto al pronóstico, la mayoría de individuos con THH que tienen un acceso bueno a los servicios de salud tiene una expectativa de vida normal en relación con la población general (3). Hay una distribución bimodal de la

mortalidad, con picos a los 50 años y entre los 60 y 79 años. Las complicaciones agudas en relación con las malformaciones arteriovenosas son la causa principal de la muerte, en especial en el contexto de un inadecuado cuidado de la salud, ya que juega un papel fundamental el seguimiento de estos pacientes (3, 22).

Consideramos que se requieren más estudios poblacionales para determinar la prevalencia local real, además de estudios prospectivos en los cuales se planteen alternativas de tratamiento que impacten en menos tasas de morbilidad y menos hospitalizaciones; y también propuestas para el seguimiento de familiares de primer grado asintomáticos.

REFERENCIAS

1. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2008;14(6):1269-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x>.
2. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 1995;333(14):918-24. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510053331407>.
3. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Pisegna JR, Padua D. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2623-30. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4719-3>.
4. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat*. 2002;19(2):140-8. <https://doi.org/10.1002/humu.10026>.
5. Grosse SD, Boulet SL, Grant AM, Hulihan MM, Faughnan ME. The use of US health insurance data for surveillance of rare disorders: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*. 2014;16(1):33-9. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.66>.
6. Gómez MA, Ruiz O, Otero W. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Reporte de caso. *Rev Col Gastroenterol* 2015;30(4):469-73. <https://doi.org/10.22516/25007440.11>.
7. Sandoval DK, García E, Ramírez S, Torres KJ, Velandia MC, Villamizar JF, et al. Síndrome de Rendu Osler Weber en una adolescente en Colombia. Reporte de un caso de autopsia. *Biosalud*. 2018;17(1):83-9.
8. Giraldo A, Conde R, Varón F. Hipertensión pulmonar como manifestación de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Weber-Rendú. *Rev Col Neumol*. 2014;26(3):139-144. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v26.n3.2014.39>.
9. Alcalá-Villalón T, Castillo-González D, Agramonte-Llanes O. Enfermedad de Rendú-Osler-Weber: A propósito de 5 casos con epistaxis recurrente. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012;28(3):289-98.
10. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic

- telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48(2):73-87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>.
11. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. 2005;258(4):349-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x>.
 12. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature*. 1997 Dec 4;390(6659):465-71. <https://doi.org/10.1038/37284>.
 13. Sadick H, Riedel F, Naim R, Goessler U, Hörmann K, Hafner M, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica*. 2005;90(6):818-28.
 14. Combariza JF, Olaya VP. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Síndrome de Osler Weber Rendú y manejo con bevacizumab. *Acta Med Colomb*. 2015;40:66-8.
 15. Bose P, Holter JL, Selby GB. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2143-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0901421>.
 16. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012;307(9):948-55. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.250>.
 17. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med*. 2014;5:191-206. <https://doi.org/10.2147/JBM.S45295>.
 18. Ravard G, Soyer P, Boudiaf M, Terem C, Abitbol M, Yeh JF, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: helical computed tomography features in 24 consecutive patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(4):488-95.
 19. Barral M, Sirol M, Placé V, Hamzi L, Borsik M, Gayat E, et al. Hepatic and pancreatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative and qualitative evaluation with 64-section CT in asymptomatic adult patients. *Eur Radiol*. 2012;22(1):161-70. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2243-y>.
 20. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2000;343(13):931-6. [10.1056/NEJM200009283431305](https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431305).
 21. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):477-84.
 22. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM*. 2006;99(5):327-34. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl037>.

Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con virus de hepatitis C, revisión estructurada (actualización 2015-2017)

Structured review of establishing and evaluating clinical relevance of drug interactions in hepatitis C virus treatment (Update 2015 - 2017)

Jaime Peláez A,¹ Daniel Pino Marín,¹ Priscilla Álvarez O.,¹ Juliana González C.,¹ Pedro Amariles, PhD.^{1*}

¹ Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica (P&PF), Universidad de Antioquia. Químico Farmacéutico. Departamento de farmacia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

*Correspondencia: pedro.amariles@udea.edu.co

Fecha recibido: 16/05/18
Fecha aceptado: 29/07/18

Resumen

Objetivo: establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes con hepatitis C. **Método:** se realizó una búsqueda en PubMed/MedLine de artículos publicados en inglés y en español, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 30 de marzo de 2017, utilizando los términos Mesh: *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*, de estudios realizados en humanos. La relevancia clínica de las interacciones medicamentosas se estableció y evaluó con base en la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de la interacción. **Resultados:** se identificaron 184 artículos, de los cuales 92 se seleccionaron por el título y resumen para revisión completa, a 2 de ellos no fue posible acceder al texto completo. De estos, 57 aportaban interacciones, lo que permitió identificar 155 parejas de interacciones medicamentosas, de las cuales 154 (99,4 %) fueron farmacocinéticas y 1 (0,6 %) farmacodinámica. Por su parte, de las 155 parejas, 34 (21,9 %) se valoraron de nivel 1; 73 (47,1 %) de nivel 2; 48 (31,0 %) de nivel 3; y 0 (0,0 %) de nivel 4. Además, se identificaron 29 parejas agrupadas como interacciones con evidencia de ausencia de relevancia clínica. **Conclusiones:** más de 99 % de las interacciones medicamentosas de relevancia clínica son farmacocinéticas, asociadas con cambios en el metabolismo y el transporte de fármacos; el simetprevir y la terapia 3D (Paritaprevir/Ritonavir+ Ombitasvir+Dasabuvir) fueron los medicamentos con mayor número de interacciones.

Palabras clave

Interacciones medicamentosas, hepatitis C, antivirales.

Abstract

Objective: This study's objective is to establish and evaluate the clinical relevance of drug interactions during treatment of patients with hepatitis C. **Method:** A PubMed/MedLine search was conducted for articles published in English and Spanish from January 1, 2015 to March 30, 2017 using the terms Mesh: *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*, from studies conducted in humans. The clinical relevance of drug interactions was established and evaluated based on probability of occurrence and severity of interactions. **Results:** Of the 184 four articles identified, 92 were selected by title and abstract for full review. The full texts of two articles could not be accessed. Of the remaining articles, 57 described relevant interactions. Of the 155 pairs of drugs that interact that were identified, 154 (99.4%) were pharmacokinetic, and one (0.6%) was pharmacodynamic. Thirty-four of the 155 pairs (21.9%) were assessed at level 1; 73 (47.1%) were assessed at level 2; 48 (31.0%) were assessed at level 3, none were assessed at level 4. In addition, 29 pairs of interacting drugs had no evidence of clinical relevance. **Conclusions:** More than 99% of clinically relevant drug interactions are pharmacokinetics and are associated with changes in metabolism and transport of drugs. Simeprevir and 3D (Paritaprevir/Ritonavir+ Ombitasvir+Dasabuvir) therapy had the greatest number of interactions.

Keywords

Drug interactions, hepatitis c, antivirals.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral se considera un problema de salud pública a nivel mundial, principalmente por: alta morbilidad, los múltiples serotipos del virus, las diversas vías de transmisión, la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el uso de otros medicamentos para tratar complicaciones o comorbilidades y el limitado acceso a métodos diagnósticos y tratamientos efectivos y seguros (1-3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en América la prevalencia de infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) es del 1,0 % (7 millones de la población); por su parte, algunos autores establecen que a nivel mundial existen aproximadamente 185 millones de infectados (4, 5).

El VHC se caracteriza por la presencia de dos fases de infección: la primera es una fase aguda asintomática, en la que solo un 15 % a 45 % de los pacientes elimina el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses; es decir, no progresan a la siguiente fase. Por su parte, el 55 % al 85 % de los pacientes podrían pasar a la fase de infección crónica (3) y, con ella, sufrir la aparición de sus complicaciones (fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular) (4).

En los últimos años, el tratamiento para el VHC ha sufrido cambios considerables. En 2011 la aparición de los primeros antivirales de acción directa (AAD) boceprevir y telaprevir (inhibidores de la proteasa NS3/4A) (4) permitió un aumento en la respuesta viral sostenida (RVS), alcanzando respuestas del 60 % a 75 % en pacientes sin tratamiento previo (6). A partir de estos, se han desarrollado nuevos AAD (inhibidores de la proteína viral NSSA, inhibidores de la polimerasa NSSB análogos de nucleósido e inhibidores de la polimerasa NSSB no análogos de nucleósido), que atacan la replicación del virus mediante la inhibición de diferentes proteínas y logran mejores tasas de RVS (>90 % a 95 %), aumento de la tolerabilidad del tratamiento, menos eventos adversos asociados y menos interacciones medicamentosas (3).

Sin embargo, algunos de los nuevos AAD y otros medicamentos ampliamente usados en la práctica clínica convergen en el metabolismo a través de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) y algunos transportadores como la glucoproteína-p (Gp-p), el transportador aniónico orgánico polipeptídico (TAOP) y la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) (7); esto hace necesario actualizar la información previamente sistematizada sobre interacciones medicamentosas en pacientes con VHC genotipo 1 (8), teniendo en cuenta la gravedad y la probabilidad de ocurrencia (9).

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en PubMed/MedLine de artículos publicados desde el 1 de enero de 2015 hasta el 30 de marzo

del 2017, que estuvieran en idioma español o inglés, utilizando los siguientes términos Mesh: *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*.

Criterios de inclusión

Para la revisión se tuvieron en cuenta las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, estudios multicéntricos, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios cuasiexperimentales (no aleatorizados), estudios observacionales, guías, cartas y reportes de caso; en humanos, en español o inglés y con acceso al texto completo. Se tuvieron presentes los artículos de interacciones medicamentosas entre fármacos utilizados en la terapia para el VHC con otros medicamentos y, en algunos casos, se recurrió a las referencias utilizadas en dichos artículos con la finalidad de aumentar el contexto y soporte de los resultados.

Criterios de exclusión

Artículos que desarrollaron métodos *in vitro* o en animales, con fármacos en fase experimental y los que no abordaron interacciones medicamentosas para el tratamiento de la VHC.

Métodos de revisión

Los artículos incluidos fueron seleccionados por 3 investigadores de forma independiente. Para ello, se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados para decidir su elegibilidad. Los artículos seleccionados se analizaron conjuntamente y por consenso se definió su inclusión o exclusión.

Medidas de resultado y valoración de la relevancia clínica de las interacciones

La evaluación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas se definió utilizando la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción (9). Para el caso de la gravedad se tuvieron en cuenta 3 categorías:

- Grave: la interacción puede causar daño o lesión al paciente; la consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que, a juicio médico, puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- Moderada: la interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede

causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con los medicamentos o la prolongación de la hospitalización.

- Leve: la interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o retiro) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con los medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.

La probabilidad de ocurrencia de las interacciones se estableció en 3 categorías, a partir del tipo de estudio que documenta la interacción y que ha sido publicado en revistas con revisiones previas e indexadas, de la siguiente manera:

- Definida: interacción documentada en metaanálisis, revisiones sistémicas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.
- Probable: interacción documentada en estudios analíticos o por la descripción de 3 o más casos clínicos.
- Posible: interacción documentada por la descripción de menos de 3 casos clínicos.

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones pueden agruparse en 4 categorías:

- Nivel 1 (riesgo muy alto): resulta de la combinación de grave y definida, o grave y probable. La utilización simultánea de los medicamentos se considera contraindicada de forma absoluta.
- Nivel 2 (riesgo alto): resulta de la combinación de grave y posible, moderada y definida, o moderada y probable. La utilización concomitante de los medicamentos requiere el ajuste de dosis de la pauta posológica y la valoración de signos y síntomas de efectividad y seguridad de la farmacoterapia, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 3 (riesgo medio): resultante de la combinación de moderada y posible, leve y definida, o leve y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la posología o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 4 (riesgo bajo): resultante de la combinación de leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica.
- Evidencia de ausencia de interacción: resultante de las combinaciones seguras de medicamentos que no generan modificaciones en la magnitud y el efecto de los fármacos implicados.

Formato de recolección de la información

Con el uso de Excel 2016 para Windows® se diseñó un formato para la recolección y la tabulación de los datos

identificados sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con medicamentos para el tratamiento de la VHC, con la siguiente estructura: grupo farmacológico del medicamento concomitante; clase de interacción (medicamento-medicamento, medicamento-fitoterapéutico, medicamento-alimento, medicamento-enfermedad); pareja de medicamentos que presentan la interacción; nivel, gravedad y probabilidad de ocurrencia de la interacción; bibliografía; mecanismo de interacción (farmacocinética o farmacodinámica); detalle del mecanismo de interacción; observaciones; y recomendaciones.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions* coincidió con 184 artículos, de los cuales 90 cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 57 reportaban nuevas interacciones medicamentosas en el tratamiento del VHC y cumplieron los criterios de inclusión (**Figura 1**). Se identificaron 184 parejas de interacciones medicamentosas, de las cuales 155 aportaban nuevas interacciones o actualizaciones a la revisión previa realizada (**Tabla 1**): 34 (21,9 %) de nivel 1, 73 (47,1 %) de nivel 2 y 48 (31,0 %) de nivel 3. De las nuevas interacciones, 140 (90,3 %) fueron parejas de interacciones medicamento con medicamento, 5 (3,2 %) de medicamentos con fitoterapéuticos, 8 (5,2 %) de medicamentos con condiciones especiales y 2 (1,3 %) de medicamentos con alimentos. De las 155 parejas, 154 reportaron interacciones de mecanismo farmacocinético, en especial por inhibición enzimática (70; 45,2 %), inducción enzimática (25; 16,1 %), cambios en la biodisponibilidad (56; 36,2 %) e inhibición en la excreción (3; 1,9 %). En este caso se evidenció que en los pacientes con insuficiencia renal grave el daclatasvir (DCV) aumenta su exposición hasta 2 veces, sigue estando en el rango de seguridad terapéutica y no requiere ajustes (7, 10); el simeprevir (SIM) aumenta el 62 %, requiere monitorización y ajuste de dosis (11-13); y el sofosbuvir (SOF) en pacientes con depuración de creatinina >30 mL/min está contraindicado por el aumento en los niveles plasmáticos de SOF y el metabolito inactivo circulante GS-331007 (4, 6, 7, 10, 11, 14-20). Solo 1 (0,6 %) fue una interacción por mecanismo farmacodinámico, entre DCV y el antiarrítmico amiodarona, que resultó en bradicardia grave asintomática (21).

Con respecto al nivel de relevancia clínica, 108 interacciones (69,7 %) se valoraron con mayor riesgo de generar problemas de efectividad y seguridad de los medicamentos AAD: 53 (34,2 %) por inhibición enzimática (**Tabla 2**), 17 (11,0 %) por inducción enzimática (**Tabla 3**) y 34 (21,9 %) por cambios en la biodisponibilidad (**Tabla 4**). Por su parte, se identificaron 29 parejas de medicamentos con evidencia de ausencia de interacciones clínicamente relevantes, de las

Tabla 1. Resultados generales de las 155 parejas de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes

Mecanismo de las 155 parejas de interacciones:									
Farmacodinámicas: 1 (0,6 %)									
Farmacocinéticas: 154 (99,4 %)									
Sinergismo: 1 (0,6 %)									
Inhibición enzimática: 70 (45,2 %)									
Inducción enzimática: 25 (16,1 %)									
Cambio en la biodisponibilidad: 56 (36,2 %)									
Inhibición de excreción: 3 (1,9 %)									
Medicamento	Detalle del mecanismo farmacocinético				Relevancia clínica de la interacción medicamentosa				
	Inhibición enzimática	Inducción enzimática	Cambios en la biodisponibilidad	Inhibición de excreción	Nivel 1 n (%)	Nivel 2 n (%)	Nivel 3 n (%)	Nivel 4 n (%)	Total n (%)
ASV	4	1	2	0	2 (1,3)	1 (0,6)	4 (2,6)	0 (0,0)	7 (4,5)
DCV	4	3	1	1	0 (0,0)	5 (3,3)	4 (2,6)	0 (0,0)	9 (5,9)
DNV	1	0	0	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
DNV/RTV	1	0	0	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
EBR	3	1	0	0	0 (0,0)	4 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)
FDV	2	0	1	0	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,9)
GZR	3	1	0	0	3 (1,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)
GZR/EBR	0	1	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
IFN	0	2	0	0	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
LDV	1	1	4	0	0 (0,0)	4 (2,6)	2 (1,3)	0 (0,0)	6 (3,9)
OMB	0	1	0	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
PTV/RTV, OMB + DSB	24	6	4	0	10 (6,5)	16 (10,3)	8 (5,2)	0 (0,0)	34 (21,9)
PTV/RTV, OMB	2	1	6	0	1 (0,6)	5 (3,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	9 (5,9)
SIM	22	5	4	1	13 (8,4)	10 (6,5)	9 (5,8)	0 (0,0)	32 (20,7)
SOF	1	0	15	1	4 (2,6)	3 (1,9)	10 (6,5)	0 (0,0)	17 (11,0)
SOF/LDV	0	1	12	0	0 (0,0)	8 (5,2)	5 (3,3)	0 (0,0)	13 (8,4)
SOF/RBV	0	0	2	0	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
SOF/DCV/RBV	1	0	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
VEL	1	1	5	0	0 (0,0)	7 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,5)
Total	70	25	56	3	33 (21,3)	73 (47,1)	48 (31,0)	0 (0,0)	154 (99,4)

ASV: asunaprevir; DNV: danoprevir; DSB: dasabuvir; EBR: elbasvir; FDV: faldaprevir; GZR: grazoprevir; IFN: interferón; LDV: ledipasvir; OMB: ombitasvir; PTV: paritaprevir; RTV: ritonavir; RBV: ribavirina; VEL: velpatasvir.

cuales 8 estuvieron relacionadas con el ASV, 6 con LDV, 3 con DCV, 3 con OMB, 2 con DSB, 2 con SIM, 2 con SOF, 2 con PTV/RTV y 1 con SOF/LDV (**Tabla 5**).

DISCUSIÓN

Algunos pacientes infectados por el VHC podrían presentar comorbilidades que comprometen su estado de salud, entre ellas se destacan por su similitud en sus vías de infección el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), además de dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes, artritis propias del paso de la edad, entre muchas otras (28, 61). De este

modo, con la aparición de los nuevos AAD los profesionales de la salud deben estar atentos a la identificación de posibles interacciones medicamentosas, puesto que los AAD involucran en su perfil farmacocinético isoenzimas, transportadores y mecanismos que comparten con otros medicamentos, que podrían contribuir a la aparición de problemas relacionados con el uso (PRUM) y aumentar el riesgo de presentar eventos adversos. Por tanto, la revisión permanente de las interacciones clínicamente relevantes con AAD para el tratamiento del VHC es importante para prevenir factores de riesgo que alteren la seguridad y efectividad del tratamiento (62).

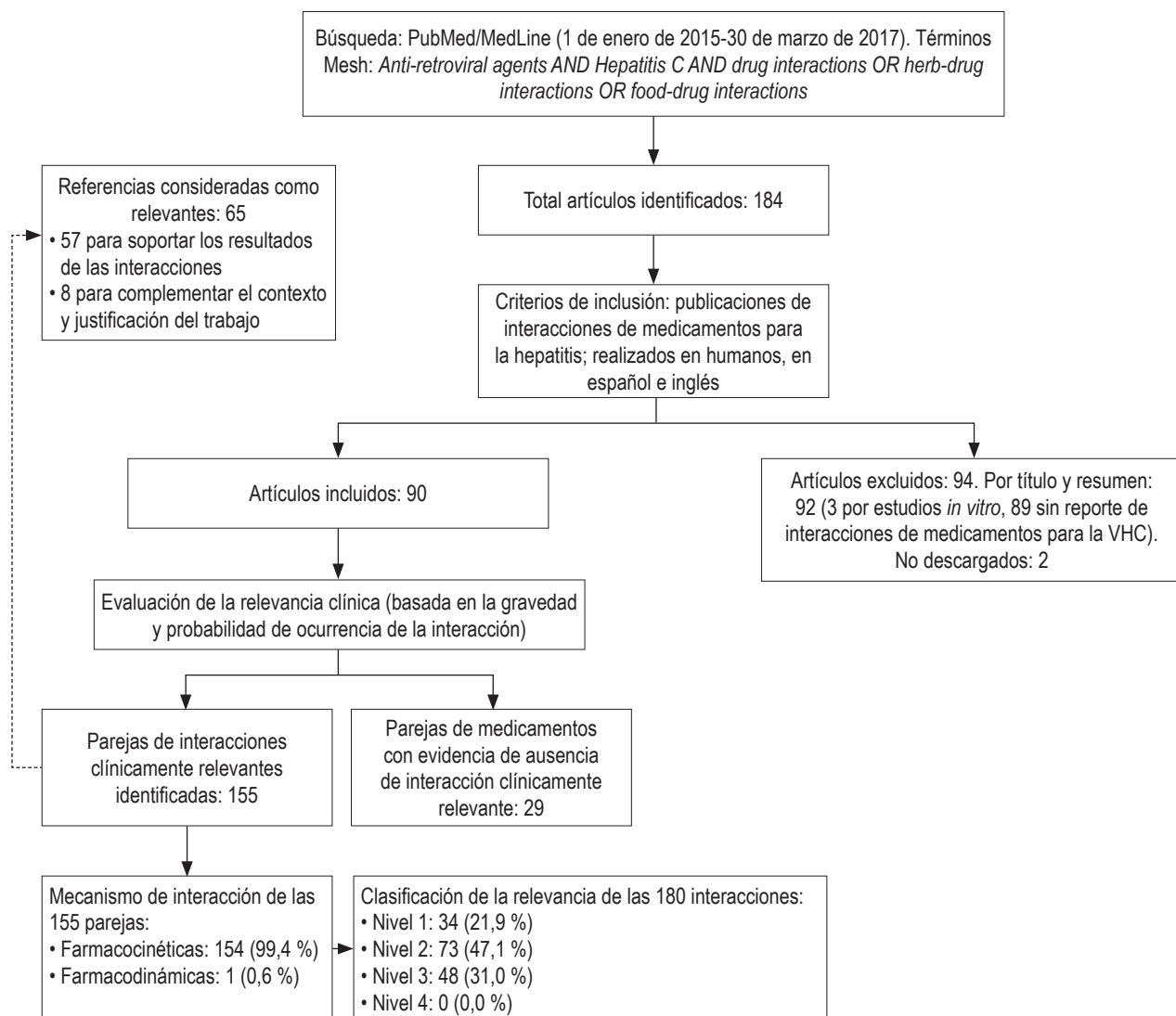


Figura 1. Esquema general de la revisión estructurada sobre la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con el VHC.

En este sentido, la presente revisión identificó un total de 155 parejas de interacciones: 34 (21,9 %) de nivel 1, 73 (47,1 %) de nivel 2 y 48 (31,0 %) de nivel 3. De estas, 154 (99,4 %) fueron de carácter farmacocinético, hallazgo que se relaciona en revisiones similares en las que más del 90,0 % de las interacciones medicamentosas reportadas fueron por este proceso, de igual manera, los mecanismos predominantes obedecen a la inhibición e inducción enzimáticas (37), lo cual muestra la necesidad de que el clínico evalúe la farmacoterapia concomitante en los casos en los que se emplean fármacos con capacidad de afectar la actividad enzimática del complejo CYP450. La valoración de la rele-

vancia clínica se fundamenta en un método basado en la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción (9); este método se considera una fortaleza en la presente revisión con respecto a otras similares (10, 59, 63), ya que permite identificar y discriminar por niveles la gravedad de la interacción medicamentosa. Además, se identificaron 29 parejas de medicamentos con evidencia de ausencia de interacción clínicamente relevante.

De acuerdo con la revisión anterior de interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VHC (8), se identificó un aumento de 27 parejas de interacciones medicamentosas, debido al desarrollo y comercialización

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Anestésico/benzodiacepina			
MDL (13)	SIM	2: riesgo alto	El ABC de MDL incrementó 1,45 veces luego del uso concomitante con SIM. Monitorizar parámetros de efectividad y seguridad de MDL debido al estrecho margen terapéutico, el ajuste de dosis podría ser necesario.
MDL (22)	FDV	2: riesgo alto	El FDV 240 mg 2 veces/día aumenta la exposición sistémica (ABC y C_{max}) a MDL (sustrato CYP3A) 192 % y 104 % como consecuencia de la inhibición de CYP3A hepática e intestinal. Monitorizar y ajustar la dosis de MDL.
Antibiótico/macrólido			
Eritromicina (13)	SIM	1: riesgo muy alto	El ABC de SIM aumentó hasta 7,47 veces; de igual manera, el ABC del macrólido aumentó hasta 1,90 veces debido a la inhibición de CYP3A4 y Gp-p. El uso concomitante no se recomienda, la combinación está contraindicada.
Anticonceptivos			
EE/norgestimato/NOR (23-25)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	La administración conjunta generó cambios en la exposición a PTV; la C_{max} y el ABC aumentaron 24 % y 23 %. La NGMN, metabolito de norgestimato, aumentó 101 % y 160 % (C_{max} y ABC); mientras que el NG, otro metabolito, aumentó 126 % y 154 %. También aumentó el ABC de EE y NOR 22 % y 29 %, y de 3 a 4 veces la ALT. La coadministración está contraindicada debido al potencial de elevación de ALT.
Antimicótico/grupo de los azoles			
KCZ (7, 26)	ASV	2: riesgo alto	El KCZ es un potente inhibidor de Gp-p y CYP3A4, lo que aumenta el ABC de ASV (sustrato de Gp-p y metabolizado vía CYP3A4) de 7 a 10 veces. Monitorizar los parámetros de seguridad de ASV; se recomienda un ajuste de dosis.
KCZ (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	Hay un aumento del ABC de KCZ 105 %, además de aumento en la exposición a PTV (C_{max} y ABC) del 72 % y 116 %. Limitar la dosis de KCZ a 200 mg/día.
KCZ (7, 24, 25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento en la exposición a KCZ (C_{max} , ABC) de 37 % y 117 %, el $t_{1/2}$ aumentó más de 4 veces (hasta 15,7 veces) gracias a que el RTV ejerce un efecto inhibidor de CYP3A4. Además, hay un aumento del ABC de PTV 2 veces y de la C_{max} y el ABC de DSB 16 % y 42 %. La dosis de KCZ no debe exceder 200 mg/día si se está en tratamiento para VHC; 3D y azoles deben usarse con precaución.
KCZ (30)	VEL	2: riesgo alto	El KCZ es un inhibidor potente de CYP3A4, de Gp-p y levemente de CYP2C8; el VEL es sustrato de Gp-p y se ve afectado por inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8. La coadministración resultó en el aumento del ABC y la C_{max} a VEL 70 % y 29 %, el $t_{1/2}$ aumentó de 16,9 a 23,7 horas. Requiere monitorización y ajuste de dosis.
Antihipertensivo/BCC			
Amlodipino (25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento de la C_{max} y el ABC de amlodipino (sustrato CYP3A4) de 26 % y 157 %, además de disminución en la exposición (C_{max} y ABC) a PTV de 23 % y 22 %. Se recomienda disminuir la dosis del BCC a la mitad (50 %) con monitorización clínica.
ARV/antagonista de la CCR5			
MVC (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración simultánea podría aumentar los niveles plasmáticos de MVC (sustrato CYP3A4). El ARV puede necesitar ajuste de dosis luego del uso concomitante, porque el RTV es un inhibidor potente de CYP3A4.
Elvitegravir/c/emtricitabina/TDF (31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Se espera un incremento de los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC por el efecto inhibidor de c sobre CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante, ambos regímenes contienen refuerzo farmacocinético; contraindicado.
Elvitegravir/c/emtricitabina/TDF (31, 33, 34)	SIM	1: riesgo muy alto	El c incrementa los niveles plasmáticos de SIM por la interacción vía CYP3A4, que aumenta la posibilidad de los efectos supratrapéuticos. No se recomienda el uso concomitante.
ARV/IP			
ATV/RTV (7, 10, 16, 32-38)	DCV	2: riesgo alto	La exposición a DCV aumentó de 2,1 a 3 veces (110 %) por inhibición CYP3A4. Reducir la dosis de DCV de 60 a 30 mg si el AAD se coadministra con inhibidores potentes de CYP.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
ARV/IP			
DRV/RTV (33-37)	DCV	2: riesgo alto	La exposición a DCV aumentó 1,4 veces por la inhibición de CYP3A por parte de DRV/RTV. Reducir la dosis de DCV de 60 a 30 mg si se coadministra con inhibidores potentes de CYP.
RTV (39)	DNV	2: riesgo alto	Hay aumento en la C_{max} y el ABC de DNV 2 (40 %) y 3 veces (73 %). Efecto de RTV puede involucrar no solo la inhibición de CYP450 sino también la inhibición de transportadores involucrados en la absorción gastrointestinal o efecto de primer paso. Monitorizar el DNV, un ajuste de dosis puede ser necesario.
ATV/RTV (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR aumentó hasta 376 % luego del uso con ATV potenciado con RTV. Se deben monitorizar los parámetros de seguridad del AAD; un ajuste de dosis puede ser necesario.
DRV/RTV (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR aumentó 66 % luego del uso conjunto con DRV potenciado con RTV. Se deben monitorizar los parámetros de seguridad del AAD; un ajuste de dosis puede ser necesario.
LPV/RTV (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR aumentó 271 % luego de la administración concomitante con LPV potenciado con RTV. No se recomienda el uso conjunto, se deben monitorizar los parámetros de seguridad del AAD; un ajuste de dosis puede ser necesario.
ATV/RTV (36)	GZR	1: riesgo muy alto	El ABC de GZR aumentó hasta 958 % luego de ser administrado con ATV potenciado con RTV. Por el incremento significativo en la exposición a GZR es necesario suspender el uso concomitante y evitar efectos tóxicos indeseados.
DRV/RTV (36)	GZR	1: riesgo muy alto	El ABC de GZR aumentó 650 % coadministrado con DRV/RTV. Por el incremento significativo en la exposición a GZR es necesario suspender el uso concomitante y evitar efectos tóxicos.
LPV/RTV (36)	GZR	1: riesgo muy alto	El ABC de GZR aumentó 1186 % coadministrado con LPV potenciado con RTV. Por el aumento significativo en la exposición es necesario suspender uso y evitar efectos tóxicos indeseados.
Fosamprenavir/RTV (5, 31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración simultánea podría incrementar los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC. No se recomienda el uso concomitante; los IP no deben reforzarse con RTV en el tratamiento con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
ATV (10, 29, 35-37, 40)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento en el ABC, la C_{max} y la C_{min} de PTV 94 %, 46 % y 226 %; la administración nocturna aumentó la exposición de PTV hasta 1095 %; además, hay aumento ≤ 19 % en la C_{max} y el ABC de ATV que, administrado de noche, aumenta la C_{min} 68 %. Hay riesgo de hiperbilirrubinemia. No se recomienda el uso, menos si el IP es potenciado con RTV; monitorizar los parámetros de seguridad, ajustar dosis y vigilar las condiciones de administración.
LPV/RTV (3, 5, 10, 14, 16, 29, 31, 32, 37, 40)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	La exposición a PTV (ABC y C_{max}) aumentó 119 % y 216 % (2,17 veces) por la inhibición de CYP3A y por dosis acumulada de RTV (300 mg). En régimen 1 vez/día: el ABC y la C_{min} de PTV aumentó 87 % y 723 %, cuando fue 2 veces/día: la C_{max} , el ABC y la C_{min} aumentaron 104 %, 117 % y 136 %. El uso concomitante se encuentra contraindicado. No se recomienda acumular dosis de RTV con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
Saquinavir/RTV (5, 31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta podría aumentar los niveles plasmáticos de PTV. No se recomienda el uso concomitante; los IP no deben reforzarse con RTV en el tratamiento con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
Tipranavir/RTV (5, 31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración simultánea podría aumentar los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC. No se recomienda el uso concomitante; los IP no deben reforzarse con RTV en el tratamiento con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
ATV/RTV (16, 24, 31, 34, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El uso concomitante del IP con SIM podría aumentar significativamente la CP de SIM por inhibición de CYP3A4. No se recomienda la administración de SIM con ningún IP del VIH, con o sin RTV.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
ARV/IP			
DRV/RTV (10, 13, 16, 24, 31, 34, 36, 37, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El DRV/RTV aumenta el ABC de SIM 159 % (2,6 veces), la C_{max} y la C_{min} aumenta 1,8 y 4,6 veces por la inhibición de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante del IP, con o sin RTV.
Fosamprenavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El uso concomitante de IP potenciados o no y SIM podría aumentar significativamente la CP de SIM por inhibición de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante.
LPV/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	Hay aumento significativo en la CP de SIM que posibilita los efectos adversos al alcanzar dosis superiores a las terapéuticas. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
Nelfinavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	Hay aumento significativo en la CP de SIM que posibilita los efectos adversos al alcanzar dosis superiores a las terapéuticas. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
RTV (3, 13, 24, 31, 34, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El RTV aumenta 618 % (2,5 veces) el ABC del SIM, ya que el RTV es un potente inhibidor de CYP3A, enzima por la que el SIM se metaboliza. Se debe monitorizar el perfil de seguridad de SIM, no se recomienda el uso concomitante.
Saquinavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	La coadministración de IP potenciados más SIM podría aumentar significativamente los niveles de SIM por la inhibición de CYP3A4. No administrar SIM con ningún IP con o sin RTV.
Tipranavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	La administración conjunta de IP potenciado con RTV más SIM podría aumentar significativamente la CP de SIM. No se recomienda el uso concomitante de SIM con IP potenciados o no.
ARV/ITINN			
Rilpivirina (10, 14, 16, 24, 29, 31, 32, 34, 36, 37)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento en los niveles de rilpivirina 3,25 veces, que incrementan el riesgo de elevación del intervalo QT; el ABC, la C_{max} y la C_{min} aumentan 225 %, 155 % y 262 %. Además, hay aumento en el ABC y la C_{max} de PTV de 23 % y 30 %; de OMB 9 % y 11 % y de DSB 17 % y 18 %. No se recomienda; contraindicado.
EFZ (14, 16, 24, 29, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento en las enzimas hepáticas y empeoramiento de los efectos secundarios neurológicos y gastrointestinales de EFZ. La exposición al ARV incrementa más de 200 %. No se recomienda el uso concomitante; contraindicado.
Delavirdina (16, 24, 41)	SIM	1: riesgo muy alto	Se podrían aumentar los niveles plasmáticos del SIM por la inhibición de CYP3A4; exponiendo al paciente a posibles efectos adversos por alcanzar dosis superiores a las terapéuticas. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
Antituberculoso			
RFP (26)	ASV	1: riesgo muy alto	La RFP aumenta significativamente el ABC del ASV 14,8 veces. No se recomienda el uso de los fármacos por la toxicidad y el posible aumento de ALT; contraindicado.
AAD/inhibidor proteína NS5A			
DCV (13)	SIM	2: riesgo alto	Los niveles plasmáticos de ambos fármacos aumentaron, la C_{max} de DCV 1,50 veces y la de SIM 1,39 veces. Vigilar la seguridad de los fármacos, el ajuste de dosis puede no ser necesario.
Condición especial			
Insuficiencia hepática moderada/grave (7, 17, 19, 26, 32)	ASV	1: riesgo muy alto	En insuficiencia hepática Child-Pugh B y C, el ASV aumentó su C_{max} y ABC 5 y 10 veces y 23 y 32 veces respectivamente. Hay riesgo de hepatotoxicidad. Uso contraindicado; de emplearse, requiere monitorización de la seguridad terapéutica.
Insuficiencia hepática moderada (6, 7, 10, 17, 28, 43)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Por administración de 3D, el ABC de PTV aumentó 62 %, mientras que las de OMB, DSB y RTV disminuyeron $\pm$ 30 %. No se recomienda el uso, monitorizar los parámetros de seguridad.
Insuficiencia hepática grave (6, 7, 10, 17, 19, 28, 43)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento del ABC de DSB y PTV 325 % y 920 % (hasta 18 veces), además de una disminución en el ABC de OMB del 55 %. El uso de 3D en insuficiencia hepática grave está contraindicado por el aumento y disminución significativa en la exposición a los AAD.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Condición especial			
Insuficiencia hepática moderada/grave (4, 7, 10-13, 17, 19, 20, 32)	SIM	2: riesgo alto	El SIM se metaboliza principalmente en el hígado, el uso en esta condición puede llevar a la acumulación del fármaco; hay aumento de 2,4 y 5,2 veces en el ABC de SIM en insuficiencia hepática clases B y C. No usar por el riesgo de hepatotoxicidad, vigilar los parámetros de seguridad y ajustar la dosis. Los pacientes con cirrosis clase C deben ser referidos para trasplante, y si no es una opción, administrar SOF/ RBV por 48 semanas es la terapia recomendada.
Hipolipemiante/antilipémico			
GFB (25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay inhibición de CYP2C8 por GFB sobre 3D del siguiente modo: el PTV aumentó la C_{max} y el ABC en 21 % y 38 %; el DSB en 101 % y 1030 %; además, el $t_{1/2}$ pasó de 5 a 90 horas; esto causa riesgo de prolongación del intervalo QT. El uso concomitante está contraindicado.
Inmunosupresor			
TAC (19, 44)	DCV	2: riesgo alto	La relación concentración/dosis de TAC incrementó las 2 primeras semanas después de iniciar DCV; sin embargo, esta relación disminuyó la 3 semana. Se debe monitorizar la terapia y ajustar la dosis de acuerdo con el aumento en la exposición.
CSA (39)	DNV/RTV	2: riesgo alto	La exposición (ABC y C_{max}) a DNV aumentó 14 y 7 veces luego de la coadministración con el inhibidor de la calcineurina. El uso del AAD potenciado con RTV más CSA incrementa la exposición a DNV significativamente; se requiere monitorización y ajuste de dosis.
CSA (3, 7, 10, 15, 19, 24, 29, 31, 45-48)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento del ABC de CSA 482 % (5,82 veces). Además, hay incremento de 2 veces en el ABC de PTV. Al inicio de la terapia se debe reducir la dosis de CSA al 20 % de la dosis actual, medir la CP y determinar modificaciones posteriores. Una vez completa la terapia con 3D, la dosis de CSA debe guiarse por evaluación de concentración sanguínea. Se recomienda evaluar frecuentemente la función renal y los efectos secundarios.
Micofenolato de mofetilo (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta aumentó los niveles del micofenolato. Monitorizar los parámetros de seguridad de micofenolato de mofetilo, un ajuste de dosis puede ser necesario.
TAC (14, 15, 19, 31, 45, 46, 48)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	La administración conjunta de 3D y TAC aumentó el ABC de TAC 57,1 veces por la inhibición de CYP3A4. No usar en conjunto; de hacerlo, monitorizar la terapia y ajustar la dosis o el momento de administración. Si se usa RTV, utilizar terapia inmunosupresora con CSA sobre TAC como primera elección.
SRL (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento de los niveles plasmáticos de SRL (C_{max} , ABC y C_{min}) 6,4, 38,0 y 19,6 veces por la inhibición de CYP3A4. La coadministración está contraindicada a menos que los beneficios superen los riesgos, y de ser así, se debe ajustar la dosis.
TAC (24, 47)	PTV/RTV, OMB	1: riesgo muy alto	Hay inhibición enzimática sobre TAC vía CYP3A4, se evidencia por el aumento del ABC en 5613 %. El uso simultáneo de estos medicamentos está contraindicado.
CSA (3, 7, 10, 11, 13, 14, 19, 24, 31, 42, 45, 47-50)	SIM	1: riesgo muy alto	La CP de SIM podría aumentar hasta 6 veces coadministrado con CSA; hay un aumento de 4,74 veces el ABC por la inhibición de CYP3A, Gp-p y TAOP 1B1. El uso conjunto está contraindicado.
TAC (7, 10, 13, 24, 31, 45, 48, 49, 51)	SIM	2: riesgo alto	La exposición a SIM no se vio alterada significativamente, la C_{max} y el ABC aumentaron 1,8 y 1,9 veces; el ABC y la C_{max} de TAC disminuyeron en 17 % y 24 %. Se debe monitorizar la efectividad y seguridad terapéuticas; un ajuste de dosis puede ser necesario.

ABC: área bajo la curva; ALT: alanina transaminasa; ARV: antirretroviral; ATV: atazanavir; BCC: bloqueante de los canales de calcio; c: cobicistat; CCR5: quimiocina receptora de tipo 5; C_{max} : concentración máxima; C_{min} : concentración mínima; CP: concentración plasmática; CSA: ciclosporina; CYP: citocromo P450; CYP2C8: citocromo P450 2C8; CYP3A4: citocromo P450 3A4; DRV: darunavir; EE: etinilestradiol; GFB: gemfibrozilo; Gp-p: glucoproteína p; IP: inhibidor de la proteasa; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; KCZ: ketoconazol; LPV: lopinavir; MDL: midazolam; MVC: maraviroc; NG: norgestrel; NGMN: norelgestromina; NOR: noretindrona; RFP: rifampicina; SRL: sirolimus; TAC: tacrolimus; $t_{1/2}$: tiempo de vida media; TDF: tenofovir; 3D: PTV/RTV/OMB + DSB.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas por inducción enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Anticonvulsivante			
CBZ (23-25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	El efecto inductor de CYP3A por CBZ sobre 3D disminuye la exposición de los AAD del siguiente modo: la C_{max} y el ABC de PTV en 66 % y 70 % (disminución en la exposición hasta del 87 %); de DSB en 55 % y 70 % (disminución en la exposición hasta del 87 %) y de OMB en 31 % y 30 %; lo que propicia la pérdida de actividad antiviral al igual que la efectividad terapéutica. El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado.
ARV/IP			
DRV (16, 24, 29, 31, 34-36, 40)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La terapia 3D puede reducir los niveles plasmáticos de DRV y ser causante de ineffectividad terapéutica. El ABC y la C_{max} de DRV disminuyeron en 24 % y 48 %. Además, se reportan disminuciones en los AAD del siguiente modo: el ABC y la C_{max} de PTV disminuyeron 41 % y 30 % (disminución hasta del 59 %); el ABC de DSB disminuyó entre 27 % y 53 % y el de OMB 27 %. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad de las terapias, un ajuste de dosis puede ser necesario.
ARV/ITINN			
EFZ (6, 7, 10, 16, 33, 34, 36-38)	DCV	2: riesgo alto	El EFZ disminuye el ABC de DCV de 32 % a 50 % por inducción de CYP3A4; sin embargo, no se sabe cuán significativa es la interacción. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad terapéutica y aumentar la dosis de DCV hasta 90 mg/día.
Nevirapina (10, 16)	DCV	2: riesgo alto	La nevirapina disminuye los niveles plasmáticos de DCV posiblemente por vía CYP3A4. Se requiere el aumento de la dosis de DCV. Hay información que recomienda evitar el uso concomitante.
Etravirina (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta de estos fármacos genera la disminución de los niveles plasmáticos del esquema 3D. No se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.
EFZ (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR disminuye 54 % al ser administrado con EFZ, conocido inductor enzimático. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad, un ajuste de dosis podría ser necesario.
EFZ (35, 36)	GZR	2: riesgo alto	El ABC de GZR disminuyó 84 % al ser administrada con EFZ. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad terapéutica y ajustar la dosis de GZR si es necesario.
Nevirapina (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta disminuye los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC y podrían aumentar los niveles plasmáticos de la nevirapina. No se recomienda administrar en conjunto.
EFZ (10, 13, 16, 24, 31, 33-37, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El ITINN disminuye los niveles plasmáticos de SIM. El ABC, la C_{max} y la C_{min} disminuyeron 71 %, 51 % y 91 % por la inducción de CYP3A. No se recomienda el uso concomitante, contraindicado.
Etravirina (16, 24, 31, 33, 42)	SIM	2: riesgo alto	El ITINN puede disminuir las CP de SIM por inducción de CYP3A, que lleva al fracaso terapéutico. Monitorizar los parámetros de efectividad. No se debe administrar en conjunto.
Nevirapina (16, 24, 31, 42)	SIM	2: riesgo alto	El ITINN puede disminuir los niveles plasmáticos de SIM y llevar al fracaso terapéutico. Monitorizar los parámetros de efectividad. No se recomienda administrar en conjunto.
Antituberculoso			
RFP (13, 42)	SIM	2: riesgo alto	El ABC de SIM disminuyó 48 % debido a la inducción de CYP3A4 y a la inhibición del TAOP 1B por la RFP. Monitorizar la efectividad terapéutica y ajustar la dosis de SIM. No se recomienda el uso concomitante.
RFP (30)	VEL	2: riesgo alto	La RFP es un inductor de CYP3A4 y es un potente inhibidor del TAOP; el VEL es sustrato e inhibidor del TAOP y es sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de estos fármacos y las dosis múltiples de RFP disminuyeron la exposición a VEL (ABC y C_{max}) en 82 % y 711 %; además, el $t_{1/2}$ fue más corto, pasó de 18,0 a 11,7 horas. Requiere monitorización y ajuste de dosis.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas por inducción enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Condición especial			
Insuficiencia hepática grave (17)	OMB	2: riesgo alto	Hay disminución de hasta 54 % en el ABC del OMB. No se recomienda el uso de OMB en esta condición de salud, monitorizar la efectividad de la terapia y ajustar la dosis.
Inmunosupresor			
CSA (19)	IFN	2: riesgo alto	Hay disminución en la CP de CSA por el aumento en el metabolismo del inhibidor de la calcineurina. Monitorizar la efectividad de la terapia inmunosupresora; un ajuste de dosis puede ser necesario.
TAC (19)	IFN	2: riesgo alto	Hay disminución de la CP de TAC por el aumento en el metabolismo del inhibidor de la calcineurina. Monitorizar la efectividad de la terapia inmunosupresora; un ajuste de dosis puede ser necesario.
Producto natural			
Hierba de San Juan (28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta de 3D con productos naturales puede causar la disminución en la exposición a los AAD por la inducción potente del CYP3A4. No se recomienda la coadministración, el uso no está indicado; de utilizarse, requiere monitorización terapéutica y ajuste de dosis.

CBZ: carbamazepina; EFZ: efavirenz.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas por cambios en la biodisponibilidad relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Agente hepatoprotector			
GCR (52)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La exposición a 2D no se vio afectada; el ABC de GCR aumentó un 49 %. No se requiere ajustar la dosis de GCR en condiciones de alimentación; se recomienda monitorizar terapéuticamente.
Antiácido			
Hidróxido de aluminio y magnesio (53)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Los fármacos reductores de ácido aumentan el pH gástrico, lo que provoca una disminución en la absorción de LDV. Los antiácidos deben administrarse 4 horas antes o después de la administración de SOF/LDV.
DIG (7, 42)	LDV	2: riesgo alto	Hay aumento en la CP de DIG (sustrato de Gp-p) debido a que el LDV es sustrato e inhibidor de la Gp-p. Monitorizar los niveles plasmáticos de DIG y tener en cuenta un posible ajuste de dosis.
DIG (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La DIG es sustrato de la Gp-p; el PTV es un potente inhibidor de Gp-p. Hay aumento de la C_{max} y el ABC de la DIG de 58 % y 36 %. Monitorizar rutinariamente y reducir la dosis de DIG 30 % o 50 %.
DIG (30)	VEL	2: riesgo alto	La DIG es sustrato de la Gp-p, el VEL inhibe levemente este transportador. Hay aumento del ABC y la C_{max} a DIG de 34 % y 88 %. Monitorizar la terapia y reducir la dosis de DIG 30 % o 50 %.
Anticonvulsivante			
CBZ (11, 20, 42)	SOF	1: riesgo muy alto	La CBZ es un potente inductor de la Gp-p, disminuye la CP de SOF y su metabolito GS-331007 significativamente, lo que lleva al fracaso terapéutico. La administración conjunta está contraindicada.
Antihistamínico			
FMT (24, 33, 53)	LDV	2: riesgo alto	Los fármacos reductores de ácido como la FMT aumentan el pH gástrico, lo que provoca una disminución en la absorción de LDV, la CP se reduce el 50 % y la resistencia viral preocupa. No exceder la dosis de 40 mg de FMT 2 veces/día. Los antihistamínicos deben tomarse con un lapso de 12 horas frente a los AAD.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas por cambios en la biodisponibilidad relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
ARV/IP			
DRV/RTV (18, 24, 37, 54)	SOF	2: riesgo alto	El DRV/RTV puede aumentar el ABC y la C_{max} de SOF hasta 34 % y 55 %. El aumento no se considera clínicamente relevante, se deben monitorizar los parámetros de seguridad del SOF.
ATV/RTV + emtricitabina/TDF (34, 36)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Los niveles mínimos de TDF aumentan moderadamente entre 40 % y 60 %, y la CP de ATV incrementa un 63 %. Los niveles de TDF ya están aumentados entre 20 % y 30 % por la coadministración con el IP potenciado con RTV, sin tener en cuenta el AAD. No se recomienda el uso conjunto, se debe evitar por nefrotoxicidad.
DRV/RTV + emtricitabina/TDF (34, 36)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Los niveles plasmáticos de TDF aumentan moderadamente 40 % y 60 %, y el ABC y la C_{max} de LDV aumentan 90 % y 134 %. Los niveles de TDF ya están aumentados entre 20 % y 30 % por la coadministración con el DRV/RTV, sin tener en cuenta el AAD; evitar el uso por toxicidad renal e hiperbilirrubinemia indirecta.
Antituberculoso/IBP			
OMZ (24, 33, 53)	LDV	2: riesgo alto	El OMZ aumenta el pH gástrico y disminuye la absorción de LDV, la CP se reduce aproximadamente el 50 % y la resistencia viral puede ser preocupante. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad de LDV y usar el OMZ 2 horas antes o después de administrar el AAD, a dosis <20 mg/día.
ARV/inhibidor de la integrasa			
RAL (55)	FDV	2: riesgo alto	El FDV es débil inhibidor de CYP3A4, Gp-p y UGT 1A1 (interviene en el aclaramiento de RAL); el RAL es sustrato de la Gp-p. El uso conjunto aumentó el ABC y la C_{max} a RAL y al metabolito glucurónico 2,7 y 2,5 veces. Monitorizar el perfil de seguridad de RAL, un ajuste de dosis puede ser necesario.
Tipranavir/RTV (3, 10, 16, 24, 31, 34, 42, 54, 56)	SOF/LDV	2: riesgo alto	El tipranavir potenciado con RTV puede disminuir la CP de SOF y LDV (sustratos de Gp-p), por inducción de la Gp-p. La administración conjunta debe evitarse dado el riesgo de susceptibilidad viral y el desarrollo de resistencia, por niveles subterapéuticos del fármaco; monitorizar la efectividad terapéutica, un ajuste de dosis puede ser necesario.
ARV/ITIAN			
Zidovudina/lamivudina/EFZ (41, 57)	SOF	2: riesgo alto	Hay disminución del 49 % en la C_{max} de SOF, debido a inducción de la Gp-p y la BCRP. Los cambios en la exposición son modestos, podrían requerir el ajuste de la dosis.
Emtricitabina/TDF/EFZ (14, 31, 34, 36, 37, 56)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Hay aumento en el ABC de TDF del 98 % y disminución de la CP de LDV del 30 %, se reporta la inhibición de la Gp-p y la BCRP. Se requiere el control de la función renal; posible ajuste de dosis.
Emtricitabina/TDF/rilpivirina (31, 34, 36, 37)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Hay aumento en el ABC de TDF del 40 % por inhibición de la Gp-p y la BCRP. Se requiere el control de la función renal si se administra la terapia AAD con el TDF; posible ajuste de dosis.
TDF/TFG <60 mL/min (16)	SOF/LDV	2: riesgo alto	El LDV aumenta la CP de TDF y, de acuerdo con la disminución del valor de la TFG, puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. No se recomienda el uso en esta condición; de hacerlo, requiere monitorización clínica y ajuste de dosis.
Antituberculoso			
RFB (11, 42)	SOF	2: riesgo medio	La RFB induce la Gp-p y puede disminuir la CP de SOF notablemente y llevar al fracaso terapéutico. La administración no se recomienda por ineffectividad terapéutica esperada.
RFP (18, 20, 33, 42, 57)	SOF	1: riesgo muy alto	La RFP es un potente inductor de la Gp-p, en administración con SOF disminuye el ABC y la C_{max} 72 % y 77 %. El uso de RFP con potentes inductores de la Gp-p está contraindicado.
RFP (30)	VEL	2: riesgo alto	La RFP es un potente inhibidor del TAOP, el VEL es sustrato e inhibidor del mismo transportador; en coadministración hay incremento en la exposición al VEL (ABC y C_{max}) 47 % y 28 %. Se debe monitorizar la seguridad del VEL y ajustar la dosis.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas por cambios en la biodisponibilidad relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Hipolipemiente/estatina			
RVS (7, 42, 54)	LDV	2: riesgo alto	Hay un aumento en los niveles plasmáticos de la RVS; el LDV es sustrato e inhibidor débil de la Gp-p y la BCRP, por su parte, la RVS es sustrato de la BCRP. Monitorizar el perfil de seguridad de la RVS, un ajuste a la dosis puede ser necesario.
PRA (7, 23, 25, 28)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento de 2 veces la exposición a PRA (sustrato del TAOP 1B1/B3), la C_{max} y el ABC aumentaron 37 % y 82 % por inhibición del TAOP 1B1/B3 por PTV. Se requiere disminuir la dosis de PRA a la mitad cuando se administra junto con la terapia 3D, no se debe exceder la dosis de 40 mg/día de PRA.
RVS (3, 7, 23, 25, 28)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento en la exposición a la RVS (sustrato del TAOP y la BCRP), el ABC y la C_{max} aumentaron 2,6 (159 %) y 7 veces (613 %). El ABC y la C_{max} de PTV aumentaron 52 % y 59 %. Se debe ajustar la dosis de la RVS, se sugiere una dosis de 10 mg/día.
PRA (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La PRA es sustrato del TAOP 1B1/B3; el PTV es inhibidor del mismo transportador. El uso conjunto aumentó la C_{max} y el ABC de la PRA 43 % y 76 %, y del PTV en 44 % y 33 %. Se debe reducir la dosis de PRA a la mitad y monitorizar el perfil de seguridad.
RVS (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La RVS es sustrato del TAOP 1B1/B3 y de la BCRP; el PTV es inhibidor de estos transportadores. El uso conjunto genera un aumento en la exposición (C_{max} y ABC) a RVS de 161 % y 33 %. La C_{max} y el ABC del PTV aumentaron en 40 % y 22 %. Se debe reducir la dosis de la RVS a la mitad, no exceder dosis de 20 mg/día.
RVS (3, 7)	SIM	2: riesgo alto	El uso conjunto aumenta la exposición a RVS, la C_{max} y el ABC aumentaron 3,17 y 2,81 veces por la inhibición del TAOP 1B1. Restringir la dosis de RVS a 10 mg/día en combinación con SIM.
AVA (3, 7)	SIM	2: riesgo alto	Hay aumento de exposición a la AVA. el ABC y la C_{max} aumentaron 2,2 y 1,7 veces por la inhibición del TAOP 1B1. Restringir la dosis máxima a 40 mg/día en combinación con SIM, usar la dosis mínima necesaria cuando se afecta el perfil de seguridad.
PRA (30)	VEL	2: riesgo alto	La PRA es sustrato del TAOP 1B1; el VEL es sustrato e inhibidor de este transportador. La coadministración aumentó el ABC y la C_{max} de la PRA 35 % y 28 %. Se requiere monitorizar el perfil de seguridad del hipolipemiente y ajustar la dosis de ser necesario.
RVS (30)	VEL	2: riesgo alto	La RVS es sustrato de la BCRP; el VEL es inhibidor moderado de este transportador a nivel intestinal. La coadministración aumentó el ABC y la C_{max} de la RVS 170 % y 160 %. Se debe vigilar la seguridad de la RVS y ajustar la dosis de ser necesario.
Inmunosupresor			
SRL (31)	SOF/LDV	2: riesgo alto	El uso concomitante puede aumentar significativamente la CP de SRL. Se debe monitorizar el perfil de seguridad del SRL; el ajuste de dosis puede ser necesario.
CSA (19, 58)	SOF/RBV	2: riesgo alto	Hay disminución de la CP de la CSA por aumento en el metabolismo. Se deben monitorizar los fármacos administrados concomitantemente; un ajuste de dosis puede ser necesario.
TAC (19, 58)	SOF/RBV	2: riesgo alto	Hay disminución de la CP de TAC por el aumento en el metabolismo. Se deben monitorizar los fármacos administrados concomitantemente; un ajuste de dosis puede ser necesario.
CSA (30)	VEL	2: riesgo alto	La CSA es un potente inhibidor de la Gp-p; el VEL es sustrato y leve inhibidor de este transportador. La coadministración aumentó el ABC y la C_{max} de VEL en 103 % y 56 %. Se debe monitorizar la seguridad del VEL; un ajuste de dosis puede ser necesario.
Producto natural			
Hierba de San Juan (18, 20, 33, 42, 57)	SOF	1: riesgo muy alto	Hay disminución de la CP de SOF luego del uso concomitante con el producto natural, el mecanismo de la interacción es atribuido a la inducción de la Gp-p. No se deben usar conjuntamente por la posible ineffectividad terapéutica.

AVA: atorvastatina; DIG: digoxina; FMT: famotidina; GCR: glicirricina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido. OMZ: omeprazol; PRA: pravastatina; RAL: raltegravir; RFB: rifabutina; RVS: rosuvastatina; TFG: tasa de filtración glomerular; UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa; 2D: PTV/RTV.

Tabla 5. Medicamentos con evidencia de ausencia de interacciones clínicamente relevantes

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC
Analgésico opioide		ARV/inhibidor de la integrasa	
Metadona (26)	ASV	RAL (13, 24)	SIM
Buprenorfina (26)		ARV/ITINN	
Metadona (59)	DCV	Rilpivirina (24)	SOF
Buprenorfina (12, 59)		Rilpivirina (24)	LDV
Metadona (59)	DSB	ARV/ITIAN	
Buprenorfina (59)		TDF (24)	DCV
Metadona (54, 59)	LDV	TDF (24, 54)	LDV
Buprenorfina (54, 59)		Emtricitabina/TDF (24)	OMB
Metadona (59)	OMB	Antiulceroso/IBP	
Buprenorfina (59)		OMZ (31)	ASV
Metadona (59)	PTV/RTV	AAD	
Buprenorfina (59)		DCV (26)	ASV
Metadona (54, 59)	SOF	Condición especial	
Buprenorfina (54, 59)		Cirrosis descompensada (31)	SOF/LDV
Buprenorfina (59)	SIM	Estimulante del SNC	
Antidepresivo/ISRS		Cafeína (26)	ASV
Escitalopram (26)	ASV	Inmunosupresor	
Sertralina (26)	ASV	CSA (24, 42, 47, 54, 60)	LDV
Antihipertensivo/ARA II			
Losartán (26)	ASV		

ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNC: sistema nervioso central.

de nuevos AAD. Por su parte, el proceso predominante de las interacciones medicamentosas fue el farmacocinético (93,7 %) enmarcados en inhibición (64,0 %), inducción (27,3 %) y cambios en la biodisponibilidad (2,4 %); y 8 (6,3 %) interacciones farmacodinámicas. Al comparar con los resultados de esta revisión, se encuentra una disminución de 12 interacciones medicamentosas identificadas por el mecanismo de inhibición enzimática y una disminución de 10 interacciones medicamentosas identificadas por el mecanismo de inducción enzimática; sin embargo, estas fueron atribuidas a diferentes AAD, puesto que el boceprevir y el telaprevir se encuentran en desuso. Por su parte, los cambios en la biodisponibilidad tuvieron un aumento del 33,8 %, debido a que los AAD poseen en su perfil farmacocinético transportadores como el TAOP, la Gp-p y la BCRP (7, 29, 36, 50, 53, 64). En relación con las interacciones farmacodinámicas, se tiene una disminución de 5,7 %; debido a que en la revisión anterior (8) se identificó un mayor número de interacciones con RBV asociados a toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y toxicidad hematoló-

gica durante su uso concomitante con ITIAN, telaprevir, boceprevir e IFN.

La terapia 3D compuesta por PTV/RTV, OMB + DSB presentó 34 interacciones medicamentosas. De estas, 24 (70,6 %) fueron por inhibición enzimática, 6 (17,6 %) por inducción y 4 (11,8 %) por cambios en la biodisponibilidad. Estas interacciones se debieron principalmente a los perfiles farmacocinéticos que presentan los medicamentos. En este sentido, los medicamentos que conforman la terapia 3D son sustratos e inhibidores de la Gp-p y de la BCRP; además, el PTV es sustrato del TAOP. En relación con su metabolismo, El PTV es sustrato del CYP3A4, el OMB se metaboliza por hidrólisis y el DSB por el CYP2C8 y, en menor medida, por el CYP3A4. Por su parte, el RTV se utiliza como potenciador farmacocinético del PTV (29, 36).

Por una parte, el SOF es un profármaco que no inhibe ni induce el complejo CYP450 ni los transportadores; sin embargo, es sustrato de Gp-p y BCRP. Este se metaboliza en los hepatocitos a un nucleósido farmacológicamente activo (análogo de trifosfato GS-461203) y en mayor pro-

porción (>78 %) al metabolito inactivo circulante (GS-331007) (50, 53). Debido a su perfil farmacocinético, se esperan pocas interacciones clínicamente relevantes con el SOF, aunque se recomienda evitar su uso concomitante con fuertes inductores de la Gp-p como la RFP y algunos productos naturales como la hierba de San Juan. Por otra parte, SOF se puede administrar con seguridad con inmunosupresores (50). En combinación con LDV, el SOF puede usarse de forma segura con la mayoría de ARV, aunque existe cierto riesgo de hiperbilirrubinemia cuando se coadministra con ATV (37).

Los resultados de esta revisión sugieren que las interacciones clínicamente relevantes con los AAD se pueden relacionar con múltiples mecanismos. Entre ellos, se evidencia la interacción entre los AAD con ciertas morbilidades de interés clínico (32) como cirrosis, insuficiencia renal y procesos infecciosos inflamatorios (65); el daño hepático y renal altera el metabolismo y la excreción de los fármacos y sus metabolitos, lo que puede llevar a la acumulación de estos últimos en el torrente sanguíneo y a posibles efectos tóxicos no deseados. Por ello es importante realizar una monitorización constante a la terapia y promocionar el uso racional de los medicamentos para garantizar los mejores resultados de salud posibles.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos, en los pacientes infectados por el VHC que reciben terapia farmacológica, más del 99 % de las interacciones medicamentosas de relevancia clínica podrían ser farmacocinéticas, asociadas con la inducción o inhibición del metabolismo hepático y cambios en la biodisponibilidad de los fármacos por inhibición, inducción o ambas, de algunos transportadores (Gp-p, TAOP y BCRP). En pacientes polimedicados que reciben terapia concomitante para el tratamiento de otras enfermedades asociadas, cuando se utilizan SIM o terapias como la 2D y 3D (potenciadas con RTV) pueden ser frecuentes las interacciones clínicamente relevantes. Por ello, en pacientes con VHC en tratamiento con estos fármacos y con otras enfermedades asociadas, se pueden alterar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes. Esta situación es más probable en los casos en que los AAD se administran simultáneamente con ARV, antituberculosos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, inmunosupresores y anticonvulsivantes. En este sentido, se recomienda buscar en cada paciente la alternativa terapéutica más adecuada, que se ajuste a su condición de salud y que garantice efectividad y seguridad.

LIMITACIONES

La limitación principal de este estudio se debió a que la búsqueda se restringió a la base de datos PubMed/MedLine. Sin embargo, este efecto podría haber sido minimizado, debido a que la revisión se complementó con la búsqueda de referencias bibliográficas que se encontraron en los 90 artículos revisados.

Fuente de financiación

Estrategia para la sostenibilidad 2018-2019, Comité de Desarrollo de Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia.

Agradecimientos

La presente revisión se realizó bajo la asesoría de los profesores Daniel Pino, Pedro Amariles y demás integrantes del grupo de investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica (P&PF) de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias de la Universidad de Antioquia, a quienes me gustaría expresar mis más profundos agradecimientos por hacer posible la realización del estudio y por guiar cada paso en este proceso. Además, agradecer por el tiempo empleado, paciencia y dedicación para que el resultado de la revisión se evidenciara de manera exitosa.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan nacional de control de las hepatitis virales 2014-2017. Bogotá D. C.: MinSalud; 2014.
2. Boccaccio V, Bruno S. Optimal management of patients with chronic hepatitis C and comorbidities. *Liver Int.* 2015;35(Suppl 1):35-43. <https://doi.org/10.1111/liv.12712>.
3. Florian J, Mishra P, Arya V, Harrington P, Connelly S, Reynolds KS, et al. Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon free is now. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(4):394-402. <https://doi.org/10.1002/cpt.185>.
4. Gogela NA, Lin M V, Wisocky JL, Chung RT. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(1):68-78. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0243-7>.
5. Arends JE, Lieveld FI, Boeijen LL, de Kanter CTMM, van Erpecum KJ, Salmon D, et al. Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms? *J Hepatol.* 2015;63(5):1254-62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.034>.
6. El Kassas M, Elbaz T, Hafez E, Esmat G. Safety of direct antiviral agents in the management of hepatitis C. *Expert Opin*

- Drug Saf. 2016;15(12):1643-52. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1240781>.
7. Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top Antivir Med.* 2015;23(2):92-6.
 8. Pino-Marín D, Giraldo N, Amariles P. Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con virus de hepatitis C genotipo 1: Revisión estructurada TT - A Structured Review of Approaches for Establishing. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016;31(2):119-34. <https://doi.org/10.22516/25007440.81>.
 9. Amariles P, Giraldo A, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. 2007;129(1):27-35. <https://doi.org/10.1157/13106681>.
 10. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. Drug Interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother.* 2015;49(6):674-87. <https://doi.org/10.1177/1060028015576180>.
 11. Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(9):1421-34. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1073258>.
 12. Ogbuagu O, Friedland G, Bruce RD. Drug interactions between buprenorphine, methadone and hepatitis C therapeutics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(7):721-31. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1183644>.
 13. Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion A. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(2):197-208. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0314-y>.
 14. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Fornis X. Challenges in Special Populations: HIV/HCV Coinfection, Liver Transplantation and Patients with End-Stage Renal Disease. *Dig Dis.* 2016 May 11;34(4):317-26.
 15. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. Optimal therapy in hepatitis C virus liver transplant patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:44-50. <https://doi.org/10.1111/liv.12728>.
 16. Del Bello D, Ita Nagy F, Hand J, Khedemi R, Lécluse-Barth J, Dieterich D, et al. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(5):337-47. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000182>.
 17. Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M, Hofer H. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2015;63(4):1015-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.003>.
 18. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NSSB Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(7):677-90. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0261-7>.
 19. Ueda Y, Uemoto S. Interferon-Free Therapy for Hepatitis C in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016;100(1):54-60. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000860>.
 20. Vespasiani-Gentilucci U, Galati G, Gallo P, De Vincentis A, Riva E, Picardi A. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7412-26. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7412>.
 21. Renet S, Chaumais M-C, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1378-80.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.051>.
 22. Sabo JP, Kort J, Ballou C, Kashuba ADM, Haschke M, Battegay M, et al. Interactions of the hepatitis C virus protease inhibitor faldaprevir with cytochrome P450 enzymes: in vitro and in vivo correlation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):467-77. <https://doi.org/10.1002/jcph.436>.
 23. Boesecke C, Rockstroh JK. Treatment of chronic HCV genotype 1 coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(3):326-35. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0278-4>.
 24. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 2016;63(2):634-43. <https://doi.org/10.1002/hep.27920>.
 25. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol.* 2015;63(1):20-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.026>.
 26. Eley T, Garimella T, Li W, Bertz RJ. Asunaprevir: A Review of Preclinical and Clinical Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(12):1205-22. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0299-6>.
 27. Badri PS, Dutta S, Wang H, Podsadecki TJ, Polepally AR, Khatri A, et al. Drug Interactions with the Direct-Acting Antiviral Combination of Ombitasvir and Paritaprevir-Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):105-14. <https://doi.org/10.1128/AAC.01778-15>.
 28. Badri PS, King JR, Polepally AR, McGovern BH, Dutta S, Menon RM. Dosing Recommendations for Concomitant Medications During 3D Anti-HCV Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(3):275-95. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0317-8>.
 29. Smith MA, Lim A. Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6083-94. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S80226>.
 30. Mogalian E, German P, Kearney BP, Yang CY, Brainard D, McNally J, et al. Use of Multiple Probes to Assess Transporter- and Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interaction Potential of the Pangenotypic HCV NS5A Inhibitor Velpatasvir. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(5):605-13. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0334-7>.

31. Toussaint-Miller KA, Andres J. Treatment Considerations for Unique Patient Populations With HCV Genotype 1 Infection. *Ann Pharmacother*. 2015;49(9):1015-30. <https://doi.org/10.1177/1060028015592015>.
32. Soriano V, Labarga P, de Mendoza C, Fernández-Montero J V, Esposito I, Benítez-Gutiérrez L, et al. New hepatitis C therapies for special patient populations. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(2):217-29. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1112790>.
33. Chen T-Y, Jain MK. Treatment of Hepatitis C in HIV-Infected Patients: Moving Towards an Era of All Oral Regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2015;29(6):329-37. <https://doi.org/10.1089/apc.2014.0247>.
34. Wyles DL. Regimens for Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Liver Dis*. 2015;19(4):689-706, vi-vii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.06.008>.
35. Childs K, Taylor C, Dieterich D, Agarwal K. Directly acting antivirals for hepatitis C virus arrive in HIV/hepatitis C virus co-infected patients: from “mind the gap” to “where’s the gap?”. *AIDS*. 2016;30(7):975-89. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001042>.
36. El-Sherif O, Back D. Drug interactions of hepatitis C direct-acting antivirals in the HIV-infected person. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(3):336-43. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0277-5>.
37. El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(5):348-54. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000185>.
38. Rockstroh JK. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver Int*. 2015;35 Suppl 1:51-5. <https://doi.org/10.1111/liv.12721>.
39. Brennan BJ, Poirier A, Moreira S, Morcos PN, Goelzer P, Portmann R, et al. Characterization of the transmembrane transport and absolute bioavailability of the HCV protease inhibitor danoprevir. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(5):537-49. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0222-6>.
40. Khatri A, Dutta S, Wang H, Podsadecki T, Trinh R, Awni W, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions Between Hepatitis C Antiviral Agents Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir, and Dasabuvir and HIV-1 Protease Inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):972-9. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1213>.
41. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Amin R, McGuey L, McNutt L-A, et al. Prevalence of Drug-Drug Interactions upon Addition of Simeprevir- or Sofosbuvir-Containing Treatment to Medication Profiles of Patients with HIV and Hepatitis C Coinfection. 2015;31(2). <https://doi.org/10.1089/aids.2014.0215>.
42. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, et al. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(sup2):85-100. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1221396>.
43. Sebhatu P, Martin MT. Genotype 1 hepatitis C virus and the pharmacist's role in treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(11):764-74. <https://doi.org/10.2146/ajhp150704>.
44. Bifano M, Adamczyk R, Hwang C, Kandoussi H, Marion A, Bertz RJ. An open-label investigation into drug-drug interactions between multiple doses of daclatasvir and single-dose cyclosporine or tacrolimus in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2015;35(5):281-9. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0279-5>.
45. Audrey C, Raffaele B. Liver transplantation for hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral agents. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(5):361-8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000186>.
46. Badri P, Dutta S, Coakley E, Cohen D, Ding B, Podsadecki T, et al. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant*. 2015;15(5):1313-22. <https://doi.org/10.1111/ajt.13111>.
47. Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis G. Interferon-free regimens for the treatment of hepatitis C virus in liver transplant candidates or recipients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(32):9526-33. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9526>.
48. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. News and challenges in the treatment of hepatitis C in liver transplantation. *Liver Int*. 2016;36 Suppl 1:34-42. <https://doi.org/10.1111/liv.13017>.
49. Kawaoka T, Imamura M, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, et al. Two patients treated with simeprevir plus pegylated-interferon and ribavirin triple therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation: case report. *Transplant Proc*. 2015;47(3):809-14. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.052>.
50. Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(3):235-41. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000198>.
51. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(2):275-8. <https://doi.org/10.1111/tid.12348>.
52. Zha J, Badri PS, Ding B, Uchiyama N, Alves K, Rodrigues-Jr L, et al. Drug Interactions Between Hepatoprotective Agents Ursodeoxycholic Acid or Glycyrrhizin and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Healthy Japanese Subjects. *Clin Ther*. 2015;37(11):2560-71. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.09.015>.
53. Fazel Y, Lam B, Golabi P, Younossi Z. Safety analysis of sofosbuvir and ledipasvir for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1317-26. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1053868>.
54. Rosenthal ES, Kottlilil S, Polis MA. Sofosbuvir and ledipasvir for HIV/HCV co-infected patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(5):743-9. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1157580>.

55. Joseph D, Rose P, Strelkowa N, Schultz A, Garcia J, Elgadi M, et al. Effect of faldaprevir on raltegravir pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(4):384-91. <https://doi.org/10.1002/jcph.418>.
56. Kardashian AA, Price JC. Hepatitis C virus-HIV-coinfected patients and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(3):276-85. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000199>.
57. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(5):543-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000516>.
58. Vionnet J, Pascual M, Chtioui H, Giostra E, Majno PE, Decosterd LA, et al. Sofosbuvir and ribavirin before liver retransplantation for graft failure due to recurrent hepatitis C: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0259-5>.
59. Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S, Gillessen A. Drug-Drug Interactions With Antiviral Agents in People Who Inject Drugs Requiring Substitution Therapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49(7):796-807. <https://doi.org/10.1177/1060028015581848>.
60. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. Management of post transplant hepatitis C in the direct antiviral agents era. *Hepatol Int*. 2015;9(2):192-201. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9621-5>.
61. Das D, Pandya M. Recent Advancement of Direct-acting Antiviral Agents (DAAs) in Hepatitis C Therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(7):584-596. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170913111930>.
62. Rey D, Muret P, Piroth L. Optimum combination therapy regimens for HIV/HCV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(3):299-309. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1147952>.
63. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Esposito I, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):333-41. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.998997>.
64. Dumond JB, Rigdon J, Mollan K, Tierney C, Kashuba ADM, Aweeka F, et al. Brief Report: Significant Decreases in Both Total and Unbound Lopinavir and Amprenavir Exposures During Coadministration: ACTG Protocol A5143/A5147s Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):S10-4. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000777>.
65. Smolders EJ, Pape S, de Kanter CTMM, van den Berg AP, Drenth JPH, Burger DM. Decreased tacrolimus plasma concentrations during HCV therapy: a drug-drug interaction or is there an alternative explanation? *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(3):379-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.004>.

Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural

Gastric cancer is a preventable disease: Strategies for intervention in its natural history

Ricardo Oliveros,^{1*} Raúl E. Pinilla,¹ Helena Facundo Navia,¹ Ricardo Sánchez Pedraza.²

¹ Especialista en Cirugía General, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D. C., Colombia.

² Médico Cirujano Especialista en Psiquiatría, Magíster en Epidemiología Clínica y Especialista en Estadística. Universidad Nacional de Colombia e Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D. C., Colombia.

*Correspondencia: roliveros4@yahoo.es.

Fecha recibido: 22/06/18

Fecha aceptado: 19/11/18

Resumen

El cáncer gástrico es un problema de salud pública. Las cifras de mortalidad y supervivencia son impresionantes en nuestro país. En Colombia no existe ningún programa ni estrategias de diagnóstico temprano, ni tampoco es priorizado como un problema de salud. Los trabajos existentes demuestran que la mayoría de los pacientes cuando son diagnosticados presentan estadios avanzados.

Un 90 % de los cánceres gástricos se consideran consecuencia de un largo proceso inflamatorio sobre la mucosa gástrica. La infección por *Helicobacter pylori* es la principal etiología de la gastritis, la cual puede progresar a atrofia, metaplasia, displasia y cáncer. La atrofia gástrica establece un campo de cancerización más propenso a cambios moleculares y fenotípicos que terminan en un cáncer en crecimiento. Es claro que la historia natural proporciona un racional entendimiento clínico patológico para estrategias de prevención primaria y secundaria. Una evidencia bien establecida demuestra que la combinación de las estrategias primarias (erradicación del *H. pylori*) y secundarias (diagnóstico y seguimiento endoscópico de lesiones premalignas) pueden prevenir o limitar la progresión de la carcinogénesis gástrica. El riesgo de cáncer gástrico asociado con la gastritis por *H. pylori* puede ser estratificado de acuerdo con la gravedad y extensión de la atrofia de la mucosa gástrica. Esta aproximación está adaptada a diferentes países, de acuerdo con su incidencia específica de cáncer gástrico, condición socioeconómica y factores culturales, que requiere de la participación complementaria de los gastroenterólogos, los cirujanos, los oncólogos y patólogos.

Frente a este problema de salud pública no hay ninguna acción por parte de las autoridades de salud ni del gremio médico. Por tanto, se revisan las estrategias de manejo que permitan intervenir la historia natural de la enfermedad con el objetivo de disminuir la incidencia y mortalidad.

La implementación y estandarización de estas estrategias de manejo en nuestro medio podrán beneficiar a los pacientes con riesgo incrementado para cáncer gástrico y pueden implementarse (en países sin programas de tamizaje) de una forma racional, similar a como se está haciendo con el cáncer colorrectal, en todo el mundo.

Palabras clave

Cáncer gástrico, *Helicobacter pylori*, prevención, historia natural.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es un problema de salud pública a nivel mundial, a pesar de la disminución en su incidencia y mortalidad en los últimos años (1). De acuerdo con GLOBOCAN, 1 033 701 nuevos casos por CG se presentaron en 2018 y más de 782 685 muertes por esta enfermedad ocurrieron durante el mismo año (2). El CG en el mundo representa el 5,7 % de

todos los nuevos casos de cáncer y el 8,2 % del total de muertes por cáncer (2, 3). Japón y Corea tienen las cifras más altas en incidencia en el mundo. Son áreas de alta incidencia: Asia, Europa Oriental, América del Sur y América Central; y son áreas de baja incidencia: el sur del Asia, norte y este de África, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda (4). Japón y Corea tienen las cifras más altas en incidencia en el mundo. En Japón, donde el CG permanece como el tipo de cáncer más común

Abstract

Gastric cancer is a public health problem, but there are no usable mortality and survival statistics for Colombia. The country has no early diagnosis program or strategy, and gastric cancer is not prioritized as a health problem. Existing studies show that most patients are in advanced stages by the time they are diagnosed.

Ninety percent of gastric cancers are considered to be consequences of long inflammatory processes in the gastric mucosa. *H. Pylori* infections are the most common etiology of gastritis which can progress to atrophy, metaplasia, dysplasia and cancer. Gastric atrophy establishes a cancerization field which is prone to molecular and phenotypic changes that end in cancerous growth. It is well understood that a disease's natural history provides a rational pathological clinical understanding for primary and secondary prevention strategies. Well-established evidence shows that the combination of primary (*H. pylori* eradication) and secondary strategies (diagnosis and endoscopic follow-up of pre-malignant lesions) can prevent or limit the progression of gastric carcinogenesis. The risk of gastric cancer associated with *H. pylori* gastritis can be stratified according to the severity and extent of atrophy of the gastric mucosa. This approach has been adapted to many different countries according to specific incidences of gastric cancer, socio-economic conditions and cultural factors. This requires the complementary participation of gastroenterologists, surgeons, oncologists and pathologists.

In the face of this public health problem, there has been no action by health authorities or the medical association. For this reason, we have reviewed management strategies that allow intervening into the natural history of the disease to reduce its incidence and mortality rate.

The implementation and standardization of these management strategies in our environment may benefit patients who are at high risk for gastric cancer. These strategies can be implemented in a rational way, similar to what is being done with rectal cancer, in countries without screening programs all over the world.

Keywords

Gastric cancer, *helicobacter pylori*, prevention, natural history.

tanto en hombres como en mujeres, las cifras de incidencia son de 69,2/100 000 habitantes y de 28,6/100 000 habitantes, respectivamente (4).

En Colombia, según GLOBOCAN, en 2018 se detectaron 7419 casos nuevos de CG (7,3 %), de los cuales murieron 5505. El CG ocupó en incidencia para ese año el tercer lugar, luego del cáncer de mama y próstata, seguido por el cáncer de pulmón y colorrectal. Para el 2018 el CG representó la primera causa de mortalidad por cáncer (13,7 %) (5).

El riesgo de desarrollar CG se incrementa con la edad, ocurre más frecuentemente entre los 50 y 80 años de edad y es infrecuente en personas menores de 30 años. (6).

A pesar de la importante carga de enfermedad, en Colombia no existe ningún programa de control y prevención de CG, ni tampoco es priorizado como un problema de salud pública. Los trabajos de investigación existentes demuestran que la mayoría de los pacientes con CG presenta estadios avanzados cuando se diagnostica y esto se traduce en cifras muy bajas de supervivencia (7).

El CG es multifactorial, con una compleja interacción de agentes infecciosos (*Helicobacter pylori* y virus de Epstein-Barr), medioambientales (alta ingesta de sal, consumo de tabaco y dietas pobres en fibra, frutas y verduras) y con componente genético (antecedentes familiares con CG). El agente causal más importante es el *H. pylori*, una bacteria cuya infección se adquiere en la infancia y, en ausencia de un tratamiento adecuado, puede persistir toda la vida; esto induce una respuesta inflamatoria crónica que condiciona

de manera variable al desarrollo de atrofia, metaplasia, displasia y, por último, CG (8).

La prevención primaria del CG está dirigida a una dieta adecuada, rica en fibra, con mayor ingesta de frutas y verduras; y a un diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* tempranamente en la vida, estrategia que debe realizarse antes de que existan cambios en la mucosa gástrica de atrofia y metaplasia intestinal. La prevención secundaria está dirigida al diagnóstico y seguimiento de las lesiones preneoplásicas como la atrofia y la metaplasia intestinal, fundamentadas en una escala de gravedad de acuerdo con la estadificación histológica conocida como *el sistema Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA)* y *Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment (OLGIM)* (9).

Estas últimas recomendaciones se establecen porque los programas de tamización no son posibles en países con economías bajas o intermedias, como en Colombia, donde los recursos deben estar dirigidos a problemas inmediatos considerados de mayor urgencia (9).

Infelizmente, en Colombia el diagnóstico se realiza en estadios avanzados, cuando no existe la posibilidad de curación para esta enfermedad. Frente a este problema de salud pública no hay ninguna acción por parte de las autoridades de salud ni del gremio médico; por tanto, debe ser un objetivo proponer a la comunidad médica del país estrategias de trabajo sobre la historia natural que permitan disminuir su incidencia y mortalidad (9).

El CG es una enfermedad prevenible. Existen estrategias dentro de la literatura con adecuados niveles de evidencia que permiten actuar dentro de la historia natural con el objetivo de disminuir su incidencia y las cifras de mortalidad, y mejorar la supervivencia a través de diagnósticos más tempranos. La implementación de estas estrategias de manejo, costo-efectivas, se puede lograr en poblaciones de alto riesgo, de forma racional y similar a como se está trabajando con el cáncer colorrectal (10).

OBJETIVO GENERAL

Colombia no tiene políticas definidas para controlar y prevenir el CG. Por lo anterior, se establece el siguiente objetivo: con el conocimiento de la historia natural, revisar las estrategias de intervención dirigidas a la prevención primaria y secundaria que permitan disminuir su incidencia y mejorar las cifras de mortalidad y de detección temprana.

HISTORIA NATURAL

El entendimiento de la historia natural de un tipo de cáncer es crucial en el diseño de una intervención efectiva (11).

En 1975 Pelayo Correa publicó “Un modelo para el desarrollo del cáncer gástrico”. En este artículo argumentó que el desarrollo del CG de tipo intestinal, el subtipo más común, se originaba de un proceso de 30 a 50 años de duración que comenzaba con la gastritis crónica atrófica y progresaba variablemente a metaplasia intestinal, displasia y cáncer. Se postulaba que los cambios iniciales se producían en la primera década de la vida, cuando ocurría la colonización por el *H. pylori*. Correa inicialmente postuló que los agentes responsables de promover este proceso lento de gastritis a cáncer estaban relacionados con el medio ambiente, basado en los estudios de personas que migraban de áreas de alto riesgo para CG a zonas de bajo riesgo (12).

En su historia natural presenta 3 fases: carcinogénica, asintomática y clínica o sintomática (Tabla 1) (11).

Tabla 1. Fases del CG

Historia natural del CG
Fase carcinogénica
Fase asintomática
Fase sintomática

Fase carcinogénica (duración de años y décadas)

Gastritis por *H. pylori*

La hipótesis más aceptada propone a la gastritis crónica por *H. pylori* como el factor etiológico inicial del CG. Esta infección

se adquiere en la infancia. La lenta y variable progresión a atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma invasor de tipo intestinal es modulada a lo largo de muchos años por factores genéticos, dietéticos y ambientales, lo que ofrece una amplia oportunidad de intervención (11, 12).

Bedoya reportó en 2002 que el 88 % de los niños menores de 10 años mostraba algún cambio inflamatorio en la mucosa gástrica y cambios de gastritis crónica atrófica en el 5 % (13).

Archila y colaboradores en una revisión de biopsias gástricas en población de 1 a 16 años encontraron infección por *H. pylori* en el 59 % de pacientes; en escasa cantidad en el 24,3 %, en moderada cantidad en el 20,1 % y en abundante cantidad en el 14,6 % (13).

El *H. pylori* es el agente causal más importante involucrado en la génesis del CG. La International Agency for Research on Cancer (IARC) lo consideró un agente carcinogénico tipo I desde 1994. El *H. pylori* está fuertemente asociado con el CG distal del estómago, aunque no muestra ninguna relación con el CG de la región proximal o cardial. Se ha estimado que más del 75 % de los cánceres gástricos en todo el mundo se explica por la infección de *H. pylori*. También existe evidencia de que la infección por el *H. pylori* es una condición necesaria, pero no suficiente para explicar la carcinogénesis gástrica (15).

Otros factores etiológicos como el cigarrillo, la ingesta de alcohol y la formación endógena de nitrosaminas, reconocidos por la IARC, pueden estar involucrados en la causalidad del CG. Entre el 11 % y el 18 % de los casos pueden estar asociados con el cigarrillo. La dieta y la nutrición pueden jugar un papel en la oncogénesis gástrica. Existe evidencia consistente en el que la ingesta de frutas y vegetales están asociados con una disminución en el riesgo para esta enfermedad (Figura 1) (15).

El CG está asociado con una historia familiar (componente genético) con un Odds ratio (OR) de 2 a 8, dependiendo del país. También existen estudios de mayor prevalencia de infección por *H. pylori* y lesiones premalignas en los parientes en primer grado de pacientes con CG, en comparación con los controles (9, 16).

La susceptibilidad genética está asumida o relacionada con el CG de tipo difuso causado por una mutación en la E-cadherina, una molécula crucial en el mantenimiento de la arquitectura epitelial (15).

El primer evento crucial en la carcinogénesis gástrica es la infección por el *H. pylori*, lo que desencadena una activación de la respuesta inflamatoria (15). Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, solamente una muy pequeña proporción de pacientes infectados desarrollan CG. De 100 pacientes infectados, solo 1 desarrollará CG (17).

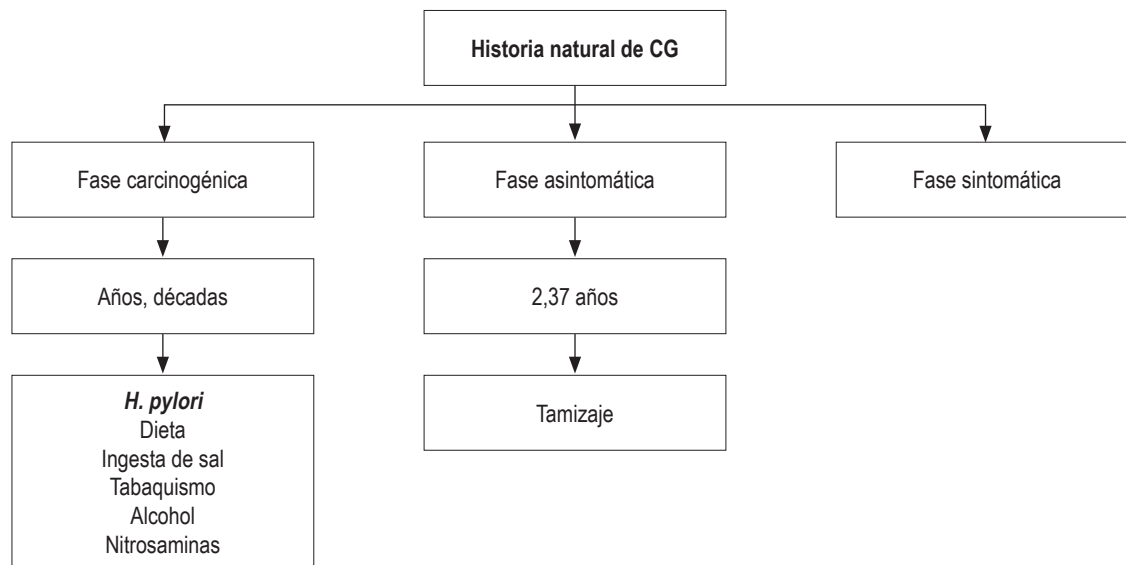


Figura 1. Factores de riesgo para CG. Tomado de: Park JY et al. Clin Endosc. 2014;47(6):478-89.

Esto obliga a preguntarse por qué y cómo la enfermedad se desarrolla en una minoría de pacientes infectados. Una de las razones es la diferencia en la patogenicidad de la bacteria. Las investigaciones en este campo se han enfocado en la susceptibilidad genética (polimorfismos en genes que gobiernan las respuestas de inflamación gástrica), la heterogeneidad del *H. pylori* y otras influencias del medio ambiente tales como la sal de la dieta o la presencia de especies no *Helicobacter* dentro de la microbiota gastrointestinal pueden explicar por qué solamente una pequeña proporción de individuos colonizados por el *H. pylori* pueden desarrollar el CG (12).

Considerar al CG como la consecuencia de una infección ha permitido el entusiasmo de diagnosticar y tratar al *H. pylori* en áreas de alta prevalencia de CG (12). Ha sido claro que la mayoría de los CG se deben a la infección por *H. pylori* más que a factores relacionados con los estilos de vida. Cuando se sospecha que un cáncer es causado por una infección, se requieren medidas preventivas con el objetivo de disminuir su incidencia y mortalidad (12).

La infección por HP es típicamente adquirida en la infancia y se requieren años y décadas para que exista la transformación de la mucosa por el proceso inflamatorio crónico a estados de gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Entonces, la erradicación de la bacteria en individuos jóvenes podría evitar esta progresión y de esta forma disminuir el riesgo de desarrollo del CG más adelante (11).

En Japón en 2009 y en 2103 se estableció, con base en estos argumentos, que la estrategia de diagnosticar y tratar

a pacientes con gastritis asociada a *H. pylori* era válido y respaldado por el sistema de seguridad. Esta población, luego del tratamiento erradicador, tendría la mayor proporción de gastritis no atrófica y el seguimiento endoscópico no sería necesario (18).

En la isla de Matsú, en Taiwán, los residentes tienen una alta prevalencia por *H. pylori*. La incidencia de CG es de 50 por 100 000 habitantes, la cual es aproximadamente 3 a 5 veces mayor a la incidencia de Taiwán. La edad elegida se estableció a los 30 años con el fin de acelerar la eliminación del CG. Un estudio piloto de tamizaje comenzó en esta población de la isla en 2004 con el objetivo de diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori*. Los resultados iniciales fueron muy promisorios. La incidencia de CG disminuyó en un 25 % y la atrofia gástrica en un 77 %, en comparación con los datos históricos (19). Se ha calculado que es necesario diagnosticar y tratar a 15 hombres en la China y 245 mujeres en los Estados Unidos para evitar un caso de CG (20).

La prevención de la adquisición de la infección o el tratamiento erradicador del *H. pylori* antes del desarrollo de la gastritis atrófica son los mejores medios para reducir o eliminar el CG (21).

En 2005, el premio nobel de fisiología fue otorgado a Marshall y Warren por el descubrimiento del *H. pylori* y su papel en la gastritis y la úlcera péptica. Además, la inflamación crónica es un factor de riesgo común para la carcinogénesis y se sugirió que la prevención primaria del CG podría ser lograda a través de una estrategia de *tamizar y tratar* la infección del *H. pylori* (11).

En 2013 un grupo de trabajo de la IARC revisó la evidencia acumulada que soporta el uso de la erradicación masiva del *H. pylori* como una estrategia para prevenir el CG. Con base en los resultados favorables de estudios clínicos controlados y estudios observacionales, un grupo de expertos confirmó que esta estrategia era efectiva (19). Por este motivo, la IARC recomendó a las agencias de cuidado de salud incluir esta estrategia en los programas nacionales de control del cáncer.

En enero de 2014 se realizó un consenso global en Kioto, Japón, para evaluar el manejo de la gastritis crónica asociada con *H. pylori*. De forma similar, en sus conclusiones se estableció que la erradicación del *H. pylori* podía prevenir el CG y que todos los portadores de *H. pylori* deberían ser tratados para erradicar este patógeno (21). Si el *H. pylori* es eliminado de la población, aproximadamente el 75 % de los CG podrían ser eliminados (22).

Nuestra atención debe estar enfocada o dirigida a cómo se realiza esta estrategia, por ejemplo, con la identificación de los pacientes con infección por *H. pylori* dentro de la población asintomática y la erradicación antes del desarrollo del CG. Sin embargo, la estrategia actual debe depender de la infección por *H. pylori* y de la incidencia del CG dentro de esa población (23).

En un metaanálisis de 3 estudios (Forman, Parsonnet y Nomura) se encontró un OR de 3,8 de riesgo para desarrollo de CG en personas infectadas por *H. pylori* frente a personas no infectadas. Uemura mostró que los pacientes infectados con *H. pylori* y que no eran tratados tuvieron mayor posibilidad de progresión a CG en los siguientes 12 años, en comparación con los pacientes no infectados (12).

Metaanálisis recientes y estudios de bajo poder estadístico indican que la erradicación del *H. pylori* disminuye el riesgo del desarrollo de CG en aproximadamente el 40 % en estudios de prevención primaria (individuos asintomáticos) y en un 54 % como estrategia de prevención terciaria (previniendo la aparición de un segundo CG después de la resección endoscópica de un CG temprano). No se sabe si el tratamiento erradicador del *H. pylori* dentro de la cascada de Correa tenga un punto de no retorno (12, 24).

En el trabajo de Lee y colaboradores, el cual incluyó 24 publicaciones con más de 48 000 individuos con seguimiento de 34 000 personas/año (14 estudios de prevención primaria y 10 estudios de prevención terciaria), mostró que el beneficio de la erradicación del *H. pylori* fue más evidente en áreas donde la incidencia de CG es mayor. Sin embargo, la reducción del riesgo fue evidente en casi todo individuo evaluado en el estudio. Es de suponer que las poblaciones de alto riesgo en países de bajo riesgo, incluidos inmigrantes, quienes permanecen infectados desde la infancia, se benefician de forma importante de la erradicación (12).

544 pacientes con cirugía endoscópica por CG temprano fueron aleatorizados para recibir tratamiento erradicador del *H. pylori*. El CG metacrónico se detectó en 9 pacientes en el grupo que recibió tratamiento y en 24 pacientes en el grupo que no recibió tratamiento, con una $p < 0,01$. Esto indica que el efecto preventivo de la terapia erradicadora del *H. pylori* en estos pacientes muestra una reducción significativa del riesgo de CG metacrónico (25).

Una de las estrategias de intervención en la historia natural del CG, específicamente en la fase carcinogénica, es la política de diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori*, especialmente antes de que se presente la atrofia gástrica y o la metaplasia intestinal. Pero también la terapia erradicadora debe realizarse en pacientes con atrofia y metaplasia, si está presente la infección por la bacteria. Existirá un momento de no retorno, en el que la terapia no tendrá ninguna justificación porque el daño de la mucosa está hecho (24).

Algunos investigadores están buscando el punto de no retorno. Cuando el *H. pylori* genera cambios en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de la persona, se llega a un punto en que el daño lo lleva a desarrollar cáncer de manera irreversible, aun erradicando la infección (26). Se está determinando cuál es ese punto de no retorno para definir los momentos en los que se recomienda erradicar la infección con el fin de garantizar la recuperación del daño en la mucosa, detener el proceso y prevenir el desarrollo del cáncer.

Un gran número de los profesionales médicos en Colombia no tiene un claro y profundo conocimiento de lo que implica la gastritis en términos de riesgo, historia natural, intervención y seguimiento cuando tiene que enfrentarse a un reporte de patología de gastritis crónica atrófica con o sin metaplasia intestinal (14).

La incidencia de CG se incrementa con la edad, y la magnitud del resultado de la erradicación del *H. pylori* en la incidencia del CG depende de la población estudiada (23).

La evidencia sugiere que todos los individuos con gastritis por *H. pylori* deben ser tratados. En países con poblaciones de alto riesgo para CG, esta estrategia es recomendada para individuos jóvenes, menores de 20 años, teniendo en cuenta que la infección es adquirida en la infancia. Este conocimiento puede tener utilidad clínica para estratificar los individuos con infección por *H. pylori* en riesgo alto y riesgo bajo para CG, creando un esquema de seguimiento personalizado (12).

La pregunta sería cómo prevenir el CG (**Figura 2**). Los resultados apoyan la estrategia de erradicar la bacteria en países donde el *H. pylori* y el CG son comunes. Luego, la estrategia actual debe realizarse dependiendo de la prevalencia del *H. pylori* y del CG (23). En el consenso de Kioto (2014) los participantes recomendaron de forma unánime la implementación de la terapia de tratamiento erradicador del

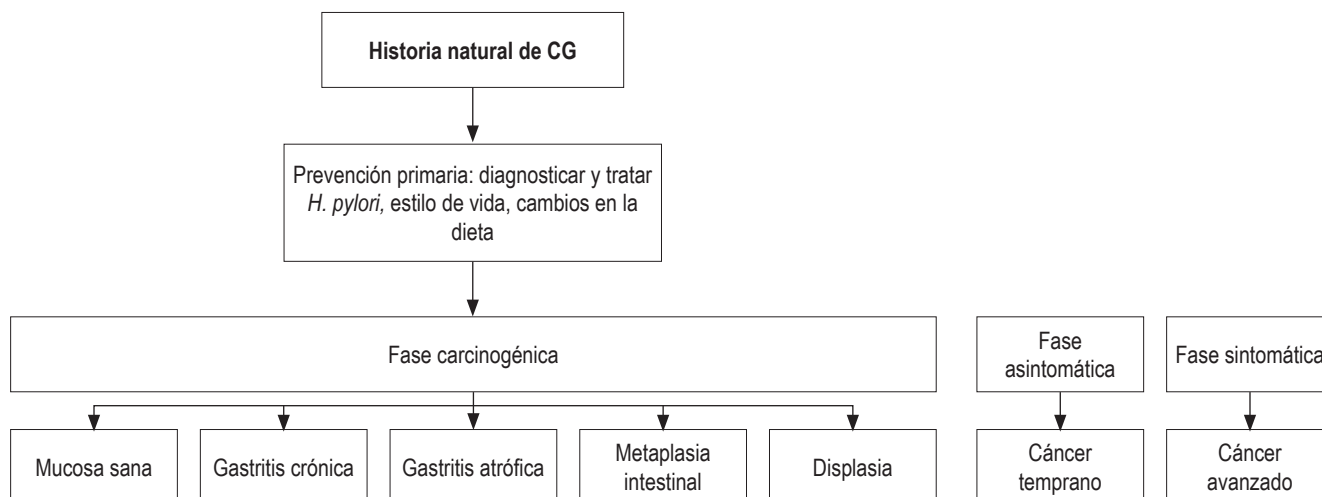


Figura 2. Estrategias de prevención primaria de CG. Tomado de: Lee YC et al. Gut Liver. 2016;10(1):12-26.

H. pylori antes de que los cambios precancerosos se desarrollen (21). La razón: se reduce el riesgo de progresión a atrofia gástrica, metaplasia intestinal y se reduce el riesgo futuro de CG.

Esta estrategia de tamizar y tratar la infección por el *H. pylori* parece ser el mejor abordaje para disminuir el riesgo de cáncer. Sin embargo, la implementación de esta estrategia a nivel de la población requiere un enfoque sistemático. El programa debe ser también integrado dentro de las prioridades del cuidado de salud a nivel nacional, de forma que permita que los recursos limitados sean efectivamente asignados y utilizados. La implementación puede requerir la adopción de una estrategia apropiada. Dentro de la población hay subgrupos que varían en riesgo, de tal forma que es imposible que el abordaje sea el mismo para todos (11).

Tratar todos los pacientes con infección documentada por histología o prueba rápida de ureasa no se justificaría porque no resultaría costo-efectivo. Es necesario definir un grupo de alto riesgo dentro de la población.

Grupo de alto riesgo

Individuos procedentes de áreas de alto riesgo, especialmente en poblaciones con incidencia mayor de 20/100 000 habitantes, con antecedentes familiares en primer grado con CG, con antecedentes de tabaquismo pesado, ingesta de sal y alcohol (**Figura 3**) (24, 27).

Análisis de costos

La literatura muestra que los programas de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con infección por *H. pylori* es más costo-efectivo en los países donde la incidencia de CG es más alta, en comparación con países de baja incidencia (30, 31). Dos estudios demostraron que la edad óptima de tamizaje está entre los 20 a 30 años porque realizarlo en cohortes de mayor edad resultó menos costo-efectivo (32).

La explicación de por qué el tamizaje del *H. pylori* es costo-efectivo es el resultado del relativo bajo costo de las pruebas y del tratamiento del *H. pylori* y el hecho que el tamizaje se realiza una sola vez. Los costos estimados para la

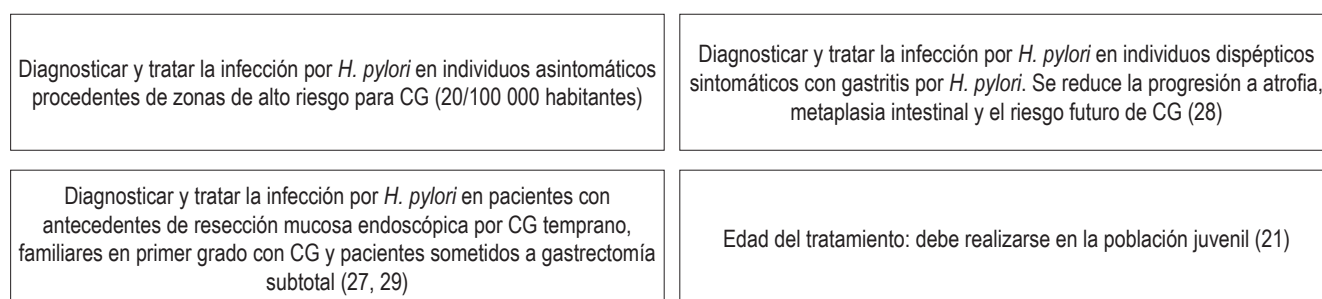


Figura 3. Resumen de las estrategias de prevención primaria.

detección y tratamiento del *H. pylori* fueron menos del 1 % de los costos del tratamiento del CG en todos los estudios. Por tanto, la estrategia de diagnosticar y tratar el *H. pylori* es una intervención económica con un considerable ahorro en los costos. El consenso de CG recomienda el tamizaje con una prueba serológica. En las poblaciones de alta prevalencia, la serología domina sobre la prueba de aliento; mientras que en las poblaciones de baja prevalencia, la prueba de antígeno fecal domina sobre las otras dos opciones. Debe tenerse en cuenta que la aceptabilidad de la prueba es uno de los requisitos para la introducción de esta estrategia en la población a estudio. Se ha encontrado que la prueba serológica y el antígeno fecal resultaron más costo-efectivos que la prueba de aliento. Repetir el tamizaje o el tratamiento, o limitar el tratamiento a aquellos con cepas CagA no parece ser costo-efectivo (32).

Un estudio a gran escala para la prevención de cáncer de colon y gástrico a través de la detección de sangre oculta en la materia fecal y antígeno fecal para *H. pylori* se está realizando en Taiwán. Los pacientes infectados por *H. pylori* reciben tratamiento y aún se esperan los resultados de este estudio (11).

Atrofia gástrica

Debido a que el CG se desarrolla a través de un largo período de años a décadas, la frecuencia de atrofia gástrica es muy baja antes de los 40 años (<5 %) y el porcentaje de pacientes con CG menores de 40 años corresponde al 5,9 % (33, 34).

Un estudio previo de Pelayo Correa realizado en una zona de alta incidencia de CG reportó una prevalencia de gastritis crónica atrófica del 57 %, metaplasia intestinal del 38 % y displasia del 10 % en individuos mayores de 40 años (35). Esto significa que la presencia de lesiones precancerosas y su identificación pueden tomar también varios años. Por ello el seguimiento endoscópico en pacientes con alto riesgo puede ayudar a identificar lesiones malignas en estado temprano cuando son todavía operables y tienen alta probabilidad de ser curadas. Un estudio con seguimiento a 10 años reportó que las cifras de progresión a CG para pacientes con gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia leve y displasia grave son de 0,8 %, 1,8 %, 4 % y 33 %, respectivamente (36).

Los pacientes con atrofia o metaplasia intestinal extensa deben ser seguidos con endoscopia cada 3 años y los pacientes con atrofia moderada o metaplasia intestinal limitada solo al antro no necesitan seguimiento (37). El manejo debe ser individualizado de acuerdo con otros factores tales como historia familiar de CG, origen geográfico, tabaquismo e ingesta de sal.

La presencia de displasia es un indicador de alto riesgo para CG y debe ser confirmada y clasificada por dos patólogos debido a la variabilidad interobservador.

Las guías europeas han recomendado que los pacientes con gastritis atrófica extensa o metaplasia intestinal extensa deben tener seguimiento endoscópico cada 3 años. La incidencia de CG en 10 años de seguimiento para los pacientes con gastritis atrófica es del 0,8 % y para los pacientes con metaplasia intestinal del 1,8 %, por lo que el seguimiento endoscópico de estos 2 grupos debería ser diferente (37).

Se ha establecido un sistema de evaluación de la atrofia (OLGA), basado en el grado de atrofia y su localización. Cuando se está dentro del dominio del diagnóstico y seguimiento de las lesiones premalignas, se recomienda que los pacientes llevados a endoscopia tengan al menos 5 muestras incluidas 2 del antro, 2 del cuerpo y 1 de la incisura. La necesidad de esta última biopsia se basa en la evidencia de que la prevalencia de metaplasia intestinal es mayor en este sitio, en comparación con cualquier otra parte del estómago. La metaplasia intestinal generalmente se inicia en la incisura y se disemina hacia el antro y hacia el cuerpo (37, 38).

Metaplasia intestinal

La metaplasia intestinal se clasifica en completa e incompleta. Si la metaplasia intestinal es reversible o no, es motivo de controversia (39), por lo que se consideraba como un *punto de no retorno* (40). La metaplasia intestinal completa se considera un proceso reactivo de corto tiempo que generalmente regresa, mientras que la metaplasia intestinal incompleta está relacionada con injurias y cronicidad prolongadas, por lo cual es más factible que progrese a displasia (41).

Los pacientes con metaplasia intestinal pueden tener hasta 10 veces más riesgo de CG que la población general (42). Existe controversia acerca de la utilidad de clasificar la metaplasia intestinal en la práctica clínica. La presencia de metaplasia intestinal incompleta incrementa significativamente el riesgo de CG (2, 42), en comparación con la metaplasia intestinal completa (37, 39).

La prevención y tratamiento de la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal disminuyen la prevalencia del CG. La erradicación de *H. pylori* es el manejo y un paso fundamental. La detección del CG en sus estadios tempranos es la otra estrategia en estos pacientes (40).

Correa propuso un algoritmo para el manejo y seguimiento de las lesiones preneoplásicas. Para pacientes con metaplasia intestinal, debe medirse la presencia de *H. pylori* y la extensión de la metaplasia intestinal. Si la infección está presente, debe recibir tratamiento; y si la metaplasia intestinal es extensa y es incompleta, la endoscopia digestiva debe repetirse al año y luego cada 3 años si la lesión persiste; de lo contrario no se requiere el seguimiento (43). Por esto, los pacientes con metaplasia intestinal con al menos uno de estos factores de riesgo (metaplasia intestinal incompleta, historia familiar, antecedentes de tabaquismo e ingesta de

sal) podrían tener mayor riesgo de desarrollar CG y probablemente se beneficiarían de un control y seguimiento endoscópico más intenso y frecuente (33, 37).

La endoscopia digestiva tiene mal rendimiento diagnóstico en Occidente, por lo que el diagnóstico de atrofia gástrica y metaplasia intestinal requiere biopsias sistemáticas del cuerpo y del antro (44). El protocolo para estadificación con el sistema OLGA incluye 5 biopsias: 2 del antro, 2 del cuerpo y 1 de la incisura. Un mayor número de biopsias puede aumentar la sensibilidad (37-39).

Un trabajo de casos y controles utilizando el protocolo de OLGA identificó un 61,8 % más de casos de atrofia en comparación con los protocolos con menos biopsias. Esto podría permitir la corrección del subdiagnóstico de la atrofia gástrica (45).

Por lo anterior se justificaría practicar endoscopia digestiva de calidad a partir de los 40 años en la población de alto riesgo en busca de las lesiones premalignas, que dependiendo de su extensión y del riesgo de CG de acuerdo con el sistema OLGA, definirían la frecuencia de la endoscopia como seguimiento (7, 33, 39).

La metaplasia intestinal es una condición premaligna que puede resultar de un proceso adaptativo a un estímulo del medio como el de la infección por el *H. pylori*, tabaquismo y alta ingesta de sal (40). En estudios ingleses se evaluaron los beneficios de seguimiento de los pacientes con metaplasia intestinal y se encontró que la incidencia de CG fue del 11 %. El seguimiento endoscópico estuvo asociado con la detección más temprana del CG y mejoría en la supervivencia (40).

En estudios europeos de pacientes con metaplasia intestinal, displasia y seguimiento endoscópico, las cifras de detección de cáncer variaron del 33 % al 85 % (40).

En Estados Unidos (poblaciones de bajo riesgo) el riesgo de progresión es bajo y el seguimiento clínico no está indicado a menos que existan otros factores de riesgo para CG como historia familiar o procedencia de países asiáticos o latinoamericanos (42).

Un consenso europeo sugiere que, si la displasia de bajo grado se detecta en un paciente con metaplasia intestinal, debe realizarse un seguimiento endoscópico con mapeo y biopsias dentro de 1 año. La frecuencia ideal de seguimiento endoscópico no es conocida. El seguimiento puede suspenderse cuando 2 endoscopias consecutivas son negativas para displasia. A diferencia de los pacientes con displasia de bajo grado, los de alto grado deben ser llevados a resección quirúrgica o endoscópica, debido a la alta probabilidad de coexistir con adenocarcinoma invasor. El 25 % de los pacientes con displasia de alto grado puede progresar a adenocarcinoma en 1 año. Si se identifica la infección por *H. pylori*, debe erradicarse (permanece la controversia de si debe realizarse la erradicación empírica cuando se diagnostica la metaplasia intestinal) (42).

La presencia de metaplasia intestinal incompleta es un predictor reconocido de mayor riesgo para el desarrollo de displasia de alto grado o CG en áreas con alta prevalencia como Japón. Varios estudios han concluido que la metaplasia intestinal incompleta identifica pacientes con alto riesgo de desarrollar CG y ellos requieren seguimiento intensivo (**Figura 4**) (46).

Displasia

La displasia gástrica es una lesión precancerosa y es el penúltimo estado en la cascada de la oncogénesis gástrica, como lo formula Correa. Por esto la identificación, manejo y seguimiento de esta lesión es importante en la detección temprana y prevención del CG. La displasia usualmente se clasifica como de bajo y alto grado (47).

Los pacientes con displasia generalmente son hombres y 10 años más jóvenes que sus familiares con CG (61,35 años para displasia y 70 años para CG) (47).

La displasia puede encontrarse en cualquier parte del estómago, pero la mayoría de las veces se encuentra en el antro. También la mayoría de las veces la displasia se descubre incidentalmente durante endoscopias de tamizaje (47).

Se propone como estrategia de seguimiento para individuos de alto riesgo de CG la realización de endoscopia a partir de los 40 años y se establece la frecuencia del seguimiento endoscópico (28, 48).	La endoscopia convencional de luz blanca requiere de la cromoendoscopia vital y digital junto con la magnificación para una mejor definición de las lesiones premalignas gástricas (39).	La atrofia y la metaplasia intestinal pueden manejarse con dos estrategias: erradicación del <i>H. pylori</i> si existe y seguimiento para la detección de CG temprano (40).
Si existe atrofia extensa (antro y cuerpo) y metaplasia intestinal extensa (antro y cuerpo), se debe hacer seguimiento cada 3 años. Estadificación con OLGA (38, 39).	Displasia de bajo grado endoscópicamente no definida: seguimiento. Displasia de bajo grado endoscópicamente definida: resección endoscópica. Displasia de alto grado: resección endoscópica.	El diagnóstico y seguimiento de las lesiones premalignas (atrofia, metaplasia y displasia) es la estrategia más razonable para reducir la incidencia de CG y mejorar el diagnóstico temprano.

Figura 4. Resumen de las estrategias de prevención secundaria.

El riesgo real de progresión de la displasia a carcinoma no está claro. Es difícil establecer la historia natural de la displasia. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la displasia de alto grado tiene un alto riesgo de progresar a carcinoma o cursar con carcinoma sincrónico. Se han reportado cifras que varían del 60 % al 85 % en un intervalo de 4 a 48 meses. También se sabe que el 25 % de los pacientes con displasia de alto grado al cabo de 1 año han progresado a carcinoma (39, 47).

En relación con su manejo, las lesiones de alto grado requieren resección endoscópica, debido a su potencial de progresión a carcinoma y a la coexistencia con el carcinoma. Cuando las lesiones no están bien definidas endoscópicamente, se recomienda que se les realice seguimiento 1 año después del diagnóstico. Las lesiones con displasia de alto grado deben manejarse con resección endoscópica (47).

En ocasiones la resección endoscópica está indicada no solo como diagnóstico sino como tratamiento de la displasia.

Fase asintomática (de tamizaje)

Es el período asintomático durante el cual un cáncer puede detectarse a través de exámenes de tamizaje antes de que los síntomas típicos del diagnóstico aparezcan. Esta fase está definida como el tiempo desde el inicio del cáncer

hasta el inicio de los síntomas. Es el momento ideal para los programas de tamizaje (11).

Este período es un concepto teórico, actualmente imposible de medir en cada caso particular, pero es el parámetro estadísticamente más importante para definir el intervalo del tamizaje en la población general (11). Este tiempo se ha definido para el CG de 2,37 años en promedio y es el soporte para el intervalo de tamizaje cada 2 años, como lo han sugerido los coreanos (11). Sin embargo, cambia con la edad del siguiente modo: en la población de 40 a 49 años es 1,25 años; de 50 a 59 años, de 3,18 años; y de 60 a 69 años, de 3,74 años. Esto puede explicar por qué cuando es necesario realizarse el tamizaje con endoscopia en grupos de alto riesgo, este seguimiento debe ser hecho cada año o cada 2 años (11).

Cuando el diagnóstico del cáncer se realiza por tamizaje, la supervivencia puede ser larga y la curación puede ser posible. Sin embargo, el CG tiene un tiempo en esta fase relativamente corto. Los cánceres con fase asintomática larga, como el de próstata, pueden diagnosticarse de forma temprana y asintomática por el beneficio del antígeno prostático específico (PSA), como forma de tamizaje (11).

Por su parte, un CG temprano progresa a CG avanzado en 33 a 48 meses y parte de este tiempo puede cursar asintomático (**Figura 5**) (49).

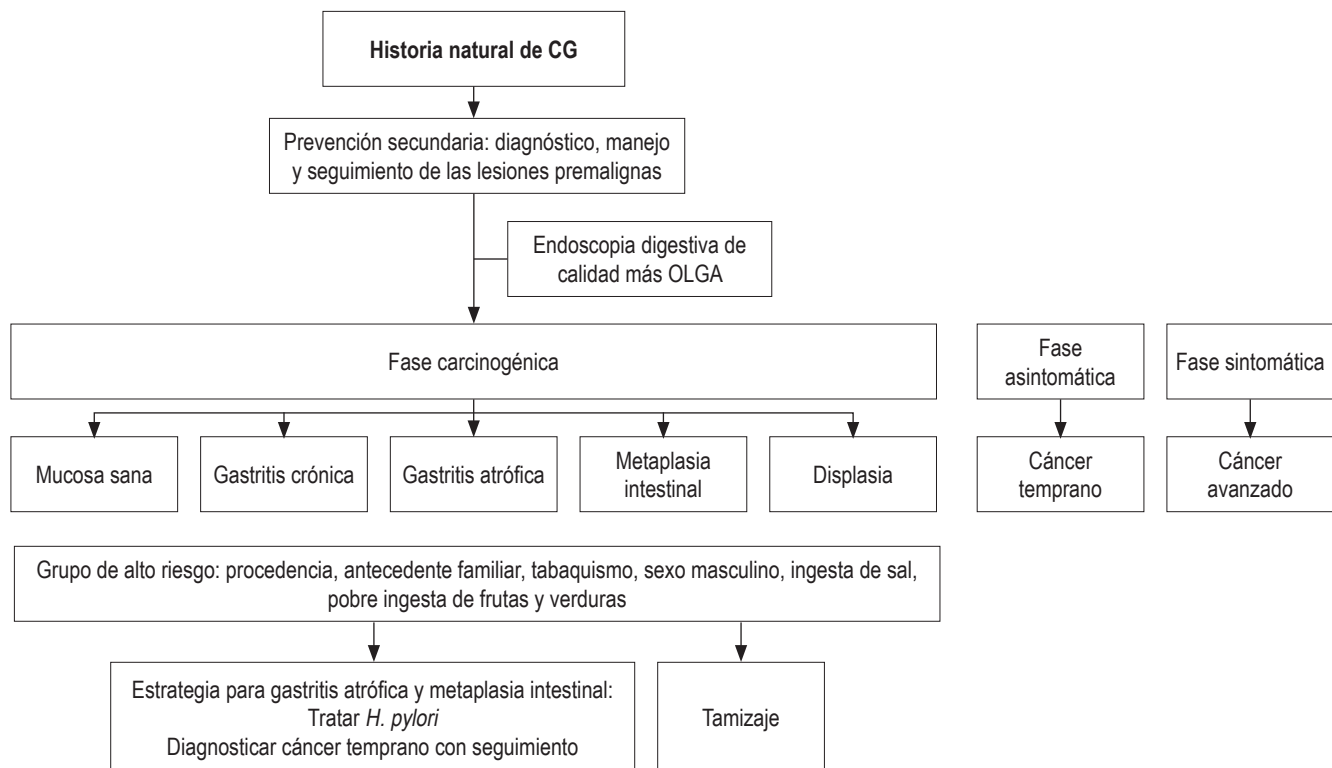


Figura 5. Estrategias de prevención secundaria dentro de la historia natural del CG.

Fase sintomática

El CG en su estadio inicial prácticamente es asintomático y cuando aparecen los síntomas la enfermedad se encuentra muy avanzada, momento en el cual el tratamiento quirúrgico curativo frecuentemente es imposible. En esta fase, la supervivencia de los pacientes con CG es de solo el 10 % (50).

El riesgo de desarrollar CG se incrementa con la edad y ocurre más frecuentemente entre los 50 y 80 años de edad. El CG en personas menores de 30 años es raro (6).

En el estudio REGATA, sobre un total de 600 pacientes se encontró que el 5,9 % de ellos era menor de 40 años, 10,1 % se encontraba entre los 40 y los 49 años, 18,9 % entre los 50 y 59 años y el 65,1 % era mayor de 60 años. El CG es dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. En este mismo estudio, el 65 % eran hombres y el 35 % mujeres (34).

Adrada y colaboradores publicaron en 2008 una serie de pacientes con CG y encontró que el 92,4 % correspondía a lesiones avanzadas (51). Martínez y colaboradores encontraron que el 97 % de los pacientes tenía tumores avanzados (52).

Otro aspecto importante es el costo del manejo de los pacientes con lesiones avanzadas. Gaviria y Cubillos establecieron costos directos (diagnóstico, estadificación,

procedimientos médicos y dispositivos médicos) de la atención de los pacientes con CG avanzado, que es de 12 millones para el estadio II y de 27 millones para el estadio III. Se estableció que a mayor estadio de estadificación son mayores los costos (**Figura 6**) (52).

CONCLUSIONES

El CG es un candidato ideal para implementar estrategias de prevención. Sin embargo, mientras la prevención primaria se facilita por un objetivo reconocido (*H. pylori*), las estrategias efectivas de prevención secundaria tienen obstáculos como los altos costos y la necesidad de recursos humanos y técnicos significativos.

Hace más de una década un modelo matemático mostró que el tamizaje de la infección por *H. pylori* y su erradicación podían ser costo-efectivos en países con alta incidencia y mortalidad de CG. También se demostró que el beneficio era solamente significativo en un subgrupo de pacientes sin presencia de lesiones precancerosas. Un metaanálisis de 7 estudios realizados en áreas de alta incidencia de CG demostró una reducción del riesgo de CG entre los pacientes tratados para erradicar el *H. pylori* (riesgo relativo [RR]:

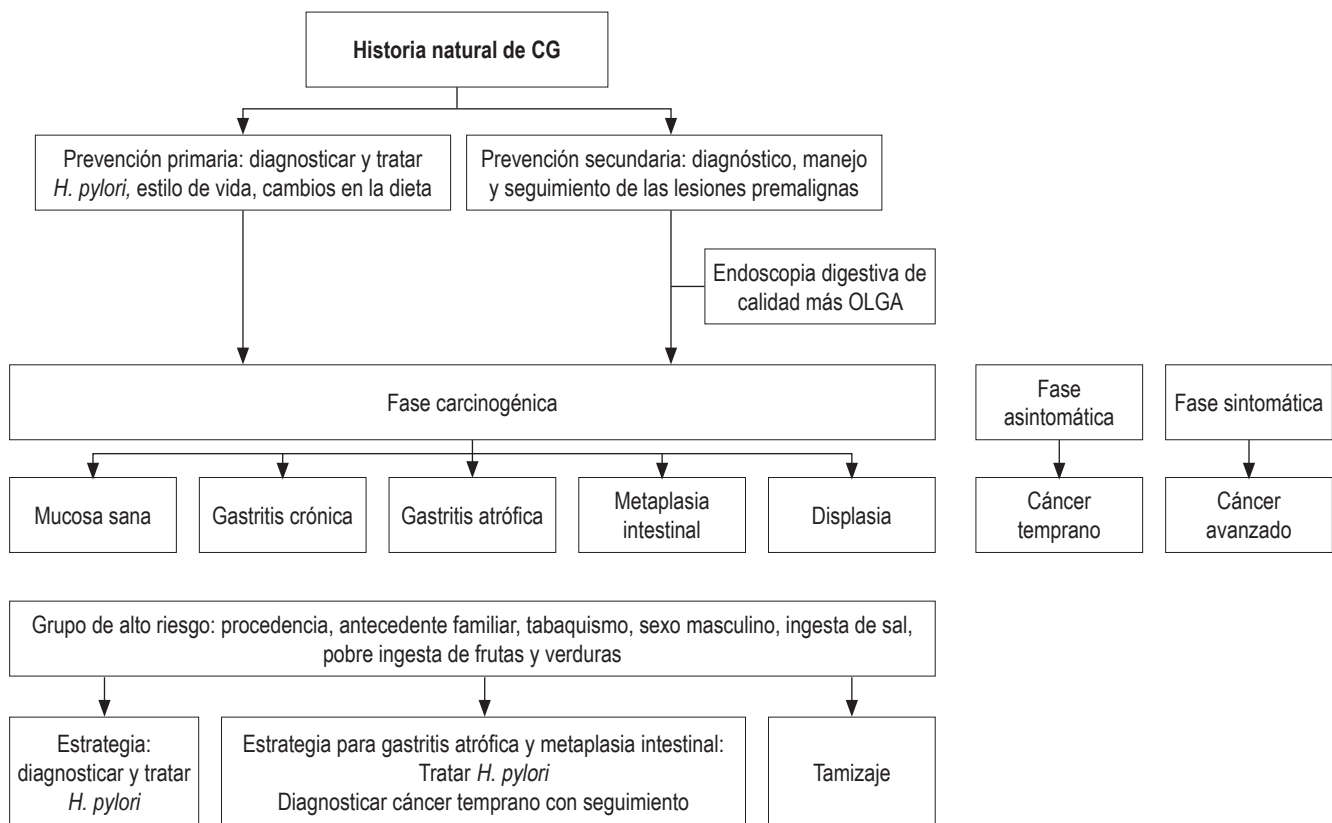


Figura 6. Resumen de las estrategias de prevención primaria y secundaria. Historia natural del CG.

0,65). Esta estrategia de prevención primaria es costo-efectiva en países con alta incidencia de CG.

El 84 % de los pacientes con CG están por encima de los 50 años, de los cuales el grupo de los 60 a los 70 es el de mayor porcentaje (65,1 %). Los pacientes con displasia generalmente son hombres y 10 años más jóvenes que sus familiares con CG (61,35 años para displasia y 70 años para CG), por lo que la estrategia para la población promedio debería ser 10 años antes; es decir, se debe iniciar la mayor vigilancia endoscópica y estratificación de riesgo por encima de los 50 años.

La incidencia actual del CG en cualquier población es dependiente de un número de variables: proporción con infección por *H. pylori*, gravedad de la atrofia gástrica y velocidad de desarrollo de la atrofia.

Es necesario cambiar el panorama de esta enfermedad, creando sensibilidad frente a este problema de salud pública dentro del gremio médico y a nivel de los responsables de las políticas de salud. También es necesario el desarrollo de una guía de práctica clínica dirigida a la prevención del CG.

Se deben establecer estrategias de prevención primaria y secundaria que impacten la historia natural del CG.

REFERENCIAS

1. Den Hoed C, Kuipers E. Gastric Cancer: How can we reduce the incidence of this Disease? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(34):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0506-0>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
3. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc.* 2014;47(6):478-89. <https://doi.org/10.5946/ce.2014.47.6.478>.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3):354-62. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i3.354>.
5. World Health Organization. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Colombia. WHO [internet] 2018 [acceso 12 de septiembre del 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
6. Piazuelo M, Correa P. Gastric cancer: overview. *Colomb Med.* 2013;44(3):192-201.
7. Gómez M, Riveros J, Ruiz O, Concha A, Ángel D, Torres M, et al. Guía de práctica clínica para la prevención diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano 2015. *Rev Col Gastroenterol.* 2015; 30 supl 1:34-42.
8. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>.
9. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc.* 2014;47(6):497-503. <https://doi.org/10.5946/ce.2014.47.6.497>.
10. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6786-808. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6786>.
11. Lee YC, Chiang TH, Liou JM, Chen HH, Wu MS, Graham DY. Mass Eradication of *Helicobacter pylori* to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations. *Gut Liver.* 2016;10(1):12-26. <https://doi.org/10.5009/gnl15091>.
12. Moss SF. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;3(2):183-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.001>.
13. Archila P, Tovar L, Ruiz M. Características histológicas de la gastritis crónica reportadas en las biopsias gástricas de niños de 1 a 16 años de edad en el Hospital Infantil de San José durante el periodo comprendido entre septiembre de 2008 a septiembre de 2010. *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(2):74-9.
14. Bedoya A, Sansón F, Yepes Y, Santacruz C, Cifuentes Y, Calvache D, et al. Prevalencia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en un área de alto riesgo de cáncer gástrico. Pasto 2012. *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(4):275-81.
15. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer.* 2012;130(4):745-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.26430>.
16. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(13):2435-42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2435>.
17. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver.* 2015;9(1):5-17. <https://doi.org/10.5009/gnl14118>.
18. Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, Sahara S, Otsuka T, Inatomi O, et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer. *Intern Med.* 2017;56(6):579-86. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7775>.
19. Leja M, You W, Camargo MC, Saito H. Implementation of gastric cancer screening - the global experience. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1093-106. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.005>.
20. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>.
21. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
22. Wroblewski LE, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):285-98. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.006>.

23. Graham DY, Uemura N. Natural history of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication in Japan: after endoscopic resection, after treatment of the general population, and naturally. *Helicobacter*. 2006;11(3):139-43. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00391.x>.
24. Rugge M. Gastric Cancer Risk in Patients with *Helicobacter pylori* Infection and Following Its Eradication. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(3):609-24. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.05.009>.
25. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9636):392-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61159-9).
26. Grisales P. No hay enemigo pequeño: avances contra *Helicobacter pylori*. *Pesquisa*. 2017;40:14-6.
27. Coelho LG, Maguinik I, Zaterka S, Parente JM, do Carmo Friche Passos M, Moraes-Filho JP. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2013 Apr;50(2). pii: S0004-28032013005000113. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013005000001>.
28. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Recommendations of the Chilean Association for Digestive Endoscopy for the management of gastric premalignant lesions. *Rev Med Chil*. 2014;142(9):1181-92. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000900013>.
29. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-24.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>.
30. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1272-6. <https://doi.org/10.1002/ijc.27965>.
31. Teng AM, Kvizhinadze G, Nair N, McLeod M, Wilson N, Blakely T. A screening program to test and treat for *Helicobacter pylori* infection: Cost-utility analysis by age, sex and ethnicity. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2259-2>.
32. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(6):933-47. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.09.005>.
33. Rollan A, Ferreccio C, Gederlini A, Serrano C, Torres J, Harris P. Non-invasive diagnosis of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population with high prevalence of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(44):7172-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i44.7172>.
34. Oliveros R, Navarra LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (Regate-Colombia). *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27(4):269-74.
35. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zabala D, Fontham E, Zarama G, et al. The gastric precursors in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res*. 1990;50:1731-6.
36. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013;45(4):249-56. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326379>.
37. Zullo A, Hassan C, Repici A, Annibale B. Intestinal metaplasia surveillance: searching for the road-map. *World J Gastroenterol*. 2013;19(10):1523-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i10.1523>.
38. Rugge M, Pennelli G, Pilozi E, Fassan M, Ingravalle G, Russo VM, et al. Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 4:S373-84. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(11\)60593-8](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60593-8).
39. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of pre-cancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(1):74-94. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291491>.
40. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev*. 2015;20(1):25-40. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.25>.
41. Lage J, Uedo N, Dinis-Ribeiro M, Yao K. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(6):913-22. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.09.004>.
42. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1967>.
43. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-8. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.728>.
44. Cañadas R. Metaplasia intestinal gástrica: ¿cómo la estamos abordando? *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27(4):259-62.
45. Martínez D, Otero W, Ricaurte O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: un estudio de casos y controles. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;31(4):360-7. <https://doi.org/10.22516/25007440.111>.
46. Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N, Sanpavat A, Chaithongrat S, Mahachai V, et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):40-45. <https://doi.org/10.1111/apt.14082>.
47. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):201-9. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>.
48. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. *United*

- European Gastroenterol J. 2016;4(5):629-656. <https://doi.org/10.1177/2050640616664843>.
49. Iwai T, Yoshida M, Ono H, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, et al. Natural History of Early Gastric Cancer: a Case Report and Literature Review. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):88-92. <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e9>.
 50. de Vries E, Uribe C, Pardo C, Lemmens V, Van de Poel E, Forman D. Gastric cancer survival and affiliation to health insurance in a middle-income setting. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):91-6. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.10.012>.
 51. Adrada JC, Calambas F, Díaz JE, Delgado DO, Sierra CH. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el Cauca, Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2008;23(4) 309-14.
 52. Martínez J, Garzón M, Lizarazo J, Marulanda JC, Molano JC, Rey M, et al. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca remitidos al Hospital universitario de la Samaritana entre los años 2004-2009. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(4): 344-48.
 53. Gaviria A, Cubillos L. Costos médicos directos en el tratamiento del cáncer gástrico en los estadios 0 a IIIB en pacientes adultos en Colombia. Colombia: UDCA; 2015.

Enfermedad de Ménétrier, reporte de caso (con video)

Menetrier disease: Case report with video

Martín Alonso Gómez Zuleta,^{1*} Óscar Fernando Ruiz Morales,² Javier Riveros.²

¹ Médico internista y gastroenterólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Unidad de gastroenterología y ecoendoscopia (UGEC). Bogotá D. C., Colombia.

² Médico internista y gastroenterólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Unidad de gastroenterología y ecoendoscopia (UGEC). Bogotá D. C., Colombia.

*Correspondencia: magomezz@unal.edu.co.

Fecha recibido: 30/01/18

Fecha aceptado: 28/03/18

Resumen

La enfermedad de Ménétrier, también conocida como *gastritis hipertrófica gigante* o *gastropatía hipertrófica hipoproteínémica*, es una entidad poco frecuente, caracterizada por una gastroenteropatía perdedora de proteínas, hipoclorhidria y engrosamiento de los pliegues mucosos del fondo y el cuerpo gástrico; es causante de un grupo clásico de síntomas que incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y edema periférico; se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico, sin embargo, su fisiopatología aún no está del todo esclarecida y su diagnóstico, clínico y endoscópico, puede llegar a ser difícil de establecer, por lo que se describe un caso clínico y se presenta una revisión sucinta de la literatura.

Palabras clave

Enfermedad de Ménétrier, hipertrofia mucosa, hipoalbuminemia.

Abstract

Menetrier disease (also known as giant hypertrophic gastritis or hypoproteinemic hypertrophic gastropathy) is a rare entity characterized by protein losing enteropathy, hypochlorhydria and thickening of the mucosal folds of the fundus and the gastric corpus. Its constellation of classic symptoms includes nausea, vomiting, abdominal pain and peripheral edema, and it is associated with increased risk of gastric cancer. Nevertheless, its pathophysiology is not yet fully understood and clinical and endoscopic diagnosis can be difficult to establish. This article describes a clinical case and provides a brief review of the literature.

Keywords

Menetrier disease, mucosal hypertrophy, hypoalbuminemia.

INTRODUCCIÓN

El patólogo francés Pierre Ménétrier (1859-1935) describió por primera vez la enfermedad que lleva su nombre en Archives de Physiologie Normale et Pathologique en 1888. Ménétrier describió a 7 individuos que exhibían patrones macroscópicos de hipertrofia gástrica: adenomas polipoides y poliadenomas laminares; comparaba la mucosa gástrica engrosada con circunvoluciones cerebrales (1, 2); esta enfermedad se considera rara por la Oficina de Enfermedades

Raras del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América, lo que significa una prevalencia de menos de 1 en 200 000 individuos; es conocida con otros nombres, dentro de los que se incluyen la *gastritis hipertrófica gigante* y la *gastropatía hipertrófica hipoproteínémica* (2). Hasta el momento no hay características patognomónicas para diagnosticar la enfermedad de Ménétrier y, por ahora, su diagnóstico se basa en sus características clínicas y patológicas, lo que plantea un desafío diagnóstico y terapéutico, debido a la naturaleza rara de la enfermedad y la falta de criterios diagnósticos claros.

CASO CLÍNICO

Es un paciente masculino de 19 años, con cuadro clínico que inició a los 12 años de edad con síntomas referidos como dolor y distensión abdominal, durante su infancia tardía y adolescencia tuvo un peso y talla bajos para la edad, desde ese entonces fue manejado por distintas especialidades hasta 2016, cuando ingresó a nuestro servicio para la realización de endoscopia de vías digestivas altas (EVDA), como parte de la evaluación solicitada por el médico tratante, y se encontraron pliegues gástricos gruesos en el fondo y en el cuerpo con una clara disminución de la distensibilidad (**Video 1**); desde el punto de vista clínico, refirió astenia y dispepsia como síntomas predominantes al examen físico como hallazgos relevantes; presentó palidez y edema grado II de miembros inferiores.



Escanee el código
con su *smartphone*

Video 1. Endoscopia de la enfermedad de Ménétrier. Observe los pliegues gástricos proximales engrosados y con edema. <https://youtu.be/sQNxWFhjeq0>

Se solicitaron paraclínicos (hemograma, albúmina, nitrogenados y uroanálisis) y se encontró anemia normocítica, normocrómica, heterogénea (hemoglobina de 11,2 g/dL), albúmina sérica de 2,8 g/dL, con creatinina de 0,8 mg/dL (normal) y uroanálisis sin proteinuria. Dado el hallazgo clínico, paraclínico y endoscópico, se decidió ampliar los estudios con tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, en la que se observan las paredes gástricas engrosadas con compromiso difuso y simétrico marcado de los pliegues gástricos, sin evidencia de lesiones nodulares con un espesor máximo de 53 mm (**Figura 1**). Se solicitó adicionalmente ultrasonografía endoscópica (USE) gástrica y desde el punto de vista endoscópico se encontraron hallazgos similares a los descritos en la EVDA; y en el tiempo ecográfico se encontró engrosamiento de la pared gástrica dependiente de la ecocapa I y II (mucosa y muscular mucosa, respectivamente), con espacios anecoicos en la ecocapa II, respetando la ecocapa III y IV (submucosa y muscular propia, respectivamente) (**Figura 2**).

Histológicamente, en las biopsias tomadas en la EVDA se reportaron como una gastritis hiperplásica con “patrón de enfermedad de Ménétrier”, *Helicobacter pylori* negativo

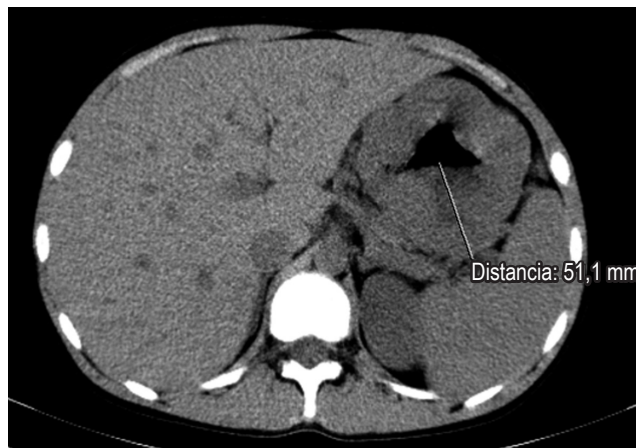


Figura 1. Imágenes de la TAC del paciente.

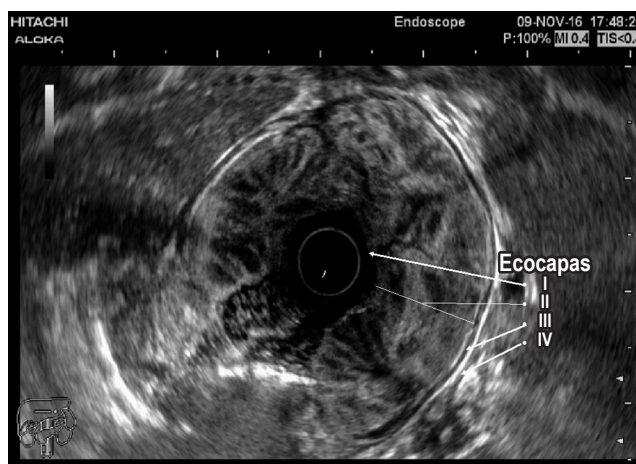


Figura 2. Imágenes de la USE gástrica del paciente.

(*Operative Link on Gastritis Assessment* [OLGA]: 0). En el último control de julio de 2017, el paciente presentó un aumento de los síntomas dados por dolor y distensión abdominal asociado con vómito, náuseas y anasarca, por lo que se decidió proponer el manejo quirúrgico.

DISCUSIÓN

La enfermedad Ménétrier se encuentra predominantemente en hombres, con edades que oscilan entre 30 y 60 años, aunque también se han reportado casos en la infancia; clínicamente presentan dolor abdominal, náuseas, vómitos y edema de los tejidos periféricos (desequilibrio de la presión osmótica por la filtración selectiva de proteínas a través de la mucosa gástrica) (3). Esta enfermedad tiende a ser progresiva, aunque su fisiopatología aún se desconoce. En modelos animales, con ratones transgénicos que sobreex-

presan el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) en el estómago desarrollan cambios que se asemejan a los encontrados en la enfermedad de Ménétier; además, el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en las células de moco foveolar está sobreestimulado por su ligando: el TGF- α , lo que causa un exceso de secreción de moco y malabsorción de nutrientes.

Desde el punto de vista clínico, por lo general muestra un curso de inicio insidioso con características progresivas que se asocian con un mayor riesgo de cáncer gástrico, aunque la magnitud de este riesgo no es del todo clara y puede oscilar entre 0 % y 10 % según distintos autores (3, 4). Sin embargo, también se han descrito variantes con cuadros clínicos diferentes de inicio abrupto, que se presentan más frecuentemente en la población infantil que muestra una remisión espontánea en relación con el tratamiento de las infecciones asociadas como la infección por citomegalovirus (CMV) o la infección por *H. pylori*; también algunos autores han descrito su asociación con enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante y espondilitis anquilosante, lo que sugiere un componente inmunológico a su patogénesis aún no del todo esclarecido (2, 5).

Endoscópicamente, los pliegues de la mucosa gástrica se muestran marcadamente gruesos, lo que afecta principal-

mente al cuerpo y al fondo respetando el antro; el pH gástrico se incrementa debido a la pérdida de células parietales y la producción de moco espeso es copiosa, secundaria a la hiperplasia foveolar que se presenta de forma más comúnmente masiva, lo que causa a menudo el aumento en el grosor de la mucosa de 1 cm o más (en nuestro caso clínico alcanza hasta los 5 cm), lo que es una condición necesaria para el diagnóstico (5).

Las alteraciones histológicas descritas muestran un número reducido de células parietales y células principales, las glándulas oxínticas son atróficas y las glándulas profundas pueden ser dilatadas quísticamente, la lámina propia muestra una cantidad variable de infiltración de células inflamatorias predominantemente crónicas con eosinófilos dispersos, junto con hiperplasia de músculo liso y edema asociado a una disminución en el número de las glándulas fundidas, que son reemplazadas por glándulas mucosas (metaplasia pseudopilórica). Esta arquitectura de la mucosa totalmente anormal genera una pérdida de proteínas, la cual se aumenta con la presencia de úlceras superficiales (frecuentemente presente) (4-6).

El diagnóstico diferencial gira en torno a otras entidades que engrosen los pliegues gástricos como gastritis linfocítica, síndromes polipósicos, pólipos hiperplásicos, linitis

Tabla 1. Diagnóstico diferencial

Diagnóstico	Distribución	Localización en el estómago	Mucosa hiperplásica	Hallazgos patológicos
Enfermedad de Ménétier	Difusa	Fondo y cuerpo, antro relativamente preservado	Epitelio foveolar	Hiperplasia foveolar masiva
Gastritis linfocítica hipertrófica	Difusa	Fondo y cuerpo, antro relativamente preservado	Epitelio foveolar	Incremento de los linfocitos intraepiteliales
Gastritis hipersecretora hipertrófica	Difusa	Fondo y cuerpo, antro con atrofia	Todas las capas	Hiperplasia de todos los compartimentos glandulares
Síndrome de Zollinger-Ellison	Difusa	Fondo y cuerpo	Células parietales	Hiperplasia de células parietales
Pólipos hiperplásicos	Focal	Fondo, cuerpo y antro (cualquiera)	Epitelio foveolar	Hiperplasia foveolar con distorsión de la arquitectura
Síndrome polipósico con pólipos amartomatosos	Variable	Fondo, cuerpo y antro	Epitelio foveolar	Similar a los pólipos hiperplásicos
Adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal	Variable	Fondo y cuerpo	Glándulas oxínticas	Pólipos de glándulas fúndicas con alto y bajo grado de displasia
Cáncer gástrico difuso	Variable	Fondo, cuerpo y antro	No aplica	Cáncer infiltrante tipo difuso
Linfoma	Variable	Fondo, cuerpo y antro	No aplica	Obliteración de la mucosa gástrica con infiltración celular por linfoma
Amiloidosis	Variable	Fondo, cuerpo y antro	No aplica	Acelular, material eosinófilo amorfo que rodea glándulas y vasos

Tomado de: Silva PH et al. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016;62(6):485-9.

plástica y linfoma, entre otros (**Tabla 1**). La USE constituye una herramienta útil para el diagnóstico diferencial ya que puede excluir un engrosamiento de origen vascular en el que las biopsias podrían producir complicaciones hemorrágicas importantes, por lo que se recomienda que la USE preceda a la decisión de realizar biopsias en los casos de engrosamiento de los pliegues gástricos; además, apoya el diagnóstico de enfermedad de Ménétrier cuando el engrosamiento se origina en la ecocapa II (**Figura 2**) (6, 7).

El tratamiento suele ser quirúrgico, los pacientes a menudo se someten a gastrectomía parcial o total y actualmente se considera el tratamiento de elección. Sin embargo, se han propuesto diferentes terapias farmacológicas alternativas, por ejemplo, con cetuximab semanalmente, lo que muestra una mejoría en la calidad de vida en todos los pacientes. A pesar de esto, algunos pacientes seguidos hasta los 40 meses requirieron gastrectomía a largo plazo, por lo que el uso del cetuximab se ha recomendado como primera línea para el manejo de la enfermedad de Ménétrier en el escenario clínico de la recaída posterior a la gastrectomía (6). Otros fármacos que también se han utilizado como la famotidina y la cimetidina han mostrado resultados favorables: se ha reportado la disminución de los síntomas y, en el caso de la cimetidina, disminución de la pérdida de proteínas. Los esteroides y antibióticos también se han utilizado con resultados contradictorios. Cabe resaltar que, dada la baja prevalencia de esta enfermedad, ninguno de estos tratamientos incluye ensayos clínicos con la rigurosidad metodológica requerida y por ahora se consideran experiencias anecdóticas (8).

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Ménétrier es reconocida como una enfermedad rara y, en consecuencia, su diagnóstico es de difícil abordaje, pero es de crucial importancia dado el riesgo de

malignidad asociada. Debido a la evidencia disponible, el tratamiento recomendado en la actualidad es predominantemente quirúrgico, aunque existen otros tratamientos que podrían implantarse en escenarios clínicos puntuales como en el caso de la recaída.

REFERENCIAS

1. Ménétrier P. Des polyadenomes gastriques et leur rapport avec le cancer de l'estomac. Arch Physiol Norm Pathol. 1888;1:236-62.
2. Rich A, Toro TZ, Tanksley J, Fiske WH, Lind CD, Ayers GD, et al. Distinguishing Ménétrier's disease from its mimics. Gut. 2010;59(12):1617-24. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.220061>.
3. Coffey RJ Jr, Tanksley J. Pierre Ménétrier and his disease. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2012;123:126-33.
4. Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. J Pathol Transl Med. 2016;50(1):10-6. <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.09.15>.
5. Patel M, Mottershead M. Disease recurrence following cetuximab completion and declining a gastrectomy: what next to manage Ménétriers disease? BMJ Case Rep. 2014;2014. pii: bcr2014204954. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204954>.
6. Fiske WH, Tanksley J, Nam KT, Goldenring JR, Slebos RJ, Liebler DC, et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of Menetrier's disease. Sci Transl Med. 2009;1(8):8ra18. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000320>.
7. Azer M, Sultan A, Zalata K, Abd El-Haleem I, Hassan A, El-Ebeidy G. A case of Menetrier's disease without Helicobacter pylori or hypoalbuminemia. Int J Surg Case Rep. 2015;17:58-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.10.025>.
8. Silva PH, Rigo P, Batista RP, Toma RK, Oliveira LA, Suzuki L. Ménétrier's disease associated with gastric adenocarcinoma in a child - imaging aspect. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016;62(6):485-9. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.485>.

La piel como espejo del tracto gastrointestinal

The skin as a mirror of the gastrointestinal tract

Martín Alonso Gómez,^{1*} Adán Lúquez,² Lina María Olmos.³

¹ Profesor asociado de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Unidad de Gastroenterología y Ecoendoscopia (UGE), Hospital universitario Nacional. Bogotá D. C., Colombia.

² Médico Internista, Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

³ Médica Dermatóloga, Universidad Militar de Colombia, Dermatología del dispensario médico Gilberto Echeverry Mejía. Bogotá D. C., Colombia.

*Correspondencia: magomez@unal.edu.co.

Fecha recibido: 30/01/18
Fecha aceptado: 13/04/17

Resumen

Se presentan 4 casos de sangrado digestivo cuyas manifestaciones en la piel permitieron orientar el diagnóstico antes de la endoscopia, lo cual muestra la importancia de realizar un buen examen físico en todos los pacientes y no solo centrarse en los exámenes.

Palabras clave

Piel, sangrado, endoscopia, pénfigo.

Abstract

We present four cases of digestive bleeding whose skin manifestations guided diagnosis prior to endoscopy. These cases demonstrate the importance of a good physical examination of all patients rather than just focusing on laboratory tests.

Keywords

Skin, bleeding, endoscopy, pemphigus.

A pesar de los grandes avances tecnológicos en el diagnóstico de las enfermedades, el examen físico sigue teniendo un papel protagónico en la detección de las patologías gastrointestinales mediante un adecuado examen dermatológico. La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano con una superficie de 2 m², su espesor varía entre los 0,5 mm (en los párpados) a 4 mm (en el talón) y su peso aproximado es de 5 kg (1). Muchas manifestaciones cutáneas pueden ser indicativas de enfermedades sistémicas. Por su parte, la hemorragia de vías digestivas altas (HVDA) es la emergencia más frecuente en gastroenterología con una mortalidad entre 5 %-14 %; la tasa de incidencia varía geográficamente. Las principales causas son úlcera péptica (40 %) y várices esofágicas (10 %-24 %), las causas raras que corresponden a menos del 1 % de las etiologías son

muy difíciles de diagnosticar, pero con un buen examen físico se pueden sospechar (2, 3).

En este trabajo se presentan 4 causas raras de sangrado digestivo que comprometen secuencialmente el esófago, estómago, duodeno y yeyuno, cuyo diagnóstico fue orientado por las manifestaciones dermatológicas.

CASO 1: PÉNFIGO VULGAR

Paciente femenina de 46 años quien durante la hospitalización presentó un episodio de hematemesis con expulsión de membranas blanquecinas por la boca. En el examen físico presentaba múltiples erosiones y escamocostras con vesículas que cubrían toda la superficie corporal. Con diagnóstico base de pénfigo vulgar se llevó a endoscopia y se

encontró una esfacelación del epitelio esofágico compatible con esofagitis disecante superficial (**Figura 1A y B**) (4).

CASO 2: SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER (OWR)

Paciente de 62 años quien ingresó a urgencias por hematemesis y melenas. En el examen físico se evidenciaron múltiples pápulas eritematovioláceas y telangiectasias en el labio, lengua y cara, con lo cual se sospechó de OWR y se llevó a endoscopia, en la que se encontraron múltiples angiодisplasias en el estómago (**Figura 1C y D**) (5).

CASO 3: PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH (PHS)

Paciente de 28 años quien ingresó a urgencias por episodios de melanemesis, asociado refería artralgias, mialgias y presentaba lesiones purpúreas en las rodillas y glúteos. Con sospecha de PHS se llevó a endoscopia y se encontró en el duodeno edema grave, eritema y erosión con engrosa-

miento e infiltración de la mucosa, por lo cual se tomó una biopsia (paciente con 90 000 plaquetas, no presentó sangrado) con inmunohistoquímica, la cual confirmó la infiltración por inmunoglobulina A (IgA) (**Figura 1E y F**) (6).

CASO 4: NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Paciente femenina de 29 años quien ingresó a urgencias por melanemesis, melenas y episodios recurrentes de rectorragia. En el examen físico presentó manchas “café con leche”, múltiples neurofibromas en el cuerpo asociado con escoliosis, se realizó una endoscopia y colonoscopia sin observar lesiones, por un sangrado digestivo oscuro manifiesto se llevó a enteroscopia intraquirúrgica y se evidenciaron en la laparoscopia múltiples masas (10 mm a 40 mm) en yeyuno proximal y medio, los cuales se resecaron y el estudio histopatológico confirmó que eran neurofibromas plexiformes (no teníamos enteroscopia de uno o dos balones, por lo cual se llevó a cirugía) (**Figura 1G y H**) (7).

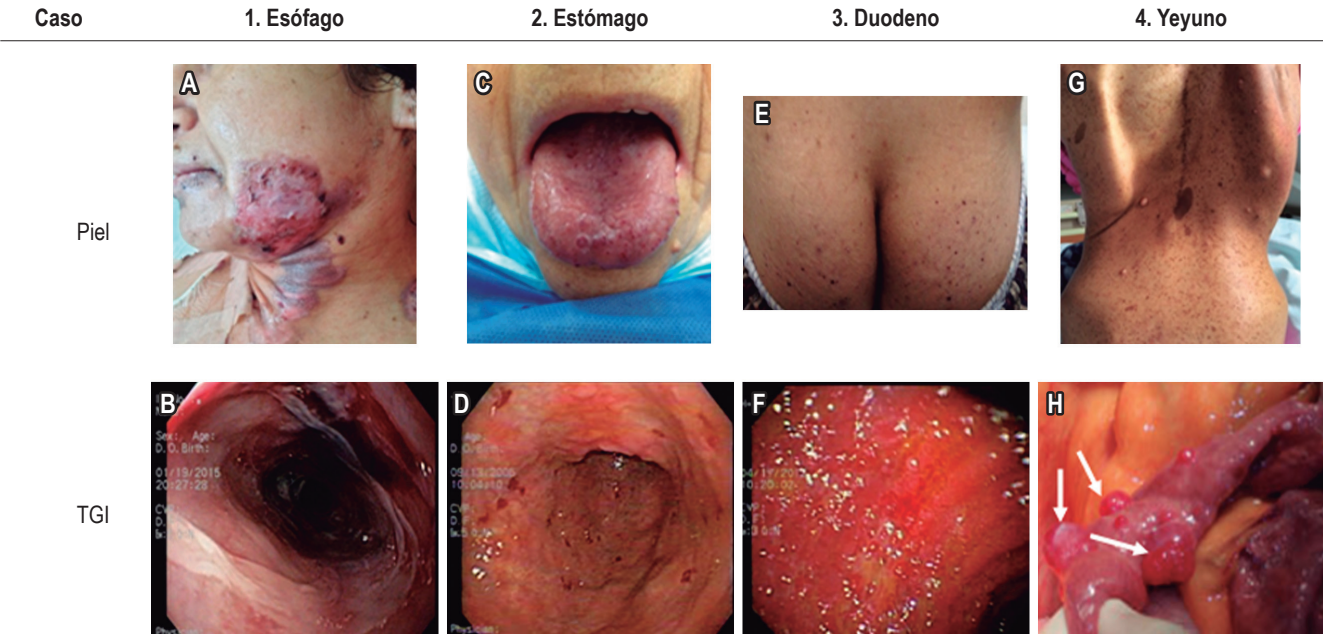


Figura 1. A. Pénfigo Vulgar. En el labio inferior se observan erosiones, costras hemorrágicas y algunas escamocostras con vesículas en la comisura labial. En la región mandibular y cuello hay erosiones, costras hemorrágicas y máculas pardovioláceas con algunas vesículas hacia la periferia de dichas lesiones. **B.** Esofagogastroduodenoscopia. Se observa en la parte proximal del esófago la submucosa expuesta y en la parte distal está el epitelio completamente esfacelado, por lo que se diagnostica esofagitis disecante superficial. **C.** Síndrome OWR. Múltiples pápulas eritematovioláceas y telangiectasias en la superficie dorsal de la lengua. **D.** Esofagogastroduodenoscopia. Se observan múltiples angiодisplasias en la parte distal del cuerpo gástrico, las cuales se manejaron con argón plasma. **E.** PHS. En los glúteos se observan pápulas purpúreas en diferentes estadios, púrpura palpable y máculas pardovioláceas postinflamatorias correspondientes a las lesiones en resolución. **F.** Esofagogastroduodenoscopia. Marcado edema, engrosamiento de la mucosa, eritema y erosiones en la primera porción del duodeno secundaria a la infiltración por IgA, la cual fue positiva en la inmunohistoquímica en las biopsias. **G.** Neurofibromatosis tipo 1. Manchas “café con leche”, múltiples efélides y neurofibromas papulados y nodulares localizados en la espalda, donde también se observa escoliosis. **H.** Enteroscopia intraquirúrgica más laparoscopia. Se observan múltiples neurofibromas (flechas) en el yeyuno medio, los cuales fueron resecados en bloque y se realizó una anastomosis primaria. TGI: tracto gastrointestinal.

CONCLUSIÓN

Estos casos muestran cómo, a pesar del avance en la tecnología, un buen examen físico sigue siendo fundamental en la evaluación de los pacientes ya que a través de él se puede llegar a diagnósticos insospechados cuando se va a realizar una endoscopia digestiva.

REFERENCIAS

1. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(5 Pt 1):649-71.
2. De Peña OJ, Rodríguez O, Zambrano MT. Pénfigo vulgar oral. México D. F.: UNAM; 2000.
3. Fuentes-Guñez P, Zambrano-Díaz MT, Rodríguez O. Características clínico-epidemiológicas de pénfigo. México D. F.: UNAM; 2000.
4. Olitsky SE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;82(7):785-90.
5. Gómez M, Ruiz O. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Reporte de Caso. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30(4):469-73. <https://doi.org/10.22516/25007440.11>.
6. González-Gay MA, López-Mejías R, Pina T, Blanco R, Castañeda S. IgA Vasculitis: Genetics and Clinical and Therapeutic Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(5):24.
7. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(6):454-64. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.01.004>.

Aparición simultánea de cáncer gástrico temprano y GIST

Simultaneous appearance of early gastric cancer and GIST

Martín Alonso Gómez Zuleta,^{1*} Javier Humberto Riveros Vega,² Óscar Fernando Ruiz Morales.³

¹ Especialista en Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Hospital Occidente de Kennedy, Unidad de gastroenterología y Ecoendoscopia (UGEC), Bogotá D. C., Colombia.

² Especialista en Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Occidente de Kennedy, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.

³ Especialista en Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Medicina Interna, Universidad San Martín, Hospital Occidente de Kennedy, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.

*Correspondencia: magomez@unal.edu.co.

Fecha recibido: 30/01/18

Fecha aceptado: 20/06/18

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 74 años quien ingresó con síntomas de sangrado digestivo alto, se realizó una endoscopia de vías digestivas altas y se encontraron dos lesiones en el estómago: una elevada de centro ulcerado y otra subepitelial, lo que llevó a completar los estudios con una ecoendoscopia gástrica que mostró una lesión mucosa que infiltraba la submucosa sugestiva de cáncer gástrico temprano y otra lesión subepitelial dependiente de la muscular, sugestivas de un tumor gastrointestinal estromal (GIST); los estudios de estadificación no evidenciaron compromiso metastásico, por lo que se llevó al manejo quirúrgico con la posterior confirmación histológica de los hallazgos.

Palabras clave

Hematemesis, melenas, cáncer gástrico, tumor gastrointestinal estromal, GIST, tumor sincrónico, ki 67, cirugía, ecoendoscopia, disección submucosa, gastrectomía.

Abstract

We present the case of a 74-year-old male patient who was admitted with symptoms of upper digestive bleeding. Endoscopy of his upper digestive tract found an ulcerated lesion and a subepithelial lesion in his stomach. Complete studies including gastric endoscopic ultrasound showed a mucosal lesion infiltrating the submucosa which was suggestive of early gastric cancer as well as a subepithelial lesion on the muscle that was suggestive of a gastrointestinal stromal tumor (GIST). Staging showed no metastatic compromise, so surgery was performed, and histology subsequently confirmed the findings.

Keywords

Hematemesis, manes, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumor, GIST, synchronous tumor, ki 67, surgery, endoscopic ultrasound, submucosal dissection, gastrectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es un tumor que tiene una alta prevalencia y alta tasa de mortalidad a nivel mundial. En el 2008 se produjeron 988 000 casos nuevos de CG en el mundo, por lo que representa el cuarto cáncer más frecuente después del cáncer de pulmón, cáncer de seno y cáncer de colon y recto; y se produjeron 738 000 muertes,

lo que constituye la segunda causa de muerte por cáncer (1). En Colombia, es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera causa de muerte por cáncer en las mujeres (1). La endoscopia digestiva es el método de diagnóstico de elección para el CG (2). La ultrasonografía endoscópica (USE) es el método complementario de elección para determinar la profundidad del CG temprano (3). Tiene la capacidad de visualizar los estratos del tubo

digestivo con una correlación histológica demostrada (3). Los CG tempranos están localizados en la mucosa y submucosa, con o sin compromiso de nódulos linfáticos (4), este tipo de CG se trata endoscópicamente, mediante mucosectomía o disección endoscópica de la submucosa, dependiendo del tamaño y las características morfológicas, determinadas mediante la USE (5). El CG avanzado es aquel que en profundidad invade más allá de la submucosa y que tiene compromiso metastásico regional y a distancia (5), el manejo de este incluye la cirugía y el tratamiento oncológico con quimio y radioterapia.

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) son los tumores gastrointestinales más comunes del tracto gastrointestinal (6), con una incidencia entre 10 y 15 casos por millón, usualmente su diagnóstico es incidental en estudios radiológicos o endoscópicos y su manifestación clínica más frecuente es el sangrado gastrointestinal (5). La localización más frecuente es el estómago (7); desde el punto de vista histológico, más del 95 % de GIST son positivos para la proteína KIT (CD117) y cerca del 90 % presenta mutación en el gen c-KITo en el gen PDGFRA (8). En la endoscopia se puede ver como una lesión subepitelial en ocasiones con una ulceración central (9) y en la USE se encuentra como una lesión hipoecogénica, homogénea, dependiente de la capa muscular, utilizándose este estudio de forma complementaria para realizar la toma de biopsias guiadas con el fin de llegar al diagnóstico histológico (10). La tomografía axial computarizada (TAC) es la imagen de elección para caracterizar una masa a nivel abdominal ya que evalúa su extensión local y a distancia, debido a que el GIST puede presentar compromiso metastásico en especial en el hígado, epiplón y cavidad peritoneal (11).

El manejo depende de la extensión y del tamaño, el tratamiento quirúrgico busca una resección con márgenes libres, la linfadenectomía no es necesaria en vista de que el compromiso linfático es raro (11), el 40 % a 50 % de los pacientes llevados a cirugía pueden presentar recurrencia (12), por lo que los inhibidores de la tirosina-cinasa aparecen como una excelente alternativa para el tratamiento (13). La resección en cuña es el manejo quirúrgico de elección (14), la técnica de laparoscopia al ser comparada con la resección abierta ha demostrado menores complicaciones, tiempo de estancia hospitalaria y sangrado (15); el tratamiento de las lesiones menores de 2 cm no es claro al momento de valorar la evidencia disponible, por lo que a menos que se documente extensión a distancia, lo cual es raro, el manejo es expectante (16).

En este artículo se presenta un caso de las dos patologías expuestas previamente, con un punto interesante, ya que ambas aparecen de forma sincrónica en el paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 74 años quien ingresó por cuadro de 3 días de evolución de hematemesis y melenas, se realizó una endoscopia de vías digestivas altas y se encontró a nivel del cuerpo medio hacia la pared anterior una lesión elevada de 20 mm de diámetro con centro ulcerado, también se encontró otra lesión de aspecto subepitelial de 60 mm a nivel del antro; el diagnóstico endoscópico inicial fue elevación gástrica en estudio tipo 0-IIa/0-IIc y lesión subepitelial en un estudio (¿GIST?) (Figura 1). Se tomaron múltiples biopsias de las lesiones.

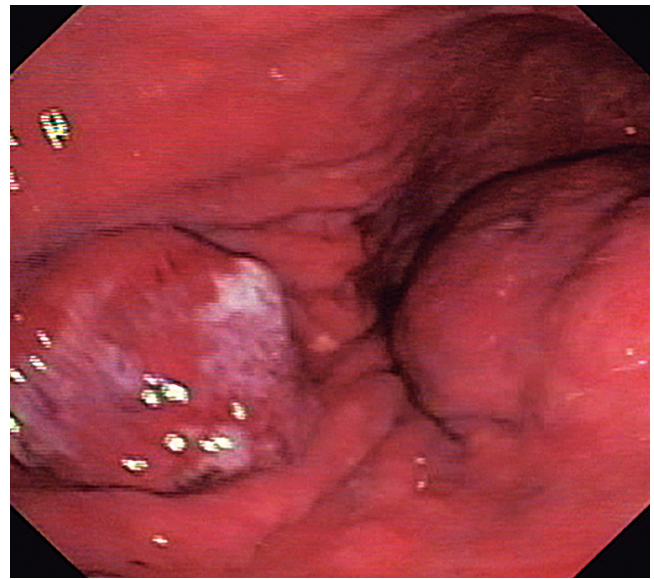


Figura 1. En la imagen se ven las dos lesiones, la de la izquierda corresponde al cáncer gástrico temprano y la de la derecha corresponde al GIST.

Teniendo en cuenta los hallazgos endoscópicos, se decidió ampliar el estudio a través de una ultrasonografía endoscópica gástrica, la cual mostró en el cuerpo una lesión elevada de 20 mm hipoecoica que infiltraba la mucosa y parcialmente la submucosa, en el antro hubo otra lesión subepitelial, la cual dependía de la muscular propia de 60 mm de diámetro con espacios quísticos en su interior (Figura 2). No se encontraron adenopatías perilesionales o en el tronco celíaco, se realizó el diagnóstico de CG temprano y GIST en la cuarta capa. La biopsia tomada a la lesión del cuerpo gástrico confirmó la presencia de un adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado. Se realizó un TAC abdominal contrastado y se evidenció únicamente que en el GIST no había metástasis.

Se planeó realizar una disección submucosa del adenocarcinoma y resección quirúrgica del GIST, pero el paciente presentó un sangrado agudo por ulceración del GIST y fue llevado a gastrectomía subtotal con resección de las dos

lesiones. La patología del espécimen quirúrgico mostró un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con extensión únicamente a la submucosa superficialmente (**Figura 3**) y lesión antral de 7 x 7 cm a la cual se le realizó inmunohistoquímica positiva para c-kit (**Figura 4**), CD 34 positiva y S100 negativo, con un índice mitótico bajo $<2\%$ y un $ki67 <2\%$ (**Figura 5**). Todos los ganglios resultaron negativos para lesión. La evolución del paciente es muy satisfactoria actualmente (1 año de seguimiento) y está asintomático;

dado que el CG era temprano y que el GIST era de bajo riesgo no necesitó un tratamiento complementario.

DISCUSIÓN

La ocurrencia de GIST con otras neoplasias no es frecuente, hay algunos reportes de casos así como series de casos que han mostrado esta relación. Krame y colaboradores (17) mostraron en una serie de casos una mayor frecuencia



Figura 2. Ultrasonografía endoscópica gástrica. A la izquierda, CG; a la derecha, lesión subepitelial.

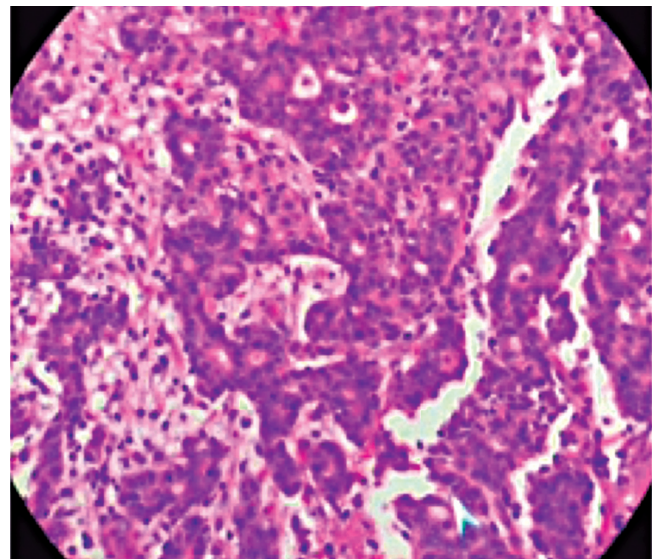


Figura 3. Adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado.

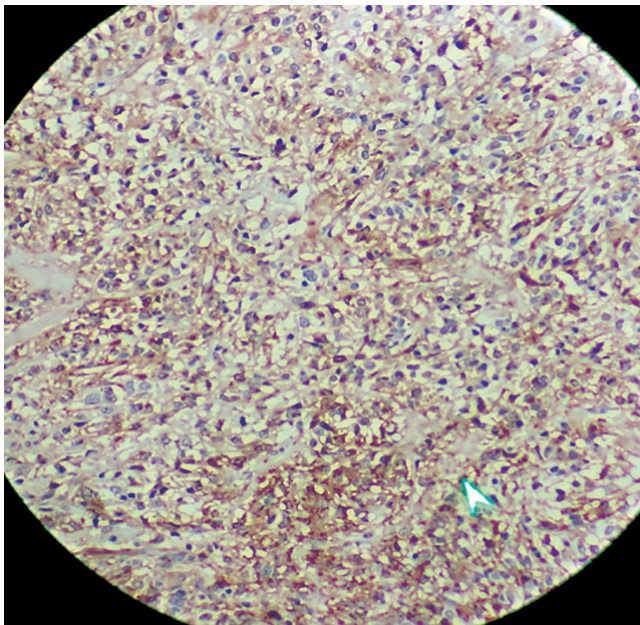


Figura 4. GIST c-kit positivo.

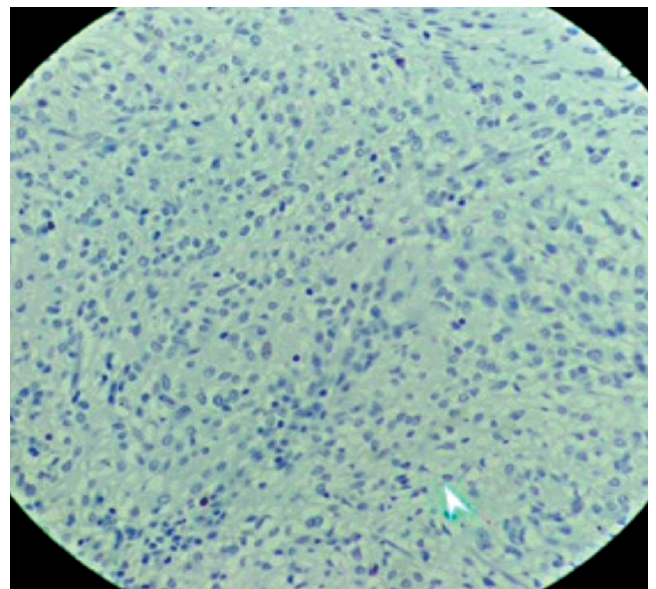


Figura 5. GIST CD 34 (+) S100 (-).

de diferentes tipos de tumores en pacientes que tenían o habían padecido GIST, en 836 pacientes con GIST encontraron 31,9 % de otros tipos de neoplasias, gastrointestinales en un 43,5 %, urogenitales y de mama en el 34,1 %, hematológicas en 7,3 % y de piel en el 7,3 %; sin embargo, la mayoría de estas se encontró hasta 5 años después del diagnóstico de GIST sin describir neoplasias sincrónicas. En otra serie por Goncalves (18) de 101 pacientes se encontró un 13,8 % con otros tipos de tumores; de estos, un 57,1 % (8 casos) con CG, ninguno de ellos sincrónico.

De esta forma, siendo ya conocida la relación del GIST con la presencia de otras neoplasias, la presentación sincrónica es muy infrecuente, apenas encontrada en pocas series de casos, solo Wronski y colaboradores (19) mostraron 28 casos de GIST con tumores sincrónicos y encontraron que un 57 % de estos eran CG. Aunque es importante aclarar que, teniendo en cuenta el tipo de estudios que describen la relación GIST con CG, no se puede describir una asociación causal ni mucho menos tomar a una u otra patología como factor de riesgo para la otra.

Así mismo, pese que hay hipótesis sobre la ocurrencia de neoplasias sincrónicas con GIST, ninguna de ellas ha sido comprobada aún. Sería útil establecer seguimientos mayores, así como estudios con mayor tamaño de muestra en los que la comparación con controles permitiera establecer una asociación de riesgo entre estas patologías, pero no deja de ser de vital importancia reportes como el que hemos presentado para ilustrar al lector sobre esta posible asociación y de este modo refinar la búsqueda de CG temprano en pacientes con GIST o a la inversa.

Adicionalmente, en vista de la evidencia disponible y su contundencia es necesario considerar como manejo de primera elección en el CG el manejo endoscópico, y el más efectivo es la disección endoscópica de la submucosa (5). Por su parte, la resección en cuña por laparoscopia es la elección más apropiada para el manejo quirúrgico de los GIST gástricos debido a su alta efectividad y menor tasa de eventos adversos (16). En el caso de este paciente, la decisión tomada de realizar gastrectomía subtotal fue guiada más por la emergencia de la hemorragia severa presentada.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>.
2. Bowrey DJ, Griffin SM, Wayman J, Karat D, Hayes N, Raimes SA. Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. *Surg Endosc*. 2006;20(11):1725-8. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0679-3>.
3. Kwee R, Kwee T. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2107-16. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224>.
4. Tatsuta M, Iishi H, Okuda S, Oshima A, Taniguchi H. Prospective evaluation of diagnostic accuracy of gastrofiberscopic biopsy in diagnosis of gastric cancer. *Cancer*. 1989;63(7):1415-20.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric cancer*. 1998;1(1):10-24. <https://doi.org/10.1007/PL00011681>.
6. Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Peña S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol*. 2018;24(18):1925-41. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i18.1925>.
7. Harlan LC, Eisenstein J, Russell MC, Stevens JL, Cardona K. Gastrointestinal stromal tumors: treatment patterns of a populationbased sample. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):702-7. <https://doi.org/10.1002/jso.23879>.
8. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545>.
9. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(4):342-50.
10. Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(1):37-43. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.120323>.
11. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008; 98: 588-593. <https://doi.org/10.1002/jso.21030>.
12. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112(3):608-15. <https://doi.org/10.1002/cncr.23199>.
13. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006;244(2):176-84. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000218080.94145.cf>.
14. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243(6):738-45. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000219739.11758.27>.
15. Bischof DA, Kim Y, Dodson R, Carolina Jimenez M, Behman R, Cocieru A, et al. Open versus minimally invasive resection of gastric GIST: a multi-institutional analysis of short- and long-term outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2941-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3733-3>.
16. Balde AI, Chen T, Hu Y, Redondo N, JD, Liu H, Gong W, et al. Safety analysis of laparoscopic endoscopic coopera-

- tive surgery versus endoscopic submucosal dissection for selected gastric gastrointestinal stromal tumors: a propensity scorematched study. *Surg Endosc.* 2017;31(2):843-51. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5042-3>.
17. Kramer K, Wolf S, Mayer B, Schmidt SA, Agaimy A, Henne-Bruns D, et al. Frequency, spectrum and prognostic impact of additional malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Neoplasia.* 2015 Jan;17(1):134-40. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.12.001>.
 18. Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, Valadao M, Vilhena B, Romano S, et al. Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg Oncol.* 2010;19(4):140-3. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.06.004>.
 19. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasiutynski A, et al. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2006;12(33):5360. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i33.5360>.

Perforación del yeyuno por enfermedad diverticular: una condición a considerar en ancianos

Perforation of the jejunum due to diverticular disease: A condition to consider in the elderly

Carlos Mario Balcázar V.,^{1*} Beatriz Carolina Ayola R.,² José Mauricio Ocampo Ch.,³ Mónica Bejarano, MSc, MACC.⁴

¹ Medicina Interna, Universidad Libre. Cali, Colombia. Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI 1). ORCID 0000-0001-9083-4460. Cali, Colombia.

² Psiquiatra, Universidad Libre. C. C. 1 130 675 980. Cali, Colombia.

³ Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre, GIMI 1. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Familiar, Universidad del Valle. ORCID 0000-0001-6084-4764. Cali, Colombia.

⁴ Coordinadora Médica de Cirugía, Clínica Farallones. Directora Médica Regional Hospitalaria, Christus Sinergia Salud. ORCID 0000-0002-2356-1383. Cali, Colombia.

*Correspondencia: carlosmariobv@gmail.com.

Fecha recibido: 13/03/18
Fecha aceptado: 23/04/18

Resumen

La enfermedad diverticular constituye la principal afección intestinal después de los 40 años; tiene gran relevancia por sus amplias manifestaciones, que llevan a consultas frecuentes en todos los servicios de urgencias y corresponden al hallazgo más usual en los procedimientos endoscópicos electivos. Por su parte, la diverticulosis del intestino delgado tiene una prevalencia que oscila entre 2 % y 5 %. Las presentaciones clínicas como sangrado, obstrucción, dolor abdominal, perforación, formación de abscesos y fístulas suelen ser más floridas cuando afectan el colon. Se presenta el caso de un paciente anciano quien consultó a urgencias con abdomen agudo secundario a peritonitis generalizada por perforación intestinal debida a enfermedad diverticular del yeyuno.

Palabras clave

Anciano, geriatría, intestino, enfermedades del yeyuno, divertículo, delirio.

Abstract

Diverticular disease is the most common bowel disease after the age of 40 years. It is the most common finding in elective endoscopic procedures, and it has great relevance because of its broad manifestations which lead to frequent emergency service consultations. On the other hand, the prevalence of diverticulosis of the small intestine ranges from 2% to 5%. Clinical presentations such as bleeding, obstructions, abdominal pain, perforations, formation of abscesses and fistulas are usually more florid when they affect the colon. We present the case of an elderly emergency room patient with acute abdomen secondary to generalized peritonitis due to intestinal perforation caused by diverticular disease of the jejunum.

Keywords

Elderly patients, geriatrics, intestine, diseases of the jejunum, diverticulum, delirium.

INTRODUCCIÓN

Los divertículos son formaciones saculares producidas por la protrusión de mucosa a través de la pared muscular del intestino, cuya prevalencia es similar en hombres y mujeres (1), pero aumenta con la edad, desde menos del 20 % a los 40 años hasta más de 63 % en mayores de 70 años (2). La enfermedad diverticular afecta principalmente el colon, sobre todo el sigmoide (2). La presencia de divertículos

en el intestino delgado es menos frecuente; sin embargo, el 80 % de la diverticulosis del intestino delgado ocurre en el yeyuno, 15 % en el íleon y 5 % en ambos (3), y en series de necropsias se ha reportado a nivel del yeyuno e íleon entre el 1 % y 4,5 % (4, 5).

La etiología de los divertículos yeyunales no es clara, pero se han considerado alteraciones de la motilidad (6) y existen factores de riesgo nutricionales que incrementan la formación de divertículos en general, como la dieta baja

en fibra y rica en azúcares refinados (7). El escaso aporte de fibra resulta en heces poco hidratadas, las cuales pueden alterar el tiempo de tránsito intestinal, factor que se traduce en el incremento en la presión intracolónica, lo que dificulta la evacuación del contenido intestinal y favorece la formación de divertículos (7). Además, se han descrito otros factores de riesgo que pueden aumentar su frecuencia de aparición, como el cambio en la microbiota, estreñimiento, sedentarismo, obesidad, tabaquismo y consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (2).

La enfermedad diverticular es asintomática hasta en el 75 % de los casos. Los síntomas más frecuentes en general son: dolor abdominal (8), sangrado digestivo bajo e inflamación con formación de abscesos, perforaciones u obstrucción (5). En el intestino delgado el diagnóstico puede ser difícil porque no hay características patognomónicas ni síntomas específicos (9).

Por lo anterior, es de vital importancia conocer las formas de presentación de la enfermedad diverticular atípica en el paciente anciano, porque el diagnóstico oportuno va a tener impacto en la supervivencia del paciente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Es un hombre de 67 años que consultó por cuadro de dos días de evolución de dolor abdominal tipo punzada, de intensidad moderada e inicio gradual, localizado en el hipogastrio, irradiado al mesogastrio y la fosa ilíaca derecha, acompañado de distensión abdominal, emesis posprandial, dos episodios de deposiciones diarreicas (sin moco, ni sangre) y fiebre no cuantificada; había presentado fluctuación del estado de conciencia, desorientación y aparición de alucinaciones visuales zoomorfas.

El único antecedente comórbido era hipertensión arterial crónica, controlado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); no tenía antecedentes quirúrgicos, historia de compromiso cognitivo, ni enfermedad mental y con condición funcional previa al ingreso independiente para realizar sus actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (escala de Barthel: 100/100).

En la exploración física y mental al ingreso se encontró al paciente letárgico, desorientado temporo-espacialmente, con fluctuación del estado de conciencia; no logró sostener una conversación fluida, tuvo pensamiento irrelevante, lenguaje incoherente, febril (temperatura: 38,8 °C), taquicárdico (frecuencia cardíaca [FC]: 120 latidos por minuto [lpm]), polipneico (frecuencia respiratoria [FR]: 24 respiraciones por minuto [rpm]) e hipotenso (tensión arterial [TA]: 90/50 mm Hg) con llenado capilar de 4 segundos. El abdomen estaba marcadamente distendido con ausencia de peristaltismo, dolor a la palpación superficial en flanco

y fosa ilíaca derecha, había timpanismo central y defensa abdominal voluntaria.

La impresión diagnóstica clínica inicial fue de sepsis de origen abdominal secundaria a apendicitis aguda, acompañada de delirio hipoactivo, teniendo en cuenta la presencia de un *quick Sequential Organ Failure Assessment score* (qSOFA) de 3 puntos (10) y las manifestaciones psiquiátricas evidentes al momento del interrogatorio, que se correlacionaron con un *Short Confusion Assessment Method* (Short-CAM) de comienzo agudo y curso fluctuante del estado mental.

Se inició el manejo con líquidos intravenosos (y se logró normalidad hemodinámica) y cubrimiento antibiótico a base de ampicilina/sulbactam. Se solicitaron estudios paraclínicos que mostraron un hemograma con leucocitos: 15 530/ μ L, hemoglobina: 10,4 g/dL y plaquetas: 130 000/ μ L, además de proteína C-reactiva (PCR): 114 mg/dL, gases arteriales con pH: 7,31, presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$): 22,7 mm Hg, presión parcial de oxígeno (PO_2): 70,3 mm Hg, bicarbonato (HCO_3): 11,2 mmol/L y base exceso (BE): -12,7 mmol/L. Se realizaron radiografías de tórax de pie (**Figura 1**) y de abdomen simple (**Figura 2**).

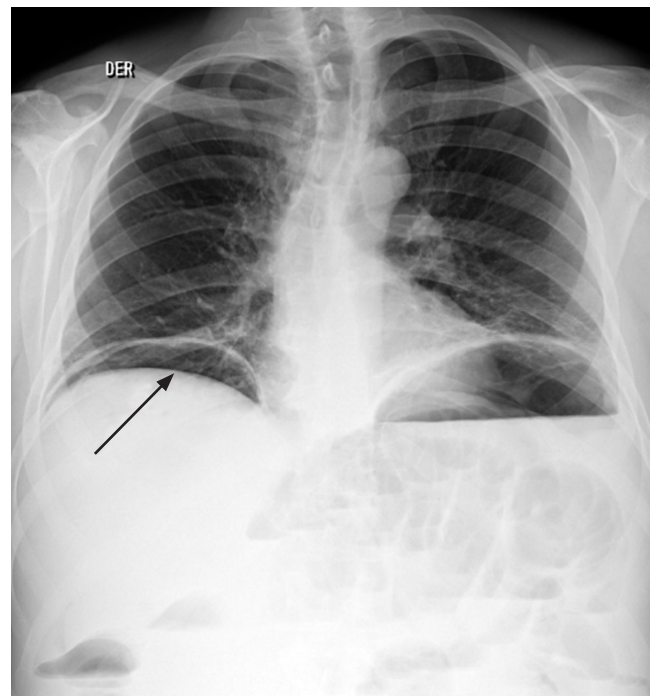


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior de pie. Se aprecia la imagen del neumoperitoneo bilateral (flecha) con colección subpulmonar basal bilateral con nivel hidroaéreo en la base izquierda acompañada de la elevación de ambos hemidiafragmas y opacidades intersticiales reticulares bilaterales, sin derrames pleurales.

Con estos hallazgos se llevó a cirugía de emergencia para la realización de laparotomía exploratoria y se encontró una

peritonitis de cuatro cuadrantes y un segmento de 10 cm de intestino delgado (yeyuno) de aspecto congestivo, edematoso y con áreas de necrosis, el cual se resecó. Se realizó anastomosis terminoterminal y lavado con solución salina tibia. El estudio del espécimen quirúrgico identificó la presencia de formaciones diverticulares con reacción inflamatoria (**Figuras 3 y 4**).

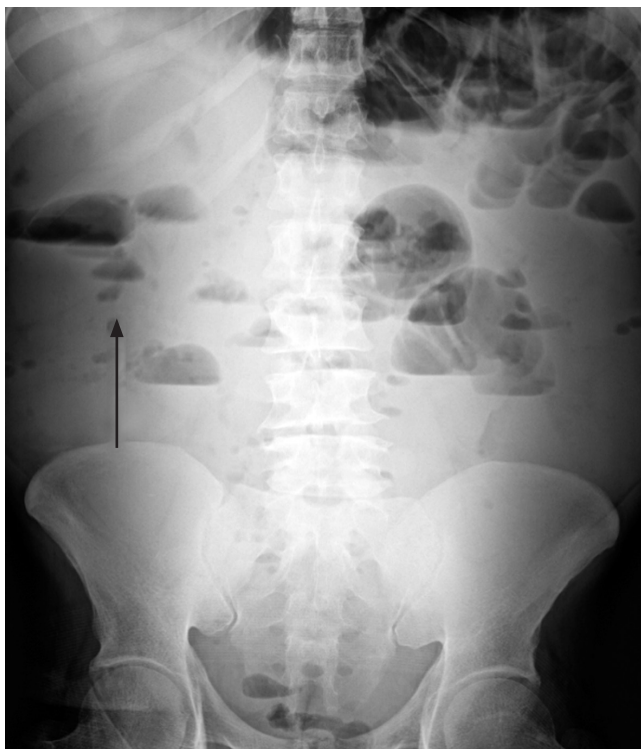


Figura 2. Radiografía simple de abdomen. Se aprecian múltiples niveles hidroaéreos (flecha) que comprometen toda la cavidad abdominal, sobre todo en el mesogastrio y epigastrio, con presencia de aire en la ampolla rectal (obstrucción parcial o fenómeno de íleo).

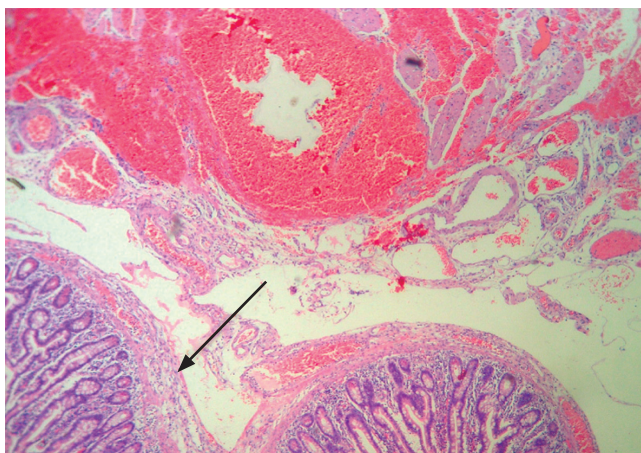


Figura 3. Segmento del yeyuno en el que se observa más evidentemente el edema e inflamación a través de toda la pared (flecha) en presencia de formaciones diverticulares (hematoxilina-eosina. Aumento: 50 X).

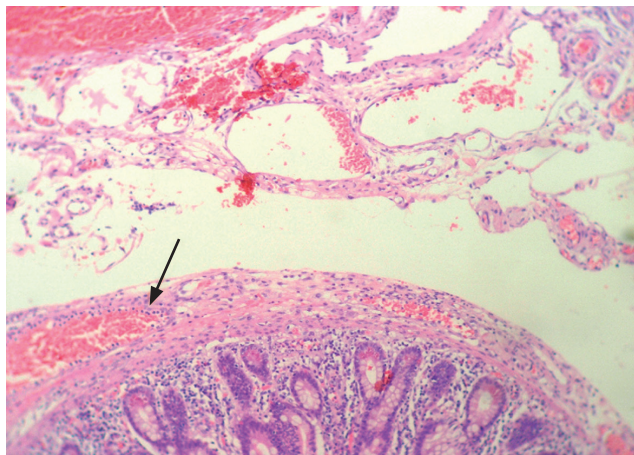


Figura 4. Segmento del intestino delgado en el que se observa un edema de la pared con un infiltrado inflamatorio que va desde la mucosa hasta la serosa; además, se observa un sangrado que se ve está más allá de la serosa (flecha), pero no adherido a ella, que probablemente esté en relación con el sangrado en el peritoneo (hematoxilina-eosina. Aumento: 100 X).

El abdomen inicialmente quedó en manejo con el sistema de presión negativa y se realizaron lavados quirúrgicos cada 48 horas hasta el cierre de la pared abdominal el día 10. El paciente se manejó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante 6 días, luego siguió su evolución favorable en la sala general, con resolución de la sepsis abdominal, mejoría de su condición clínica, mental y recuperación de su funcionalidad para egreso el día 14.

DISCUSIÓN

El dolor abdominal agudo es causa de consulta frecuente en el servicio de urgencias, sobre todo en la población anciana, de los cuales un gran porcentaje requiere manejo intrahospitalario o quirúrgico (11); esto incrementa el costo del sistema de salud, más aún cuando no se logra hacer un diagnóstico rápido y una intervención oportuna.

Se presenta el caso de un adulto mayor, quien consultó por dolor abdominal agudo de características descritas, asociado con manifestaciones psiquiátricas compatibles con delirio. Clínicamente se encontraron datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con un qSOFA positivo >2 (10). Se tomaron estudios paraclínicos que reportaron reactantes inflamatorios altos y hemograma con desviación a la izquierda en el paciente con acidosis metabólica, lo que apoyó el diagnóstico de sepsis (10) y ameritó una intervención guiada por metas. Durante la observación se evidenció por imágenes la ruptura de una víscera hueca y signos de obstrucción intestinal parcial (12). Por la localización anatómica del dolor se sospechó patología apendicular; sin embargo, no se descartó la posi-

bilidad de perforación espontánea del intestino delgado. Las causas de perforación espontánea del intestino delgado aparecen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Causas de perforación espontánea del intestino delgado (13)

Origen	Enfermedad
Inflamatorio/ obstructivo	Enfermedad diverticular (diverticulitis) (11) Enfermedad de Crohn
Autoinmune	Enfermedad celíaca Enfermedad de injerto contra el huésped
Infeccioso	Viral: citomegalovirus Bacterias: <i>Salmonella</i> y <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Parásitos: <i>Ascaris lumbricoides</i>
Inducido por agentes biológicos o medicamentos	AINE Quimioterapéuticos Inmunobiológicos
Congénito	Divertículo de Meckel Duplicación de yeyuno o íleon
Metabólico	Homocisteinuria
Vascular	Poliangitis microscópica granulomatosa Arteritis de células gigantes Injuria vascular inducida por radiación
Neoplásico	Primaria: adenocarcinoma, otros Secundaria: melanoma, mesotelioma, otros

Adaptado de: Freeman HJ. World J Gastroenterol. 2014;20(29):9990-7.

Sin embargo, existe otra forma de enfocar el dolor abdominal agudo en el paciente anciano y se basa en la probable causa etiológica que se puede resumir en causas obstructivas, inflamatorias, vasculares o criptogénicas (14), que por la edad y la presentación del caso están a favor de una condición inflamatoria frente a vascular (15). Finalmente, en este caso la patología logró identificar la presencia de enfermedad diverticular grave de yeyuno con signos de perforación (**Figuras 3 y 4**).

Actualmente se sabe que la enfermedad diverticular del intestino delgado no tiene una etiología bien establecida y se han planteado múltiples hipótesis; fue descrita por primera vez en el 1794 por Sommering y casi 15 años más tarde confirmada por Sir Astley Cooper (16). La prevalencia ocurre entre los 47 y los 86 años, con promedio a los 72 (17) y la forma de presentación no es específica: va desde dolor abdominal difuso hasta complicaciones letales de todo tipo, más aún en el anciano, en quien puede debutar de forma atípica, como el delirio (18). Sin embargo, en la mayoría de los casos es asintomática (90 % cuando se afecta el duodeno y 40 % el yeyuno). En este último grupo

se torna sintomática en el 40 % de casos y su principal manifestación es el síndrome de malabsorción intestinal (19).

Dentro de sus complicaciones más frecuentes se conoce el mayor riesgo de obstrucción intestinal y sangrado digestivo, que puede terminar en formación de abscesos y, en casos más infrecuentes, en fístulas y perforación espontánea como manifestación de abdomen agudo, como en este caso (20). Por esta razón, es importante ampliar los diagnósticos diferenciales y recordar que la presencia de divertículos del intestino delgado está siempre presente.

Para finalizar, lo interesante del caso es poder recordar que existen causas de abdomen agudo que no se tienen en cuenta al momento de valorar a los pacientes geriátricos, más aún cuando el inicio del cuadro es el delirio, que en el fondo tiene una causa orgánica potencialmente letal.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiación

Ninguna.

REFERENCIAS

1. Young-Fadok TM, Roberts PL, Spencer MP, Wolff BG. Colonic diverticular disease. Curr Probl Surg. 2000;37(7):457-514.
2. Fluxá D, Quera R. Enfermedad diverticular: mitos y realidades. Rev Med Chile. 2017;145(2):209-18. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000200009>.
3. Grande G, Zulli C, Bertani H, Mirante VG, Caruso A, Conigliaro R. Endoscopic Treatment of Stent-Related Esophagobronchial Fistula. ACG Case Rep J. 2016;3(4):e185. <https://doi.org/10.14309/crj.2016.158>.
4. Grubbs J, Huerta S. Perforated jejunal diverticulitis in a nonagenarian veteran: A case report. Int J Surg Case Rep. 2017;40:77-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.09.011>.
5. Hevia M, Quera R, Soto L, Regueira T, O'Brien A, Larach A, et al. Diverticulitis aguda de intestino delgado en un paciente con enfermedad de Crohn. Rev Med Chile. 2017;145(3):397-401. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300016>.
6. Zager JS, Garbus JE, Shaw JP, Cohen MG, Garber SM. Jejunal diverticulosis: a rare entity with multiple presentations, a series of cases. Dig Surg. 2000;17(6):643-5. <https://doi.org/10.1159/000051978>.
7. Dahl C, Crichton M, Jenkins J, Nucera R, Mahoney S, Marx W, et al. Evidence for Dietary Fibre Modification in the Recovery and Prevention of Reoccurrence of Acute, Uncomplicated Diverticulitis: A Systematic Literature Review. Nutrients. 2018;10(2). pii: E137. <https://doi.org/10.3390/nu10020137>.

8. López AJ, Ramia JM, De la Plaza R, Alonso S, González JD, Kühnhardt AW. Enfermedad diverticular yeyuno-ileal complicada tratada quirúrgicamente: serie de 12 casos y revisión de literatura. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017;37(3):240-5.
9. Karas L, Asif M, Chun V, Khan FA. Complicated small bowel diverticular disease: a case series. *BMJ Case Rep.* 2017;2017. pii: bcr-2017-219699. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219699>.
10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>.
11. Bejarano M, Gallego CX, Gómez JR. Frecuencia de abdomen agudo quirúrgico en pacientes que consultan al servicio de urgencia. *Rev Colomb Cir.* 2011;26(1):33-41.
12. Jarral OA, Purkayastha S, Darzi A, Zacharakis E. Education and Imaging. Gastrointestinal: Enterolith-induced perforation on a background of jejunal diverticulum. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):429. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06261.x>.
13. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in adults. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9990-7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9990>.
14. Ocampo Chaparro JM, González Hadad A. Acute abdomen in the elderly. *Rev Colomb Cir.* 2006;21(4):266-82.
15. Ocampo JM, Reyes-Ortiz CA, Rengifo A, Velasco MM. Isquemia mesentérica crónica en ancianos: un reto diagnóstico. *Rev Colomb Cir.* 2017;32:229-35.
16. Kavanagh C, Kaoutzanis C, Spoor K, Friedman PF. Perforated jejunal diverticulum: a rare presentation of acute abdomen. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. pii: bcr-2013-202673. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202673>.
17. Johnson KN, Fankhauser GT, Chapital AB, Merritt MV, Johnson DJ. Emergency management of complicated jejunal diverticulosis. *Am Surg.* 2014;80(6):600-3.
18. Ocampo JM, Osorno DA. Delirium: un gigante de la geriatría. Manizales: Universidad de Caldas; 2009.
19. Peery AF, Barrett PR, Park D, Rogers AJ, Galanko JA, Martin CF, et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):266-72.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035>.
20. Durgakeri P, Sarkar A. Perforated jejunal diverticulum: a case report. *ANZ J Surg.* 2017;87(7-8):634-5. <https://doi.org/10.1111/ans.12954>.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) transgástrica asistida por laparoscopia en un paciente con derivación gástrica en Y de Roux. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Laparoscopic-assisted transgastric retrograde endoscopic cholangiopancreatography in a patient with a Roux-en-Y gastric bypass: Case report and literature review

Arecio Peñaloza Ramírez,^{1*} Fabio Contento Anaya,¹ Juan Ramírez Rueda,² Adriana Córdoba Chamorro,² Pedro Aponte Ordóñez.¹

¹ Programa de Especialización en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sociedad de Cirugía de Bogotá. Servicio de gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital de San José. Bogotá D. C., Colombia.

² Programa de Especialización en Cirugía General, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Sociedad de Cirugía de Bogotá. Servicio de cirugía general, Hospital de San José. Bogotá D. C., Colombia.

*Correspondencia: apenaloza@fucs.salud.edu.co.

El presente trabajo no se ha presentado en ninguna reunión de carácter académico o asistencial.

Fecha recibido: 16/03/18
Fecha aceptado: 21/08/18

Resumen

La obesidad es un problema de salud pública. La cirugía bariátrica juega un papel importante en el manejo de estos pacientes. Con la llegada de estas técnicas quirúrgicas, los procedimientos endoscópicos digestivos y en especial la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se convierten en un desafío constante. Se describe un caso de CPRE transgástrica asistida por laparoscopia para el manejo de cálculos de la vía biliar principal en un paciente con antecedente de derivación gástrica en Y de Roux (BPGYR).

Palabras clave

Derivación gástrica en Y de Roux, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) transgástrica, laparoscopia.

Abstract

Obesity is a public health problem. Bariatric surgery plays an important role in the management of these patients. With the advent of bariatric surgical techniques, endoscopic digestive procedures, especially endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), have become constant challenges. We describe a case of laparoscopic-assisted transgastric retrograde endoscopic cholangiopancreatography (ERCP) to treat calculi in the main bile duct of a patient with a history of a Roux-en-Y gastric bypass.

Keywords

Roux-en-Y gastric bypass, endoscopic retrograde endoscopic cholangiopancreatography (ERCP), laparoscopy.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad creciente y de proporciones epidémicas globales que afecta a aproximadamente a 600 millones de personas según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

En Colombia, según datos aportados del análisis de situación de salud (ASIS) de 2016; la prevalencia para el 2010 fue un 20 % mayor en comparación con el 2005, pasando de 13 a 16 casos por cada 100 personas (2).

En la actualidad, la cirugía se ha convertido en una opción mundialmente aceptada y efectiva para el control de la obesidad a largo plazo; sin embargo, con la llegada de estas técnicas quirúrgicas, los procedimientos endoscópicos digestivos se convierten en un desafío constante por el surgimiento de complicaciones propias de la cirugía (3, 4).

En América Latina se han publicado algunas experiencias previas de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) transgástrica por vía laparoscópica (5, 6). El objetivo del presente trabajo es discutir el abordaje mediante

esta técnica para el manejo de cálculos de la vía biliar principal en un paciente que consultó con antecedente de derivación gástrica en Y de Roux (BPGYR).

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 70 años con antecedente de derivación gástrica en 2008 y colecistectomía laparoscópica en 2013, quien consultó por un cuadro clínico de 1 año de evolución consistente en dolor abdominal. Se documentó por colangiorresonancia la presencia de un cálculo de 5 mm en el extremo distal del colédoco, por lo cual se hospitalizó para la realización de CPRE transgástrica asistida por laparoscopia por el antecedente de BPGYR que altera la anatomía y el abordaje endoscópico habitual de la vía biliar.

Previo abordaje laparoscópico que permitió el ingreso del duodenoscopio al estómago, se pasó a la segunda porción duodenal donde se localizó la papila mayor de aspecto usual (**Figura 1**). Se canalizó la vía biliar extra e intrahepática que se observa dilatada y con un cálculo en su interior. Se realizó una esfinterotomía biliar mediante electrocirugía y se exploró la vía biliar con canastilla logrando la extracción del cálculo anotado sin complicaciones.

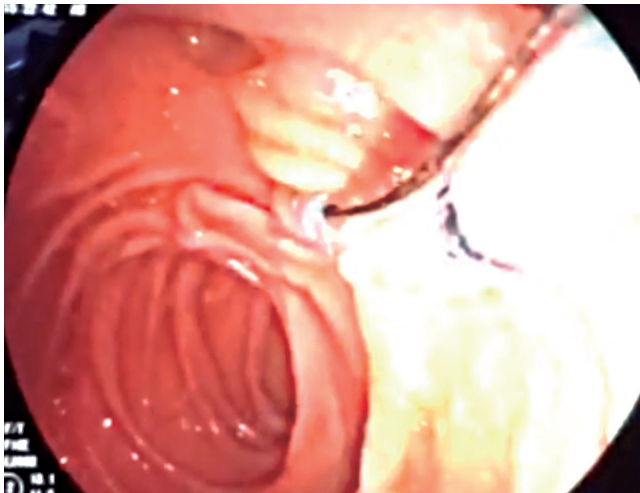


Figura 1. Enfrentamiento de la papila mayor y canalización de la vía biliar con papilotomo de arco.

A marzo de 2018 la paciente permanece asintomática digestiva.

DISCUSIÓN

La rápida pérdida de peso en los pacientes sometidos a BPGYR se ha considerado un factor de riesgo para la formación de cálculos biliares (3); la pérdida de peso postoperatorio de más del 25 % del peso original se asoció con la formación de cálculos biliares sintomáticos (7) y cerca

del 35 % de los pacientes evolucionó con litiasis biliar en los primeros 12 meses después de la cirugía bariátrica (8).

La CPRE, en condiciones normales, se realiza con un duodenoscopio de visión lateral introducido a través de la boca hasta la segunda porción del duodeno para canalizar la papila. Es una técnica exitosa que combina la imagen endoscópica y radiológica. Sin embargo, incluso en manos expertas, es propensa a complicaciones como hemorragia, perforación, colangitis y pancreatitis (9). Por esta razón, se considera una técnica de endoscopia avanzada que requiere entrenamiento especial (10, 11). Teniendo en cuenta lo anterior, las dificultades y complicaciones inherentes a la CPRE aumentan cuando se realiza en anatomía alterada.

Cuando se realiza la CPRE en pacientes con anatomía alterada existen diferentes retos importantes que determinan las tasas de éxito del procedimiento como la capacidad de intubación duodenal, la capacidad de enfrentar la papila mayor, la capacidad para canalizar e intervenir la papila mayor, el éxito terapéutico, el tiempo total de la intervención y las complicaciones inherentes al procedimiento. Debido a estas dificultades, se debe realizar en centros de referencia para endoscopia avanzada con el apoyo de un equipo multidisciplinario de gastroenterólogos, radiólogos, cirujanos y anestesiólogos que facilite las tasas de éxito y atenúe el número de complicaciones (8).

No existe un protocolo sobre cómo realizar CPRE en pacientes poscirugía bariátrica. Diferentes tipos de endoscopios y técnicas endoscópicas se pueden utilizar dependiendo de la disponibilidad y la experiencia local (11).

Recientemente se han publicado recomendaciones para la realización de CPRE en presencia de anatomía alterada (12); es así como en los pacientes con anatomía Billroth II el acceso biliar es comparable cuando se usan endoscopios de visión frontal o lateral; sin embargo, estos últimos se asocian con un mayor riesgo de perforación (12). En estos casos, la papila mayor se puede alcanzar ya que el asa aferente es relativamente corta, pero los principales desafíos siguen siendo la intubación duodenal y la intervención de la vía biliar. Al respecto, una serie de casos que incluyó 713 pacientes mostró tasas de éxito de intubación duodenal del 86 % y canalización de la vía biliar del 94 % con una tasa de perforación global del 1,8 % (13).

En los pacientes sometidos a BPGYR, la CPRE asistida por enteroscopia (simple o de doble balón) es una de las opciones recomendadas. La técnica de la CPRE asistida por enteroscopia de doble balón consiste en avanzar a través del intestino delgado inflando y desinflando los balones hasta llegar a la papila mayor y así poder canalizar la vía biliar. Un estudio multicéntrico con 129 pacientes con BPGYR en quienes se realizaron 159 CPRE demostró acceso duodenal en un 69 % con la enteroscopia de doble balón y en un 72 % con la enteroscopia simple; con tasas de éxito de la CPRE del 88 % (14).

En cuanto a la CPRE asistida por enteroscopia simple, recientemente se publicó un metaanálisis que evaluó el éxito diagnóstico y terapéutico en pacientes con BPGYR, hepaticoyeyunostomía o cirugía de Whipple (15 ensayos clínicos, 461 pacientes); en general, el éxito de la CPRE por enteroscopia simple fue del 81 %, con una tasa de eventos adversos del 6,5 % (15).

Debido a que el acceso por vía oral es difícil en pacientes con derivación gástrica y a las desventajas de la CPRE asistida por enteroscopia como son la mayor duración del procedimiento, mayor dificultad para la orientación del equipo de endoscopia y menor maniobrabilidad, la disponibilidad de accesorios confiables y útiles que permitan aumentar el rendimiento diagnóstico y terapéutico del procedimiento, se ideó un método alternativo, el cual consiste en alcanzar la papila mayor a través del estómago con asistencia laparoscópica. Esta técnica fue originalmente descrita por Baron (3). La CPRE transgástrica asistida por laparoscopia ha demostrado ser superior a la CPRE asistida por enteroscopia en términos de intubación duodenal, identificación de la papila mayor, tasas de canalización biliar, éxito terapéutico y tiempo total del procedimiento; sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en relación con los días de hospitalización y tasas de complicaciones (16, 17).

Recientemente, Snauwaert ha publicado un estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional de una cohorte de pacientes recolectados durante el período comprendido entre el 2008 y el 2014 con historia de BPGYR que presentaron patología biliar complicada (colangitis, coledocolitiasis o pancreatitis biliar) y se sometieron a CPRE transgástrica asistida por laparoscopia. Un total de 23 pacientes fueron sometidos al procedimiento, con tasas de canalización biliar del 100 %; sin complicaciones (sangrado, pancreatitis o perforación) y con estancia hospitalaria promedio de 2,8 días (rango: 2-4) (18).

En los últimos años, se ha utilizado otra técnica endoscópica para realizar CPRE en los pacientes con historia de BPGYR que consiste en utilizar la ultrasonografía endoscópica (USE) para obtener acceso al estómago excluido y realizar una CPRE transgástrica. Este procedimiento se realiza en dos etapas durante sesiones endoscópicas por separado: la primera etapa consiste en identificar el remanente gástrico a través de la USE y alojar una sonda de gastrostomía, la segunda etapa consiste en retirar la sonda de gastrostomía y a través de la fistula dejar una prótesis metálica que permitirá la introducción del duodenoscopio para realizar la CPRE. Un estudio publicado con 6 pacientes sometidos a este procedimiento demostró que el acceso guiado por USE del remanente gástrico excluido fue exitoso en el 100 % de los casos. El tiempo medio del procedimiento fue de 81 minutos. La CPRE anterógrada se realizó con éxito en los 6 pacientes, con las dos etapas separadas por una media de 5,8 días (19).

En nuestro caso, se canalizó la vía biliar de manera exitosa, se realizó la esfinterotomía biliar y se exploró la vía biliar con canastilla, con lo que se logró la extracción del cálculo sin complicaciones. La paciente evolucionó de manera satisfactoria y fue dada de alta a las 72 horas.

En conclusión, el abordaje transgástrico por vía laparoscópica ofrece distintas ventajas como el rápido acceso al duodeno y la adecuada visualización de la papila, que permite la utilización del duodenoscopio de visión lateral, lo que aumenta el rendimiento diagnóstico o terapéutico, y finalmente, la posibilidad de un posterior acceso en caso de ser requerido. Aunque la intervención quirúrgica es necesaria, la gastrostomía por vía laparoscópica está asociada con bajas tasas de morbilidad. Por esta razón, la CPRE transgástrica asistida por laparoscopia es un método seguro y exitoso para el manejo de la patología biliar en pacientes con anatomía modificada luego de BPGYR.

Conflictos de interés

Ningún autor declara conflictos de interés.

Fuentes de financiación

Este trabajo no contó con financiación.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. OMS [internet] 2017 [acceso el 15 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia. MinSalud [internet] 2016 [acceso el 15 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>.
3. Secchi T, Falcao M, Cardoso A, Galvao M. Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada por acceso laparoscópico transgástrico. En: Campos J (editor). Endoscopia en cirugía de la obesidad. Sao Paulo: Amolca; 2009. p. 361-7.
4. Ramírez Rueda J, Garzón J. Cirugía bariátrica en el Hospital de San José, Bogotá D. C. Experiencia y resultados. Reper Med Cir. 2010;19:187-94.
5. Branco AJ, Noda RW, Kondo W, George MA, Rangel M. Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada transgástrica laparoscópica poscirugía bariátrica. Rev Col Bras Cir. 2008;35:445-46. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912008000600016>.
6. Aparcero M, Pacheco J, Giannopoulos I, Izzy A, Guerere K, Díaz A. Colangiopancreatografía asistida por laparoscopia en bypass gástrico y fistulotomía pre-corte por cálculo impactado en papila. GEN. 2017;71(1):13-6.

7. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duarte P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*. 2009;23(7):1640-4. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0204-6>.
8. Moreels TG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered anatomy: How to deal with the challenges? *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(8):345-51. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i8.345>.
9. Adler D, Baron T, Davila R, Egan J, Hirota W, Leighton J, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.04.015>.
10. Peñaloza-Ramírez A, Leal-Buitrago C, Rodríguez-Hernández A. Adverse events of ERCP at San José Hospital of Bogotá (Colombia). *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(12):837-49.
11. Moreels TG. ERCP in the patient with surgically altered anatomy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(9):343. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0343-3>.
12. Liao WC, Angsuwatcharakon P, Isayama H, Dhir V, Devereaux B, Khor CJ, et al. International consensus recommendations for difficult biliary access. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(2):295-304. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.09.037>.
13. Bove V, Tringali A, Familiari P, Gigante G, Boškoski I, Perri V, et al. ERCP in patients with prior Billroth II gastrectomy: report of 30 years' experience. *Endoscopy*. 2015;47(7):611-6. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391567>.
14. Iorgulescu A, Turcu F, Iordache N. ERCP after bariatric surgery—literature review and case report. *J Med Life*. 2014;7(3):339-42.
15. Inamdar S, Slattery E, Sejjal DV, Miller LS, Pleskow DK, Berzin TM, et al. Systematic review and meta-analysis of single-balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgically altered GI anatomy. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):9-19. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.02.013>.
16. Schreiner MA, Chang L, Gluck M, Irani S, Gan SI, Brandabur JJ, et al. Laparoscopy-assisted versus balloon enteroscopy-assisted ERCP in bariatric post-Roux-en-Y gastric bypass patients. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(4):748-56. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.11.019>.
17. Bertin PM, Singh K, Arregui ME. Laparoscopic transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) after gastric bypass: case series and a description of technique. *Surg Endosc*. 2011;25(8):2592-6. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1593-5>.
18. Snauwaert C, Laukens P, Dillemans B, Himpens J, De Looze D, Deprez PH, et al. Laparoscopy-assisted transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography in bariatric Roux-en-Y gastric bypass patients. *Endosc Int Open*. 2015;3(5):E458-63. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392108>.
19. Kedia P, Kumta NA, Widmer J, Sundararajan S, Cerefice M, Gaidhane M, et al. Endoscopic ultrasound-directed transgastric ERCP (EDGE) for Roux-en-Y anatomy: a novel technique. *Endoscopy*. 2015;47(2):159-63. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390771>.

Poliposis adenomatosa familiar y prevención del cáncer colorrectal: reporte de un caso

Familial adenomatous polyposis and colorectal cancer prevention: A case report

Axel Duval C.,^{1*} Jhosep Fernández B.²

¹ Médico Cirujano. Interno de Investigación del Centro de Investigación Radiológica, Universidad de Columbia. Nueva York, Estados Unidos.

² Médico Cirujano. Interno de Posgrado del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Correspondencia: ax.duval@gmail.com.

Fecha recibido: 23/03/18

Fecha aceptado: 13/06/18

Resumen

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria caracterizada por el crecimiento de múltiples adenomas epiteliales de distribución colorrectal, de patrón autosómico dominante causado por el defecto del gen APC. La degeneración de cáncer colorrectal en estos pacientes se considera inevitable en caso de no recibir el manejo terapéutico adecuado.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 25 años, quien acudió a consulta luego de presentar una modificación del patrón evacuatorio y dolor abdominal, sin antecedentes familiares asociados, por lo que se correlacionó con paraclínicos y se diagnosticó PAF, con la posterior implementación del manejo terapéutico. Se decidió hacer una revisión bibliográfica y actualización del tema resaltando los aspectos clínicos de reconocimiento de la enfermedad, así como las conductas a tomar en consideración para la prevención del cáncer en pacientes con PAF.

Palabras clave

Poliposis adenomatosa familiar, cáncer colorrectal, prevención.

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary disease characterized by the growth of multiple colorectal epithelial adenomas. It is an autosomal dominant disorder caused by an APC gene defect. Degeneration to colorectal cancer is considered unavoidable in these patients if they do not receive adequate therapeutic management.

We present the case of a 25-year-old female patient consulted after a change in her evacuation pattern and abdominal pain. She had no relevant family history associated but based on results of paraclinical tests diagnosis of FAP was made for which therapeutic management was implemented. This is a case report with a literature review and update of the topic highlighting clinical issues related to recognition of the disease and issues that should be taken into consideration for the prevention of cancer in patients with FAP.

Keywords

Familial adenomatous polyposis, cannula.

INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad de transmisión hereditaria con un patrón autosómico dominante (1), caracterizada por un defecto del gen APC

(2), localizado en el brazo largo del cromosoma 5q21 (3-5). Solo el 25 %-30 % de los pacientes no posee evidencia clínica o genética de PAF en los miembros de la familia (6). La incidencia de PAF documentada en registros familiares va de 1 a 7000-16 000 nacidos vivos y representan

aproximadamente el 0,5 % de todos los cánceres colorrectales (4). La edad promedio de inicio es de 16 años (5) y la progresión al cáncer colorrectal (CCR) ocurre a la edad de 40-50 años con penetrancia casi completa (7).

La manifestación primaria de la enfermedad es la aparición de múltiples pólipos (cientos o miles) sobre la mucosa rectocolónica, duodenal y gástrica (8, 9); de estructura histológica glandular tubular, vellosa o mixta; esta no determina un factor predictor significativo para la aparición de cáncer, como sí resulta el tamaño de los pólipos (10). Suele presentar manifestaciones extracolónicas, como pólipos gástricos y del intestino delgado (1), y extraintestinales que incluyen hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, fibrosis mesentérica difusa (tumores desmoides), osteomas del maxilar inferior (en el 90 % de los casos), del cráneo y huesos largos (variante fenotípica descrita como síndrome de *Gardner*), y diversas anomalías dentales (11). También se producen neoplasias del sistema nervioso central como meduloblastoma (síndrome de Turcot), de la glándula tiroides, del sistema hepatobiliar y de las glándulas suprarrenales (7, 8, 12).

El abordaje diagnóstico más importante de PAF es mediante el tamizaje en pacientes con antecedentes familiares (13). Sin embargo, se cree que un tercio de todos los casos es debido a mutaciones *de novo* (4) y sin presentar antecedente familiar alguno, lo que determina un mayor reto diagnóstico con implicaciones negativas en el pronóstico. El tratamiento quirúrgico es el indicado (1) y está dirigido a evitar el desarrollo de CCR, cuyo riesgo de aparición es muy elevado (14), y es inevitable cuando la enfermedad sigue su curso natural en pacientes que no se someten a un manejo quirúrgico (15).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente femenina de 25 años, quien manifestó cuadro clínico de 1 mes de evolución, caracterizado por evacuaciones con sangre, no diarreicas y sin moco, en número de una (1) por día, de predominio matutino. Concomitantemente, presentaba dolor abdominal generalizado postevacuatorio, tipo cólico, de fuerte intensidad y que cedía luego de aproximadamente 1 hora. Además, se le asociaron cambios en el patrón evacuatorio en cuanto a la frecuencia (3 evacuaciones/día que se modificaron a 1/día).

Antecedentes personales y familiares

Diagnóstico endoscópico de gastritis crónica desde los 13 años, con hallazgo de pólipo sénil único. Una abuela falleció a los 69 años por cáncer de mama, una abuela estaba viva con diagnóstico de artritis reumatoide y la madre estaba

viva con diagnóstico de fibroma uterino. La paciente negó todo tipo de antecedente familiar de CCR, pólipos o PAF.

Examen físico

Peso: 45 kg, talla: 168 cm, índice de masa corporal (IMC): 15,9. Abdomen plano, con ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, doloroso a la palpación profunda en el hemiabdomen inferior, sin signos de irritación peritoneal ni visceromegalias. Tacto rectal: esfínter anal normotónico y normotérmico; paredes rectales con múltiples masas palpables, de diverso diámetro, no dolorosas; ampolla rectal con heces pastosas, punta de guante con escasa cantidad de sangre. El resto de evaluación resultó dentro de los límites normales.

Paraclínicos realizados

Se realizaron exámenes de laboratorio que abarcaban hemograma y química sanguínea, y se encontraron entre los parámetros normales. Además, se indicaron estudios de imagen como radiografía abdominal con uso de enema baritado y se evidenciaron alteraciones del marco colónico con acumulación de secreción (**Figura 1**). En la rectosigmoidoscopia se apreciaron múltiples pólipos (>100) de diversos tamaños que oscilan entre 5 mm y 3 cm, algunos pediculados y otros sésiles, de aspecto tubulovellosos, desde el colon ascendente distal hasta el recto (**Figuras 2 y 3**).

Se realizó una gastroduodenoscopia que mostró la presencia de punteado blanco algodonoso en la segunda porción del duodeno con múltiples lesiones polipoideas sésiles en el cuerpo y el fondo gástrico (**Figura 4**).

El estudio histopatológico de los hallazgos reportó:

- Mucosa del colon sigmoide: adenoma tubular con displasia de alto grado focal (10 %).
- Pólipos del colon transversal: adenoma tubulovellosos con predominio del componente adenomatoso, en el 80 % del material examinado, con áreas focales de displasia de alto grado.
- Pólipos en el cuerpo gástrico: pólipos hiperplásicos de tipo oxíntico con dilatación de criptas glandulares e inflamación crónica de la mucosa.

Según la evidencia obtenida por la clínica y los estudios complementarios del paciente, se estableció el diagnóstico de PAF.

Tratamiento y evolución

Se indicó una colectomía total más resección de los dos tercios superiores del recto con anastomosis ileorrectal y en una primera intervención se dejó ileostomía de protección. Se obtuvo tejido ileal, colónico y rectal, cuyo análisis anato-

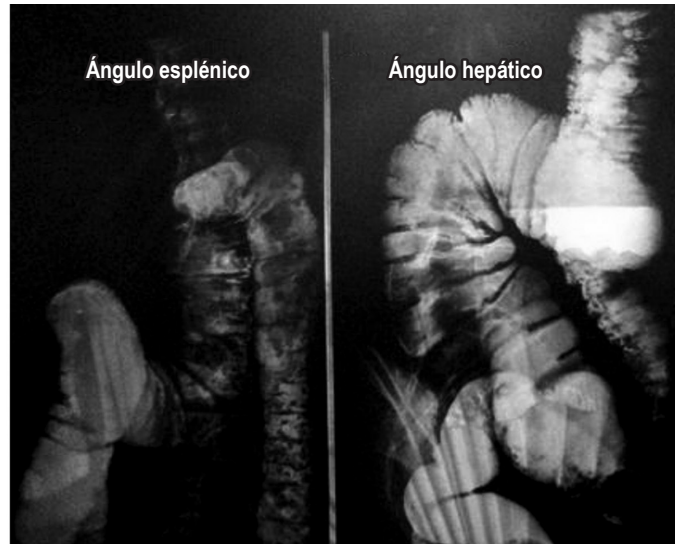
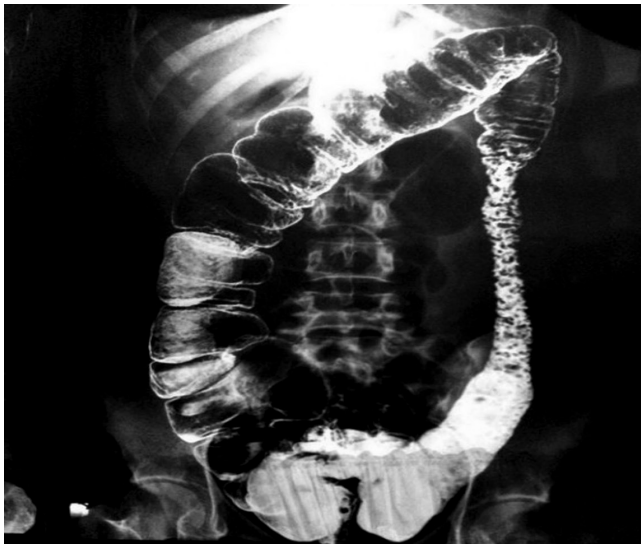


Figura 1. Radiografía abdominal en proyección anteroposterior, de pie, con uso de enema baritado. Se evidencia engrosamiento de las paredes colónicas, dilataciones irregulares del marco colónico, aumento y heterogeneidad de secreción en el colon ascendente y en el ángulo hepático, así como en el colon descendente y sigmoides con imágenes polipoideas múltiples y signos correlativos con úlceras en collar.

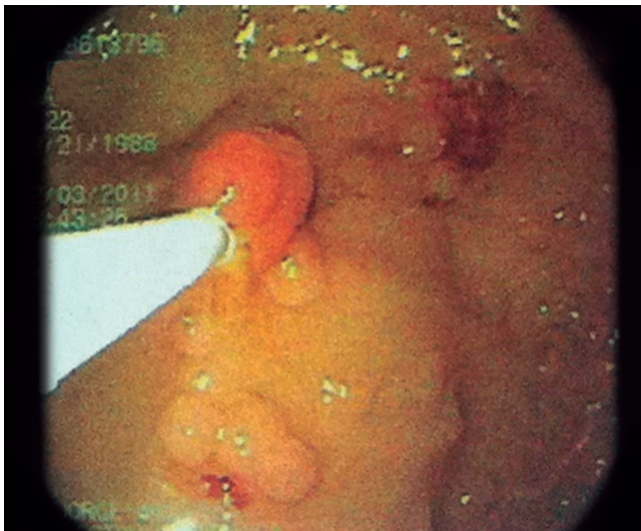


Figura 2. Rectosigmoidoscopia. Se evidencia un pólipo pediculado de aspecto tubular.

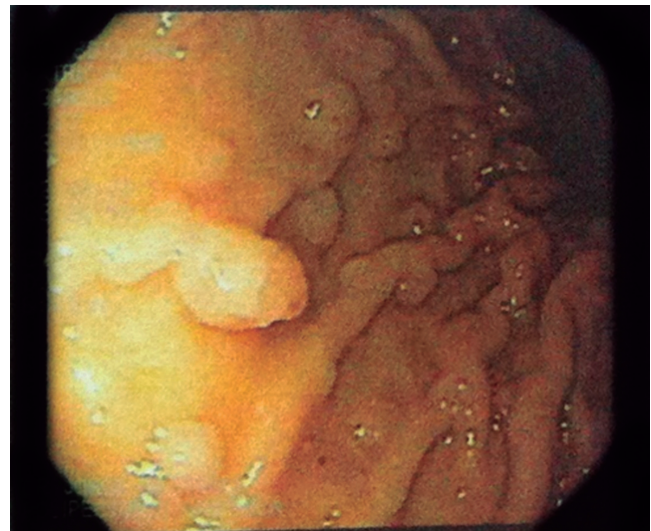


Figura 3. Rectosigmoidoscopia. Se evidencian múltiples pólipos sésiles, de aspecto vellosos, de diámetros diversos.

mopatológico reportó incontables estructuras polipoides en su mayoría constituidas por adenomas tubulovillosos, con evidencia de displasia de alto grado, pediculados y sésiles, asentados sobre la mucosa con cambios hiperplásicos multifocales. Dicha intervención evoluciona favorablemente.

Se reingresó a los 6 meses para cirugía programada de restitución terminoterminal, con complicación en el

postoperatorio inmediato de íleo paralítico, superado bajo tratamiento médico. En el año posterior a la intervención, presentó 3 episodios de obstrucción intestinal que ameritaron resolución quirúrgica. En el último episodio se evidenció un hallazgo de absceso intraabdominal en la fosa ilíaca y el flanco derecho que ameritó un manejo con bolsa de Bogotá, que requirió la hospitalización durante 8

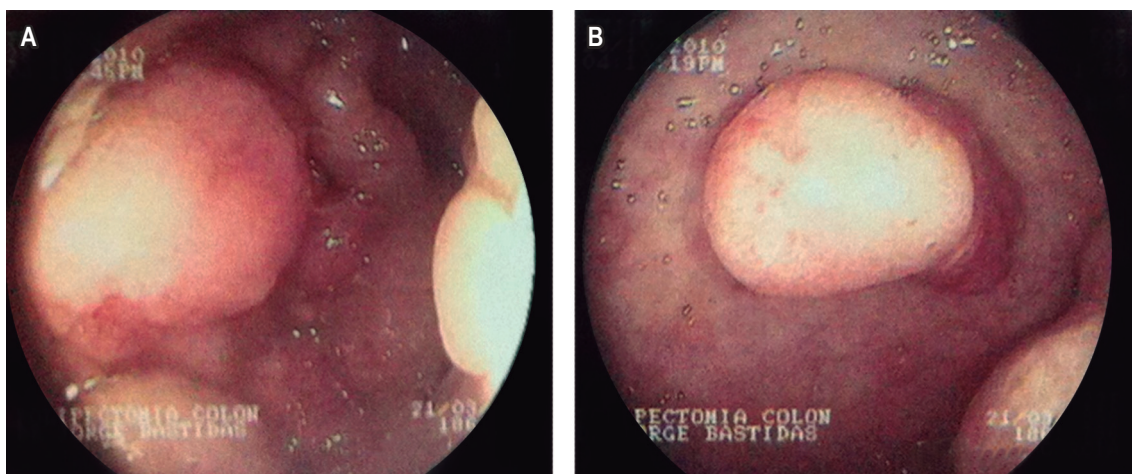


Figura 4. Gastroduodenoscopia. Fondo (A) y cuerpo (B) gástrico con múltiples pólipos sésiles de diámetros diversos.

meses con evolución favorable. Actualmente, la paciente se encuentra en buenas condiciones generales, con tránsito intestinal regular y sin ningún otro concomitante.

DISCUSIÓN

A pesar de que la PAF es una enfermedad estudiada y descrita, su prevención y diagnóstico precoz son los inconvenientes más comunes y decisivos para el pronóstico. En este punto radica la relevancia de esta revisión, considerando que la totalidad de los casos evolucionan en malignidad de no ser tratados (13). El diagnóstico se basa en aspectos clínicos y endoscópicos (12). La aparición progresiva de los pólipos deriva en la presencia de sangre en la materia fecal (visible o no) gracias principalmente a que los pólipos sangran hacia su estroma (8), que es el síntoma más común (1). Otros síntomas pueden ser flatulencia, cambios en el patrón evacuatorio o dolor postevacuatorio en el hemiabdomen inferior tipo cólico (7, 8). La exploración anorrectal puede evidenciar la presencia de pólipos si estos prolapsan a través del recto (1). Es también de gran importancia el interrogatorio que incluya los antecedentes familiares de pólipos colónicos y de cáncer de colon (15), tomando en cuenta que alrededor de un tercio de los pacientes no posee antecedente familiar relacionado alguno, como lo fue la paciente estudiada.

El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos y se excluye por medio de un colon por enema con bario y aire, con la presencia de pólipos de naturaleza adenomatosa, o una colonoscopia total, la cual permite evidenciar lesiones de mayor tamaño y la toma de biopsia para descartar malignidad (16). Esto diferencia la enfermedad en su

variación clásica (>100 pólipos) o atenuada (<100 pólipos) (7). Es necesaria la búsqueda de hallazgos extracolónicos, principalmente la presencia de pólipos duodenales (17) e hiperpigmentación epitelial de la retina, ya que esta última se observa en el 83 % de las familias con PAF (7), así como la tamización de familiares y la determinación del gen APC (2, 14), a pesar de no haber sido posible el estudio genético en esta paciente por motivos socioeconómicos.

La cirugía es el pilar fundamental para el manejo de la PAF, en particular cuando existe una mutación entre los codones 1251 y 1309, los cuales expresan un fenotipo más grave (13). Con la individualización del estado de cada paciente y según su correlación genotipo-fenotipo existen opciones quirúrgicas que incluyen: proctocolectomía total con ileostomía permanente, colectomía con anastomosis ileorrectal (AIR) o proctocolectomía con anastomosis con bolsa ileoanal (IPAA). El primer abordaje no se realiza de manera profiláctica y es indicado en pacientes con poliposis rectal extensa, cáncer de la porción distal del recto o en los cuales la vigilancia pertinente se hace imposible. Por su parte, la colectomía AIR y la proctocolectomía IPAA son técnicas profilácticas llevadas a cabo en pacientes asintomáticos en riesgo, determinado por pruebas genéticas o colonoscopias predictivas. Sin embargo, el riesgo de desarrollar cáncer en la porción rectal conservada luego de 20 años es del 25 %, por lo que se requiere vigilancia periódica particularmente estricta (13, 18).

En pacientes con variante atenuada, de fácil seguimiento y con menos de 20 pólipos rectales cuyo tamaño sea <5 mm, se considera el tratamiento médico (19, 20). El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como sulindac y celecoxib ha demostrado tener la mayor eficiencia para

reducir la cantidad y el tamaño de los adenomas colorrectales caracterizados por los altos niveles de expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (20, 21). Su uso es aceptado como terapia adyuvante al tratamiento quirúrgico mas no como alternativa a este (22). La resolución quirúrgica es controvertida en pacientes portadores asintomáticos para los cuales, sin embargo, se recomienda la intervención al final de la adolescencia (14).

En individuos en riesgo, con evidencia de poliposis sin PAF o variante atenuada se sugiere la colonoscopia anual o una sigmoidoscopia flexible desde la pubertad (5, 10, 19). La vigilancia en pacientes sometidos a colectomía con AIR mediante rectoscopia debe ser iniciada 6 meses después de la cirugía y luego 1 vez al año. El seguimiento inicial es el mismo para los pacientes de proctocolectomía con IPAA, con seguimiento posterior cada 2 o 3 años (18, 22). Esta periodicidad está condicionada por los hallazgos de la exploración basal o previa (número de adenomas, tamaño e histología de estos), así como la presencia de síntomas o de mutaciones en el gen APC (10).

La alta relación que tiene el estudio exhaustivo de cada paciente con respecto a su correcta terapia y mejor pronóstico demuestra el papel crucial que significa el análisis permanente de guías diagnósticas y constante investigación del tema, ya que alrededor del 30 % de los pacientes con esta enfermedad no posee historia familiar de la misma (4). Esto deriva en que, como en el caso presentado, el diagnóstico se realice en una edad más tardía y en la presencia de síntomas, lo que implica un mayor riesgo de morbilidad y desarrollo de CCR (4). Estudios posteriores sobre la genética y epidemiología de los pacientes sin historia familiar permitirán mejorar las bases diagnósticas y el manejo clínico de los mismos.

REFERENCIAS

- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22>.
- Bisgaard ML, Ripa R, Knudsen AL, Bülow S. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. *Gut*. 2004;53(2):266-70. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.019042>.
- Cao X, Hong Y, Eu KW, Loi C, Cheah PY. Singapore familial adenomatous polyposis (FAP) patients with classical adenomatous polyposis but undetectable APC mutations have accelerated cancer progression. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2810-7. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00842.x>.
- Truta B, Allen BA, Conrad PG, Weinberg V, Miller GA, Pomponio R, et al. A comparison of the phenotype and genotype in adenomatous polyposis patients with and without a family history. *Fam Cancer*. 2005;4(2):127-33. <https://doi.org/10.1007/s10689-004-5814-0>.
- Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, et al. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study. *Surg Today*. 2017;47(4):470-475. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1398-1>.
- Dalavi SB, Vedpalsingh TH, Bankar SS, Ahmed MHS, Bhosale DN. Familial adenomatous polyposis (FAP): a case study and review of literature. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(3):PD05-PD06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11636.5696>.
- Kennedy RD, Potter DD, Moir CR, El-Youssef M. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: A 24-year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2014;49(1):82-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.033>.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):385-98. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x>.
- Arnason T, Liang WY, Alfaro E, Kelly P, Chung DC, Odze RD, et al. Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. *Histopathology*. 2014;65(3):353-362. <https://doi.org/10.1111/his.12393>.
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1872-85. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.012>.
- Smith WG, Kern BB. The nature of the mutation in familial multiple polyposis: papillary carcinoma of the thyroid, brain tumors, and familial multiple polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1973;16(4):264-71.
- Durno C, Monga N, Bapat B, Berk T, Cohen Z, Gallinger S. Does Early Colectomy Increase Desmoid Risk in Familial Adenomatous Polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1190-4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.010>.
- Tudyka VN, Clark SK. Surgical treatment in familial adenomatous polyposis. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2012;25(3):201-6.
- Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, Jenkins MA, Sweet K, Frankel WL, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):770-8. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.52>.
- Balaguer Prunés F, Castells i Garangou A. Clínica de alto riesgo de cáncer colorrectal: un nuevo concepto de prevención. *Gastroenterol Hepatol Contin*. 2007;6(6):289-94.
- Iwama T, Tamura K, Morita T, Hirai T, Hasegawa H, Koizumi K, et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(4):308-316. <https://doi.org/10.1007/s10147-004-0414-4>.
- Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, García-Lozano R, Márquez-Galán JL, López Ruiz T, et al. Gastrointestinal involvement in patients with

- familial adenomatous polyposis. Prospective study of the nature and evolution of polyps: evaluation of the treatment and surveillance methods applied. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(10):1161-7. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283297cf2>.
18. Brandão C, Lage J. Management of Patients with Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22(5):204-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2015.06.003>.
 19. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2): 223-63. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>.
 20. Kim B, Giardiello FM. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(4-5):607-22. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.08.002>.
 21. Bresalier RS. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac: More questions than answers. *Gastroenterology*. 2002;123(1):379-81. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.1230379>.
 22. Navarro M, González S, Iglesias S, Capellá G, Rodríguez-Moranta F, Blanco I. Síndrome de poliposis hiperplásica: diversidad fenotípica y asociación a cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(2):62-6. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.04.024>.

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 es editada por la Asociación Colombiana de Gastroenterología con la colaboración de las Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología. Su circulación es trimestral publicándose en los meses de marzo, junio, septiembre y diciembre; está amparada por la Resolución 001940 de Junio 4 de 1987 emanada del Ministerio de Gobierno. Publica 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, previa aprobación del Comité Editorial. Todos los manuscritos enviados a la revista serán sometidos a un proceso de revisión por pares realizado por expertos en la materia y en aspectos metodológicos. Este proceso se realiza en forma anónima y las únicas personas que conocen las identidades, tanto del autor como del revisor, son los editores de la revista.

Los trabajos deben ser inéditos. No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados previamente. Los autores no deben enviar trabajos que reproduzcan de forma parcial o sustancial textos que hayan sido publicados anteriormente, aunque haya sido en otros idiomas. El proceso de revisión contempla el uso de herramientas de detección de plagio. La publicación posterior o su reproducción total o parcial deben contar con la aprobación del Editor y dar crédito a la publicación original en la Revista. La revista 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

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 diciembre de 2018, ver: www.icmje.org.

1. Los trabajos deben ser remitidos a la Revista Colombiana de Gastroenterología en formato Word, tamaño carta a doble espacio, con márgenes laterales de 3 cm. Se deben enviar también los Formatos de Originalidad, Cesión de Derechos de Autor e Información de autores debidamente diligenciados y la Lista de comprobación para la preparación de envíos. 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. Nombres y apellidos de cada autor, grados académicos y filiación institucional. Los nombres de los autores y el orden en que aparecen deben ser cuidadosamente revisados antes de presentar los trabajos. Cambios de adición, supresión o reordenación de los autores deben ser hechos antes de que el trabajo sea aceptado y solo si éste cambio es aprobado por el Editor de la Revista. Todos los autores deben indicar su código ORCID, para ayudar a identificar al autor de forma unívoca.
- 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 que se ocupará de la 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.
- h. **Autoría:** Tal como se establece en los Requisitos Uniformes, para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a: a) la concepción y el diseño o la adquisición de los datos e información, o al análisis e interpretación de los datos; b) la planeación del artículo o la revisión de contenido intelectual importante; c) la aprobación final de la versión que va a ser publicada. Los autores deben cumplir todas las condiciones mencionadas. La "autoría por cortesía" es inaceptable. El aporte de muestras o el reclutamiento de pacientes, por ejemplo, aunque esenciales para la investigación, no constituyen por sí mismos autoría y una mención en los agradeci-

mientos es suficiente para este tipo de contribución. Los autores deben especificar su participación en la elaboración del artículo.

3.2. Resumen y Palabras claves. 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/mesh>). 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. Resume 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. Materiales y métodos o Pacientes y métodos. 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, explicita 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. Enfatique 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. Explícite 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 califíquelas 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, pero no justifiquen autoría.

3.8. Referencias. En lo posible limite las referencias (citas bibliográficas) a máximo 40 con excepción de los trabajos originales donde el número de referencias bibliográficas debe ser igual o mayor a 50 y menor a 100. 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. Los resultados de trabajos sin publicar y comunicaciones personales no se deberían incluir en la lista bibliográfica final, pero si pueden ser mencionadas 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 normas de Vancouver disponibles en el siguiente link: 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.nlm.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.

Para el caso de artículos científicos, la dirección DOI.

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. Derechos de autor. La Revista Colombiana de Gastroenterología publica sus artículos bajo una licencia de **Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional**. Con el envío de colaboraciones a la RCG, deberá entenderse que los autores conocen y suscriben a las condiciones establecidas en dicha licencia.

7. Declaración de privacidad. Los nombres y direcciones de correo electrónico introducidos en la Revista Colombiana de Gastroenterología se usarán exclusivamente para los fines declarados y no estarán disponibles para ningún otro propósito.

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

PROCESO DE EVALUACIÓN

Todo material propuesto para publicación en la Revista Colombiana de Gastroenterología debe ser enviado a la Revista

Colombiana de Gastroenterología registrándose como autor en la página www.revistagastrocol.com o a través del E-mail: revistagastro@cable.net.co. Debe ir acompañado de la Lista de verificación y 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. Los formatos y lista de verificación aparecen en la página de la revista y a continuación de estas instrucciones.

Una vez recibido el manuscrito original, 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 evaluadores se comprometen a:

- Respetar la confidencialidad de la revisión y a no revelar detalles de un manuscrito o de su revisión durante y después del proceso de revisión y edición por parte de la revista.
- Declarar todos los posibles conflictos de interés, buscando la asesoría de la revista si no están seguros de si algo constituye un conflicto potencial.
- Informar a la revista e la presencia o sospecha de conductas cuestionables como:
 - Sospecha de publicación redundante
 - Sospecha de plagio
 - Sospecha de datos inventados
 - Sospecha de un conflicto de interés no declarado
 - Sospecha de un problema ético

La revista cuenta con un software para la detección de plagio en el material recibido a través de Biteca.

Los pares externos tienen quince días hábiles para evaluar el manuscrito mediante un formato de evaluación que permite dar 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.

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* establecerá los mecanismos necesarios para evitar o resolver los posibles conflictos de intereses entre autores, evaluadores y/o el propio equipo editorial.

POLITICAS 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.

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 que 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* was created in July 1985 and is published by the Colombian Gastroenterology Association with the collaboration of the Colombian Associations of Digestive Endoscopy, Coloproctology and Hepatology. It is published quarterly in the months of March, June, September and December and is covered by Resolution 001940 of June 4, 1987 issued by the Ministry of Government. It publishes original unpublished articles on medical topics, particularly articles on basic and clinical research, review articles and documents about or related to the medical specialties of the publishers. Articles are published only after approval of the Editorial Committee. All manuscripts submitted to the journal are subject to a peer review process conducted by experts in each field and its methodology. This process is anonymous: the only people who know the identities of both the author and the reviewers are the editors of the magazine.

All works submitted to the review must be previously unpublished. Papers that have been previously published will not be accepted. Authors should not submit papers that partially or substantially reproduce texts that have been previously published, even if they were in other languages. The review process uses plagiarism detection tools. Total or partial reproduction of any article previously published elsewhere must have the approval of the Editor and credit to the original publication must be given in the Review. The Review is aimed at professionals, specialists and students related to the specialties mentioned above. It is edited and printed in the city of Bogotá, D.E., Colombia.

MANUSCRIPT FORM AND PREPARATION

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. Papers must be sent to Revista Colombiana de Gastroenterología in a Word file on letter sized paper, double spaced, with 3 cm right and left margins. Submissions must be accompanied by the duly completed FT-021 letter of originality, the FT-022 letter of assignment of rights, the FT-055 author's information and the Checklist for shipment preparation form which are required for publication and registration of all articles in the Review. 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, acknowledgments, 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. Names and surnames of authors and their academic degrees and institutional affiliations. The names of the authors and the order in which they appear must be carefully reviewed before articles are submitted. Additions, deletions or reordering of authors should be done prior to submission. Any such changes made after submission but prior to acceptance must be approved by the Editor of the Journal. All authors must indicate their **ORCID code** to help identify the author unambiguously.
- 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.
- h. **Authorship.** As established in the Uniform Requirements, to be considered an author of an article it is essential that the individual in question must have made substantial contributions to the article's: a) conception and design of the article, and/or acquisition of the article's data and information, and/or analysis and interpretation of that data; b) planning of the article and/or review of important intellectual content; c) final approval of the version to be published. The authors must comply with all the conditions mentioned. "Authorship by courtesy" is unacceptable. For example, contribution of samples or recruitment of patients, although essential for research, do not constitute authorship by themselves. A mention in the acknowledgments is sufficient for this type of contribution. Authors must specify how they participated in the preparation of an article.

3.2. Abstract and key words. 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/mesh> 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. 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.

For the case of scientific articles, the DOI address

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. Copyright. The *Colombian Review of Gastroenterology* publishes all articles under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-NoDerivative 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license. By making a submission to the RCG, authors indicate that they understand and subscribe to the conditions established in said license.

7. Privacy statement. The names and email addresses entered in the Colombian Journal of Gastroenterology will be used exclusively for the stated purposes and will not be available for any other purpose.

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

EVALUATION PROCESS

All material proposed for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology* must be sent to the Colombian Journal of Gastroenterology registering as an author in the page www.revistagastrocol.com or through the e-mail: revistagastro@cable.net.co. Submissions must be accompanied by the duly completed Checklist for shipment preparation form, 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. The formats and checklist appear on the page of the review and following 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.

Reviewers agree to:

- a. Respect peer-review confidentiality and abstain from disclosing details regarding a manuscript or its review during or after the review and publishing processes.
- b. Declare all potential conflicts of interest and seek advice from the Journal in case they are not clear about what is potential conflict of interest.
- c. Inform the Journal of any real or suspected questionable conduct:
 - Suspected redundant publication.
 - Suspected plagiarism.
 - Suspected made-up data.
 - Suspected undisclosed conflict of interest.
 - Suspected ethical issue.

The Journal uses plagiarism checker software.

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.

The *Colombian Review of Gastroenterology* will establish the necessary mechanisms to avoid or resolve possible conflicts of interest between authors, evaluators and / or the editorial team itself.

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 organiza-

tion 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.

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-021 FORMATO CARTA ORIGINALIDAD

Señores
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA
Bogotá, D.C.

Estimados señores:
Por medio de la presente y siguiendo sus instrucciones, enviamos a ustedes el artículo titulado:

Para tal fin, certificamos lo siguiente:

1. Es un artículo original que cumple con los requisitos para la publicación de artículos descritos en cada número.
2. Es un artículo inédito, que no ha sido enviado a revisión y no se encuentra publicado, parcial ni totalmente, en ninguna otra revista científica, nacional o extranjera.
3. No existen conflictos de intereses que puedan afectar el contenido, resultados o conclusiones del artículo. En caso de existir conflictos, declaramos lo siguiente: _____
4. El artículo ha sido leído y aprobado por la totalidad de los autores.

En conformidad con todo lo anterior, van los nombres y firmas, así:

Nombre Autor _____

Nombre Autor _____

Información del autor principal:

Teléfono fijo: _____ Teléfono celular: _____ Correo electrónico: _____

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-022 FORMATO CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Señores
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Bogotá, D.C.

Estimados señores:
Por medio de la presente declaramos que renunciamos al control y a los derechos de publicación del manuscrito titulado: _____

Cediéndole a la REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA los derechos incluyendo la publicación en internet y en medios magnéticos.
En conformidad con todo lo anterior, van los nombres y firmas, así:

Nombre Autor _____

Nombre Autor _____

Nombre Autor _____

Nombre Autor _____

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-055 FORMATO INFORMACIÓN AUTORES

Información general:

Nombre y Apellidos completos: _____

No. Identificación _____ Fecha de nacimiento: DD: / MM:/ AA: _____

Título académico: _____ Institución donde labora: _____

Cargo que ejerce: _____

Ciudad/país: _____ Dirección: _____

Teléfono de contacto: _____ e-mail: _____

Por favor mencione sus publicaciones académicas en los últimos 2 años referenciándolas según las normas de Vancouver. Solicitamos adjuntar el ISSN de la revista en cuestión.

PUBLICACIONES:

LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. Constancia de que el manuscrito no ha sido publicado ni se encuentra en evaluación en otra revista y que no existe conflicto de intereses. (Formato de originalidad)	✓
2. Datos completos del autor o los autores del artículo: • Nombre(s) y apellido(s) • Número de cédula • Dirección • Teléfono (preferiblemente celular) • Correo electrónico personal • Nombre del lugar de trabajo al que perteneció durante la ejecución del estudio • ORCID iD: • Solo el Registro ORCID puede asignar ORCID iDs. Debes aceptar sus estándares para disponer de ORCID iDs e incluir la URL completa (pe. http://orcid.org/0000-0002-1825-0097).	✓
3. Carta de cesión de derechos de autor (Formato Cesión Derechos)	✓
4. Texto escrito en Word tamaño Arial o Verdana 12 a doble espacio, que no sobrepase las 2500 palabras para los artículos de investigación. Los artículos de revisión pueden extenderse hasta 3000 palabras, los casos clínicos no deben exceder las 1500 palabras, y las cartas al editor no sobrepasarán las 1000 palabras.	✓
5. El título del trabajo debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación. En español e inglés.	✓
6. Resumen en español e inglés (opcional), no mayor de 250 palabras que contenga básicamente: • Introducción • Metodología • Resultados y conclusiones. Debe ser concreto y escrito en un estilo impersonal y no emplear abreviaturas no estandarizadas. (Aplica solamente para los artículos de investigación)	✓
7. Los artículos de Investigación deben contener: • Introducción • Materiales y Método o Pacientes y Método • Resultados • Discusión • Conclusiones • Referencias • Agradecimientos.	✓
8. En los artículos de revisión se sugiere que contengan: • Introducción • Materiales y métodos • Resultados, tablas y figuras • Discusión • Referencias. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 45 referencias.	✓
9. Incluir de 3 a 5 palabras clave en español, que estén indexadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Consultar en: http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm	✓
10. Incluir las 3 a 5 key words, indexadas en Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus. Consultar en: http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html	✓
11. Incluir cada una de las tablas en hoja aparte. Incluya los archivos de las imágenes aparte en formato jpg o tiff, con alta resolución.	✓
12. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido. Realice el mismo proceso para las figuras.	✓

Volumen 34 No. 2
Abril - Junio
2019

Revista Colombiana de Gastroenterología

LM Instruments

..... Contraportada II

Revista Colombiana de Gastroenterología

Bases de datos en la web VI

Revista Colombiana de Gastroenterología

Redalyc 229

Revista Colombiana de Gastroenterología

Redib Contraportada III

Asociación Colombiana de Gastroenterología

..... Contraportada IV