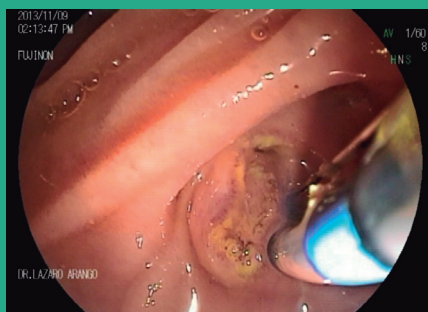


Revista Colombiana de Gastroenterología

· www.revistagastrocol.com ·

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



■ Trabajos originales

- Técnica híbrida (TH) *versus* estándar (TS) en la punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia para lesiones sólidas del páncreas
- Sedación con propofol por no anesestesiólogos para colonoscopia total
- Síndrome autoinmune tirogástrico (SAT)
- Requerimiento de hemostasia endoscópica en pacientes de una unidad de cuidado intensivo con hemorragia de vías digestivas altas
- Caracterización clínica e histopatológica de niños con hepatitis autoinmune
- Coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos

■ Revisiones de tema

- Estado actual del diagnóstico y manejo de la pancreatitis crónica
- Enfermedades hepáticas y embarazo

- Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento
- Cómo realizar e interpretar una manometría anorrectal de alta resolución
- Actualización con la clasificación de Londres en la interpretación de la manometría anorrectal de alta resolución

■ Reportes de caso

- Melanoma maligno gastrointestinal de origen primario desconocido
- Hemorragia digestiva en paciente con hiperplasia de glándulas de Brunner
- Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal, una combinación especial
- Diagnóstico endoscópico de uncinariasis
- Carcinoma escamocelular del canal anal metastásico en un paciente con VIH tratado con quimiorradioterapia concomitante
- Síndrome de Bouveret, una causa extraña de obstrucción intestinal alta





Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 34 - Número 3
Julio - Septiembre 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)	Alejandro Piscocoy, MD, PhD. (Perú)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)	Eduardo Valdivieso, MD, MSc. (Colombia)
Luis Eduardo Linares, MD. (Colombia)	José Fernando Vera Ch., MD, MSc. (Colombia)
Jorge Iván Lizarazo, MD. (Colombia)	

Comité Científico

Todd Barón, MD, MSc. (USA)	Édgar Jaramillo, MD. (Suecia)
Oscar Alberto Bernal A., MD, PhD. (Colombia)	Carlos Olimpo Mendivil, MD, PhD. (Colombia)
Fabiola Cabra T., MD, PHD. (Colombia)	Raúl Monserat, MD. (Venezuela)
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)

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Theodore Adrian Zuur





Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947

Junta Directiva 2017 - 2019

Presidente

Fernando García del Risco, MD. Cartagena

Primer Vicepresidente

Fabian Juliao Baños, MD. Medellín

Segundo Vicepresidente

Alejandro Concha Mejía, MD. Bogotá

Tesorero

Miguel Alonso Cristancho Mendieta, MD.

Secretaria

Viviana Parra Izquierdo, MD.

Vocal

Fabio Leonel Gil Parada, MD. Bogotá

Vocal

José Luis Buelvas Berrocal, MD.

Editor Revista Colombiana de Gastroenterología

Jaime Alvarado Bestene, MD.

Editora página Web

Gladys Eugenia Pulgar Granados, MD.

Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología

Hernando Marulanda Fernández, MD.

**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

Jorge Mario Castro B., MD

Secretario

Carlos Edgar Figueroa A. 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 Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias -,
LILACS - Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud -, Scielo Colombia - Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online -, EBSCO Publishing y
en el Sistema de Información Científica Redalyc - Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal -.

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

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



**DISTRIBUNA
Editorial**

www.libreriamedica.com

Coordinación editorial:

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

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

Diagramación: Marcela Torres Caballero

www.libreriamedica.com

Revista Colombiana de Gastroenterología

Trabajos originales

- Técnica híbrida (TH) *versus* estándar (TS) en la punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia para lesiones sólidas del páncreas 337
Hybrid technique versus standard technique for endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions
 Martín Alonso Gómez, Oscar Ruíz, Adán Lúquez Mendiola
- Sedación con propofol por no anesthesiólogos para colonoscopia total 345
Sedation for total colonoscopy with propofol administered by non-anesthesiologists
 Edelberto Mulett-Vásquez, Mauricio Osorio-Chica, Lázaro A. Arango-Molano
- Síndrome autoinmune tirogástrico (SAT): serie de casos 350
Thyrogastric syndrome: Case Series
 Sandra Consuelo Henao, Julián David Martínez, Juan Manuel Arteaga
- Requerimiento de hemostasia endoscópica en pacientes de una unidad de cuidado intensivo con hemorragia de vías digestivas altas 356
Endoscopic hemostasis in intensive care unit patients with upper digestive tract bleeding
 Daniel Medina Torres, William Otero Regino, Elder Otero Ramos
- Caracterización clínica e histopatológica de niños con hepatitis autoinmune en un centro de referencia de Bogotá, Colombia 364
Clinical and histopathological characterization of children with autoimmune hepatitis at a referral center in Bogotá, Colombia
 David Suárez, Rafael Andrade, José Fernando Vera, Rocío del Pilar López-Panqueva

Coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos	370
<i>Coexistence of functional gastrointestinal disorders in Latin American infants and preschoolers</i>	
Carlos A. Velasco-Benítez, Ricardo Chanis, Edgar Játiva, Milton Mejía, Jairo Moreno, Carmen R. Ramírez-Hernández, Eder A. Villamarín-Betancourt, José F Gómez-Urrego	

Revisiones de tema

Estado actual del diagnóstico y manejo de la pancreatitis crónica	376
<i>The current state of diagnosis and management of chronic pancreatitis</i>	
Lázaro Antonio Arango M., Claudia Patricia Díaz T., Carlos Andrés Caicedo Q., Camilo Ángel Rodríguez	
Enfermedades hepáticas y embarazo	385
<i>Liver diseases and pregnancy</i>	
Luis Guillermo Toro, Elizabeth María Correa, Luisa Fernanda Calle, Adriana Ocampo, Sandra María Vélez	
Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento	399
<i>Microscopic Cholangitis, An Increasingly Frequent Diagnosis</i>	
Robin German Prieto O., Jhon Edison Prieto O.	
Cómo realizar e interpretar una manometría anorrectal de alta resolución	404
<i>How to perform and interpret high resolution anorectal manometry</i>	
Diana Meza Madrid, Albis Hani, Valeria Atenea Costa, Ana María Leguizamo, Gerardo Puentes, Andrés Ardila	
Actualización con la clasificación de Londres en la interpretación de la manometría anorrectal de alta resolución	411
<i>Update of high-resolution anorectal manometry interpretation using the London classification</i>	
Andrés Delgado Villarreal, Valeria Atenea Costa Barney, Albis Hani, Ana María Leguizamo, Andrés Ardila, Diana Meza Madrid	

Reportes de caso

Melanoma maligno gastrointestinal de origen primario desconocido: reporte de caso	416
<i>A case report of malignant gastrointestinal melanoma of unknown primary origin</i>	
Sandra Patricia Cifuentes A., Sandra Lorena Santacruz R.	
Hemorragia digestiva en paciente con hiperplasia de glándulas de Brunner	421
<i>Digestive tract hemorrhaging in a patient with Brunner's gland hyperplasia</i>	
Rubén Sánchez-Aldehuelo, Juan Carlos Ruiz-Cobo, Carla Senosiain Lalastra, Eduardo Tavío Hernández, Cristian Perna Monroy, Agustín Albillos	

Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal, una combinación especial: a propósito de un caso y revisión de la literatura	425
<i>A special combination of pregnancy and inflammatory bowel disease: case report and literature review</i>	
Viviana Parra Izquierdo, Carolina Pavez Ovalle, Alan Ovalle, Carlos Espinosa, Valeria Costa, Gerardo Puentes, Albis Hani	
Diagnóstico endoscópico de uncinariasis: presentación de un caso con anemia ferropénica grave	433
<i>Endoscopic diagnosis of Uncinariasis, presentation of a case with severe iron deficiency anemia</i>	
Juliana Pizza Restrepo, Gabriel Mosquera-Klinger	
Carcinoma escamocelular del canal anal metastásico en un paciente con VIH tratado con quimiorradioterapia concomitante. Reporte de un caso y revisión de la literatura	438
<i>Metastatic anal canal squamous cell carcinoma in a patient with HIV treated with concomitant radiotherapy chemo. Case report and literature review</i>	
Handerson Rafael Osma Ch., Carlos Eduardo Bonilla G., Ricardo Oliveros W., Henry Alexander Vargas D., Julián Alberto Beltrán S., Mario Alexander Melo U.	
Síndrome de Bouveret, una causa extraña de obstrucción intestinal alta: reporte de caso	445
<i>Case report of Bouveret syndrome: a strange cause of upper intestinal obstruction</i>	
Sergio Andrés Siado, Fermín Alonso Canal, Héctor Conrado Jiménez Sánchez, Carlos Mauricio Martínez Montalvo, Marcela Osorio Santos	

Carta al editor

Carta al editor. Tratamiento y desenlace en pancreatitis aguda	450
<i>Letter to the editor. Treatment and outcome in acute pancreatitis</i>	
Abel Salvador Arroyo-Sánchez	
Respuesta a la carta al editor. Tratamiento y desenlace en pancreatitis aguda	452
<i>Response to the letter to the editor. Treatment and outcome in acute pancreatitis</i>	
Leidy Juliana Puerto H., Luis Ramiro Núñez R.	

Portada: A. Canulación del conducto de Wirsung. Se observa material turbio por la pancreatitis crónica (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

B. Apertura con corte del ducto pancreático (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

C. Extracción de cálculos del Wirsung (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

Cortesía de los autores: Lázaro Antonio Arango M., Claudia Patricia Díaz T., Carlos Andrés Caicedo Q.

Artículo: Estado actual del diagnóstico y manejo de la pancreatitis crónica

Técnica híbrida (TH) *versus* estándar (TS) en la punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia para lesiones sólidas del páncreas

Hybrid technique versus standard technique for endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions

Martín Alonso Gómez^{1*}, Oscar Ruíz², Adán Lúquez Mendiola³

¹ Especialista en Gastroenterología y Medicina Interna. Hospital Universitario Nacional de Colombia, Hospital Occidente de Kennedy, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia (UGEC). Bogotá, Colombia.

² Especialista en Gastroenterología y Medicina Interna. Universidad San Martín, Hospital Occidente de Kennedy, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Internista, Gastroenterólogo. Universidad Nacional de Colombia. Centro de Enfermedades Digestivas GutMédica. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Martín Alonso Gómez, martinalonsogomez@gmail.com

Fecha recibido: 25/03/18
Fecha aceptado: 29/08/18

Resumen

La ultrasonografía endoscópica (USE) se usa ampliamente para evaluar enfermedades pancreatobiliares, especialmente masas pancreáticas. La USE tiene una buena capacidad para detectar masas pancreáticas, pero no es suficiente para el diagnóstico diferencial de varios tipos de lesiones. La aspiración endoscópica con aguja fina guiada por ultrasonido (USE-PAF) es el método de diagnóstico de elección para masas pancreáticas y su precisión se afecta por diversos métodos de punción. **Materiales y métodos:** nuestro objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la técnica de succión estándar (TS) *versus* la técnica húmeda híbrida (TH) en el estudio de lesiones sólidas en páncreas, utilizando un diseño prospectivo, con ocultación única, aleatorizado y controlado, que incluye a pacientes con diagnóstico de lesión sólida en páncreas a los que se realizó USE-PAF desde mayo de 2014 a junio de 2016. **Resultados:** en total incluimos 65 pacientes, 34 (52,3%) se asignaron a USE-PAF con TH y 31 (47,7%) pacientes a USE-PAF con TS. Se encontró que la frecuencia relativa porcentual respecto a la técnica de punción en la USE-PAF en lesiones sólidas de páncreas, que permite obtener la cantidad de tejido adecuado para el diagnóstico citológico, fue de 85,2% para la TH y 71% para la TS, con un OR de 2,35 (IC 95%; 1,2-4,7) a favor de la TH. **Conclusión:** este estudio sugiere que la TH es superior a la TS en el diagnóstico de las lesiones sólidas del páncreas, por lo cual, dado que la implementación de esta técnica no aumenta costos y es muy sencilla, sugerimos que sea la técnica de elección cuando se necesita puncionar una lesión sólida.

Palabras clave

Ultrasonografía endoscópica, cáncer de páncreas, punción aguja fina, citología.

Abstract

Endoscopic ultrasound (EUS) is widely used to evaluate pancreatobiliary diseases, especially pancreatic masses. EUS has a good ability to detect pancreatic masses, but it is not sufficient for differential diagnoses of various types of lesions. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) is the diagnostic method of choice for pancreatic masses, but its accuracy is affected by various puncture methods. **Materials and methods:** Our objective was to compare the diagnostic yield of examinations of solid lesions in the pancreas by the standard suction technique (ST) with the yield of the hybrid technique (HT) using a prospective, single blind, randomized, controlled design. Patients diagnosed with solid pancreatic lesions who underwent EUS-FNA from May 2014 to June 2016 were included. **Results:** We included 65 patients, 34 of whom (52.3%) were assigned to EUS-FNA with HT, and 31 of whom (47.7%) were assigned to EUS-FNA with TS. We found that the relative frequency that HT successfully obtained an adequate amount of tissue for the cytological diagnosis was 85.2% while ST's relative frequency of success was 71%. The odds ratio was 2.35 (95% CI; 1.2-4.7) in favor of HT. **Conclusion:** This study suggests that the TH is superior to ST for diagnosis of solid pancreatic lesions. Since implementation of this technique does not increase costs and is very simple, we suggest that it become the technique of choice for EUS-FNA.

Keywords

Endoscopic ultrasound, pancreatic cancer, fine needle puncture, cytology.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones sólidas del páncreas representan un grupo heterogéneo de entidades que pueden ser clasificadas como neoplásicas y no neoplásicas. Las lesiones neoplásicas son las más comunes, estas incluyen adenocarcinoma, tumores neuroendocrinos, tumor pseudopapilar sólido, pancreatoblastoma, linfoma, metástasis y neoplasias misceláneas raras (1). El adenocarcinoma ductal es el tumor maligno más frecuente del páncreas y representa cerca del 90% de todos las neoplasias malignas pancreáticas (2). Es una causa significativa de mortalidad, la tasa de supervivencia a 5 años es menor del 5%, pero puede alcanzar el 20% en pacientes seleccionados con tumores no invasivos a quienes se ha realizado resección quirúrgica y su objetivo es detectarlo en estadios tempranos (3). Actualmente, el ultrasonido, la tomografía computarizada y las imágenes por resonancia magnética son el pilar en la evaluación del 80%-85% de las lesiones sólidas en páncreas (4). El diagnóstico preoperatorio de las lesiones sólidas pancreáticas es un reto, a pesar del avance tecnológico en las imágenes. La ecoendoscopia más punción con aguja fina es considerado el método de elección para detectar y diagnosticar estas lesiones (5). El rendimiento diagnóstico es altamente sensible y específico; sin embargo, varios factores afectan este rendimiento, dentro de estos se encuentran la experiencia del ecoendoscopista, posición del equipo, momento del día, número de aguja, técnica utilizada, característica de las lesiones, número de pases, citólogo en sala, pancreatitis crónica, entre otros (6-16).

Para el abordaje de las lesiones sólidas en páncreas se han desarrollado dos técnicas principales de succión: técnica seca y técnica húmeda (17). La técnica seca estándar (TS) consiste en los siguientes pasos: visualización por ecoendoscopia de la lesión en una posición óptima, inserción de la aguja (calibre 22), selección de la línea de punción, puncionar con la aguja, remoción del estilete, succión por jeringa de vacío, movimientos de un lado para otro de la aguja, retiro de la aguja y expulsión de la muestra de la aguja utilizando el estilete (18). La técnica húmeda ha sido desarrollada recientemente para mejorar la calidad de las muestras. En esta técnica, antes de puncionar la lesión se retira el estilete (aguja calibre 22) y se prelava con 5 mL de solución salina para reemplazar la columna de aire con líquido. Una jeringa de 10 mL se prellena con 3 mL de solución salina y se utiliza para aspirar luego de realizar la punción de la lesión. Una vez la aguja está dentro de la lesión, esta se mueve 3 veces de un lado para otro, esta maniobra se repite 4 veces (pases), para un total de 12 movimientos. Al retirar la aguja, el aspirado se libera en una lámina y se aplica aire, esto es más eficiente y seguro para sacar el aspirado que reinsertar el estilete (17, 19). Un metaanálisis reciente mostró mayor

sangrado en el grupo donde el estilete fue reinsertado para sacar el aspirado (20). La técnica híbrida (TH) consiste en realizar los mismos pasos de la técnica húmeda inicial, pero colocar en la aguja una jeringa premontada con vacío, la cual se activa una vez la aguja está dentro de la lesión.

El objetivo del presente trabajo es determinar el rendimiento diagnóstico de la técnica de succión seca estándar *versus* la técnica de succión húmeda híbrida en el estudio de lesiones sólidas del páncreas en una institución hospitalaria de tercer nivel en Bogotá.

MATERIALES Y MÉTODO

Este trabajo presenta la experiencia en una institución hospitalaria de tercer nivel en Bogotá. Se utilizó un diseño prospectivo, con ocultación única, aleatorizado y controlado para investigar qué técnica de punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia en lesiones sólidas de páncreas permite obtener la cantidad de tejido adecuado para el diagnóstico patológico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de lesión sólida en páncreas, que ingresaron a sala de procedimientos para realización de ecoendoscopia más punción con aguja fina entre mayo de 2014 y junio de 2016. Los criterios de inclusión y exclusión se resumen en la **Tabla 1** y **Tabla 2**. Los procedimientos se realizaron en la sala de gastroenterología de un hospital de tercer nivel en Bogotá, bajo sedación guiada por anestesiólogo, con una combinación de propofol más remifentanilo. Todas las punciones fueron guiadas por ecoendoscopia con un equipo marca Pentax, un endoscófono lineal y realizadas por un endoscopista experimentado en procedimientos intervencionistas, con más de 1000 ecoendoscopias con punción realizadas.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Pacientes con masa pancreática a quienes se hace referencia de punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAF)
Criterios de exclusión
Pacientes con funcionalidad disminuida mayor de 4 en la escala de ECOG (Tabla 2)
Pacientes con riesgo de hemorragia (INR >1,5 o con recuento de plaquetas <50 000/mm ²)
Pacientes que consumen 2 o más agentes antiagregantes plaquetarios
Pacientes con masa pancreática que no se logra detectar por ultrasonografía endoscópica (USE)
Mujer embarazada
Pacientes menores de 18 años

ECOG: Grupo Cooperativo Oncológico del Este; INR: índice internacional normalizado.

Tabla 2. Escala de calidad de vida del paciente ECOG (21)

Grado	
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades de la vida diaria, previo a la enfermedad sin restricción
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo
3	El paciente necesita estar en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como, por ejemplo, vestirse
4	El paciente permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como, por ejemplo, la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación
5	Muerto

Se utilizaron agujas de aspiración para ecoendoscopia número 22 gauge (Boston Scientific). Se usó la técnica de succión híbrida y la técnica de succión seca (10 mL) estándar con estilete para la toma de biopsias, con un total de 3 pases y 4 movimientos dentro de la lesión, según las recomendaciones descritas en la literatura (17-19). Las muestras se extendieron en láminas y se fijaron en alcohol etílico, estas se enviaron para estudio patológico por un especialista en citología del páncreas, el cual no conocía el método TH vs. TS utilizado para obtener las muestras. La información se recopiló en *Google Drive* y se obtuvieron variables cuantitativas discretas, las cuales se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, calculando la frecuencia relativa porcentual, con lo que se calculó la estimación de riesgo (*odds ratio* - OR) y se determinó la capacidad de cada técnica para obtener la suficiente cantidad y calidad de muestra, que permitiera obtener un diagnóstico patológico.

RESULTADOS

Se recolectaron los datos de 65 pacientes a quienes se les realizó ecoendoscopia más punción por diagnóstico de lesión sólida en páncreas, 34 (52,3%) pacientes se realizaron con la técnica híbrida y 31 (47,7%) pacientes con la TS, con estilete cuyas características se resumen en la **Tabla 3**. Se encontró que la frecuencia relativa porcentual respecto a la técnica de punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia en lesiones sólidas de páncreas que permite obtener la cantidad de tejido adecuado para el diagnóstico citológico fue de 85,2% para la TH y 71% para la TS (**Figura 1**), por lo que se observa un aumento en el rendimiento del 14,2% a favor de la técnica húmeda híbrida, con un OR de 2,35 (IC 95% 1,2-4,7).

DISCUSIÓN

La ultrasonografía endoscópica (USE) ofrece una excelente visualización del páncreas desde el duodeno o el estómago, lo que logra producir imágenes de alta resolución, por lo que se considera como uno de los métodos más precisos para la detección de lesiones focales pancreáticas, especialmente en pacientes con tumores pequeños (3 cm o menos) (22). Adicionalmente, la USE tiene la capacidad de obtener muestras para el diagnóstico patológico al utilizar punción guiada con aguja fina, la cual actualmente se considera una técnica de imagen segura y precisa para el diagnóstico tisular en pacientes con lesiones pancreático-biliares, siendo particularmente útil para diagnosticar tumores de páncreas y orientar la tomar decisiones terapéuticas (23). Se ha encontrado que, para estos carcinomas, esta tiene una sensibilidad diagnóstica del 54%-96%, una especificidad del 96%-98% y una precisión diagnóstica del 83% al 95% (24-26).

Como resultado de su utilidad demostrada se ha intentado aumentar su rendimiento diagnóstico y acercarlo cada vez más al 100%, lo que ha impulsado el desarrollo de varias agujas para la realización de la punción, que incluyen calibres 25, 22 y 19. Particularmente, las agujas de calibre 25 son más fáciles de manejar, causan menos complicaciones (sangrado) y a su vez tienen una menor probabilidad de obtener muestras contaminadas con sangre cuando se comparan con las agujas de calibres 19 y 22 (9, 27-29). Adicionalmente, se ha demostrado que las agujas de calibre 25 tienen un mejor rendimiento diagnóstico en tumores pancreáticos sólidos, cuando se comparan con las de calibre 22 (sensibilidad combinada: 93% para agujas de calibre 25 frente a 85% para agujas de calibre 22 para los diagnósticos realizados basados en citología) (10).

Tabla 3. Características de los pacientes

	Técnica húmeda	Técnica seca	Total de pacientes	Valor de p
Número de pacientes	34	31	65	
Género				ns
Masculino	15	19	34	
Femenino	19	12	31	
Rango de edad (años)	29-87	25-84	25-87	
Media	65,3	63,5	64,4	ns
Diagnóstico ecoendoscópico				
Cáncer de cabeza de páncreas	26	23	49	ns
Cistoadenocarcinoma	1		1	0,32
Lesión de cabeza y cuerpo del páncreas	1		1	ns
Lesión del cuerpo del páncreas	2	2	4	ns
Lesión focal de cabeza de páncreas	2	3	5	ns
Pancreatitis crónica	1	1	2	ns
Tumor de Franz	1	1	2	ns
Cáncer de cola de páncreas		1	1	ns
Tamaño de lesiones (rango en milímetros)	20-60	17-50	17-60	
Media	33,3	31,2	32,2	ns
Características ecoendoscópicas				
Hipoecoica	27	25	52	ns
Isoecoica	2		2	ns
Heterogénea	3	5	8	ns
Calcificaciones	1		1	ns
Mixta	1	1	2	ns
Rango <i>strain ratio</i>	12-189	13-140	12-189	
Media	64,3	74	69,2	
Diagnóstico histopatológico				
Adenocarcinoma	26	17	43	0,0001
Pancreatitis crónica	2	2	4	ns
Tumor de Franz	1	1	2	ns
Lesión mesenquimal con atipia		1	1	ns
Neoplasia papilar oncocítica		1	1	ns
No diagnóstico	5	9	14	0,0001

A pesar de esto, los resultados de cuatro metaanálisis disponibles sobre este tema son contradictorios. Existe una evidencia consistente de que la calidad citológica de las muestras obtenidas con las agujas 25 y 22 es similar y no se han demostrado ventajas convincentes de la aguja 25 frente a la 22, o viceversa, en términos de rendimiento técnico, facilidad de uso o perfil de seguridad. En consecuencia, en este estudio se decidió utilizar en los dos grupos, tanto para técnica húmeda como para técnica seca, agujas de calibre 22, con el fin de evitar un factor de confusión (8, 10, 11, 18, 30, 31). Aunque esta técnica se considera como segura no está exenta de complicaciones (0%-3,4%), siendo la más frecuente la pancreatitis leve (31-33).

Adicionalmente, existen factores que aumentan el riesgo de complicaciones postpunción en relación con las características del tejido objetivo, como las masas pequeñas (≤ 20 mm) y los tumores endocrinos (31-34). Se han informado complicaciones raras, pero graves, como sangrado (0,2%), ruptura de pseudoaneurisma, pseudoquistes pancreáticos, absceso y casos reportados de siembras de cáncer (31, 35-37). Las complicaciones infecciosas, bacteriemia o sepsis en las punciones de las lesiones sólidas pancreatobiliares se presentan del 0%-1%; sin embargo, en este estudio no se presentó ninguna complicación documentada de sangrado o infección (37, 38).

La técnica empleada al realizar el procedimiento tiene como principio básico la visualización de la lesión diana por ultrasonografía. Se localiza el abordaje de punción (posición del transductor, presencia de vasos sanguíneos, cantidad de tejido interpuesto entre el transductor y la lesión, entre otros), se avanza una aguja elegida para puncionar la lesión, se retira el estilete (si se usa), se aplica succión, se avanza la aguja y se retira a través de la lesión para obtener material celular, finalmente, se retira la aguja y se recoge el tejido para el examen citopatológico. Distintas variaciones en la técnica han sido motivo de estudio, orientadas a determinar cuáles cambios en la técnica pueden mejorar el rendimiento diagnóstico, dentro de los que cabe resaltar la selección del sitio de punción y de la aguja, uso del estilete, succión, número de punciones y uso de un citopatólogo *in situ* (23, 31, 39).

De estas modificaciones, algunas han mostrado resultados favorables respecto al aumento del rendimiento diagnóstico, dentro de las cuales se encuentran, en primer lugar, el posicionamiento; este procedimiento se realiza de una manera más cómoda cuando el ecoendoscopio se encuentra en una posición estable con la punta recta, lo que permite un fácil paso de la aguja de punción, esto generalmente se logra mejor desde la posición transgástrica que en la transduodenal (18, 40). Es importante recoger muestras de secciones múltiples de una lesión pancreática (múltiples punciones y técnica abanico [*fanning*]), ya que las lesiones neoplásicas pueden ser de naturaleza heterogénea, con cen-

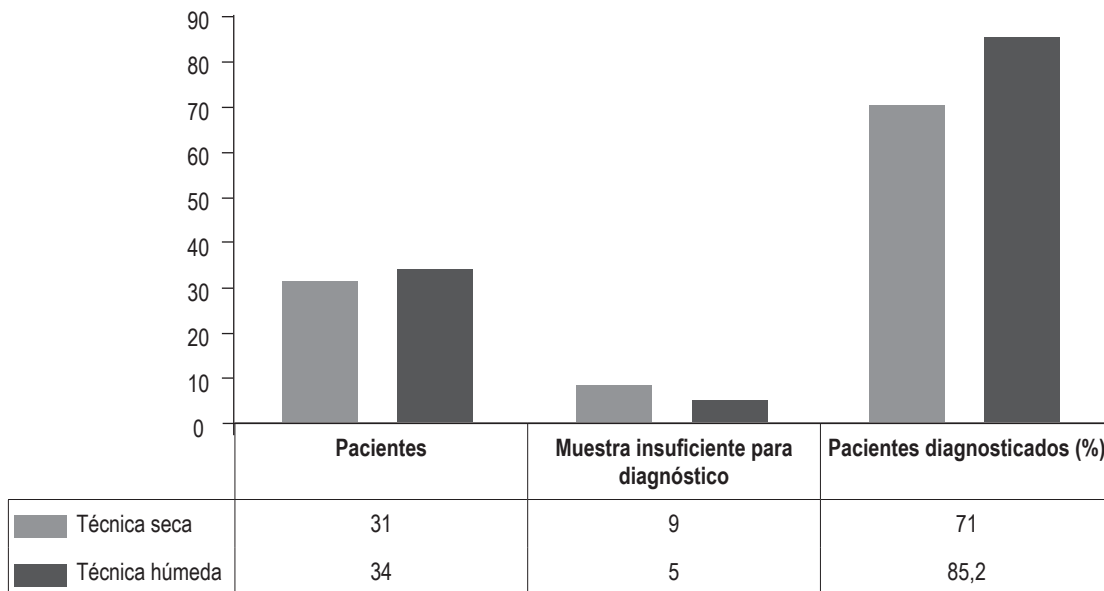


Figura 1. Comparación de técnicas

tros necróticos acelulares, por lo que es crucial enfocarse en múltiples áreas de la lesión, especialmente en la periferia. Actualmente se recomiendan 5 punciones con técnica *fanning* para lesiones sólidas en páncreas (13, 18, 39). Esta técnica consiste en cambiar la posición del ángulo de la aguja utilizando los mandos y el elevador (uña) de manera intermitente para tomar muestras sucesivas de múltiples áreas de la lesión, lo que aumenta la cantidad de tejido luego de la punción, por lo que se implementó como parte del protocolo del presente estudio (13, 31, 41).

Otro aspecto por resaltar, dada la evidencia creciente a favor, es la presencia de un citopatólogo en la sala de endoscopia donde se realiza el procedimiento denominado ROSE (por sus siglas en inglés), lo que implica la evaluación de los frotis directos obtenidos en la sala de endoscopia por un citopatólogo, que utiliza un microscopio óptico con retroalimentación inmediata al endosonografista sobre la calidad de las muestras para el diagnóstico y si se requieren muestras adicionales (15, 18, 31, 39, 41).

Numerosos estudios han confirmado la superioridad de ROSE en términos de aumentar el rendimiento diagnóstico al limitar el número de pases y disminuir el número de muestras inadecuadas (15, 18, 40-45). Sin embargo, en nuestro medio, la posibilidad de contar con un citopatólogo en la sala de endoscopia es bastante limitada, dado el aumento de los costos; por lo que en nuestro estudio no se logró adoptar esta recomendación. Se decidió realizar 5 punciones y utilizar la técnica *fanning* según lo recomendado por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal como protocolo de punción (18).

En la actualidad se sabe que la baja celularidad de los aspirados obtenidos a través de USE-PAF es una causa común de la ausencia de diagnóstico, lo que genera la necesidad de repetir los procedimientos, aumenta el costo y retrasa el diagnóstico, esto, a su vez, impide implantar estrategias de tratamiento en forma temprana, con consecuencias en la morbilidad y mortalidad para los pacientes (44, 45). Inicialmente se desarrollaron técnicas de succión seca y húmeda para mejorar el rendimiento de las punciones de lesiones sólidas localizadas en el mediastino o intrabdominales, pero aún no se ha recomendado como técnica USE-PAF estandarizada. Cuando se aplica la técnica seca se ha encontrado una mayor celularidad en las muestras del tejido, pero puede haber más contaminación sanguínea, por tanto, afectar la calidad general de la muestra (20, 46).

Respecto a la técnica húmeda, su superioridad teórica se basa en un modelo de fluido computacional tridimensional dinámico, que ha sugerido que debido a que el agua es un fluido menos compresible que el aire, una aguja llena de agua es superior a una aguja llena de aire, ya que permite una aspiración más rápida del material en el extremo distal de la aguja (17). Los resultados de nuestro estudio evidencian que las muestras obtenidas con la técnica húmeda fueron suficientes para obtener un diagnóstico patológico en el 85,2% para la técnica húmeda y el 71% para la técnica estándar, con un aumento en el rendimiento del 14,2% respecto a la técnica húmeda. Estos resultados se correlacionan con lo encontrado por Attam y colaboradores, que compararon la técnica de succión húmeda con la técnica seca en un total 117 pacientes y mostraron que la técnica de

succión húmeda aumentó significativamente la adquisición de tejido con mejor rendimiento diagnóstico, el cual fue calculado de 85,5% versus 75,2% ($P < 0,035$); sin embargo, no hubo diferencia en la cantidad de contaminación sanguínea entre las 2 técnicas (19).

Otro estudio piloto realizado por Berzosa y colaboradores en 15 pacientes con lesiones sólidas, en el que se comparó las técnicas de aspiración húmeda, híbrida y seca de USE-PAF, en donde el objetivo fue determinar la muestra adecuada para proporcionar un diagnóstico patológico final, así como el volumen de material aspirado y el rendimiento diagnóstico (maligno o no maligno) para cada técnica (47). No se encontraron diferencias significativas entre las técnicas híbridas, húmedas y secas (87%, 87% y 67%, respectivamente), sin embargo, esta diferencia tal vez no fue detectada en este estudio piloto dada su poca potencia estadística (17).

Aunque aún no se conoce la causa exacta por la que la técnica húmeda proporciona una mayor celularidad en las muestras obtenidas, existen diferentes teorías, algunas de ellas basadas en modelos computacionales que muestran que una aguja llena de agua es superior a una aguja llena de aire, ya que permite una aspiración más rápida del material en el extremo distal de la aguja, como ya habíamos anotado, lo que permite una mejor transmisión de la succión aplicada, en comparación con una columna de aire dentro de la aguja. La solución salina puede recubrir el revestimiento interno de la aguja, por tanto, cambiar las propiedades de la superficie, lo que facilita el movimiento del aspirado hacia la aguja. Además, la columna de solución salina puede actuar como un estilete, lo que reduce potencialmente la contaminación del tejido durante la punción en una lesión y mantiene la aguja desatascada (17, 18, 47).

Adicionalmente, la técnica húmeda permite un cambio en las propiedades de la superficie interna de la aguja hueca cuando está recubierta con solución salina normal, lo que puede reducir la fricción entre el aspirado de tejido y la pared de la aguja, esto permite un movimiento más suave del material dentro del canal de la aguja (17). Dadas las condiciones en las que se realizó este estudio, consideramos que la principal limitante es la ausencia de la evaluación rápida en la sala de endoscopia por un citopatólogo, sin embargo, consideramos que en la mayoría de los centros de endoscopia en Colombia no es factible, esto, como ya fue anotado, puede conducir a un aumento en el número de muestras inadecuadas, por tanto, puede afectar el rendimiento diagnóstico (48). Otra limitante es que el tamaño de la muestra es pequeño, aunque este es mucho mayor que el estudio de Barsa y colaboradores. También, sería importante que se hubiera medido el volumen de material en cada grupo, sin embargo, nuestro objetivo era la sensibilidad en el diagnóstico.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos previamente descritos sugieren que la técnica húmeda híbrida aumenta la celularidad significativamente en las muestras obtenidas de lesiones sólidas del páncreas cuando se compara con la técnica convencional, siendo una técnica de fácil aplicación en el contexto de la ausencia de un citopatólogo en la sala de endoscopia. Además, la implementación de esta técnica no implica un costo adicional y, dado que este trabajo y otro internacional (más pequeño) sugieren esta superioridad, debería ser la técnica de elección cuando se punciona una lesión sólida del páncreas.

REFERENCIAS

1. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011;31:993-1015. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.314105731>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
3. Liles J, Katz M. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic head adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14:919-29. doi: <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.919860>.
4. Scialpi M, Reginelli A, D'Andrea A, Gravante S, Falcone G, Baccari P, et al. Pancreatic tumors imaging: an update. *Int J Surg*. 2016;(1):S142-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.12.053>.
5. Wang W, Shpaner A, Krishna S, Ross W, Bhutani M, Tamm EP, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:73-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.01.040>.
6. Hewitt M, McPhail M, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan K. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:319-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.049>.
7. Eloubeidi M, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:700-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(05\)00363-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(05)00363-9).
8. Korenblit J, Tholey D, Tolin J, Loren D, Kowalski T, Adler DG, et al. Effect of the time of day and queue position in the endoscopic schedule on the performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosing pancreatic malignancies. *Endosc Ultrasound*. 2016;5:78-84. doi: <https://doi.org/10.4103/2303-9027.180470>.
9. Ramesh J, Bang J, Hebert-Magee S, Trevino J, Eltoun I, Frost A, et al. Randomized trial comparing the flexible 19G and 25G needle for endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic mass lesions.

- Pancreas. 2015;44:128-33. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000217>.
10. Madhoun M, Wani S, Rastogi A, Early D, Gaddam S, Tierney W, et al. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2013;45:86-92. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325992>.
 11. Kamata K, Kitano M, Yasukawa S, Kudo M, Chiba Y, Ogura T, et al. Histologic diagnosis of pancreatic masses using 25-gauge endoscopic ultrasound needles with and without core trap: a multicenter randomized trial. *Endoscopy*. 2016;48:632-8. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-106294>.
 12. Nakai Y, Isayama H, Chang K, Yamamoto N, Hamada T, Uchino R, et al. Slow pull versus suction in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1578-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-013-3019-9>.
 13. Bang J, Magee S, Ramesh J, Trevino J, Varadarajulu S. Randomized trial comparing fanning with standard technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic mass lesions. *Endoscopy*. 2013;45:445-50. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326268>.
 14. Suzuki R, Irisawa A, Bhutani M, Hikichi T, Takagi T, Sato A, et al. Prospective evaluation of the optimal number of 25-gauge needle passes for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic lesions in the absence of an onsite cytopathologist. *Dig Endosc*. 2012;24:452-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01311.x>.
 15. Hebert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, Ramesh J, Frost R, Eloubeidi MA, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology*. 2013;24:159-71. doi: <https://doi.org/10.1111/cyt.12071>.
 16. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi M. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:728-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.06.051>.
 17. Villa N, Berzosa M, Wallace M, Rajjman I. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: the wet suction technique. *Endosc Ultrasound*. 2016;5:17-20. doi: <https://doi.org/10.4103/2303-9027.175877>.
 18. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy*. 2017;49:989-1006. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-119219>.
 19. Attam R, Arain M, Bloechl S, Trikudanathan G, Munigala S, Bakman Y, et al. "Wet suction technique (WEST)": a novel way to enhance the quality of EUS-FNA aspirate. Results of a prospective, single-blind, randomized, controlled trial using a 22-gauge needle for EUS-FNA of solids lesions. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:1401-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.11.023>.
 20. Lee J, Choi J, Lee K, Kim K, Shin J, Lee JK, et al. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:745-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.12.009>.
 21. Skelton W, Parekh H, Starr J, Trevino J, Cioffi J, Hughes S, et al. Clinical factors as a component of the personalized treatment approach to advanced pancreatic cancer: a systematic literature review. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(1):1-8. doi: [10.1007/s12029-017-0021-z](https://doi.org/10.1007/s12029-017-0021-z).
 22. Lee E, Lee J. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7864-77. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7864>.
 23. Han J, Chang K. Endoscopic ultrasound-guided direct intervention for solid pancreatic tumors. *Clin Endosc*. 2017;50:126-37. doi: <https://doi.org/10.5946/ce.2017.034>.
 24. Chen G, Liu S, Zhao Y, Dai M, Zhang T. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided ne-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2013;13:298-304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.01.013>.
 25. Puli S, Bechtold M, Buxbaum J, Eloubeidi M. How good is endoscopic ultrasound-guided ne-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2013;42:20-6. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182546e79>.
 26. Banafea O, Mghanga F, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:108. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0519-z>.
 27. Varadarajulu S, Bang J, Holt B, Hasan M, Logue A, Hawes R, et al. The 25-gauge EUS-FNA needle: Good for on-site but poor for off-site evaluation? Results of a randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2014;80:1056-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.05.304>.
 28. Rastogi A, Wani S, Gupta N, Singh V, Gaddam S, Reddymasu S, et al. A prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:58-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.02.015>.
 29. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Minaga K, et al. New endoscopic ultrasonography techniques for pancreaticobiliary diseases. *Ultrasonography*. 2016;35:169-79. doi: <https://doi.org/10.14366/usg.15042>.
 30. Larghi A, Iglesias-García J, Poley J, Monges G, Petrone M, Rindi G, et al. Feasibility and yield of a novel 22-gauge histology EUS needle in patients with pancreatic masses: a multicenter prospective cohort study. *Surg Endosc*. 2013;27:3733-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2957-9>.
 31. Matsubayashi H, Matsui T, Yabuuchi Y, Imai K, Tanaka M, Kakushima N, et al. Endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration for the diagnosis of solid pancreaticobiliary lesions: Clinical aspects to improve the diagnosis.

- World J Gastroenterol. 2016;22:628-40. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.628>.
32. Yasuda I, Iwashita T, Doi S. Tips for endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of various pancreatic lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21:E29-33. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.60>.
 33. Haba S, Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, et al. Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. *J Gastroenterol*. 2013;48:973-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0695-8>.
 34. Puri R, Vilmann P, Săftoiu A, Skov B, Linnemann D, Hassan H, et al. Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:499-504. doi: <https://doi.org/10.1080/00365520802647392>.
 35. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Severe bleeding and perforation are rare complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: an analysis of 3,090 patients from 212 hospitals. *Gut Liver*. 2014;8:215-8. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.2.215>.
 36. Wang J, Zhao S, Chen Y, Jia R, Zhang X. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration versus endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy in sampling pancreatic masses: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7452. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007452>.
 37. Katanuma A, Maguchi H, Hashigo S, Kaneko M, Kin T, Yane K, et al. Tumor seeding after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of cancer in the body of the pancreas. *Endoscopy*. 2012;44:E160-1. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291716>.
 38. Fisher L, Segarajasingam D, Stewart C, Deboer W, Yusoff I. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: Performance and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:90-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05569.x>.
 39. Storm A, Lee L. Endoscopic ultrasound-guided techniques for diagnosing pancreatic mass lesions: Can we do better? *World J Gastroenterol*. 2016;22:8658-69. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8658>.
 40. Artifon E, Guedes H, Cheng S. Maximizing the diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Gastroenterology*. 2017;153:881-5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.058>.
 41. Holt B, Varadarajulu S, Hébert-Magee S. High-quality endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration tissue acquisition. *Adv Ther*. 2014;31:696-707. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0129-5>.
 42. Bhatia V, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasonography-guided tissue acquisition: how to achieve excellence. *Dig Endosc*. 2017;29:417-30. doi: <https://doi.org/10.1111/den.12823>.
 43. Yamabe A, Irisawa A, Bhutani M, Shibukawa G, Fujisawa M, Sato A, et al. Efforts to improve the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic tumors. *Endosc Ultrasound*. 2016;5:225-32. doi: <https://doi.org/10.4103/2303-9027.187862>.
 44. Wani S. Basic techniques in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: role of a stylet and suction. *Endosc Ultrasound*. 2014;3:17-21. doi: <https://doi.org/10.4103/2303-9027.123008>.
 45. Costache M, Iordache S, Karstensen J, Săftoiu A, Vilmann P. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: from the past to the future. *Endosc Ultrasound*. 2013;2:77-85. doi: <https://doi.org/10.4103/2303-9027.117691>.
 46. Wang Y, Chen Q, Wang J, Wu X, Duan Y, Yin P, et al. Comparison of modified wet suction technique and dry suction technique in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for solid lesions: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19:45. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2380-y>.
 47. Berzosa M, Villa N, Bartel M, Wallace M, Tau J, Trang T, et al. Pilot study comparing hybrid vs. wet vs. dry suction techniques for EUS-FNA of solid lesions. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:AB430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.597>.
 48. Iwashita T, Yasuda I, Mukai T, Doi S, Nakashima M, Uemura S, et al. Macroscopic on-site quality evaluation of biopsy specimens to improve the diagnostic accuracy during EUS-guided FNA using a 19-gauge needle for solid lesions: a single-center prospective pilot study (MOSE study) *Gastrointest Endosc*. 2015;81:177-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.08.040>.

Sedación con propofol por no anesthesiólogos para colonoscopia total

Sedation for total colonoscopy with propofol administered by non-anesthesiologists

Edelberto Mulett-Vásquez, MD, PhD¹; Mauricio Osorio-Chica, MD¹; Lázaro A. Arango-Molano, MD¹

¹ Docente del departamento quirúrgico de la Universidad de Caldas. Unión de Cirujanos, Manizales, Caldas, Colombia.

*Correspondencia: Edelberto Mulett-Vásquez, edelberto.mulett@ucaldas.edu.co

Fecha recibido: 08/10/18
Fecha aceptado: 23/07/19

Resumen

Introducción: la colonoscopia es un procedimiento de gran precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del colon, lo que permite visualizar la mucosa de todo el colon y el ileon terminal, si la exploración es adecuada. Clásicamente se ha utilizado ansiólisis o sedación consciente mediante la administración de benzodiacepinas o la asociación de estos fármacos y opiáceos, sin embargo, la utilización de propofol como sedante en endoscopia digestiva se ha ido extendiendo de forma paulatina en los últimos años. **Objetivo:** evaluar la evolución de los procedimientos de sedación con propofol administrado por médicos no anesthesiólogos en colonoscopia total. **Material y métodos:** se evaluaron los pacientes programados para colonoscopia total que fueron sedados con propofol administrado por médicos no anesthesiólogos, con el entrenamiento apropiado para tal fin, midiendo el comportamiento hemodinámico y respiratorio. Se excluyen los pacientes con ASA (*American Society of Anesthesiologists*) mayor de II. **Resultados:** se evaluaron 390 pacientes, 269 (69%) mujeres y 121 (31%) hombres, con una edad promedio de 53,1 años. La dosis promedio utilizada de propofol fue de 2,3 mg/kg. El 4,9% de los pacientes presentó bradicardia según la definición utilizada. La dosis promedio de propofol en los pacientes que presentaron bradicardia fue de 1,76 mg/kg. **Conclusión:** la utilización del propofol por médicos no anesthesiólogos es un procedimiento que se puede considerar seguro, siempre y cuando se sigan los protocolos establecidos para tal fin.

Palabras clave

Colonoscopia, propofol, endoscopia, sedación consciente.

Abstract

Introduction: Colonoscopy is a very precise procedure for diagnosis and treatment of diseases of the colon. It allows visualization of the mucosa of the entire colon and the terminal ileum if the examination is adequate. Classically, anxiolysis or conscious sedation has been used through the administration of benzodiazepines, or benzodiazepines plus opiates. However, the use of propofol as a sedative in digestive endoscopy has been gradually spreading in recent years. **Objective:** This study evaluates the evolution of sedation procedures with propofol administered by non-anesthesiologists for total colonoscopies. **Material and Method:** Patients who underwent total colonoscopy who were sedated with propofol administered by appropriately trained non-anesthesiologists were evaluated. Hemodynamic and respiratory behavior were measured. Patients were excluded if they were over II on the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. **Results:** Three hundred ninety patients were evaluated, 269 (69%) were women, and 121 (31%) were men. Their average age was 53.1 years. The average dose of propofol used was 2.3 mg/kg. Bradycardia developed in 4.9% of the patients according to the definition used. The average dose of propofol in patients with bradycardia was 1.76 mg/kg. **Conclusion:** The use of propofol by non-anesthesiologists can be considered safe as long as the protocols established for this purpose are followed.

Keywords

Colonoscopy, propofol, endoscopy, conscious sedation.

INTRODUCCIÓN

La colonoscopia es un procedimiento de gran precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del colon, lo que permite visualizar la mucosa de todo el colon y el íleon terminal, si la exploración es adecuada (1). Clásicamente se ha utilizado ansiólisis o sedación consciente mediante la administración de benzodiazepinas o la asociación de estos fármacos y opiáceos, sin embargo, la utilización de propofol como sedante en endoscopia digestiva se ha ido extendiendo de forma paulatina en los últimos años (2). La administración del propofol es dirigida por un anestesiólogo en la mayoría de los casos, pero se ha reportado el uso de propofol por endoscopistas sin la presencia del anestesiólogo, siendo reportados en total 82,620 procedimientos, con una morbilidad del 0,19% y mortalidad del 0% (3).

El objetivo de este proyecto es evaluar el comportamiento de los pacientes durante la colonoscopia total con la administración de sedación con propofol por no anestesiólogos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó en la sección de endoscopia diagnóstica de la Unión de Cirujanos, Manizales, Colombia. Se evaluaron los pacientes programados para colonoscopia total según agenda programada y que cumplieran los criterios de inclusión, los cuales fueron sedados con propofol administrado por médicos no anestesiólogos, con el entrenamiento apropiado para tal fin, midiendo el comportamiento hemodinámico y respiratorio con monitorización durante la sedación con pulsioximetría. Se excluyen los pacientes con ASA (*American Society of Anesthesiologists*) mayores de II, según las recomendaciones generales para este tipo de procedimientos, y los menores de 18 años. Se administraron dosis de propofol en forma de bolos endovenosos, iniciando con 10-30 mg y continuando en dosis de bolos tituladas a necesidad según la respuesta del paciente. Todos los pacientes recibieron oxígeno por cánula nasal al menos de 3 L/min. Se definió como bradicardia para estos procedimientos una frecuencia cardíaca menor de 50 latidos por minuto. El trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética Institucional de la Facultad de Ciencias para la Salud de la Universidad de Caldas, según resolución CBCS-023-16 del 31 de marzo de 2016.

RESULTADOS

Se evaluaron 390 pacientes, 269 (69%) mujeres y 121 (31%) hombres, con una edad promedio de 53,1 años y con un peso promedio de 64,4 kg (**Tabla 1**). El 70,8% de los pacientes fue ASA I y el 29,2% fue ASA II. Con respecto

a los antecedentes, el 26,7% de los pacientes sufría de hipertensión arterial, 6,2% tenía diabetes *mellitus*, 38,2% tenía antecedentes de cirugía abdominal y el 8,2% de las mujeres tenía histerectomía abdominal. El 9,5% de los pacientes era fumador, 8,5% consumía alcohol regularmente y 0,3% consumía otro tipo de sustancias (**Tabla 2**). El promedio de la presión arterial media antes del procedimiento fue de 92 mm Hg en el ciego o sitio de mayor avance fue de 84 mm Hg y luego del procedimiento fue de 79 mm Hg. El promedio de la saturación arterial en el ciego o sitio de mayor avance fue de 97% (**Tabla 3**). La dosis promedio utilizada de propofol fue de 2,3 mg/kg (**Tabla 4**). El 4,9% de los pacientes presentó bradicardia según la definición utilizada, que requirió el uso de hioscina para revertirla, sin necesidad del uso de atropina u otros medicamentos. No se encontró relación en la presencia de bradicardia con la clasificación ASA I o ASA II. La dosis promedio de propofol en los pacientes que presentaron bradicardia fue de 1,76 mg/kg, mientras en los que no la presentaron fue de 2,3 mg/kg, siendo una diferencia significativa ($p = 0,012$), con un poder estadístico del 99%.

Tabla 1. Variables sociodemográficas

N	Femenino	Masculino	Edad promedio	Peso promedio
390	269 (69%)	121 (31%)	53,1 años	64,4 kg

Tabla 2. Antecedentes

ASA 1	ASA 2	HTA	DM	C abd	Cigarrillo	Alcohol	Sustancias	Hist
70,8%	29,2%	26,7%	6,2%	38,2%	9,5%	8,5%	0,3%	8,2%

ASA: *American Society of Anesthesiologists*; C abd: cirugía abdominal; DM: diabetes *mellitus*; HIST: histerectomía; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3. Variables hemodinámicas

TAM pre	TAM ciego o sitio de mayor avance	TAM post	Saturación arterial en ciego o sitio de mayor avance
92 mm Hg	84 mm Hg	79 mm Hg	97%

Tabla 4. Dosis de propofol

Dosis propofol promedio	Dosis bradicardia	Dosis sin bradicardia
2,3 mg/kg	1,76 mg/kg	2,3 mg/kg

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el comportamiento hemodinámico y de oxigenación de pacientes ASA I y ASA II durante la colonoscopia, con sedación administrada por médicos no anestesiólogos. Se encontró una preponderancia de pacientes ASA I, sin encontrar diferencias reales en los niveles de presión arterial durante el procedimiento en los diferentes sitios evaluados. Igualmente, tampoco se encontraron diferencias respecto a la saturación arterial. En los pacientes en que se encontró bradicardia, esta cedió al uso de hioscina y puede estar relacionada más con la tensión sobre el mesocolon (reflejo vagal) que con la dosis utilizada de propofol, pues en los pacientes en que se presentó este fenómeno, la dosis de propofol fue menor, siendo una asociación significativa.

La sedación o analgesia son comúnmente empleadas para procedimientos médicos, dentales o quirúrgicos por una amplia gama de profesionales de la salud, con diversas calificaciones y entrenamiento, para facilitar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos (4). El propósito de la sedación y la analgesia es disminuir la ansiedad, la incomodidad o el dolor y disminuir los recuerdos del evento. El nivel de sedación adecuado para el examen puede ir de una sedación mínima hasta la anestesia general (5). El confort del paciente es una importante medida del desenlace de la calidad de la colonoscopia y tiene influencia en la satisfacción del paciente y en la aceptación para un nuevo procedimiento (6).

Los niveles de sedación se comprenden desde una mínima a moderada sedación hasta la sedación profunda y la anestesia, teniendo en cuenta que en la sedación el paciente puede estar despierto o no, pero este retiene su capacidad de mantener una vía aérea abierta y respirar espontáneamente. Igualmente, la sedación consciente permite la comunicación y responder a órdenes verbales (7). En general, se utilizan 3 tipos de sedación durante la colonoscopia (8):

- Anestesia general administrada por un anestesiólogo
- Sedoanalgesia administrada por un anestesiólogo o un gastroenterólogo (diferente al que realiza el examen)
- Sedoanalgesia administrada por una enfermera entrenada.

Se han utilizado varios esquemas de sedación para procedimientos invasivos, siendo estos midazolam con meperidina, midazolam con fentanilo o midazolam solo, sin embargo, estos medicamentos tienen mayor duración de acción, náuseas después del procedimiento, depresión respiratoria y acumulación en caso de falla renal (9). El propofol es un medicamento desarrollado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general, que entre sus mayores ventajas tiene el corto tiempo para recuperación, lo que permite la rápida

salida del paciente de la sala de endoscopia, el rápido inicio de acción y menos náuseas y vómito (10).

El propofol se utiliza regularmente para sedación, inducción, hipnosis, mantenimiento, efecto anticonvulsivante y disminución de la tasa metabólica cerebral, y actúa de manera inespecífica en membranas lipídicas y parcialmente en el sistema transmisor inhibitorio (GABA) (11). Este es clasificado como un agente sedante hipnótico de acción ultracorta que provoca amnesia, pero mínimos niveles de analgesia (12).

El dolor en el sitio de la inyección es frecuente y ocurre en más del 30% de los pacientes que recibe un bolo intravenoso. Los efectos cardiovasculares incluyen disminución del gasto cardíaco, resistencia vascular sistémica y presión arterial. También se presentan depresión respiratoria e inotropía cardíaca negativa (13).

La sedación con propofol dirigida por el endoscopista se refiere a la administración de propofol por una persona entrenada no anestesióloga, bajo la dirección y supervisión del endoscopista que está realizando el procedimiento endoscópico. La sedación con propofol para colonoscopia se ha mostrado superior a otros métodos de sedación debido a que el propofol se asoció con una baja incidencia de complicaciones cardiopulmonares y fue superior a las benzodiacepinas respecto a la rapidez para la inducción de sedación y recuperación (14).

El uso del propofol para sedación, administrado por enfermeras y dirigidas por el endoscopista, permanece controversial debido a preocupaciones relacionadas con la seguridad por el uso de un anestésico utilizado para sedación (15). Recientemente se ha demostrado que el propofol puede ser un agente efectivo y seguro cuando es usado por no anestesiólogos para conseguir un nivel adecuado de sedación, y se encuentra adecuada evidencia que soporta su uso por no anestesiólogos debido a la rareza de episodios que comprometen la vida (16). La administración de la sedación por el endoscopista que hace el procedimiento endoscópico o la enfermera que lo asiste, en ausencia de otra persona dedicada solo a la monitorización del paciente y administración de la medicación, es segura y efectiva (17). Una desventaja del propofol es su habilidad para producir rápidos cambios en la función neurosicológica, desde la sedación consciente a la sedación profunda, o aun narcosis con depresión respiratoria y apnea; otra desventaja es que no hay antagonista (18).

Se ha demostrado que las complicaciones cardiorrespiratorias en una colonoscopia pueden estar asociadas con prácticas anestesiológicas debido a una dosis excesiva del medicamento, inadecuada monitorización del paciente o una inducción rápida de la sedación (19). Se necesita un entrenamiento especializado para los individuos que administrarán el propofol, con un programa multifacético, como

el soporte cardíaco avanzado, y se realizan cursos con requerimientos diseñados para tal fin (20-22). Sin embargo, para procedimientos clasificados como sedación grado I y grado II, uno de los medicamentos recomendados es el propofol. En Colombia, esta es la recomendación de las principales sociedades involucradas, como la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación, la Asociación Colombiana de Gastroenterología y la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (23).

CONCLUSIÓN

La utilización del propofol por médicos no anestesiólogos es un procedimiento que se puede considerar seguro, siempre y cuando se sigan los protocolos establecidos para tal fin, así como básicamente el conocimiento del medicamento y sus posibles complicaciones, pacientes ASA I y ASA II y contar con los recursos necesarios ante una eventualidad.

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación

Los autores refieren no tener apoyo económico para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. González-Huix L, Figa M, Huertas C. Criterios de calidad que deben exigirse en la indicación y en la realización de la colonoscopia. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:33-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.02.014>.
2. Martínez J, Casellas J, Aparicio J, Garmendia M, Amorós A. Seguridad de la administración de propofol por el personal de la unidad de endoscopia digestiva. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:105-9. doi: <https://doi.org/10.1157/13100070>.
3. Triantafyllidis J, Merikas E, Nikolakis D, Papalois A. Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. *World J Gastroenterol*. 2013;19:463-81. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i4.463>.
4. Baker B, Roessler K, Sutherland J, Tay T. Guidelines on sedation and/or analgesia for diagnostic and interventional medical, dental or surgical procedures. *ANZCA PS09 BP*. 2014;1-5.
5. Faigel D, Baron T, Goldstein J, Hirota W, Jacobson B, Johanson JF, et al. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:613-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(02\)70104-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(02)70104-1).
6. Ball AJ, Rees CJ, Corfe BM, Riley SA. Sedation practice and comfort during colonoscopy: lessons learnt from a national screening programme. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:741-6. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000360>.
7. Burtea D, Dimitriu A, Malos A, Saftoiu A. Current role of non-anesthesiologist administered propofol sedation in advanced interventional endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7:981-6. doi: <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i10.981>.
8. Sporea I, Popescu A, Sandesc D, Salha Ch, Sirlu R, Danila M. Sedation during colonoscopy. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:195-8.
9. Rex DK. Review article: moderate sedation for endoscopy: Sedation regimens for non-anaesthesiologists. *Alimen Pharmacol Ther*. 2006;24:163-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02986.x>.
10. Byrne M, Chiba N, Singh H, Sadowski D. Propofol use for sedation during endoscopy in adults: A Canadian association of gastroenterology position statement. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:457-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2008/268320>.
11. Muñoz-Cuevas JH, de la Cruz-Paz MA, Olivero-Vásquez YI. Propofol ayer y hoy. *Rev Mex Anestesiol*. 2005;28:148-58.
12. Vargo J, Holub J, Faigel D, Lieberman D, Eisen G. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:955-63. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03099.x>.
13. Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron T, Anderson M, Banerjee S, Dominitz J. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:815-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.09.029>.
14. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Ichise Y, et al. Safety and effectiveness of propofol sedation during and after outpatient colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2012;18:3420-5. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i26.3420>.
15. Ooi M, Thomson A. Morbidity and mortality of endoscopist-directed nurse-administered propofol sedation (EDNAPS) in a tertiary referral center. *Endosc Int Open*. 2015;3:E393-7. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392511>.
16. Repici A, Pagano N, Hassan C, Carlino A, Rando G, Strangio G. Balanced propofol sedation administered by nonanesthesiologists: the first Italian experience. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3818-23. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i33.3818>.
17. Sáenz-López S, Rodríguez Muñoz S, Rodríguez-Alcalde D, Franco A, Marín JC, de la Cruz J, et al. Endoscopist controlled administration of propofol: an effective and safe method of sedation in endoscopic procedures. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:25-35. doi: <https://doi.org/10.4321/S1130-01082006000100004>.
18. Sieg A. Propofol sedation in outpatient colonoscopy by trained practice nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective evaluation of over 3000 cases. *Z Gastroenterol*. 2007;45:697-701. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-963349>.

19. Cardin F, Minicuci N, Campigotto F, Andreotti A, Granziaera E, Donà B, et al. Difficult colonoscopies in the propofol era. *BMC Surg.* 2012;12(S9). doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S9>.
20. Vargo J, Cohen L, Rex DK, Kwo PY. Position statement: nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1053-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.07.020>.
21. Morse J, Fowler S, Morse A. Endoscopist-administered propofol: a retrospective safety study. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:617-20. doi: <https://doi.org/10.1155/2008/265465>.
22. Dumonceau J, Riphaus A, Beilenhoff U, Vilmann P, Hornslet P, Aparicio J. European curriculum for sedation training in gastrointestinal endoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy.* 2013;45(3):496-504. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344142>.
23. Ibarra P, Galindo M, Molano A, Niño C, Rubiano A, Echeverry P. Recomendaciones para la sedación y la analgesia por médicos no anestesiólogos y odontólogos de pacientes mayores de 12 años. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2012;40:67-74. doi: [https://doi.org/10.1016/S2256-2087\(12\)40012-8](https://doi.org/10.1016/S2256-2087(12)40012-8).

Síndrome autoinmune tirogástrico (SAT): serie de casos

Thyrogastric syndrome: Case Series

Sandra Consuelo Henao^{1*}, Julián David Martínez¹, Juan Manuel Arteaga¹

¹ Médico docente Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Sandra Henao, schenaor@unal.edu.co

Fecha recibido: 13/12/18
Fecha aceptado: 03/02/19

Resumen

Un porcentaje importante de pacientes con gastritis crónica atrófica corporal autoinmune, o gastritis tipo A, desarrollan enfermedad autoinmune tiroidea (enfermedad de Graves o de Hashimoto) y viceversa, situación conocida como síndrome autoinmune tirogástrico (SAT), pero no se conoce su prevalencia, por lo que puede pasarse sin el diagnóstico completo. El desarrollo de la gastritis atrófica limita la absorción de la vitamina B₁₂, lo que lleva a alteraciones hematológicas, neurológicas y metabólicas, por tanto, es importante realizar las pruebas necesarias para su diagnóstico y seguir de cerca la evolución de los pacientes. La detección serológica de los autoanticuerpos contra la glándula tiroidea y el cuerpo gástrico muestran la etiología autoinmune y un estado inflamatorio con daño tisular. Todo paciente con enfermedad autoinmune debe ser valorado para descartar la presencia de otras patologías de etiología inmunológica.

Palabras clave

Enfermedades autoinmunes, tiroiditis, gastritis, atrofia, anticuerpos, *Helicobacter pylori*, DeSC.

Abstract

A significant percentage of patients with chronic autoimmune atrophic body gastritis (type A gastritis) develop thyroid autoimmune disease (Graves' disease or Hashimoto's disease) and vice versa. This situation is known as thyrogastric syndrome. Its prevalence is unknown, due to incomplete diagnoses. Since the development of atrophic gastritis limits the absorption of vitamin B₁₂ leading to hematological, neurological and metabolic alterations, it is important to perform necessary diagnostic tests and to closely monitor the evolution of patients. Serological detection of autoantibodies against the thyroid gland and the gastric body show the autoimmune etiology and an inflammatory state with tissue damage. Every patient with autoimmune disease should be evaluated to rule out the presence of other pathologies of immunological etiology.

Keywords

Autoimmune diseases, thyroiditis, gastritis, atrophy, antibodies, *helicobacter pylori* (DeSC).

INTRODUCCIÓN

El síndrome autoinmune tirogástrico (SAT) se define como la presencia de enfermedad tiroidea de etiología autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) y de gastritis crónica atrófica corporal difusa, también llamada gastritis tipo A o gastritis autoinmune; esta fue descrita inicialmente por Tudhope y Wilson en 1960 (1).

La causa principal de la malabsorción de la vitamina B₁₂ es la hipoclorhidria o la aclorhidria, secundarias a la atrófica de la mucosa oxíntica gástrica, la cual se ha informado en cerca de la tercera parte de las personas mayores de 50 años. Las causas establecidas en la disminución o ausencia de secreción ácida por las células parietales son múltiples, entre ellas se encuentra la agresión por autoanticuerpos contra estas células, la infección por *Helicobacter pylori* y el

uso prolongado de medicamentos inhibidores de la secreción gástrica (inhibidores de la bomba de protones), en especial en personas ancianas (2, 3).

El diagnóstico del SAT depende de la sospecha clínica por parte de los endocrinólogos, hematólogos y gastroenterólogos. Su omisión acarrea a los pacientes serios problemas de salud por la malabsorción crónica de nutrientes esenciales para la vida, como el hierro y la vitamina B₁₂ (Figura 1) (4).

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Mujer de 60 años con cuadro de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂ de 3 meses de evolución, que recibe suplencia de cianocobalamina 1 mg mensual y se requiere descartar atrofia de la mucosa gástrica (Tabla 1). Presenta hipotiroidismo hace 3 años, tratada con levotiroxina 75 µg/día. La esofagogastroduodenoscopia mostró cambios de gastritis atrófica de cuerpo y antro. Las biopsias de cuerpo, incisura angulares y antro señalan cambios de gastritis cró-

nica atrófica con metaplasia intestinal completa, sin displasia y sin *H. pylori*. Con el resultado se le solicitan anticuerpos anticélulas parietales (Tabla 2). Con el diagnóstico de anemia perniciosa y el antecedente de hipotiroidismo se realizan anticuerpos antitiroideos (Tabla 2). Con estos resultados se realiza el diagnóstico de SAT.

Caso 2

Paciente de 47 años diagnosticada con anemia ferropénica sin causa determinada y que ha necesitado de suplencia ferrosa (Tabla 1). No hay historia de sangrado digestivo, ni menstrual. Presenta hipotiroidismo hace 7 años, con suplencia de levotiroxina 100 µg/día. La esofagogastroduodenoscopia muestra gastropatía atrófica fundocorporal (Tabla 2). Se prescribe tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori* con esomeprazol, claritromicina y amoxicilina por 2 semanas. Por la coexistencia de hipotiroidismo, déficit de vitamina B₁₂ y gastritis atrófica corporal se solicitan autoanticuerpos antitiroideos y anticélulas parietales (Tabla 2). Se realiza diagnóstico de SAT y se inicia suplencia con cianocobalamina.

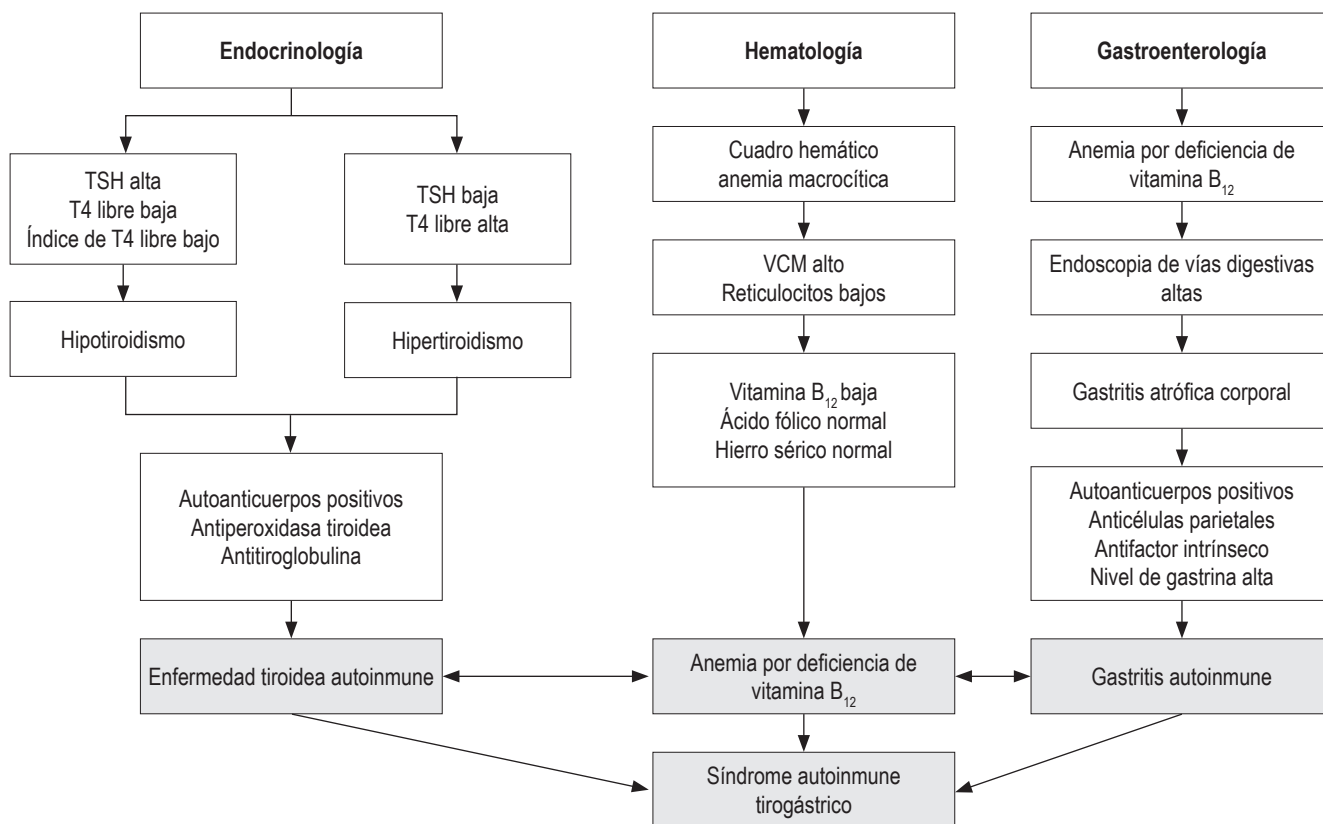


Figura 1. Diagnóstico del síndrome autoinmune tirogástrico.

Tabla 1. Resultado de los exámenes de laboratorio de los pacientes

Paciente No.	Edad	Género	Historia clínica	Niveles de vitamina B ₁₂ (pg/mL)	Niveles de ácido fólico (ng/mL)	Hemoglobina (g/dL)	Volumen corpuscular medio (fl)	Hemoglobina corpuscular media (pg)	Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	Niveles de hierro sérico (µg/dL)
1	60	F	Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂ Tiroiditis de Hashimoto	150	16	10	110	30	34	80
2	47	F	Anemia ferropénica Tiroiditis de Hashimoto	106	17	13	80	28	32	50
3	63	F	Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂ Tiroiditis de Hashimoto	54	>20	12	120	30	32	105
4	60	F	Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂ Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Sjögren	180	18	10	110	26	31	114
5	61	F	Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂ Tiroiditis de Hashimoto	200	9	15	90	31	33	110

Valores normales: niveles de hierro sérico: 60-170 µg/dL; niveles de vitamina B₁₂ VR: 200-900 pg/mL, técnica de quimioluminiscencia; hemoglobina: 12-16 g/dL; niveles de ácido fólico: 2,7-17 ng/mL; volumen corpuscular medio: 82-98 fl; hemoglobina corpuscular media: 27-31 pg; concentración hemoglobina corpuscular media: 33-37 g/dL.

Tabla 2. Resultados de los exámenes de autoanticuerpos y biopsias gástricas de los pacientes

Paciente No.	Anticuerpos anticélulas parietales	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (U/mL)	Anticuerpos antitiroglobulina (U/mL)	Biopsia gástrica	Helicobacter pylori
1	Positivo 1:640	Positivo 181	Positivo 194	GCAC y GCAA metaplasia intestinal completa	Negativo
2	Positivo 1:640	Positivo >640	Positivo 667	GCAC metaplasia intestinal completa	Positivo
3	Positivo 1:320	Positivo 201	Positivo 379	GAC metaplasia intestinal completa	Negativo
4	Positivo 1:2560	Positivo 455	Positivo 398	GAC metaplasia intestinal completa	Positivo
5	Positivo 1:64	Positivo 76	Negativo	GCAC y GCAA metaplasia intestinal completa	Positivo

Valores normales: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea VR: 0-34 U/mL, técnica de quimioluminiscencia; anticuerpos antitiroglobulina VR: 0-115 U/mL, técnica de quimioluminiscencia; anticuerpos anticélulas parietales VR: negativo, técnica de inmunofluorescencia indirecta. GCAA: gastritis crónica atrófica antral; GCAC: gastritis crónica atrófica corporal.

Caso 3

Paciente de 63 años remitida por cuadro de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂ de 3 meses de evolución, que recibe suplencia de cianocobalamina; además, presenta hipotiroidismo hace 10 años en tratamiento con levotiroxina 75 µg/día (**Tabla 1**). Se realiza esofagogastro-duodenoscopia, que evidencia atrofia del cuerpo y el antro gástricos. Por la presencia de gastritis atrófica y déficit de

vitamina B₁₂ se realizan pruebas inmunológicas, anticuerpos anticélulas parietales, anticuerpos antitiroideos (**Tabla 2**). Se hace diagnóstico de SAT.

Caso 4

Mujer de 60 años con síndrome de Sjögren de 5 años de evolución, tratada con pilocarpina. La paciente presenta anemia megaloblástica (**Tabla 1**) e hipotiroidismo

autoinmune de 1 año de evolución. Recibe 100 µg/día de levotiroxina y suplencia con cianocobalamina 1 mg. Se realiza esofagogastroduodenoscopia con toma de biopsias, que mostraron gastritis crónica atrófica y presencia de *Helicobacter pylori* (Tabla 2). Se prescribe tratamiento para la erradicación de la infección. Se solicitan anticuerpos anticélulas parietales y anticuerpos antitiroideos (Tabla 2). Con los resultados de anemia, hipotiroidismo y gastritis autoinmune se hace el diagnóstico de SAT.

Caso 5

Paciente de 61 años con anemia por déficit de vitamina B₁₂ de 8 años de evolución e hipotiroidismo hace 10 años; recibe suplencia con levotiroxina. Presenta serología positiva para anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Tablas 1 y 2). Se realiza esofagoduodenoscopia con toma de biopsias, que mostró gastritis crónica atrófica multifocal con metaplasia completa, sin displasia y positiva para *H. pylori*. Se prescribe tratamiento para la infección y se hace control del mismo con la prueba del aliento, la cual es negativa. Los autoanticuerpos contra las células parietales fueron positivos (Tabla 2). Con estos resultados se hace diagnóstico de SAT.

COMENTARIOS

La deficiencia de vitamina B₁₂ (definida por niveles séricos <200 pg/dL) con frecuencia se encuentra en los pacientes ancianos. Se ha observado en uno de cada veinte mayores de 65 años (5-7).

Las alteraciones hematológicas, neurológicas y metabólicas secundarias al déficit de vitamina B₁₂ son conocidas. Un estudio inglés con 1000 pacientes mayores de 75 años demostró déficit de vitamina B₁₂ en el 13% de ellos, una clara asociación entre los bajos niveles de vitamina B₁₂ con alteraciones cognitivas observados en estos individuos, OR = 3,0 (IC 95% 1,3-6,9) (8).

La deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica oxíntica de causa autoinmune, llamada también gastritis crónica atrófica corporal o gastritis tipo A, origina un tipo de anemia megaloblástica, denominada clásicamente como anemia perniciosa, responsable del 25% de todos los casos de déficit de vitamina B₁₂. En estos pacientes se detectan autoanticuerpos contra los canalículos de las células parietales y contra el factor intrínseco, lo que lleva a la destrucción de las glándulas oxínticas e induce a atrofia, la cual se evidencia por la hipoclorhidria o aclorhidria, hiperplasia de las células G y disminución del pepsinógeno I sérico e inhibe la absorción de vitamina B₁₂ (9, 10).

También es frecuente encontrar deficiencia de vitamina B₁₂ en pacientes con gastritis crónica atrófica multifocal, o gastritis tipo B, sin etiología autoinmune, la cual está aso-

ciada con la infección por *Helicobacter pylori*. En contraste con los pacientes con gastritis tipo A, en estos pacientes la secreción del factor intrínseco es adecuada, pero la secreción ácida es baja, lo que impide una absorción normal de la vitamina. Este tipo de gastritis es común en los adultos y aumenta al envejecer, al igual que otras enfermedades neurológicas y cardiovasculares (11, 12). Un estudio con 75 pacientes adultos colombianos con gastritis crónica atrófica multifocal corporal y antral, con una edad promedio de 56 años, demostró déficit de vitamina B₁₂ en el 28% de ellos, de los cuales, la tercera parte tenía anticuerpos positivos contra células parietales (13).

Se ha descrito que el *H. pylori* puede inducir una respuesta autoinmune, lo que produce atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico. Entre el 50% y 60% de pacientes infectados con *H. pylori* se les ha detectado autoanticuerpos contra la mucosa gástrica. Se han identificado autoanticuerpos contra la membrana luminal de las células epiteliales de las foveolas de la mucosa tanto del antro, como del cuerpo, y contra los canalículos de la membrana de las células parietales de la mucosa oxíntica. El autoantígeno más importante es la bomba de protones H + K + ATPasa o bomba de ácido subunidades alfa o beta (14, 15).

Los autoanticuerpos antigástricos, especialmente anticanalículos inducidos por *H. pylori*, están asociados con cambios histológicos, como mayor actividad inflamatoria aguda, hiperplasia de las células enterocromafines productoras de gastrina, disminución de la producción de ácido clorhídrico, alteración de la relación pepsinógenos tipo I:II y disminución de la absorción de la vitamina B₁₂. También es conocido que la mayoría de los pacientes con gastritis autoinmune está o estuvo infectado con *H. pylori*. El tratamiento de erradicación para *H. pylori* en etapas tempranas mejora los cambios histológicos y disminuye los títulos de los autoanticuerpos. Se ha observado que la gastritis en el cuerpo es más severa cuando se identifican autoanticuerpos anticanalículos (16).

El mecanismo de daño tisular es principalmente por linfocitos T CD4+. La infección por *H. pylori* induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y de moléculas coestimuladoras por las células de la mucosa gástrica, lo que activa los linfocitos intraepiteliales. Las células dendríticas presentes inducen una respuesta T específica contra la subunidad beta de la ATPasa, que libera citocinas y quimiocinas (TNF, IL-2, interferón gamma, CXCL8) y aumenta las células inflamatorias (14). Se ha sugerido que esta respuesta autoinmune puede deberse a una falla durante los mecanismos de la tolerancia inmunológica central. Los linfocitos T autorreactivos antisubunidad beta de la ATPasa escaparían de la selección negativa y se activarían al ser expuestos al antígeno propio durante la infección por *H. pylori* o durante el recambio celular. Se ha

observado *in vitro* en líneas celulares gástricas un aumento en la apoptosis celular a través de las moléculas Fas-FasL en presencia de citocinas proinflamatorias y en pacientes con *H. pylori*, también se ha observado un incremento de la expresión de Fas-FasL, que lleva a la muerte a las células parietales y causa atrofia de la mucosa (17).

Varios estudios vinculan la infección por *H. pylori* con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la enfermedad autoinmune tiroidea (EAT), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, además de la gastritis autoinmune, entre otras (18). En la etiología de las enfermedades autoinmunes intervienen factores genéticos, como los alelos HLA, las mutaciones, los polimorfismos de nucleótidos; factores ambientales, como la luz ultravioleta, tabaquismo, medicamentos e infecciones; y factores inmunológicos, como la presencia de los linfocitos T y linfocitos B autorreactivos (17).

La tiroiditis autoinmune es una de las endocrinopatías más frecuentemente diagnosticadas. Como marcadores serológicos se han identificado los anticuerpos contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. Se ha postulado el mimetismo molecular como posible mecanismo autoinmune en pacientes infectados con *Yersinia enterocolitica*, virus de la hepatitis C y *Helicobacter pylori*. Además, existe similitud entre las secuencias de la citotoxina Cag A de *Helicobacter* y la peroxidasa tiroidea. También se ha observado una reducción de los títulos de anticuerpos antimicrosomales y los títulos de anticuerpos contra *H. pylori* luego del tratamiento de erradicación de la infección. Se encuentran células inflamatorias, células plasmáticas productoras de autoanticuerpos contra la tiroglobulina, la peroxidasa y el receptor de la TSH, además de linfocitos T citotóxicos, que producen daño tisular (19, 20).

Bassi y colaboradores encontraron asociación en los pacientes con enfermedad de Graves y la infección por *H. pylori*. Su estudio sugiere que la infección previa puede ser un disparador del inicio de la enfermedad en pacientes con predisposición genética. Además, otros estudios sugieren que la infección por *H. pylori* podría empeorar el curso de la EAT en pacientes inmunogenéticamente susceptibles y que la erradicación de la infección en niños con alto riesgo podría prevenir la EAT. También se ha reportado que pacientes con enfermedad de Graves pueden tener elevados niveles de gastrina, lo que relaciona el hipertiroidismo autoinmune con la gastritis autoinmune (21). Fallahi y colaboradores evaluaron la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Los autores analizaron 3069 pacientes con tiroiditis de Hashimoto y encontraron que la asociación más frecuente y significativa era con gastritis crónica autoinmune comparado con los controles (22).

Se ha observado una importante frecuencia de pacientes con DM1 y EAT. Se postula que pacientes con una base autoinmune tienen mayor riesgo de desarrollar otra enfermedad autoinmune, aproximadamente un 20% de pacientes con DM1 tiene anticuerpos antitiroideos y un 5% de ellos desarrolla hipotiroidismo autoinmune (23). Mervat y colaboradores encontraron una alta prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con DM1; también, que los niveles de hemoglobina glucosilada eran más elevados en los pacientes positivos para *H. pylori* comparados con los pacientes no infectados. Adicionalmente, hallaron que la EAT era más común en los pacientes con DM1, que tenían positivos los anticuerpos antitiroideos e infectados con *H. pylori*, comparados con individuos sanos (24).

Cuando se parte de pacientes con enfermedad autoinmune tiroidea, la prevalencia de gastritis autoinmune es cercana al 13%, por el contrario, cuando se inicia el estudio en pacientes con gastritis autoinmune, la autoinmunidad tiroidea se presenta en cerca del 50% de los casos (4, 25). De lo dicho anteriormente, consideramos justificado realizar los exámenes pertinentes en los pacientes con cualquiera de estas patologías para determinar la coexistencia de la otra enfermedad y detectar, de manera oportuna, sus consecuencias clínicas y establecer un programa de vigilancia ulterior.

REFERENCIAS

1. Tudhope GR, Wilson GM. Anaemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis, and response to treatment. *Q J Med.* 1960;29:513-37.
2. Valuck RJ, Ruacin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:422-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.08.015>.
3. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1110-21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x>.
4. Valdés Socin H, Lutteri L, Cavalier E, Plus M, Geenen V, Louis E, et al. The thyrogastric autoimmune syndrome: its effects on micronutrients and gastric tumorigenesis. *Rev Med Liege.* 2013;68:579-84.
5. Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45:225-34. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.07.009>.
6. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing.* 2004;33:34-41. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afg109>.
7. Ramírez Pereda A, Pacheco BI, Astiazaran-García H, Esparza-Romero J, Alemán-Mateo H. Vitamina B12 y folato

- en adultos mayores urbanos no institucionalizados. *Arch Latinoam Nutr.* 2006;56:135-40.
8. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing.* 2006;35:416-22. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afl033>.
 9. Venerito M, Radünz M, Reschke K, Reinhold D, Frauenschlager K, Jechorek D, et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:686-693. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13097>.
 10. Zulfiqar AA, Andres E. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. *J Med and Life.* 2017;4:250-3.
 11. Dholakia KR, Dharmarajan TS, Yadav D, Oiseth S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Vitamin B12 deficiency and gastric histopathology in older patients. *World J Gastroenterol.* 2005;11:707-10. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i45.7078>.
 12. Neumann WL, Coss E, Ruge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:529-41. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.
 13. Martínez-Marín JD, Henao-Riveros SC, Rey Tovar MH. Levels of vitamin B12 in Colombian patients with chronic atrophic gastritis. *Rev Col Gastroenterol.* 2010;25:260-2.
 14. Bergman MP, Faller G, D'Elis MM, Del Prete G, Vandenbroucke-Grauls C, Appelmelk BJ. Gastric autoimmunity. En: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL (editores). Washington (DC): ASM Press. 2001.
 15. Vargas A, Porras T, Henao SC, Martínez JD, Jaspe E. Detección de anticuerpos contra la mucosa gástrica en pacientes con gastritis superficial, gastritis crónica atrofica y úlcera duodenal infectados con *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol.* 2001;16:127-31.
 16. Faller G, Ruff S, Reiche N, Hochberger J, Hahn E, Kirchner T. Mucosal production of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis. *Helicobacter.* 2000;5:129-34. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00020.x>.
 17. Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Valoni A, Corazza GB. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmunity Rev.* 2015;14:1161-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.004>.
 18. Sorrentino D, Faller G, DeVita S, Avellini C, Labombarda A, Ferraccioli G, et al. Gastritis *Helicobacter pylori* associated antigastric autoantibodies: role in Sjögren's syndrome. *Helicobacter.* 2004;9(1):46-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00197.x>.
 19. Sterzl I, Hrda P, Matucha P, Cervska J, Zamrazil V. Anti-*Helicobacter pylori*, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population. *Physiol Res.* 2008;57:S135-S41.
 20. Rial Rodríguez JM. Damage and immune response in thyroiditis. Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2).
 21. Bassi V, Santinelli C, Lengo A, Romano C. Identification of a correlation between *Helicobacter pylori* infection and Graves' disease. *Helicobacter.* 2010;15:558-62. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00802.x>.
 22. El-Eshrawy MM, El-Hawary, AK, Abdel Gaward SS, El-Baiomy AA. *Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3:28. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-3-28>.
 23. Fallahi P, Ferrari S, Ruffilli I, Elia G, Biricotti R, Vita R, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1125-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.009>.
 24. Lahner E, Centani M, Agnello G, Gargano L, Vanella L, Iannoni C, et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med.* 2008;121:136-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.09.025>.
 25. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, et al. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol.* 2017;26:8-92. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>.

Requerimiento de hemostasia endoscópica en pacientes de una unidad de cuidado intensivo con hemorragia de vías digestivas altas

Endoscopic hemostasis in intensive care unit patients with upper digestive tract bleeding

Daniel Medina Torres¹, William Otero Regino^{2*}, Elder Otero Ramos³

¹ Residente del último año de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Profesor titular de Medicina Interna, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

³ Gastroenterólogo, Clínica Fundadores, Docente *ad Honorem* de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: William Otero, waoteror@gmail.com

Fecha recibido: 28/01/19

Fecha aceptado: 27/03/19

Resumen

Introducción: los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen riesgo de hemorragia digestiva alta (HVDA). La endoscopia digestiva alta (EVDA) es el examen de elección en esos pacientes y es diagnóstica y terapéutica. Muchas lesiones identificadas endoscópicamente no requieren tratamiento endoscópico. En Colombia no hay estudios sobre la prevalencia de las diferentes lesiones sangrantes digestivas altas en pacientes de la UCI, ni sobre la utilización de EVDA terapéutica en esos pacientes. **Materiales y métodos:** estudio de corte transversal realizado en la Clínica Fundadores de Bogotá, Colombia, entre enero del 2003 a febrero del 2017. Se incluyeron pacientes adultos de la unidad de cuidado intensivo con EVDA indicada por HVDA. **Resultados:** en el análisis final se incluyeron 156 EVDA. Los hallazgos fueron los siguientes: gastritis crónica 76,62% (118), esofagitis erosiva (grado A-grado D) 57,79% (89), gastritis erosiva 47,4% (73), duodenitis erosiva 21,43% (33), úlcera gástrica 18,18% (28), varices esofágicas 11,69% (18), úlcera duodenal 11,04% (17) y desgarro de Mallory-Weiss 4,55% (8). Solo el 15% de los pacientes requirió manejo endoscópico, incluidos los que tenían várices esofágicas. **Conclusión:** en el presente estudio, el 15% de los pacientes con HVDA requirió tratamiento endoscópico. Se deben realizar trabajos prospectivos que permitan establecer factores de riesgo que puedan predecir la necesidad de EVDA terapéutica en pacientes con HVDA. Quien no tenga esos predictores se debe tratar empíricamente con IBP y evitar gastos innecesarios en EVDA diagnósticas.

Palabras clave

Cuidados intensivos, hemorragia, endoscopia.

Abstract

Introduction: Patients hospitalized in an intensive care unit (ICU) are at risk of upper gastrointestinal bleeding. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is the test of choice for these patients. EGD is diagnostic and therapeutic. Many endoscopically identified lesions do not require endoscopic treatment. In Colombia there are no studies on the prevalence of different upper gastrointestinal bleeding lesions in ICU patients, nor on the use of therapeutic EGD in these patients. **Materials and methods:** This is a cross-sectional study conducted at the Clínica Fundadores in Bogotá Colombia between January 2003 and February 2017. Adult ICU patients who underwent EGD due to upper gastrointestinal bleeding were included. **Results:** In the final analysis, 156 patients who underwent EGD were included. Of these, 76.62% (118) had chronic gastritis, 57.79% (89) had erosive esophagitis grades A to D, 47.4% (73) had erosive gastritis, 21.43% (33) had erosive duodenitis, 18.18% (28) had gastric ulcer, 11.69% (18) had esophageal varices, 11.04% (17) had duodenal ulcers, and 4.55% (8) Mallory Weiss tears. Only 15% of patients, including those with esophageal varices, required endoscopic management. **Conclusions:** In this study, 15% of patients with upper gastrointestinal bleeding required endoscopic treatment. Prospective work should be done to establish risk factors to predict the need for therapeutic EGD in patients with upper gastrointestinal bleeding. Patients do not have these predictors should be treated empirically with PPI to avoid unnecessary expenses of diagnostic EGDs.

Keywords

Intensive care, hemorrhage, endoscopy.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen mayor riesgo de hemorragia digestiva alta (HVDA), especialmente por úlceras de estrés (1, 2). Su aparición se asocia con resultados adversos, que incluyen aumento de la mortalidad (2 a 4 veces) y una mayor estancia en la UCI (4 a 8 días más) (3, 4). La incidencia del sangrado gastrointestinal en la UCI varía de 0,17% a 7,0% (3, 5). La endoscopia de las vías digestivas altas (EVDA) es el examen de elección para los pacientes con HVDA, incluidos los de UCI, y es tanto diagnóstico (examen macroscópico de las lesiones, toma de biopsias) como terapéutico (hemostasia con diferentes modalidades) (5, 6). Su desempeño está bien demostrado en pacientes con HVDA (7-10). Sin embargo, frecuentemente también se realiza en pacientes admitidos a la UCI por otros motivos; en estos casos, las indicaciones son mucho más debatidas; además, el descubrimiento de una lesión de la mucosa puede no requerir ningún tratamiento endoscópico ni farmacológico (gastritis, esofagitis, entre otros) (5, 7, 11, 12).

Dentro de las causas de HVDA en pacientes de la UCI están las várices esofágicas o gástricas, esofagitis, úlceras y gastritis erosivas hemorrágicas relacionadas con el estrés (13). Se ha estimado que hasta el 90% de los pacientes críticos puede presentar daño de la mucosa gastroduodenal después de 3 días de hospitalización en UCI y ese daño puede progresar a úlceras y producir sangrado, así como también sangrado por gastritis erosiva (14). Sin embargo, el sangrado clínicamente importante ocurre en solo 2% a 3% y las úlceras por estrés se identifican endoscópicamente como la fuente del sangrado en menos del 50% de esos pacientes (4, 15, 16). Estos datos han planteado la discusión sobre la necesidad real de la EVDA, teniendo en cuenta los costos y el impacto real que tendría su utilización indiscriminada en ese tipo de pacientes, más aún porque solo un pequeño porcentaje progresa hacia un sangrado gastrointestinal manifiesto y clínicamente importante (17).

Otras afecciones menos comunes responsables del sangrado alto son el síndrome de Mallory-Weiss y las lesiones vasculares (13). Los principales factores de riesgo identificados para VDA en UCI incluyen ventilación mecánica por más de 48 horas, coagulopatía activa, enfermedad hepática y renal (5, 18, 19). Otros factores de riesgo son el choque, falla hepática y renal, sepsis, trauma múltiple, quemaduras de más del 35% de la superficie corporal, trasplante de órganos, trauma de cráneo o raquímedular, antecedente de enfermedad ulcerosa previa e hipoalbuminemia (20-24).

En nuestro medio no encontramos publicaciones sobre la prevalencia de las diferentes lesiones sangrantes del tracto digestivo superior en pacientes hospitalizados en la

UCI, como tampoco la frecuencia de hemostasia endoscópica en ellos. Teniendo en cuenta la escasa información disponible se decidió realizar el presente trabajo en la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores de Bogotá, identificando los pacientes con HDA de la UCI a quienes se les hubiera realizado EVDA.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio de corte transversal basado en los hallazgos de EVDA de pacientes de la UCI de la Clínica Fundadores, que requirieron el procedimiento por HVDA. Se incluyeron los pacientes adultos mayores de 18 años, atendidos durante el período comprendido entre el 1 de enero 2003 al 31 de diciembre del 2017.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes hospitalizados en UCI por enfermedades críticas, quienes presentaron HVDA después de 24 horas de hospitalización y se les realizó EVDA.

Criterios de exclusión

Pacientes de UCI a quienes se les hubiera realizado EVDA por indicación diferente a HVDA. También se excluyeron los pacientes con EVDA incompleta, los hospitalizados en la unidad de cuidados intermedios y mujeres embarazadas. No se incluyeron quienes estaban hospitalizados en UCI por HVDA severa.

La información fue obtenida de los informes de EVDA de la unidad de gastroenterología correspondiente a la UCI y la revisión de la respectiva historia clínica de los pacientes identificados. Las diferentes variables de cada paciente fueron registradas y consignadas en un instrumento de recolección de datos elaborado para la presente investigación. Debido a que solo se incluían pacientes con EVDA se desconoce el número de pacientes que existieron durante el período de estudio en UCI con HVDA a los que no se les realizó endoscopia.

Objetivo general

Determinar el requerimiento de hemostasia endoscópica en pacientes en la unidad de cuidado intensivo con hemorragia de vías digestivas altas.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de lesiones endoscópicas en pacientes con hemorragia digestiva alta hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo.

- Identificar las técnicas empleadas en el abordaje endoscópico y comparar la prevalencia de hallazgos endoscópicos según los grupos etarios.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron en forma de números absolutos y proporciones, específicamente se calculó la prevalencia de la siguiente forma: prevalencia = (número de pacientes con el hallazgo endoscópico/total de la población recogida) \times 100. La prevalencia se estratificó por los distintos grupos etarios. Finalmente, las variables cuantitativas se presentaron en forma de medida de resumen y dispersión según su distribución estadística, la cual fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se consideró una significancia estadística cuando el valor de p era menor de 0,05.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se practicaron 246 EVDA a paciente de la UCI. Se excluyeron 92 (69 por indicación diferente a sangrado de vías digestivas altas (18 para paso de sonda nasointestinal, 8 para gastrostomía endoscópica, 7 por neoplasia, 6 por dolor abdominal, 4 por anemia, 4 por dispepsia, 3 por cirrosis conocida, 3 por varices esofágicas, 2 por reflujo gastroesofágico, 2 por trastorno de la deglución, 2 por esofagitis, 2 por intoxicación exógena, 1 por obstrucción esofágica, 1 por obstrucción intestinal, 1 por fístula intestinal, 1 por fístula traqueoesofágica, 1 por sangrado por biopsia, 1 por mediastinitis, 1 por herida por proyectil de arma de fuego, 1 por esofagectomía y ascenso gástrico), 13 por indicación no registrada, 6 estudios incompletos, 3 por preparación inadecuada y 1 paciente que no permitió la realización del examen; finalmente se incluyeron 154 EVDA (**Figura 1**); hubo 99 hombres (64,29%) y 55 mujeres (35,71%), con una mediana de edad de 68 años, la mitad de ellos entre 59 y 76 años.

Los hallazgos en la EVDA a nivel del esófago, estómago y duodeno se muestran en las **Figuras 2-4**, respectivamente.

Algún tratamiento endoscópico de las diferentes lesiones se realizó en 24 pacientes (15,58%) y no fue necesario en los restantes 130 pacientes (84,4%) (**Figura 5**). Dentro de los diagnósticos registrados en las historias clínicas para hallazgo de varices esofágicas, la principal patología fue la cirrosis Child Pugh C con encefalopatía, siendo en su mayoría secundaria a diabetes *mellitus* y alcohol. Sin embargo, para el resto de los hallazgos se presenta información ambivalente debido al gran número de patologías y comorbilidades con las que cursan los pacientes críticos (sepsis, choque, falla cardíaca, insuficiencia renal, falla respiratoria, coagulopatía, entre otras).

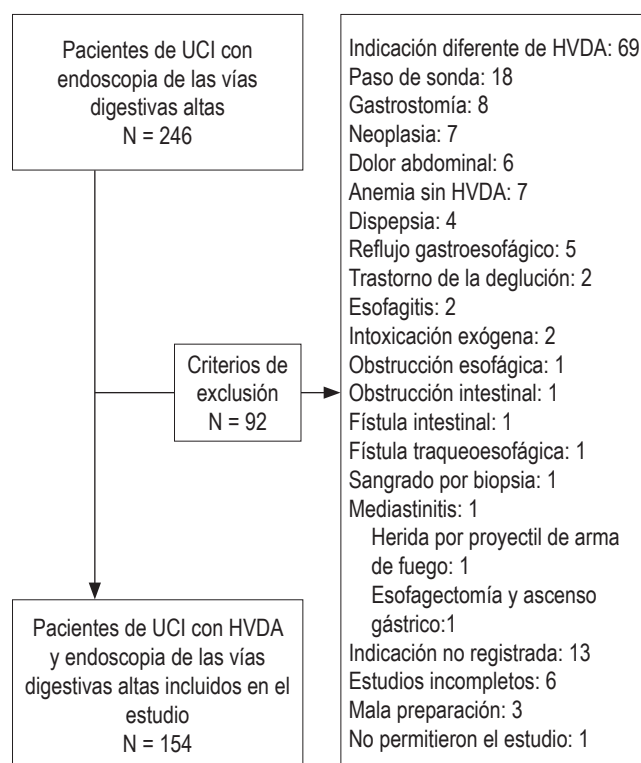


Figura 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.

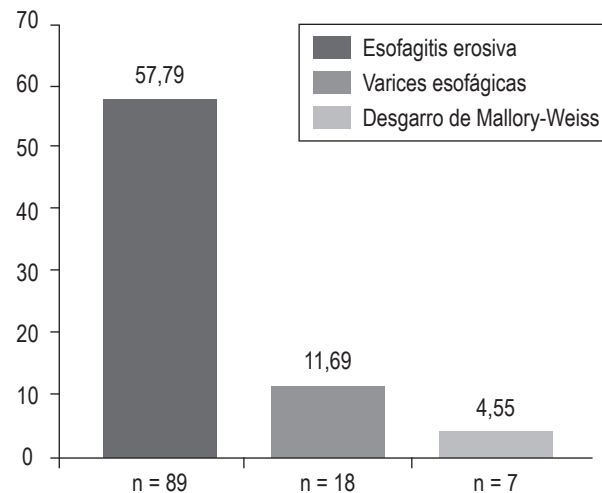


Figura 2. Hallazgos esofágicos en la EVDA.

Las diferentes modalidades endoscópicas terapéuticas utilizadas se muestran en la **Tabla 1**. En todos los pacientes se logró hemostasia de las lesiones sangrantes.

La prevalencia de las principales patologías responsables del ingreso a UCI se muestra en la **Tabla 2**.

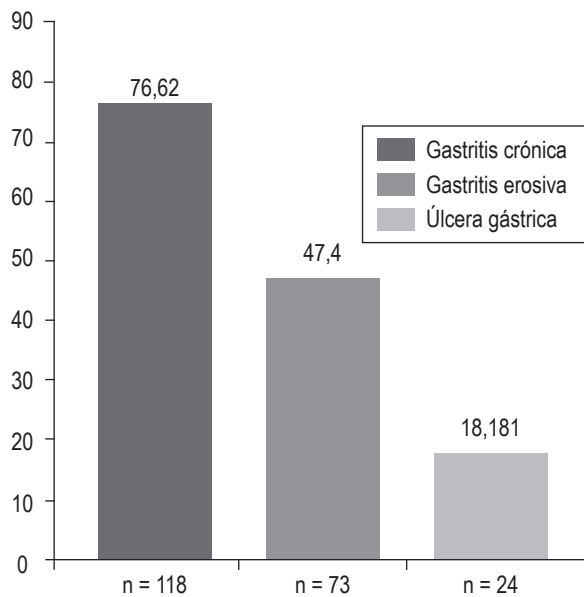


Figura 3. Prevalencia de hallazgos endoscópicos en el estómago.

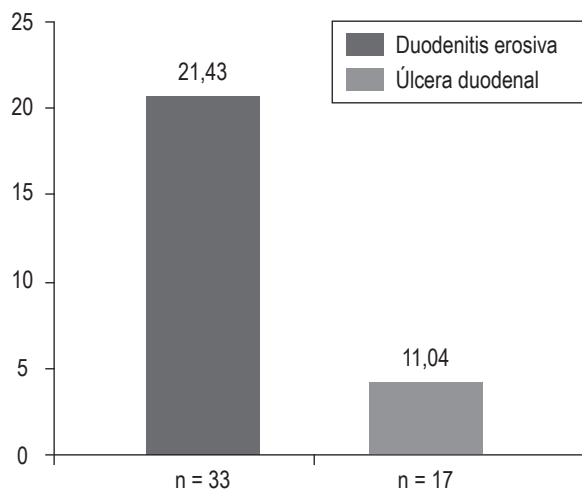


Figura 4. Hallazgos endoscópicos en el duodeno.

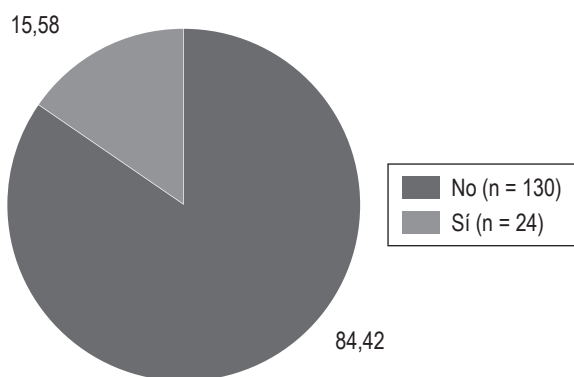


Figura 5. Tratamiento endoscópico.

Tabla 1. Modalidades terapéuticas en las lesiones sangrantes

Lesiones	Tratamiento endoscópico	
	Terapia de inyección con adrenalina	Ligadura de várices esofágicas
Úlceras gástricas: 5,85%	n = 9	
Varices esofágicas: 4,55%		n = 7
Úlceras duodenales: 3,89%	n = 6	
Desgarro de Mallory-Weiss: 1,29%	n = 2	n = 1
Prevalencia del tratamiento endoscópico: 15,58%	Total: 17	Total: 8

Tabla 2. Prevalencia de las patologías responsables de ingreso a UCI

Patología	Prevalencia	
	N	%
Enfermedad pulmonar	19	12,36
Enfermedad cardiovascular	38	24,69
Sepsis	31	20,17
Cirugía mayor	8	5,13
Trauma	8	5,13
Enfermedad neurológica	12	7,79
Enfermedad hepática	24	15,59
Lesión renal aguda	6	3,95
Cetoacidosis diabética	8	5,19
Total	154	100

La prevalencia de ventilación mecánica fue del 20% (n = 30) y la profilaxis con inhibidores de bomba de protones (IBP) fue del 32% (n = 49). La distribución de las lesiones por grupo etario se muestra en la **Tabla 3**.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el 15% de los pacientes con HVDA hospitalizados en UCI requirió tratamiento endoscópico. La necesidad de EVDA terapéutica encontrada es similar a un estudio de la Universidad de Pensilvania en el que se estudiaron 66 pacientes de la UCI, y 15% ameritó terapia endoscópica hemostática (25). Otro estudio realizado por Kim y colaboradores en la Universidad de Seúl en 66 pacientes encontró una prevalencia para manejo endoscópico del sangrado en un 19% (26).

La endoscopia de vías digestivas altas en pacientes críticos con hemorragia digestiva es frecuentemente solicitada tanto para fines diagnósticos como terapéuticos; sin embargo, distintas lesiones de la mucosa identificadas por este medio no requieren ningún tratamiento endoscópico, lo que aumenta los costos derivados de la atención del paciente y la probabilidad de complicaciones (7, 27). En general, estos pacientes mueren a causa de la gravedad de la

Tabla 3. Prevalencia de hallazgos endoscópicos según grupo etario

Edad	Prevalencia de hallazgos endoscópicos							
	Gastritis crónica	Úlcera gástrica	Gastritis erosiva	Duodenitis erosiva	Úlcera duodenal	Esofagitis erosiva	Varices esofágicas	Desgarro de Mallory-Weiss
20-30	66,67%	11,11%	33,33%	55,56%	11,11%	44,44%	11,11%	11,11%
31-40	100%	0,0%	66,67%	0,0%	33,33%	33,33%	0,0%	0,0%
41-50	72,73%	9,09%	63,64%	0,0%	0,0%	45,45%	0,0%	0,0%
51-60	80%	16,0%	44%	20%	12%	64%	20%	4%
61-70	74,42%	16,28%	41,86%	16,28%	13,95%	51,16%	11,63%	0,0%
71-80	79,07%	25,58%	53,49%	23,26%	9,3%	65,12%	6,98%	11,63%
81-90	70,59%	23,53%	47,06%	29,41%	5,88%	64,71%	23,53%	0,0%
>90	100%	0,0%	33,33%	33,33%	33,33%	66,67%	0,0%	0,0%

condición médica subyacente o por disfunción multiorgánica más que por causa del sangrado (28).

Lee y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 105 pacientes de unidad de cuidado crítico con sangrado gastrointestinal y encontraron una prevalencia para enfermedad erosiva del 21,9% (11). En nuestro estudio, la gastritis erosiva presentó una prevalencia del 47,4% (n = 73), sin embargo, ninguna de estas lesiones requirió tratamiento endoscópico. Por lo anterior, la relevancia clínica de estas lesiones es controvertida, ya que solo un pequeño porcentaje progresa hacia un sangrado gastrointestinal manifiesto y clínicamente importante (17, 22).

A nivel esofágico, el hallazgo más frecuente fue la esofagitis erosiva, la cual la presentó más de la mitad de los pacientes (59%), superior a lo publicado previamente (25, 29-31). Este hallazgo demuestra nuevamente que en la mayoría de las EVDA de pacientes de UCI con HVDA se encontrarán lesiones que no ameritan endoscopia terapéutica, por tanto, no habrá un impacto en el manejo de los pacientes (7). El desgarro de Mallory-Weiss (DMW) se presentó en 8 pacientes (4,55%). En ninguno de estos pacientes se necesitó terapia endoscópica. El DMW está relacionado con el aumento súbito de la presión intragástrica o intraabdominal, que se trasmite a la unión esofagogástrica (32). Los factores de riesgo incluyen náuseas severas, vómito, hipotrauma abdominal cerrado, resucitación cardiopulmonar, tos, gritos, barotrauma y convulsiones; en nuestra serie fueron menos frecuentes que en otras publicaciones (8%) y los múltiples factores predisponentes explicarían esa diferencia (10, 33). No obstante, sería importante disminuir al máximo los factores relacionados, ya que el DMW puede profundizarse y producir ruptura transmural, lo que conduce al síndrome de Boerhåve (34).

La prevalencia encontrada en este estudio para úlcera gástrica fue del 18,18% (n = 28). En Eslovenia, Skok y colaboradores en el año 2005, en un estudio de cohorte prospectivo en 486 pacientes, encontraron una prevalencia de úlcera gástrica en 84 pacientes, con una prevalencia del 17,3% (35). Sin embargo, el requerimiento de tratamiento endoscópico por úlcera gástrica en nuestra población fue solo del 5,8% (9 pacientes). Un estudio francés observacional retrospectivo entre 2007 a 2012 en 88 pacientes, que evaluó el impacto clínico de la EVDA en pacientes críticos con sospecha de sangrado, encontró que solo el 3,5% de los pacientes requirió manejo endoscópico para úlcera gástrica (7). Estos resultados son importantes, ya que la EVDA es un procedimiento relativamente costoso, que no está exento de riesgos, todo lo cual se incrementaría al utilizarlo en forma generalizada (35).

En nuestro estudio entre pacientes con HVDA que requirieron terapia endoscópica, las causas no varicosas fueron el doble que las varicosas (11,03% vs. 4,55%), similar a otros estudios (36). Hubo 17 pacientes con úlcera duodenal (11,04%), el cual es la mitad de lo informado en la literatura (29). Desconocemos la razón de la discrepancia, pero pudiera estar relacionado con la prevalencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la frecuencia de utilización de IBP profiláctico y el tipo de patología crítica de los pacientes, especialmente ventilación mecánica, coagulopatías activas, enfermedad hepática y enfermedad renal. En nuestro estudio, muchos pacientes tenían las patologías predisponentes mencionadas y la utilización de IBP profilácticos fue del 32% de los pacientes. Los IBP profilácticos han demostrado que disminuyen significativamente los sangrados clínicamente importantes comparados con el placebo (2,5% vs. 4,2%) y son recomendados en esas circunstancias (2, 37).

Muchos médicos aún tienen temor a utilizar los IBP de manera profiláctica por los riesgos teóricos sobre posibles efectos adversos, como neumonía, isquemia miocárdica, *C. difficile*, entre otros (15). Sin embargo, la evidencia que soporta estas afirmaciones es muy débil y hasta el momento solo se ha establecido asociación y no causalidad (38). En nuestro estudio, la duodenitis erosiva fue superior a lo informado en la literatura (21,43% vs. 6%), sin embargo, no se identificó sangrado activo con esa patología en nuestros pacientes (29, 34).

El presente estudio tiene limitaciones, tales como ser retrospectivo y, debido a las múltiples patologías concomitantes y diagnósticos cambiantes, no fue fácil determinar los factores de riesgo que predisponen a sangrados altos, que ameritarían tratamiento endoscópico y así evitar el 85% de EVDA innecesarias.

En conclusión, el 15% de los pacientes necesitó terapia endoscópica en los pacientes con HVDA de cuidados intensivos. Se necesitan trabajos prospectivos, de preferencia multicéntricos, que permitan identificar los factores de riesgo que puedan predecir la necesidad de EVDA terapéutica en pacientes con HVDA. En los pacientes que no tengan esos predictores se recomendaría tratarlos empíricamente con IBP y evitar gastos innecesarios en EVDA diagnósticas. Hasta el momento, en la literatura publicada se han identificado los pacientes con riesgo de HVDA hospitalizados en UCI, pero no los que, teniendo sangrado, podrían necesitar una EVDA terapéutica.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Fuente de financiación

Los costos de la presente investigación fueron asumidos por los investigadores y la Unidad de Gastroenterología de Clínica Fundadores, una institución de tercer nivel adscrita al posgrado de Gastroenterología de la Universidad Nacional de Colombia (UN).

Agradecimientos

Agradecemos de manera muy especial a Liliana Oino, Ingeniera Biomédica, coordinadora administrativa de la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores y del convenio Docente-Asistencia UN-Clinica Fundadores por su interés, entusiasmo y colaboración permanente en todas las fases de este estudio, facilitando toda la información sobre procedimientos endoscópicos e identificación de las historias clínicas de los pacientes incluidos. Al doctor Jairo Antonio Pérez Cely, Intensivista del Hospital

Universitario Nacional de Colombia, por la lectura crítica del manuscrito y las sugerencias sobre el mismo.

REFERENCIAS

1. Marik P, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2222-8. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f17adf>.
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise M, Borthwick M, Bendel S, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(5):576-85. doi: <https://doi.org/10.1111/aas.12508>.
3. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise M, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):833-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3725-1>.
4. Cook D, Griffith L, Walter S, Guyatt G, Meade M, Heyland DK, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care.* 2001;5(6):368. doi: <https://doi.org/10.1186/cc1071>.
5. Cook D, Fuller H, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330(6):377-81. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199402103300601>.
6. Cipolletta L, Cipolletta F, Granata A, Ligresti D, Barresi L, Tarantino I, et al. What is the best endoscopic strategy in acute non-variceal gastrointestinal bleeding? *Curr Treat Optios Gastro.* 2018;16(4):363-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0192-0>.
7. Jean-Baptiste S, Messika J, Hajage D, Gaudry S, Barbieri J, Duboc H, et al. Clinical impact of upper gastrointestinal endoscopy in critically ill patients with suspected bleeding. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):75. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0423-5>.
8. Barkun A, Bardou M, Kuipers E, Sung J, Hunt R, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Inter Med.* 2010;152(2):101-13. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009>.
9. Lau J, Barkun A, Fan DM, Kuipers E, Yang YS, Chan F. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet.* 2013;381(9882):2033-43. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60596-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60596-6).
10. Chak A, Cooper G, Lloyd L, Kolz C, Barnhart B, Wong R. Effectiveness of endoscopy in patients admitted to the intensive care unit with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endoscop.* 2001;53(1):6-13. doi: <https://doi.org/10.1067/mge.2001.108965>.
11. Lee YC, Wang HP, Wu MS, Yang CS, Chang YT, Lin JT. Urgent bedside endoscopy for clinically significant upper gastrointestinal hemorrhage after admission to the intensive

- care unit. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1723-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1921-x>.
12. Tam W, Bertholini D. Tension pneumoperitoneum, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and cardiorespiratory collapse following gastroscopy. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(2):307-9.
 13. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: causes and treatment modalities. *Crit Care Med.* 2002;30(6):S365-S8. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-200206001-00006>.
 14. Eddleston J, Pearson R, Holland J, Tooth J, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Critic Care Med.* 1994;22(12):1949-54. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-199422120-00010>.
 15. Marker S, Krag M, Møller M. What's new with stress ulcer prophylaxis in the ICU? *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1132-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4733-0>.
 16. Granholm A, Lange T, Anthon C, Marker S, Krag M, Meyhoff T, et al. Timing of onset of gastrointestinal bleeding in the ICU: protocol for a preplanned observational study. *Acta Anaesth Scand.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/aas.13144>.
 17. Plummer M, Blaser A, Deane A. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Crit Care.* 2014;18(2):213. doi: <https://doi.org/10.1186/cc13780>.
 18. Steinberg K. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30(6):S362-S4. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-200206001-00005>.
 19. Siddiqui F, Ahmed M, Abbasi S, Avula A, Siddiqui A, Philipose J, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute respiratory distress syndrome: a national database analysis. *J Clin Med Res.* 2019;11(1):42-8. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3660>.
 20. Alvarado J. Profilaxis de sangrado digestivo en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Univ Med.* 2002;43(1):33-5.
 21. Schuster D, Rowley H, Feinstein S, McGue M, Zuckerman G. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J med.* 1984;76(4):623-30. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90286-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90286-9).
 22. Huang HB, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1937-1>.
 23. Beejay U, Wolfe M. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit: the gastroenterologist's perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(2):309-36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70118-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70118-7).
 24. Morales C, Sierra S, Hernández A, Arango A, López G. Hemorragia digestiva alta: factores de riesgo para mortalidad en dos centros urbanos de América Latina. *Rev Esp Enferme Dig.* 2011;103(1):20-4. doi: <https://doi.org/10.4321/S1130-01082011000100004>.
 25. Lewis J, Shin E, Metz D. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2000;28(1):46-50. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00007>.
 26. Kim J, Kim J, Chun J, Lee C, Im J, Kim J. Early versus late bedside endoscopy for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Korean J Intern med.* 2018;33(2):304-12. doi: [10.3904/kjim.2016.182](https://doi.org/10.3904/kjim.2016.182).
 27. Hayden S, Albert T, Watkins T, Swenson E. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *American J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1049-57. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1915CI>.
 28. Sesler J. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit. *AACN Advanced Crit Care.* 2007;18(2):119-28. doi: <https://doi.org/10.4037/15597768-2007-2004>.
 29. Silverstein F, Gilbert D, Tedesco F, Buenger N, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endoscop.* 1981;27(2):80-93. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(81\)73156-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(81)73156-0).
 30. van Leerdam M. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):209-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.10.011>.
 31. Ovenden C, Plummer M, Selvanderan S, Donaldson T, Nguyen N, Weinel L, et al. Occult upper gastrointestinal mucosal abnormalities in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61(2):216-23. doi: <https://doi.org/10.1111/aas.12844>.
 32. Rich K. Overview of Mallory-Weiss syndrome. *J Vasc Nurs.* 2018;36(2):91-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2018.04.001>.
 33. Guelrud M. Mallory-Weiss syndrome. *UptoDate.* 2017. Último acceso: 15 de junio de 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mallory-weiss-syndrome>
 34. Cucci M, Capputo F, Fraternali G, Roncallo A, Ventura F. Transition of a Mallory-Weiss syndrome to a Boerhaave syndrome confirmed by anamnestic, necroscopic, and autopsy data. A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13191. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013191>.
 35. Skok P, Sinkovič A. Upper gastrointestinal haemorrhage: predictive factors of in-hospital mortality in patients treated in the medical intensive care unit. *J Int Med Res.* 2011;39(3):1016-27. doi: <https://doi.org/10.1177/147323001103900337>.
 36. Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders D, Kurien M, et al. Diagnosis and management of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(10):a1-a46. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393172>.

37. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise M, Schefold J, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2199-208.
38. Rehman A, Iscimen R, Yilmaz M, Khan H, Belsher J, Gomez JF, et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients undergoing endoscopy for upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endoscop.* 2009;69(7):e55-e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.03.002>.

Caracterización clínica e histopatológica de niños con hepatitis autoinmune en un centro de referencia de Bogotá, Colombia

Clinical and histopathological characterization of children with autoimmune hepatitis at a referral center in Bogotá, Colombia

David Suárez¹, Rafael Andrade², José Fernando Vera³, Rocío del Pilar López-Panqueva^{4*}

¹ Asistente de Investigación, departamento de Patología y Laboratorios, Fundación Santa Fe de Bogotá. Estudiante, especialización en Epidemiología, Universidad del Rosario-CES, Bogotá, Colombia.

² Patólogo institucional, departamento de Patología y Laboratorios, Fundación Santa Fe de Bogotá; líder Grupo de Investigación Enfermedades Complejas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

³ Gastroenterólogo Pediatra, sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Fundación Santa Fe de Bogotá; líder Grupo de Investigación PediAfe, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

⁴ Patóloga institucional, departamento de Patología y Laboratorios, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Grupo de Investigación Enfermedades Complejas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Rocío del Pilar López-Panqueva, rolopez@uniandes.edu.co

Fecha recibido: 29/01/18
Fecha aceptado: 30/04/19

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria progresiva poco frecuente en niños y adolescentes, la cual es un reto diagnóstico para clínicos y patólogos. Describimos las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas de 21 pacientes pediátricos con HAI diagnosticados en los últimos 14 años. Las biopsias hepáticas se reevaluaron para analizar detalladamente los hallazgos histopatológicos. De los 21 casos evaluados, 12 (57,1%) fueron mujeres, la mediana de edad fue 14 años, y 17 (80,9%) tenían HAI tipo 1. Los signos clínicos más frecuentes fueron ictericia (66,7%) y coluria (44,4%); también hubo evidencia de hipertensión portal con várices esofágicas (47,1%) y esplenomegalia (41,2%). El 11,8% de los pacientes tenía antecedentes de otras enfermedades autoinmunes. El 89,5%, 88,9% y 60,0% de los casos tenía elevación de aminotransferasas, hiperbilirrubinemia y bajos niveles de albúmina sérica, respectivamente. Las biopsias reevaluadas mostraron infiltrado linfoplasmocitario portal (94,4%), hepatitis de interfase (77,8%) y formación de rosetas (50,0%). En el 42,9% de las biopsias se hallaron inclusiones hialinas en las células de Kupffer. Cerca del 33,5% de los casos mostró cirrosis en la biopsia inicial. A pesar del tratamiento inmunosupresor, 4 pacientes requirieron trasplante hepático y 2 están en lista de espera. La HAI en niños puede manifestarse con ictericia y coluria, signos de hipertensión portal, aminotransferasas elevadas, hiperbilirrubinemia y anticuerpos circulantes. Las inclusiones hialinas en las células de Kupffer pueden ser un hallazgo útil en el diagnóstico histopatológico de la HAI en niños.

Palabras clave

Hepatitis autoinmune, niño, biopsia, patología.

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive inflammatory liver disease. It is uncommon in children and adolescents, and is a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. We describe the clinical, biochemical and histopathological characteristics of 21 pediatric patients with AIH diagnosed in the last 14 years. Liver biopsies were reassessed to analyze histopathological findings in detail. Of the 21 cases evaluated, 12 (57.1%) were girls and young women, the median age was 14 years old, and 17 (80.9%) had type 1 AIH. The most frequent clinical signs were jaundice (66.7%), choloria (44.4%), evidence of portal hypertension with esophageal varices (47.1%), and splenomegaly (41.2%). Histories of other autoimmune diseases were found in 11.8% of these patients. Elevated levels of aminotransferases were found in 89.5% of the patients, hyperbilirubinemia was found in 88.9%, and 60.0% of the cases had low levels of serum albumin. Reassessed biopsies showed portal lymphoplasmocytic infiltrate (94.4%), interface hepatitis (77.8%) and rosette formation (50.0%). Hyaline inclusions were found in Kupffer cells in 42.9% of the biopsies. About 33.5% of the cases showed cirrhosis at the initial biopsy. Despite immunosuppressive treatment, four patients required liver transplantation and two are on the waiting list. AIH in children can manifest with jaundice, choloria, signs of portal hypertension, elevated aminotransferases, hyperbilirubinemia and circulating antibodies. Hyaline inclusions in Kupffer cells may be a useful finding in the histopathological diagnosis of AIH in children.

Keywords

Autoimmune hepatitis, child, biopsy, pathology.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria progresiva, que se caracteriza por altos niveles de aminotransferasas e inmunoglobulina G (IgG), anticuerpos circulantes y una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor (1-3). Aunque la HAI tiene un espectro amplio en su cuadro clínico, en niños y adolescentes a menudo se presenta de forma aguda y tiene un curso más agresivo que en pacientes de mediana edad y ancianos. Esta entidad puede progresar rápidamente a cirrosis e insuficiencia hepática si el diagnóstico es tardío y no se instaura un tratamiento oportuno (4).

Según la naturaleza de los anticuerpos séricos se han reconocido dos tipos de HAI: los anticuerpos antimúsculo liso (antiSMA) y los anticuerpos antinucleares (antiANA) definen la HAI tipo 1, mientras que los anticuerpos antimicrosomales hepatorenales tipo 1 (antiLKM1) y los anticuerpos antiantígeno del citosol hepático tipo 1 (antiLC1) definen la HAI tipo 2 (5-7). Antes de la década de 1990, la epidemiología de la HAI en niños era imprecisa, ya que no existía un método estándar de diagnóstico; sin embargo, desde la creación del sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes, algunos países han estimado la incidencia y prevalencia de esta enfermedad (8). En un artículo publicado por Boberg se señaló que la incidencia de HAI tipo 1 entre poblaciones caucásicas (adultos y niños) de Europa y Norteamérica varía desde 0,1 a 1,9 casos por 100 000 personas año, mientras que la prevalencia de HAI fue de 8,0 por 100 000 habitantes en Islandia entre 1977 y 1979, y 16,9 por 100 000 habitantes en Oslo, Noruega en 1995 (9). Adicionalmente, se ha descrito que la HAI tipo 1 representa dos tercios de los casos y habitualmente se presenta durante la pubertad, mientras que la HAI tipo 2 tiende a aparecer durante la infancia (10).

La evidencia histológica de daño inflamatorio en el hígado, compatible con el diagnóstico de HAI, es un prerrequisito para el diagnóstico de esta entidad (8, 11). La presencia de hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario portal y periportal, formación de rosetas de hepatocitos y emperipolesis con linfocitos en el interior del citoplasma de los hepatocitos lesionados son los hallazgos característicos en la biopsia hepática (1-3). Recientemente, Tucker y colaboradores reportaron la presencia de gotas hialinas en el citoplasma de las células de Kupffer, que se tiñen con el ácido periódico de Schiff (PAS), como un nuevo hallazgo histológico para el diagnóstico de la HAI (12). Sin embargo, estos hallazgos no son patognomónicos y deben ser considerados en el contexto de los hallazgos clínicos, bioquímicos y serológicos de cada paciente (13).

El objetivo de este estudio es presentar las características clínicas y los hallazgos histopatológicos de pacientes

pediátricos con HAI diagnosticados en nuestra institución durante los últimos 14 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal para identificar los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HAI en la Fundación Santa Fe de Bogotá, durante el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2017. El diagnóstico de HAI se estableció previamente según las normas descritas por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes, publicadas en 1993 y revisadas en 1999 (14, 15). Se realizó la recolección retrospectiva de las siguientes variables clínicas y bioquímicas, usando el sistema de registro de historias clínicas disponible en nuestra institución: edad, sexo, forma de presentación clínica, manifestaciones clínicas, signos de hipertensión portal, historia familiar de enfermedades autoinmunes y asociación con enfermedades inmunológicas, pruebas de función hepática, niveles de bilirrubina, albúmina sérica, cociente normalizado internacional (INR), IgG, anticuerpos circulantes y necesidad de trasplante hepático. Asimismo, se reevaluaron las biopsias hepáticas disponibles en el departamento de Patología para analizar detalladamente los criterios histopatológicos, haciendo énfasis en el hallazgo descrito recientemente de gotas hialinas en las células de Kupffer (12).

Los datos se analizaron en el programa estadístico STATA® (versión 12.0, StataCorp LP, College Station, Texas, EE. UU.). Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión según la distribución de los datos; y las variables cualitativas se describieron en términos de frecuencias absolutas y relativas. Este estudio fue revisado y avalado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de nuestra institución (número de referencia CCEI-2813-2015).

RESULTADOS

En el período de estudio se analizaron 280 biopsias hepáticas de pacientes pediátricos en el departamento de Patología; 22 de ellas con hallazgos histopatológicos y clínicos sugestivos o conclusivos de HAI. De los 22 pacientes evaluados, 12 (57,1%) fueron mujeres y 9 (42,9%) hombres, con una proporción mujer:hombre de 1,3:1. La mediana de edad fue 14 años y el rango de edad fue de 2 a 17 años. 17 niños (80,9%) presentaron HAI tipo 1, 1 (4,8%) HAI tipo 2 y 3 (14,3%) no tenían registro de anticuerpos. Los datos clínicos, los resultados de laboratorio y los hallazgos histopatológicos se resumen en la **Tabla 1**. Los síntomas más frecuentes fueron ictericia (66,7%), coluria (44,4%) y dolor abdominal (27,8%), y los menos frecuentes fueron náuseas o vómito, cefalea o deterioro neurológico.

Tabla 1. Hallazgos clínicos, bioquímicos e histopatológicos de niños con hepatitis autoinmune

Modo de presentación (n = 18)		Hallazgos de laboratorio+	
Hepatitis viral aguda (%)	72,2	Bilirrubina total (mg/dL) (n = 18)	3,0 (0,5-22,6)
Inicio insidioso (%)	22,2	AST (U/L) (n = 19)	163,0 (18,0-4448,0)
Falla hepática aguda (%)	5,6	ALT (U/L) (n = 19)	143,0 (23,0-3939,0)
Manifestaciones clínicas (n = 18)		FA (U/L) (n = 16)	245,0 (81,0-1390,0)
Ictericia (%)	66,7	Albúmina (g/dL) (n = 15)	3,6 (1,1-4,9)
Coluria (%)	44,4	INR (n = 14)	1,2 (0,9-1,9)
Dolor abdominal (%)	27,8	Gamma-glutamil transferasa (U/L) (n = 10)	116,0 (16,0-381,0)
Acolia o fiebre (%)	22,2	IgG (mg/dL) (n = 8)	2245,0 (1041,0-3972,0)
Anorexia (%)	16,7	Hallazgos inmunológicos	
Diarrea o distensión abdominal (%)	11,1	AntiSMA (n = 15) (%)	73,3
Amenorrea o prurito (%)	11,1	AntiANA (n = 18) (%)	66,7
Telangiectasias (%)	11,1	Hallazgos patológicos (n = 18)	
Náuseas o vómito (%)	5,6	Infiltrado linfoplasmocitario (%)	94,4
Cefalea o deterioro neurológico (%)	5,6	Hepatitis de interfase (%)	77,8
Epistaxis (%)	5,6	Formación de rosetas (%)	50,0
Signos de hipertensión portal (n = 17)		Gotas hialinas células de Kupffer (%)	42,9
Várices esofágicas (%)	47,1	Cirrosis, probable o definitiva (%)	33,3
Esplenomegalia (%)	41,2	Sin fibrosis (%)	22,2

+Datos presentados como mediana (rango); ALT: alanina aminotransferasa; antiANA: anticuerpos antinucleares; antiSMA: anticuerpos antimúsculo liso; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; IgG: inmunoglobulina G; INR: cociente normalizado internacional.

gico y epistaxis. En el 72,2% de los casos, la presentación de los síntomas fue similar a la de una hepatitis aguda. En el examen físico, el 41,2% (7/17) tenía evidencia de hipertensión portal con esplenomegalia y cerca de la mitad tenían várices esofágicas en la endoscopia.

En 2 pacientes (11,8%), de 17 que tenían registros clínicos, se encontraron otras enfermedades autoinmunes. Un paciente tenía síndrome de activación macrofágica antes del diagnóstico de HAI. El otro caso fue diagnosticado con lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis membranoproliferativa. Solo un paciente (5,9%) tenía antecedente familiar de enfermedad autoinmune. El 89,5% de los casos presentó aumento de aminotransferasas y el 88,9% hiperbilirrubinemia. Los niveles de fosfatasa alcalina y el INR estaban elevados en el 33,3% y 35,7% de los casos, respectivamente. El 60,0% de los niños tenía hipoalbuminemia y el 44,4% hipergammaglobulinemia.

El 85,7% de los pacientes tenía biopsia hepática al inicio de la enfermedad (**Figura 1**). Las biopsias reevaluadas confirmaron el diagnóstico de HAI con base en la presencia de hepatitis de interfase (77,8%), infiltrado linfoplasmocitario en los espacios porta (94,4%) y formación de rosetas en las células hepáticas (50,0%). Es preciso resaltar que en 6 de 18 niños (33,3%), la biopsia hepática mostró cirrosis y,

en la actualidad, a pesar del tratamiento con corticoides y azatioprina, 4 pacientes han sido sometidos a trasplante hepático y 2 están en lista de espera. Asimismo, la presencia de gotitas hialinas en el citoplasma de las células de Kupffer se comprobó en el 42,9% de los casos.

DISCUSIÓN

La HAI es una causa rara de enfermedad hepática terminal en niños. Fallas en la regulación del sistema inmune, desencadenantes ambientales y susceptibilidad genética del huésped son mecanismos implicados en la patogénesis de esta enfermedad (8). Aunque la HAI fue descrita por primera vez en un grupo de mujeres jóvenes en 1950 por el profesor sueco Jan Waldenström, también puede afectar a los hombres (25% a 30% de todos los pacientes con HAI) y puede presentarse a cualquier edad y en todos los grupos étnicos (2, 5, 16). De los 21 pacientes pediátricos con HAI descritos en el presente estudio, el 42,9% fue de sexo masculino y el 71,4% adolescentes (>12 años). Además, cerca del 12% de los casos tenía otras enfermedades autoinmunes asociadas y solo un paciente tenía antecedente familiar de enfermedad autoinmune. Esta cifra es ligeramente menor de la reportada en la literatura, donde cerca del 20% de los

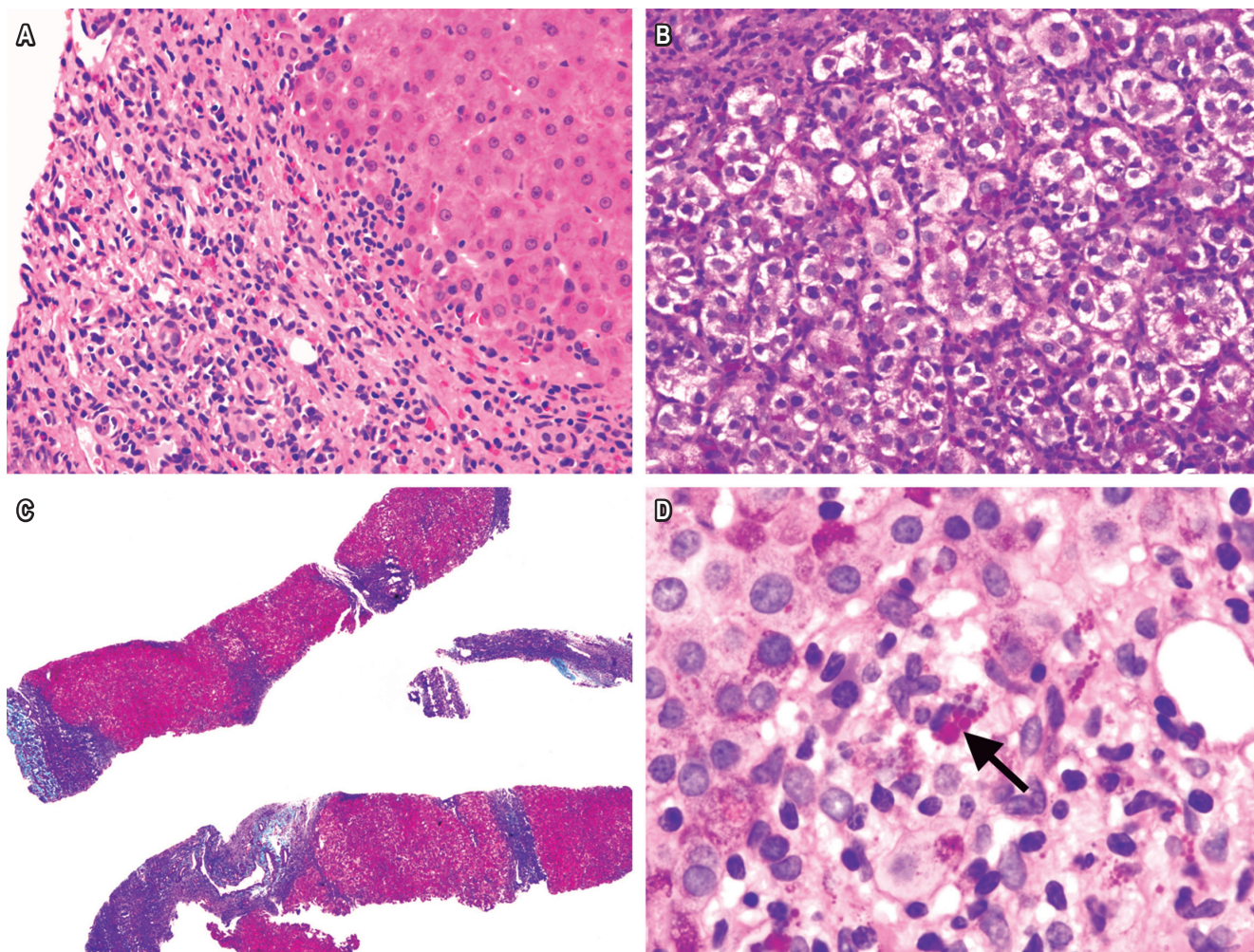


Figura 1. A y B. H&E, biopsia hepática con HAI que evidencia hepatitis de interfase, infiltrado linfoplasmocitario portal (A 400x) y formación de rosetas (B 400x). C. Tricrómico de Masson, presencia de nódulos regenerativos rodeados por tabiques de fibrosis (40x). D. PAS-diestasa, gotas hialinas en las células de Kupffer (1000x).

niños con anticuerpos antiSMA/ANA y antiLKM1 positivos tienen enfermedades autoinmunes asociadas antes o después del diagnóstico de HAI, y el 40% de los casos tiene antecedente familiar de enfermedad autoinmune en familiares de primer grado (17). La razón para esta ligera discrepancia puede estar relacionada con las limitaciones en la recolección retrospectiva de los datos. Al ser un centro de referencia, algunas de las biopsias hepáticas que se procesan en el departamento de Patología son remisiones de otras instituciones y el acceso a la información clínica de estos pacientes puede ser limitado; sin embargo, se hizo todo lo posible para conseguir la información clínica de los casos incluidos en el estudio, consultando la fuente primaria, de ser posible, y los registros de historia clínica de la consulta externa de gastroenterología pediátrica.

Tres patrones de presentación clínica de la HAI en la edad pediátrica se han descrito en la literatura:

- En aproximadamente 40% de los casos, la presentación es similar a una hepatitis aguda con síntomas inespecíficos, tales como fatiga, náuseas, emesis, anorexia y dolor abdominal, seguido por ictericia, coluria y acolia
- En el 25% a 40% de los pacientes, el inicio es insidioso y se caracteriza por fatiga progresiva, ictericia recurrente, cefalea, anorexia, amenorrea y pérdida de peso, con una duración de varios meses e incluso años antes del diagnóstico
- Cerca del 10% de los casos pediátricos no tiene antecedente de ictericia y el diagnóstico de HAI se realiza debido a complicaciones de hipertensión portal, incluida esplenomegalia, hematemesis por vórices esofágicas y diarrea crónica (18).

En nuestra serie de pacientes, el 72,2% de los casos debutó con un cuadro similar a una hepatitis aguda, el 22,2% tuvo un cuadro insidioso, pero llama la atención que el 41,2% presentó esplenomegalia y el 47,1% vórices esofágicas como signos de hipertensión portal, lo que indica un diagnóstico tardío (19). Aunque raramente los pacientes con HAI pueden desarrollar insuficiencia hepática fulminante, uno de nuestros casos ingresó con daño hepático grave y el 33,3% tenía hallazgos sugestivos de cirrosis en la biopsia hepática inicial (5, 16). Se ha descrito que entre los pacientes con HAI, los hispanos en los Estados Unidos tienen mayor prevalencia de cirrosis (55%), seguido por americanos de raza blanca (30%) y asiáticos (29%) (20). Asimismo, los casos sudamericanos son comúnmente niños pequeños con inflamación hepática severa (21). Se asume que la predisposición genética, factores de riesgo y razones socioeconómicas, tales como limitaciones en el acceso a los servicios de salud y el retraso en el diagnóstico, pueden explicar estas diferencias (2).

El 4,8% de los casos fue diagnosticado con HAI tipo 2 y solo uno de nuestros pacientes tuvo anticuerpos negativos al momento del diagnóstico inicial; no obstante, los títulos de los anticuerpos pueden variar durante el curso de la enfermedad y los individuos seronegativos al momento del diagnóstico pueden expresar luego los anticuerpos (2). En los adultos, los títulos se consideran significativos cuando presentan una dilución $\geq 1:40$ por inmunofluorescencia indirecta, mientras que en los niños, diluciones $\geq 1:20$ para ANA y SMA o $\geq 1:10$ para antiLKM1 soportan el diagnóstico de la HAI cuando se usan en combinación con otros hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos de la enfermedad (2-4). Además, los anticuerpos se correlacionan con la actividad de la enfermedad en pacientes pediátricos con HAI y pueden ser usados para monitorizar la respuesta al tratamiento (22). El 89,5% de los pacientes presentó aumento de aminotransferasas, 88,9% hiperbilirrubinemia, 60,0% hipoalbuminemia y 35,7% coagulopatía, estos dos últimos signos asociados con cirrosis y diagnóstico tardío. Debe tenerse en cuenta que hasta el 25% de los pacientes, especialmente niños, ancianos y casos con presentación aguda, tienen niveles de IgG dentro de los límites normales (11).

Debido a que las manifestaciones clínicas son tan variables y la presencia de anticuerpos séricos y los niveles elevados de IgG son muy inespecíficos, los hallazgos de la biopsia hepática son esenciales para confirmar el diagnóstico de la HAI y evaluar la severidad del daño hepático (5, 8). La hepatitis de interfase es un hallazgo típico, pero no exclusivo de la HAI y se caracteriza por la infiltración linfocitaria o linfoplasmocitaria portal y periportal con edema de los hepatocitos. En la HAI que se presenta de forma aguda o durante los episodios de recaída, a menudo se presenta hepatitis panlobular con necrosis en puente y, en el caso de presentación fulminante, necrosis masiva. Otros hallazgos descritos incluyen la rege-

neración hepática con formación de rosetas y la emperipolesis (2, 5, 8). En el 2008, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes desarrolló un sistema con criterios simplificados para el diagnóstico de la HAI. La hepatitis de interfase con el infiltrado linfoplasmocitario, las rosetas y la emperipolesis son necesarios para categorizar un caso como típico; estos tres hallazgos deben estar presentes para obtener una puntuación histológica de 2 puntos (23, 24).

Algunos estudios han señalado que los criterios simplificados para el diagnóstico de la HAI tienen una excelente sensibilidad y especificidad en pacientes pediátricos, excepto en aquellos casos con falla hepática fulminante (25). Un hallazgo histológico novedoso descrito recientemente por Tucker y colaboradores es la presencia de gotas hialinas en el citoplasma de las células de Kupffer, que proporcionan información para distinguir la HAI de otras formas de hepatitis crónica (12). En nuestros casos, los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron el infiltrado linfoplasmocitario portal y la presencia de hepatitis de interfase. Las gotas hialinas estuvieron presentes en el 42,9% de las biopsias hepáticas.

La severidad y presencia de ciertos cambios histológicos sirven como marcador para los diferentes fenotipos de la enfermedad (1). Un estudio realizado por Miao y colaboradores demostró que la emperipolesis está asociada con los cambios necroinflamatorios y fibróticos más severos en la HAI (26). Cabe destacar que hasta 24% de los pacientes puede presentar cambios en los conductos biliares, incluida la colangitis linfocítica, pleomórfica y destructiva. Estos casos deben ser investigados para una posible asociación con colangitis esclerosante primaria o colangitis/cirrosis biliar primaria (síndromes de sobreposición con HAI) (1). La biopsia inicial proporciona información sobre la actividad inflamatoria y el estadio de la fibrosis, lo cual ayuda a guiar las decisiones de tratamiento. Igualmente, las biopsias de seguimiento pueden ser necesarias para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que la actividad inflamatoria residual predice la presencia de recaídas después de interrumpir la inmunosupresión (3). Por último, la biopsia permite la diferenciación entre la HAI y otras enfermedades hepáticas autoinmunes, tales como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la colangitis autoinmune (6).

En conclusión, la HAI se debe considerar en cualquier paciente pediátrico o adolescente con compromiso hepático agudo o crónico, en especial, si presenta elevación de aminotransferasas, hiperbilirrubinemia, hallazgos sugestivos de hipertensión portal y de otras enfermedades autoinmunes, asociados con la presencia de anticuerpos séricos e hiper-gammaglobulinemia. La presencia de signos de hipertensión portal, cirrosis, hipoalbuminemia o coagulopatía indican un diagnóstico clínico tardío. La biopsia hepática es importante tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento a largo

plazo de los pacientes con HAI. La presencia de gotas hialinas en el citoplasma de las células de Kupffer es un hallazgo histológico útil en el diagnóstico de la HAI en niños.

Como mencionamos previamente, dentro de las limitaciones de este estudio encontramos un número relativamente pequeño de pacientes pediátricos y adolescentes con HAI y las relacionadas con la recolección retrospectiva de los datos; sin embargo, los resultados obtenidos fueron equiparables a los descritos en la literatura.

REFERENCIAS

1. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt E, Gershwin M, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:98-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.10.006>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
3. Manns M, Lohse A, Vergani D. Autoimmune hepatitis-update 2015. *J Hepatol.* 2015;62:S100-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>.
4. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children-what is different from adulthood? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:783-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.10.007>.
5. Liberal R, Grant C, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;41:126-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.11.002>.
6. Heneghan M, Yeoman A, Verma S, Smith A, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013;382:1433-44. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62163-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62163-1).
7. Carbone M, Neuberger J. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol.* 2014;60:210-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.020>.
8. Pathak S, Kamat D. Autoimmune hepatitis in children. *Pediatr Ann.* 2018;47:e81-6. doi: <https://doi.org/10.3928/19382359-20180126-01>.
9. Boberg K. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002;6:635-47. doi: [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(02\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(02)00021-1).
10. Vitfell-Pedersen J, Jørgensen M, Müller K, Heilmann C. Autoimmune hepatitis in children in Eastern Denmark. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:376-9. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182602b20>.
11. Gatselis N, Zachou K, Koukoulis G, Dalekos G. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015;21:60-83. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60>.
12. Tucker S, Jonas M, Perez-Atayde A. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:772-8. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000395>.
13. Sahebjam F, Vierling J. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015;9:187-219. doi: <https://doi.org/10.1007/s11684-015-0386-y>.
14. Johnson P, McFarlane I. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18:998-1005. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.1840180435>.
15. Álvarez F, Berg P, Bianchi F, Bianchi L, Burroughs A, Cancado E, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:929-38. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80297-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9).
16. Liberal R, Grant C, Longhi M, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:435-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.009>.
17. Gregorio G, Portmann B, Reid F, Donaldson P, Doherty D, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25:541-7. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510250308>.
18. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults-a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;46:7-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.004>.
19. Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:54-66. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050408>.
20. Wong R, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:155-61. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318228b781>.
21. Czaja A. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:689-700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.09.011>.
22. Gregorio G, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity.* 2002;35:515-9. doi: <https://doi.org/10.1080/0891693021000056721>.
23. de Boer Y, van Nieuwkerk C, Witte B, Mulder C, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology.* 2015;66:351-62. doi: <https://doi.org/10.1111/his.12558>.
24. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters M, Ferrell L, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017;30:773-83. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>.
25. Mileti E, Rosenthal P, Peters M. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:417-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.030>.
26. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48:226-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8432-0>.

Coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos

Coexistence of functional gastrointestinal disorders in Latin American infants and preschoolers

Carlos A. Velasco-Benítez^{1*}, Ricardo Chanis², Edgar Játiva³, Milton Mejía⁴, Jairo Moreno⁵, Carmen R. Ramírez-Hernández⁶, Eder A. Villamarín-Betancourt⁷, José F Gómez-Urrego⁸

¹ Profesor titular Universidad del Valle, Cali, Colombia.

² Gastroenterólogo Pediatra, Servicio de Gastroenterología Pediátrica y Endoscopia Digestiva, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá.

³ Pediatra Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador. Universidad de La Frontera, Chile.

⁴ Gastroenterólogo Pediatra, Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera, Managua, Nicaragua.

⁵ Pediatra Clínica Pediátrica Colsanitas, Bogotá, Colombia.

⁶ Pediatra Hospital Regional María Inmaculada, Florencia, Colombia.

⁷ Pediatra Universidad del Valle, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

⁸ Pediatra, coordinador de posgrado en Pediatría, Universidad Libre, profesor Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

*Correspondencia: Carlos A. Velasco-Benítez, carlos.velasco@correounivalle.edu.co

Fecha recibido: 08/02/18

Fecha aceptado: 29/04/19

Resumen

Introducción: se ha descrito la coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales (c-TGF) en lactantes y preescolares (LactPre); sin embargo, hay poca literatura sobre los principales c-TGF y sus características. **Objetivo:** describir la prevalencia y posibles asociaciones de c-TGF en un mismo LactPre latinoamericano. **Metodología:** estudio de prevalencia en LactPre de Colombia, Ecuador, Nicaragua y Panamá de consulta externa y urgencias, a quienes, según los criterios de Roma III en español, se identificaron regurgitación, síndrome de rumiación, síndrome del vómito cíclico, cólico, diarrea funcional, estreñimiento funcional y dispepsia. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo y el origen. La estadística incluyó t de Student, chi cuadrado, prueba exacta de Fisher, análisis uni y multivariados y el cálculo de los OR e IC 95%, siendo una $p < 0,05$ significativa. **Resultados:** se analizaron 2417 niños ($2,4 \pm 19,8$ meses de edad, 51,3% masculinos, con diagnóstico de por lo menos algún TGF del 35,7%). Se presentó c-TGF en el 3,6%, siendo el principal el síndrome de rumiación del lactante (SRL) más estreñimiento funcional (EF). Hubo predominio del género masculino en los lactantes y ser colombiano. **Conclusión:** la principal c-TGF en este grupo de LactPre de Latinoamérica es el SRL más EF, presentándose principalmente en el sexo masculino y en lactantes menores de 24 meses.

Palabras clave

Lactantes, preescolares, prevalencia, enfermedades gastrointestinales.

Abstract

Introduction: Coexistence of functional gastrointestinal disorders (FGID) in infants and preschool children has been described, but there is little literature on the main types of FGID coexistence or their characteristics. **Objective:** This study describes the prevalence and possible associations of FGID coexistence among Latin American infants and preschool children. **Methodology:** This is a prevalence study of infants and preschool children conducted in Colombia, Ecuador, Nicaragua and Panama. Children included were outpatients and emergency patients who were identified according to the Rome III Criteria in Spanish as suffering from regurgitation, rumination syndrome, cyclic vomiting syndrome, colic, functional diarrhea, functional constipation and/or dyspepsia. Age, sex and origin of patients were registered. Statistical analyses included Student's T test, chi squared test, Fisher's exact test, univariate analysis, multivariate analysis and calculation of odds ratios and 95% confidence intervals with $p < 0.05$ set as significant. **Results:** Two thousand four hundred and seventeen children were included. Their age range was 2.4 months to 19.8 months of age, and 51.3% were male. The proportion of patients with a diagnosis of at least one FGID was 35.7%. FGID coexistence was found in 3.6% of the patients. The most frequent combination was rumination syndrome plus functional constipation. There were predominances of males, infants and Colombian children in the total sample. **Conclusion:** The most commonly coexisting FGIDs in this group of Latin America infants and preschool children were infant rumination syndrome and functional constipation which were found together most frequently among boys who were under 24 months old.

Keywords

Infants, pre-school, prevalence, gastrointestinal diseases.

INTRODUCCIÓN

Según los criterios de Roma IV, los trastornos gastrointestinales funcionales (TGF) en lactantes y preescolares se definen como una combinación diversa y variable de síntomas gastrointestinales recurrentes o crónicos que, después de una adecuada evaluación médica, no son atribuibles a otras condiciones médicas (1). A nivel mundial, la prevalencia de TGF, según los criterios de Roma III, en niños entre los 0 y 4 años oscila entre 27,1% y 38,0% (2). Recientemente, en Estados Unidos, Robin y colaboradores describieron una prevalencia del 24,7%, según los criterios de Roma IV, en menores de 3 años (3). En lactantes y preescolares latinoamericanos (latam) se ha descrito una prevalencia de estos TGF entre 11,6% y 47,8%, según los criterios de Roma III en español, dependiendo del sitio donde se haya realizado el estudio: 47,8% en pacientes hospitalizados, 38,2% en un servicio de urgencias pediátricas, 26,6% en consulta externa particular y hospitalaria y 11,6% en consulta externa de crecimiento y desarrollo del niño sano (4).

A pesar de que se describe la coexistencia de estos TGF, hay poca literatura sobre los principales TGF coexistentes (c-TGF) y las características de este grupo de niños. En escolares y adolescentes latam se presenta c-TGF en un 8,4%, siendo la principal coexistencia el síndrome de intestino irritable más dolor abdominal funcional, con predominio del género femenino (5). La importancia de estudiar esta coexistencia en los TGF radica en que aportará un mejor entendimiento de la fisiopatología y patogénesis del modelo biopsicosocial de los TGF en este grupo etario, desde lo genético, nutricional, ambiental, psicosocial, cultural, socioeconómico e infeccioso, entre otros, para así definir mejor la epidemiología, los síntomas, la comorbilidad y la calidad de vida relacionada con la salud de los lactantes y preescolares con TGF.

El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia y posibles factores de riesgo en lactantes y preescolares latinoamericanos de presentar c-TGF.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo observacional no experimental de corte transversal de tipo prevalencia realizado entre el 1 de mayo y el 31 de octubre de 2015 con la base de datos de *Functional International Digestive Epidemiological Research Survey Group* (FINDERS), un grupo de investigación transnacional conformado por varios integrantes de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP).

Los métodos de recolección de datos fueron iguales en todos los países participantes: Colombia, Ecuador, Nicaragua y Panamá. Se entrevistaron a los padres o los

acudientes latam que firmaron un consentimiento informado de niños menores de 4 años de una consulta externa ambulatoria y hospitalaria de control y desarrollo del niño sano de Colombia, Nicaragua y Panamá, y de una consulta de urgencias del Ecuador. Las variables sociodemográficas que se tuvieron en cuenta fueron la edad, el sexo y el país de origen. Fueron excluidos por historia conocida los niños con trastornos gastrointestinales orgánicos, como enfermedad por reflujo gastroesofágico, alergia a la proteína de la leche de vaca, enfermedad de Hirschsprung, parálisis cerebral, reflujo vesicoureteral, síndrome convulsivo y enfermedad cardíaca. Para identificar los TGF se utilizó el cuestionario para síntomas gastrointestinales pediátricos Roma III para lactantes y preescolares (QPGS-III), el cual se ha validado y probado en español (6). Según los lineamientos del *Scoring Instructions for Infant/Toddler Report Form for the Rome III Diagnostic Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms for Infants and Toddlers*, los TGF que se identificaron fueron el cólico del lactante (0-4 meses), la disquecia del lactante (0-5 meses), la regurgitación del lactante (0-12 meses), el síndrome de rumiación del lactante (0-24 meses), el síndrome de vómito cíclico (0-48 meses), la diarrea funcional (0-48 meses) y el estreñimiento funcional (0-48 meses) (7). Para fines de este estudio, y que a futuro permita comparar estos resultados con la nueva clasificación de los criterios de Roma IV, se tuvieron en cuenta todas las posibles superposiciones (1).

Los grupos de edad tenidos en cuenta fueron los lactantes (entre los 0 y 24 meses de edad) y los preescolares (entre los 2 y 4 años). Se consideró c-TGF cuando se presentaron 2 o más TGF en un mismo niño. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle de Cali, Colombia.

Ante la posibilidad de errores de transcripción se revisaron el 10% de los datos y luego se compararon con las formas originales. El análisis estadístico por medio de Stata (Stata 15 software; StataCorp, College Station, TX) incluyó la t de Student a dos colas, el chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para los posibles factores de riesgo para c-TGF se realizaron análisis uni y multivariados y el cálculo de los OR se llevó a cabo entre la variable de exposición de interés (sexo, edad, origen) y la variable efecto (presencia o ausencia de c-TGF). Una $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se analizaron 2417 niños de Colombia ($n = 1694$), Ecuador ($n = 322$), Nicaragua ($n = 203$) y Panamá ($n = 198$), de $2,4 \pm 19,8$ meses de edad (rango de 1 a 48 meses). 67,1% fueron lactantes entre 1 y 24 meses y 51,3% del sexo masculino, con diagnóstico de por lo menos algún TGF del 35,7%, siendo el principal TGF en todas las edades el estreñimiento

funcional (19,7%); en lactantes, el síndrome de rumiación del lactante (7,2%); y en preescolares, el síndrome de vómito cíclico (4,0%), datos que se observan en la **Tabla 1**.

En la **Tabla 2** se observa la coexistencia de TGF en un mismo niño de los 2417 niños latam estudiados en todas las edades en el 3,6%; en lactantes en el 3,5% y en preescolares en el 0,2% (3,3% con 2 TGF y 0,4% con 3 TGF), siendo las principales coexistencias el síndrome de rumiación del lactante más estreñimiento funcional (1,0%) y la regurgitación más disquecia más estreñimiento funcional (0,1%).

Las posibles asociaciones se observan en la **Tabla 3**. Hubo predominio del género masculino (OR 1,84; IC 95% 1,134-3,02; $p = 0,0083$), de los lactantes (OR 10,52; IC 95% 3,88-39,87; $p 0,0000$) y ser originario de Colombia (OR 6,85; IC 95% 1,78-58,37; $p 0,0021$) cuando se presentó coexistencia de más de un TGF en el mismo niño.

DISCUSIÓN

Prevalencia de TGF en lactantes y preescolares

En estos 4 países latinoamericanos, la prevalencia de presentar algún TGF por los criterios de Roma III en español fue del 35,7%, inferior a lo descrito por Rouster y colaboradores; del 52,0% en Estados Unidos y según lo reportado

por Chogle y colaboradores; del 40,0% y 40,5% en países latinoamericanos; y prevalencia superior a los resultados de van Tilburg y colaboradores del 27,1% en Estados Unidos (8-11). Vandenplas y colaboradores encontraron que para médicos expertos a nivel mundial, las prevalencias más probables son la regurgitación en el 30,0%, el cólico en el 20,0% y el estreñimiento funcional en el 15,0% (12). En este estudio, el principal TGF en lactantes fue el síndrome de rumiación del lactante, diferente a lo descrito por van Tilburg y colaboradores y Rouster y colaboradores en Estados Unidos, donde lo más frecuente fue la regurgitación; y a lo reportado por Chogle y colaboradores en países latam, donde lo más común fue el cólico del lactante (9, 10).

En preescolares, en estos 4 países latam estudiados, el principal TGF fue el estreñimiento, al igual que en Estados Unidos y en otros países latam (8-11). Recientemente, según los criterios de Roma IV, Robin y colaboradores describieron una prevalencia para presentar algún TGF del 24,7% en Estados Unidos, siendo lo más frecuente en lactantes la regurgitación y para preescolares el estreñimiento (3). La variabilidad en estas prevalencias es dependiente de la región desde donde se realizan los estudios, en donde se involucran factores genéticos, nutricionales, ambientales, psicosociales, culturales, socioeconómicos e infecciosos, entre otros, propios de cada país.

Tabla 1. Características generales de lactantes y preescolares latinoamericanos (N = 2417)

	Latam	Colombia	Ecuador	Nicaragua	Panamá
Total	2417	1694	322	203	198
Edad (meses) (X DS)	19,8 (15,0)	19,5 (15,3)	20,9 (13,7)	13,9 (8,9)	26,6 (16,2)
Lactante (1-12 meses) (n %)	1621 (67,1)	1153 (68,1)	203 (63,0)	186 (91,6)	79 (39,9)
Preescolar (13-48 meses) (n %)	796 (32,9)	541 (31,9)	119 (37,0)	17 (8,4)	119 (60,1)
Sexo (n %)					
Femenino	1179 (48,8)	825 (48,7)	149 (46,3)	107 (52,7)	98 (49,5)
Masculino	1238 (51,2)	869 (51,3)	173 (53,7)	96 (47,3)	100 (50,5)
TGF (n %)					
Ausente	1555 (64,3)	1008 (59,5)	218 (67,7)	176 (86,7)	153 (77,3)
Presente	862 (35,7)	686 (40,5)	104 (32,3)	27 (13,3)	45 (22,7)
Regurgitación del lactante (n %) ^{***}	89 (3,7)	57 (3,4)	10 (3,1)	16 (7,9)	6 (3,0)
Síndrome de rumiación del lactante (n %) ^{**}	117 (4,8)	110 (6,5)	1 (0,3)	4 (2,0)	2 (1,0)
Síndrome de vómito cíclico (n %) [*]	81 (3,4)	78 (4,6)	2 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)
Cólico del lactante (n %) ^{****}	41 (1,7)	38 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Diarrea funcional (n %) [*]	24 (1,0)	22 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)
Estreñimiento funcional (n %) [*]	475 (19,7)	354 (20,9)	87 (27,0)	3 (1,5)	31 (15,7)
Disquecia del lactante (n %) ^{****}	35 (1,5)	27 (1,6)	4 (1,2)	1 (0,5)	3 (1,5)

DS: desviación estándar; Latam: Latinoamérica; TGF: trastornos gastrointestinales funcionales; X: promedio.

*0-48 meses; **0-24 meses; ***0-12 meses; ****0-5 meses; *****0-4 meses.

Tabla 2. Coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos (N = 2417)

	Latam	Colombia	Ecuador	Nicaragua	Panamá
Total	2417	1694	322	203	198
TGF-	1555 (64,3)	1008 (59,5)	218 (67,7)	176 (86,7)	153 (77,3)
TGF+	862 (35,7)	686 (40,5)	104 (32,3)	27 (13,3)	45 (22,7)
Sin <i>overlap</i>	774 (32,0)	604 (35,7)	102 (31,7)	25 (12,3)	43 (21,7)
Con <i>overlap</i>	88 (3,7)	82 (4,8)	2 (0,6)	2 (1,0)	2 (1,0)
Con 2 TGF	79 (3,3)	75 (4,3)	1 (0,3)	2 (1,0)	1 (0,5)
srl_ef	25 (1,0)	24 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
reg_col	11 (0,5)	11 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
svc_ef	10 (0,4)	10 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
srl_col	5 (0,2)	5 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
reg_srl	3 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
srl_df	2 (0,08)	1 (0,06)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
reg_disq	1 (0,04)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Con 3 TGF	9 (0,4)	7 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)
reg_disq_ef	2 (0,08)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)

COL: cólico del lactante; DF: diarrea funcional; DISQ: disquecia del lactante; EF: estreñimiento funcional; Latam: Latinoamérica; REG: regurgitación del lactante; SRL: síndrome de rumiación del lactante; SVC: síndrome del vómito cíclico; TGF: trastornos gastrointestinales funcionales.

Tabla 3. Posibles factores de riesgo en lactantes y preescolares latinoamericanos con coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales (N = 862)

	2 o + TGF		OR	IC 95%	P
	No	Sí			
	774 (89,8)	88 (10,2)			
Grupos de edad					
Preescolar (25-48 meses)	259	4	1,00		
Lactante (0-24 meses)	515	84	10,52	3,88-39,87	0,0000
Sexo					
Femenino	388	31	1,00		
Masculino	386	57	1,84	1,14-3,02	0,0083
Pais					
Ecuador	102	2	1,00		
Colombia	604	82	6,85	1,78-58,37	0,0021
Nicaragua	25	2	4,04	0,27-57,43	0,1432
Panamá	43	2	2,34	0,16-33,16	0,3878

TGF: trastornos gastrointestinales funcionales.

Coexistencia

Los criterios de Roma IV en lactantes y preescolares no discuten el tema de la coexistencia de TGF en el mismo paciente, a diferencia de los escolares y adolescentes, en quienes los estudios han demostrado que puede haber coexistencia de más de un trastorno de dolor abdominal funcional en un paciente individual, sin embargo, estos no relatan las características de los mismos (5, 13, 14). En el presente estudio, la prevalencia para presentar 2 y 3 o más TGF en un mismo niño fue del 9,2% y 1,0%, respectivamente, como se observa en la **Tabla 4**. van Tilburg y colaboradores, Rouster y colaboradores y Chogle y colaboradores reportaron prevalencias entre el 8,6%-12,6%; 5,0%-13,0% y 0,4%-4,6%, respectivamente, de presentar 2, 3 o más TGF en un mismo niño (8, 10, 11).

Tabla 4. Comparación de prevalencias en lactantes y preescolares con coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales (N = 2417)

	Velasco N = 2417	van Tilburg ¹⁰ N = 264	Chogle ⁹ N = 1183	Rouster ⁷ N = 332
2 TGF	9,2%	12,6%	4,6%	13,0%
3 o más TGF	1,0%	8,6%	0,4%	5,0%

TGF: trastornos gastrointestinales funcionales.

Pocos estudios describen cuáles son los TGF que coexisten. Para el presente estudio, en el caso de coexistencia de 2 TGF, los principales fueron el síndrome de rumiación del lactante junto con el estreñimiento funcional. En lo referente a la coexistencia de 3 TGF, lo más frecuente fue la regurgitación, junto con la disquecia del lactante y el estreñimiento funcional. El estudio de Vandenplas y colaboradores no discrimina la coexistencia de los diferentes TGF, sin embargo, sí analiza la coexistencia de síntomas a nivel de la práctica clínica, como flatulencias, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, regurgitación y cólico, siendo las mayores combinaciones el cólico con la distensión abdominal, con la regurgitación y con la distensión abdominal (12).

En el presente estudio no se reporta coexistencia entre disquecia del lactante y estreñimiento funcional; sin embargo, Kramer y colaboradores reportaron una prevalencia para disquecia del lactante, según los criterios de Roma III, del 3,9%, 0,9% y 0,9%, respectivamente, a los 1, 3 y 9 meses de edad con 4 niños con coexistencia de disquecia del lactante y estreñimiento funcional al mismo tiempo (15). Con base en los criterios de Roma IV, Robin y colaboradores describieron un 9,6% de coexistencia de TGF (3).

Asociaciones

van Tilburg y colaboradores no encontraron diferencias estadísticas en género o raza, al igual que Robin y colaboradores; a diferencia del presente estudio, donde hubo predominio del género masculino y los lactantes entre 0 y 2 años (3, 11).

Las fortalezas del estudio incluyen el gran tamaño de la muestra, además que se llevó a cabo en la consulta externa ambulatoria privada, hospitalaria y de urgencias de ciudades de varios países latinoamericanos de habla hispana. Asimismo, se empleó la misma metodología propuesta por FINDERS en todos los países, lo que permite su comparación.

Entre las limitaciones del estudio, a pesar de que incluye ciudades de varios países, no se puede descartar la posibilidad de que los resultados no pueden ser generalizados a toda Latinoamérica. Además, nosotros no realizamos una evaluación sistemática ni anamnesis en los niños encuestados y se podrían presentar diagnósticos médicos simultáneos que no se describen en el estudio. De la misma manera, no se preguntaron otros posibles factores de riesgo diferentes a los sociodemográficos, que puedan explicar el modelo biopsicosocial de esta entidad.

A futuro, y según los lineamientos de los criterios de Roma IV, se necesitan estudios epidemiológicos interculturales para determinar el impacto en la calidad de vida, así como investigaciones sobre la fisiopatología de la mayoría de los TGF, ya que este es poco conocido y se necesitan

caracterizaciones de tipo genético, metabólico y neurofisiológico a nivel multicéntrico con grandes tamaños de muestra (1).

En conclusión, existe una baja prevalencia de c-TGF en un mismo lactante y preescolar en Latinoamérica, con predominio en el sexo masculino y en lactantes menores de 24 meses; siendo el síndrome de rumiación del lactante, junto con el estreñimiento funcional, las presentaciones más frecuentes, lo que invita a realizar estudios futuros que permitan ahondar más acerca de la coexistencia de los TGF en este grupo etario para su mejor entendimiento.

REFERENCIAS

1. Benninga M, Nurko S, Faure C, Hyman P, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-55e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
2. Ferreira-Maia A, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6547-58. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6547>.
3. Robin S, Keller C, Zwiener R, Hyman P, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018;195(4):134-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012.
4. Velasco-Benítez C, Saps M, Chanís R, Játiva E, Mejía M, Moreno J, et al. Desórdenes gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos. Grupo gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(1):126-30.
5. Velasco-Benítez C, Ramírez-Hernández C, Moreno-Gómez J, Játiva-Mariño E, Zablah R, Rodríguez-Reynosa L, et al. Superposición de desórdenes gastrointestinales funcionales en escolares y adolescentes latinoamericanos. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(6):726-31. doi: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000808>.
6. Velasco-Benítez C, Sánchez-Pérez M, Aragón-Calvo L. Reability of the FINDERS questionnaire in Spanish based on Rome III criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddler from Colombia, South America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(9):S57.
7. Hyman P, Milla P, Benninga M, Davidson G, Fleisher D, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519-26. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.065.
8. Rouster A, Karpinski A, Silver D, Monagas J, Hyman P. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):847-51. doi: 10.1097/MPG.0000000000001023.
9. Chogle A, Velasco-Benitez C, Chanis R, Mejia M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional

- dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2018;107(4). doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14196>.
10. Chogle A, Velasco-Benitez C, Koppen I, Moreno J, Ramírez Hernández C, Saps M. A population-based study on the epidemiology of functional gastrointestinal disorders in young children. *J Pediatr*. 2016;179(12):139-43.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.095>.
 11. van Tilburg M, Hyman P, Walker L, Rouster A, Palsson O, Kim S, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166(3):684-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.039>.
 12. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui J, Çokuorap F, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531-7. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>.
 13. Hyams J, Lorenzo D, Saps M, Shulman R, Staiano A, Tilburg M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-68.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>.
 14. van Tilburg M, Walker L, Palsson O, Kim S, Spiegel B, Spiller R. Prevalence of child/adolescent functional gastrointestinal disorders in a National U.S. Community Sample. *Gastroenterology*. 2014;146(5):143-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)60508-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)60508-4).
 15. Kramer E, Den Hertog-Kuijl J, van Den Broek L, van Leengoed E, Bulk A, Kneepkens C, et al. Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):533-6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307448>.

Estado actual del diagnóstico y manejo de la pancreatitis crónica

The current state of diagnosis and management of chronic pancreatitis

Lázaro Antonio Arango M., MD^{1*}; Claudia Patricia Díaz T., MD²; Carlos Andrés Caicedo Q., MD³; Camilo Ángel Rodríguez, MD⁴

¹ Médico Cirujano General, Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico, Coordinador del programa de Gastroenterología Clínico Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

² Médico Cirujano General, Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico, Docente del programa de Gastroenterología Clínico Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

³ Médico Cirujano General, Gastroenterólogo Clínico, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

⁴ Médico General, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Lázaro Antonio Arango, lazaro.arango.m@gmail.com

Fecha recibido: 14/10/18
Fecha aceptado: 04/09/19

Resumen

La pancreatitis crónica (PC) es una condición inflamatoria que lleva a fibrosis, con destrucción y compromiso del parénquima pancreático y de los ductos. Estos cambios permanentes pueden llevar a alteración de la función pancreática tanto exocrina como endocrina, estenosis biliares y pancreáticas, que llevan a su vez a otras consecuencias, como la formación de pseudoquistes, incluso incrementa la posibilidad de desarrollar cáncer de páncreas. La principal característica clínica de estos pacientes es el dolor, el cual altera de forma importante su calidad de vida. Para diagnosticar la PC contamos con pruebas funcionales, las cuales se pueden dividir en directas o indirectas, y pruebas de estructura pancreática.

El gran reto de estos métodos consiste en diagnosticar la enfermedad en estadios iniciales, donde la aproximación diagnóstica es más difícil por la sutileza de los cambios. Una vez diagnosticada la PC, el manejo también debe ser escalonado; este se puede dividir a su vez en manejo médico, como paso inicial, manejo endoscópico y manejo quirúrgico o, en los casos más difíciles, la combinación de estos. El objetivo es manejar y entender al paciente y su enfermedad como un todo, con el fin de proporcionarle la mejor calidad de vida posible al paciente. A continuación, se presenta una revisión enfocada en el diagnóstico y manejo de esta entidad a la luz de la evidencia actual disponible.

Palabras clave

Pancreatitis crónica, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory condition that leads to fibrosis, damage, and even destruction of the pancreatic parenchyma and ducts. These permanent changes can alter pancreatic exocrine and endocrine functioning, cause biliary and pancreatic stenosis, lead to formation of pseudocysts and even increase the possibility of developing pancreatic cancer. The main clinical characteristic is pain which significantly alters quality of life. To diagnose the CP, we have direct and indirect functional tests and the pancreatic structure test.

The great challenge of these methods is early diagnosis, but this is difficult due to the subtlety of changes. Once CP is diagnosed, management must be staggered. Medical management is the initial step which can be followed by endoscopic management, surgical management, and for the most difficult cases a combination of these. The goal is to manage and understand the whole patient and illness to provide the best possible quality of life. This review article focuses on CP diagnosis and management in light of the currently available evidence.

Keywords

Chronic pancreatitis, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso inflamatorio del páncreas, en el cual, el parénquima de la glándula es alterado y reemplazado por tejido fibroso, lo que resulta en cambios permanentes a nivel del ducto y del parénquima pancreático y lleva a disfunción endocrina y exocrina (1, 2). La principal característica clínica es el dolor, el cual está presente en la mayoría de los pacientes, junto a otras características clínicas, las cuales dependen del grado de disfunción endocrina y exocrina pancreática (3).

En esta revisión nos centraremos en los métodos diagnósticos y en las diferentes modalidades terapéuticas actuales para esta entidad. Es importante entender a la enfermedad como un todo y tratar de manejar cada caso de una forma integral, de esto dependerán los resultados de cada paciente y, por consiguiente, de mejorar su calidad de vida.

DIAGNÓSTICO

La PC avanzada se diagnostica más fácilmente, comparada con la enfermedad en su estadio leve o moderado, en donde dicho diagnóstico se convierte en un desafío. Para el diagnóstico de esta entidad hay que tener en cuenta los síntomas clínicos del paciente, las pruebas de función pancreática y la interpretación de las imágenes, como la resonancia magnética (RM) y la ultrasonografía endoscópica (USE). Las pruebas para el diagnóstico se pueden clasificar en funcionales y estructurales (evalúan el parénquima, la anatomía del ducto o ambos). A su vez, las pruebas funcionales las podemos clasificar en directas e indirectas, teniendo estas últimas más capacidad diagnóstica cuando la enfermedad se encuentra en estadios más avanzados, pero con menor sensibilidad de detección para la enfermedad temprana o con compromiso moderado (2, 4).

PRUEBA DE FUNCIÓN PANCREÁTICA

Prueba directa o invasiva

Generalmente es poco usada, casi exclusiva de centros de investigación debido a lo dispendioso de su realización. Esta prueba consiste en la medición de bicarbonato del aspirado duodenal después de la estimulación con secretina o colecistocinina (CCK). Se considera compatible con disfunción pancreática exocrina cuando los niveles de bicarbonato medido son inferiores a 75 mEq/L (5). Esta prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero por ser invasiva y de alto costo, su uso es limitado en la práctica clínica (6).

Prueba indirecta o no invasiva

Estas pruebas no requieren una estimulación hormonal de la secreción pancreática directa. Su valor diagnóstico es limitado por la baja sensibilidad y especificidad que tienen para detectar alteraciones, sobre todo al inicio de la enfermedad (3). Entre estas pruebas contamos con tripsinógeno sérico, medición de grasa fecal, elastasa fecal y prueba respiratoria. La medición de la función endocrina usando métodos tradicionales, como la hemoglobina glucosilada, glucemia en ayunas o prueba de tolerancia oral a la glucosa, no ha sido bien caracterizada para el diagnóstico de la pancreatitis crónica, por lo que se requieren más estudios en este aspecto (7).

La medición sérica de tripsinógeno, con niveles inferiores a 20 ng/mL, es específica para PC avanzada. La medición de grasa fecal es otra prueba indirecta, que consiste en cuantificar la grasa excretada durante 72 horas en un paciente que tuvo una ingesta limitada de 100 g/día por al menos 3 días antes de la prueba. El hallazgo de más de 7 g de grasa/día es diagnóstico de malabsorción. Tiene sensibilidad limitada, al igual que el tripsinógeno sérico, ya que en los pacientes con enfermedad leve o moderada no se encuentra alterada. La elastasa fecal con niveles superiores a 200 µg/g de materia fecal representa una baja posibilidad de insuficiencia pancreática exocrina (8).

La prueba respiratoria con triglicéridos (TGC) marcados con carbono 13, usado para el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con PC, tiene una sensibilidad y especificidad del 92% y 91%, respectivamente. Esta posee una tasa acumulativa de recuperación menor del 29%, tomada a las 6 horas luego de la administración oral de 250 mg de TGC, marcada junto a una comida con 16 g de grasa, esta indica insuficiencia pancreática exocrina (9).

Prueba de estructura pancreática

Dentro de los métodos diagnósticos por imágenes para el estudio estructural del páncreas en la PC encontramos el uso de la radiografía simple de abdomen. Este método tiene una muy baja sensibilidad, dado que cuando se observan calcificaciones pancreáticas (características de la PC) la enfermedad ya está muy avanzada. En el pasado se consideraba la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) como el método definitivo para valorar los cambios del conducto pancreático con el uso de los criterios de Cambridge para el diagnóstico de la PC. Actualmente, este método fue reemplazado por otros, dado su naturaleza invasiva y las complicaciones asociadas con la CPRE (4).

La tomografía computada (TC) de abdomen está indicada en primera línea para el algoritmo diagnóstico en

pacientes con sospecha de PC, por su fácil accesibilidad y naturaleza no invasiva, teniendo un bajo rendimiento diagnóstico en PC leve a moderada; por esto, ante hallazgos no concluyentes en la TC se indicaría la realización de RM y de colangiorresonancia magnética (CPRM), ya que esta es superior a la TC para detectar cambios incipientes, tanto parenquimatosos como ductales, lo que mejora la sensibilidad en el diagnóstico de la PC temprana (10).

El uso de la secretina aumenta el potencial diagnóstico de la CPRM, ya que permite mejorar la valoración ductal y también la secreción pancreática hacia el duodeno. Todas estas imágenes, junto con la ecografía abdominal, nos permiten evaluar la presencia de cambios ductales, agrandamiento pancreático, calcificaciones y colecciones peripancreáticas (11).

Hoy por hoy, la USE es el método diagnóstico con mayor sensibilidad, la cual nos permite evaluar tanto el parénquima pancreático como el sistema ductal y tiene la capacidad de detectar cambios tempranos y tardíos en la PC (12-15). La finalidad de la USE consiste en evaluar alteraciones del parénquima y del ducto pancreático; además de intentar, por medio de criterios encontrados, hacer el diagnóstico en períodos tempranos.

Si se hace una revisión de la literatura faltan datos que soporten un método de clasificación y diagnóstico de la pancreatitis crónica por medio de criterios. Existen muchas clasificaciones y criterios, como los de Lees-Wiersema, Milwaukee, japonés y Rosemont, que evalúan en el ducto la presencia de dilatación, irregularidad, realce del mismo, visualización de conductos secundarios y cálculos en su interior; y en el parénquima focos hiperecoicos, bandas, lobularidad y quistes, que permiten clasificar estos hallazgos en definitivos o consistentes, sugestivos, indeterminados o no concluyentes (normales) de PC (13-16).

Recientemente apareció el importante concepto de los cambios mínimos en la endosonografía, que no llenan criterios para diagnosticar pancreatitis y su importancia. Esto aparece muy bien expuesto en el artículo de Sheel, en el que se describe el valor diagnóstico de los criterios japoneses y de Rosemont en pacientes con pancreatitis crónica indeterminada, sugestiva, posible o temprana (16). De lo dicho, es importante que no siempre se encuentran criterios que expliquen los síntomas del paciente, que una gran mayoría de enfermos tienen dolor y signos típicos, con imágenes normales, en los que se puede ver en la USE algunos cambios discretos. En estos pacientes es importante valorar la historia, la parte social con la ingesta de alcohol y el consumo de cigarrillo, herencia familiar y, si se puede, estudios genéticos y hacer seguimiento endosonográfico por lo menos por 30 meses, observando quienes viran a una verdadera pancreatitis crónica o quienes sanan, así como la mejoría en los cambios endosonográficos. Asimismo, luego

de la pancreatitis aguda se debe hacer seguimiento de estos pacientes en el mismo tiempo para determinar quiénes harán la enfermedad (16).

En la endosonografía es importante determinar cuáles son los criterios que más nos pueden ayudar para el diagnóstico. En el año 1993, Wiersema y colaboradores describieron una escala de 9 criterios diagnósticos. Estos son (17):

- Focos hiperecoicos
- Tractos fibrosos
- Lobularidad
- Quistes
- Calcificaciones
- Dilatación de ramas secundarias
- Irregularidad del conducto pancreático
- Paredes hiperecogénicas del Wirsung.

A todos estos criterios le dieron el mismo valor diagnóstico, pero no se ha encontrado un punto de corte óptimo y se dice que 4 son diagnósticos (17). Ante lo poco sensible de esta clasificación, en el año 2007, en el Consenso Internacional de Rosemont se propuso una nueva clasificación, en esta hay unos criterios parenquimatosos mayores que son (14, 18):

- Focos hiperecoicos mayores de 2 mm en longitud y ancho con sombra acústica
- Lobularidad (mayor o igual de 3 lóbulos contiguos como en panal de abejas).

Hay unos criterios menores parenquimatosos que son:

- Focos hiperecoicos (>2 mm de longitud sin sombra acústica)
- Bandas (mayores o iguales de 3 mm, a menos en dos diferentes direcciones)
- Lobularidad (>5 mm no lóbulos contiguos)
- Seudoquiste (anecoico, con o sin septos).

Existen unos criterios ductales:

- *Criterio ductal mayor*: cálculos del conducto con sombra acústica
- *Criterios ductales menores*:
 - Dilatación del ducto mayor o igual de 3,5 mm en el cuerpo y 1,5 mm en la cola
 - Ducto tortuoso
 - Pared de ducto hiperecoica
 - Ramas laterales dilatadas.

Se hace diagnóstico con un criterio mayor parenquimatoso y tres menores o con dos criterios mayores parenquimatosos o ductales o con dos criterios mayores parenquimatosos. Se sugiere pancreatitis crónica con tres criterios menores o con solo un parenquimatoso ductal o pancreático (14, 18).

En el año 2010 se realizaron los criterios japoneses para pancreatitis crónica. Estos criterios incluyen (19):

- Hallazgos en las imágenes
- Hallazgos histológicos
- Anormalidad de enzimas pancreáticas en sangre u orina
- Resultados anormales de las pruebas de funcionamiento exocrino.

Esta clasificación japonesa, si bien es más sensible y específica, es difícil de realizar porque combina variables múltiples. Es por esto por lo que cuando usamos la endosonografía es más fácil, sobre criterios de imágenes, tratar de ver los criterios de Rosemont. Algunos de los hallazgos que se pueden observar se resumen de la siguiente forma:

- Calcificaciones o cálculos en ramas secundarias (**Figura 1**)
- Dilatación del conducto de Wirsung o cálculos dentro de este conducto (**Figura 2**)
- Bandas fibrosas (**Figura 3**)
- Dilatación del Wirsung y realce de sus paredes (**Figura 4**)
- Dilatación de Wirsung, ramas secundarias y lobularidad de la glándula (**Figura 5**)
- Lobularidad, bandas fibrosas y dilatación de ramas secundarias (**Figura 6**).

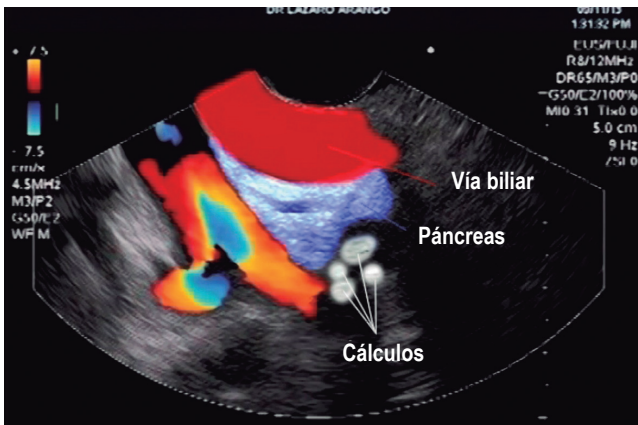


Figura 1. Cálculos en el parénquima del páncreas y ramas vistos por endosonografía lineal de Fujinon (imagen editada por la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

La USE también integra el uso de elastografía para medir el grado de fibrosis pancreática y su relación con la probabilidad de presentar insuficiencia pancreática exocrina (20).

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

El tratamiento de la PC consiste en aliviar el dolor, prevenir los ataques recurrentes, corregir las consecuencias de la insuficiencia, tanto endocrina como exocrina (como diabetes o malnutrición), y también tratar las complicaciones que

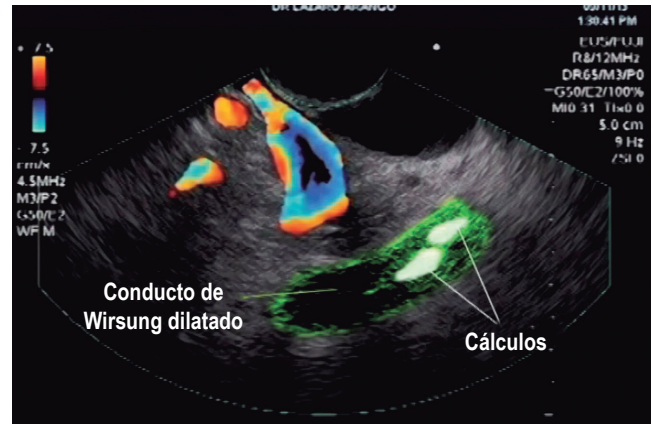


Figura 2. Dilatación del conducto de Wirsung y cálculos dentro de él, vistos con endosonografía lineal de Fujinon (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

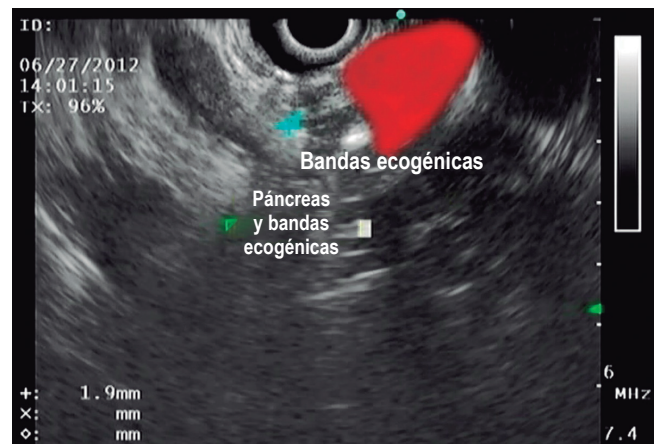


Figura 3. Bandas ecogénicas en endosonografía lineal Olympus (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

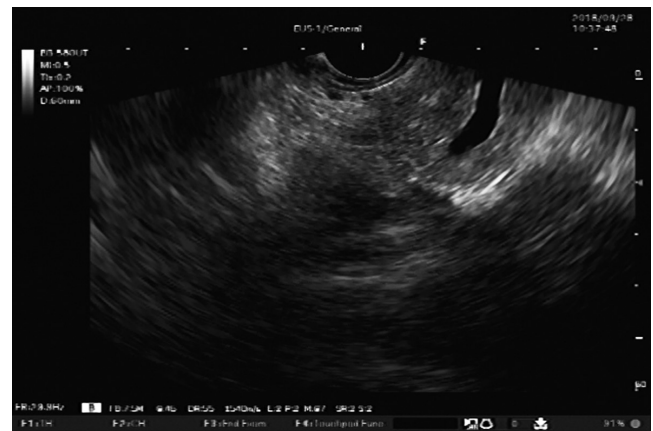


Figura 4. Endosonografía lineal de Fujinon. Dilatación del Wirsung en el cuerpo del páncreas y realce de sus paredes (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

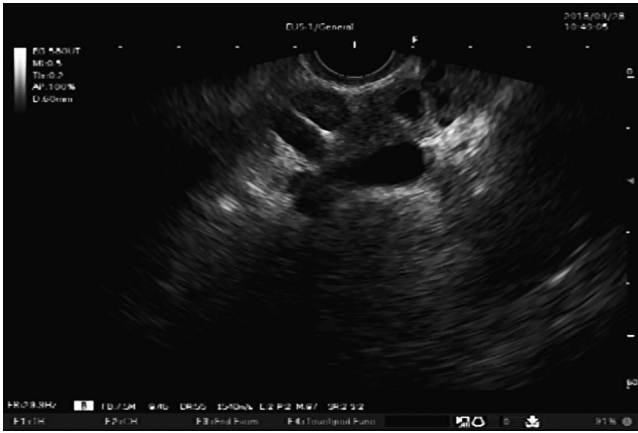


Figura 5. Endosonografía lineal de páncreas con instrumento Fujinon. Dilatación de Wirsung, ramas secundarias y lobularidad de la glándula (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

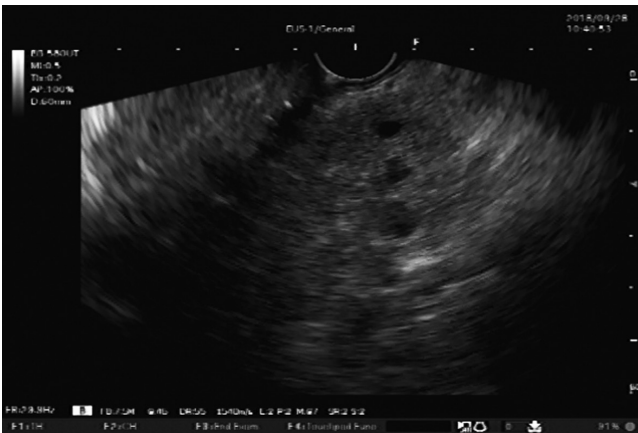


Figura 6. Lobularidad, bandas fibrosas y dilatación de ramas secundarias (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

puedan surgir. Se inicia con manejo médico, dejando el tratamiento endoscópico, quirúrgico o ambos solo cuando el tratamiento médico adecuado no consigue aliviar el dolor o para el manejo de las complicaciones derivadas de la PC (21).

Tratamiento médico

El objetivo inicial del manejo médico consiste en la modificación del estilo de vida, suspendiendo el consumo de alcohol y cigarrillo, manejo del dolor y manejo de la insuficiencia pancreática exocrina para evitar el proceso de malnutrición, que lleva a sarcopenia, osteoporosis y aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes (21-24).

En la PC, el dolor es el síntoma inicial en aproximadamente el 75% de los pacientes. Este está presente durante el curso clínico de la enfermedad en 85%-97% de los pacientes. De

ahí la importancia de su manejo. La recomendación para el manejo del dolor es el uso progresivo de la escala analgésica, incrementando la potencia de los medicamentos, según la respuesta, hasta obtener un adecuado control del dolor (25).

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina se realiza con enzimas pancreáticas y se indica cuando el paciente presenta esteatorrea mayor de 15 g/día, pérdida de peso, malabsorción de proteínas o carbohidratos y dispepsia. La dosis de suplencia indicada es 40 000 U, las cuales se deben administrar durante la ingesta de cada comida principal. Dado que el pH ácido intraluminal disminuye la acción de la lipasa, se sugiere administrar un inhibidor de bomba de protones en doble dosis para facilitar su acción. La restricción de grasa en la dieta no está indicada, ya que llevaría a ingesta insuficiente de vitaminas liposolubles, las cuales están disminuidas por la propia enfermedad (1, 26). Además, se sugiere suplementación de vitaminas liposolubles, como A, D, E, K, vitamina B₁₂, micronutrientes y antioxidantes, calcio y vitamina D (1).

El manejo de la insuficiencia pancreática endocrina (diabetes tipo 3C) es compleja. El medicamento de primera línea usado es la metformina, que se prefiere en pacientes sin malnutrición y con hiperglucemia leve. Algunos pacientes requieren terapia con insulina y se sugiere la supervisión de un endocrinólogo experto (27).

Tratamiento endoscópico

La terapia endoscópica en la PC está indicada en cálculos que obstruyen el conducto pancreático, estenosis biliares y pancreáticas benignas, drenaje de pseudoquiste pancreático y bloqueo del plexo celíaco (28).

Los cálculos del conducto pancreático principal menores de 5 mm se manejan con CPRE y maniobras estándar para la extracción de cálculos (**Figuras 7-10**). Los cálculos mayores de 5 mm requieren el uso de terapias adicionales con diferentes tipos de litotripsia (electrohidráulica, extracorpórea) y, ahora, el uso de Spyglass, por el que se puede entrar al conducto y aplicar láser y hacer ruptura de los cálculos (29). Nosotros hemos venido aumentando nuestra experiencia con el uso del colangioscopio, y ha sido de mucha utilidad en el manejo no quirúrgico de pacientes con cálculos del páncreas. En las **Figuras 11, 12 y 13**, se puede observar el Spyglass dentro del conducto de Wirsung, realizando por medio de láser la litotripsia de un gran cálculo. Después del procedimiento se deja siempre un *stent* de páncreas.

Para el manejo de las estenosis biliares y del conducto pancreático principal se usa la CPRE más esfinterotomía, dilatación con balón y *stents* (plásticos, metálicos o biodegradables) (30). El manejo del pseudoquiste está indicado cuando se generan síntomas y se puede realizar por vía transpapilar

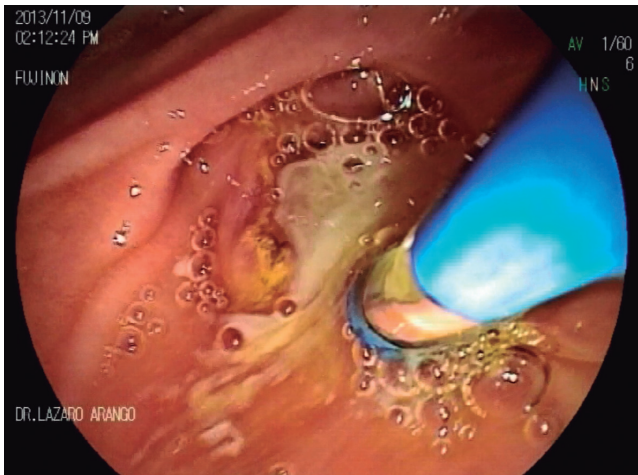


Figura 7. Canulación del conducto de Wirsung. Se observa material turbio por la pancreatitis crónica (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

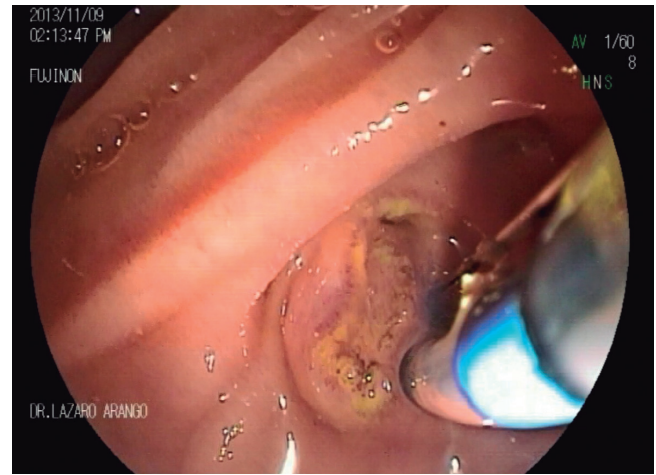


Figura 8. Apertura con corte del ducto pancreático (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).



Figura 9. Exploración del Wirsung con canastilla (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

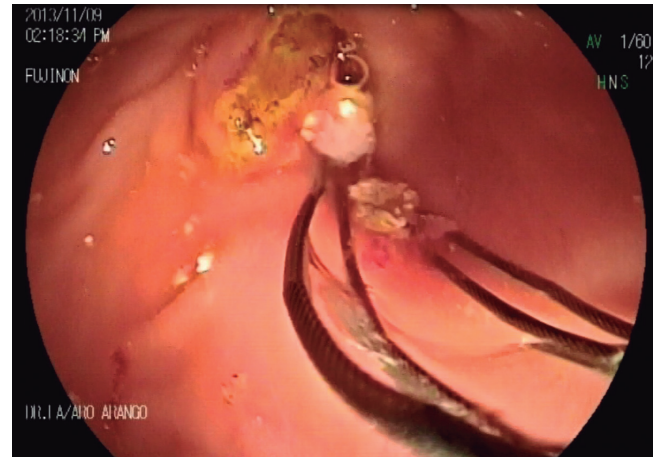


Figura 10. Extracción de cálculos del Wirsung (imagen cortesía de la Unión de Cirujanos SAS, Lázaro Arango).

o transmural (transgástrica o transduodenal). El abordaje guiado por CPRE está indicado para lesiones menores de 5 mm y asociadas con disrupción del conducto pancreático principal. Para grandes pseudoquistes, el drenaje transmural guiado por USE es el abordaje indicado (28, 30).

El bloqueo del plexo celíaco es una medida que se usa para el manejo de dolor (sobre todo en pacientes que requieren altas dosis de narcóticos), lo cual logra un alivio del dolor y un menor consumo de analgésicos. Es de tener en cuenta que su efecto es temporal (21). El procedimiento consiste en la inyección guiada (preferiblemente por USE)

de esteroide y anestésico local sobre el plexo celíaco, con el fin de cortar las vías aferentes de nocicepción (1).

Tratamiento quirúrgico

Las intervenciones quirúrgicas en la PC están indicadas cuando el manejo médico y endoscópico de las diferentes complicaciones de la PC han fracasado. Los objetivos de la cirugía son descomprimir los conductos obstruidos y preservar el tejido pancreático. Dentro de los procedimientos quirúrgicos se encuentra la pancreatoyeyunostomía lateral

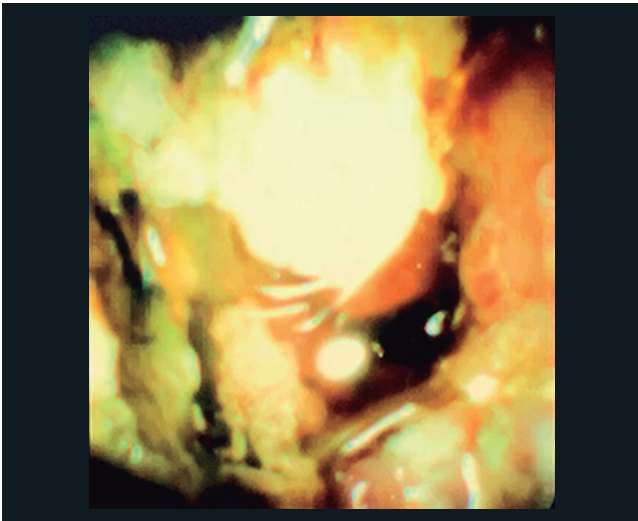


Figura 11. Cálculos dentro del conducto de Wirsung vistos por colangioscopia (imagen cortesía de Unión de Cirujanos SAS, Manizales, Colombia).

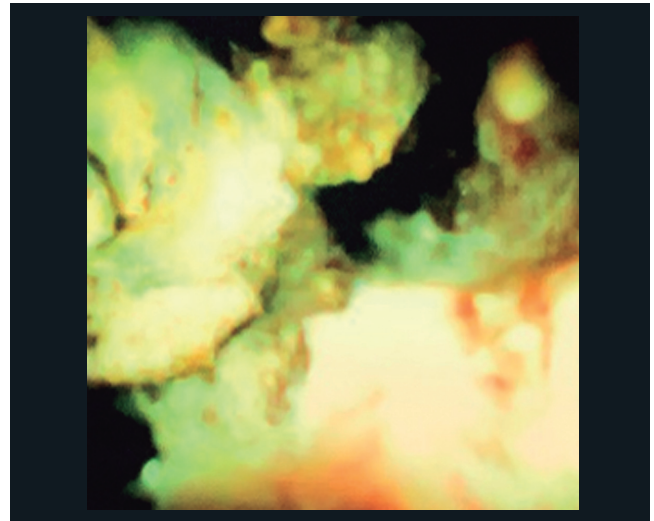


Figura 12. Fragmentos de cálculo ya fracturado con el láser, listos para ser extraídos (imagen cortesía de Unión de Cirujanos SAS, Manizales, Colombia).

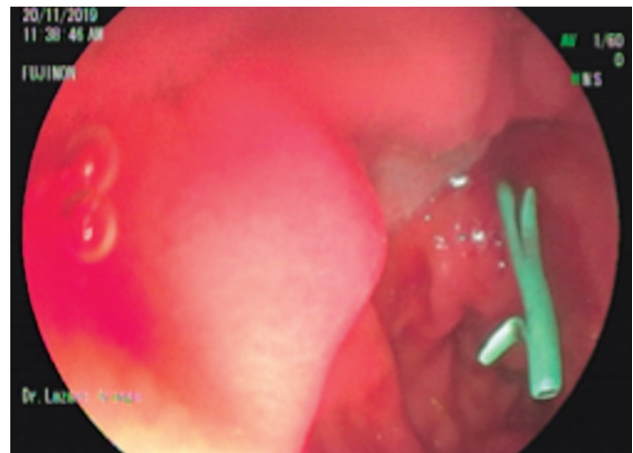
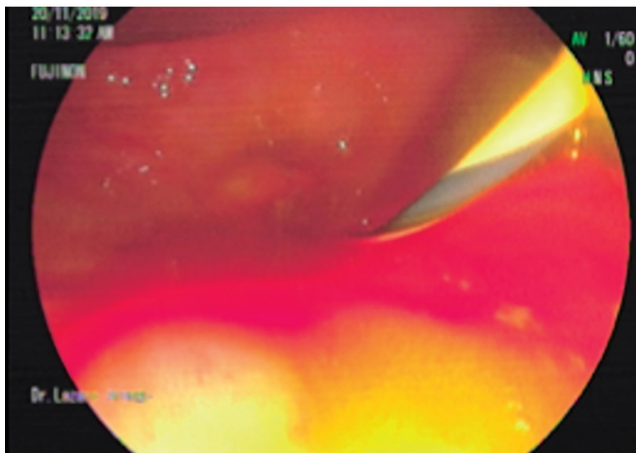
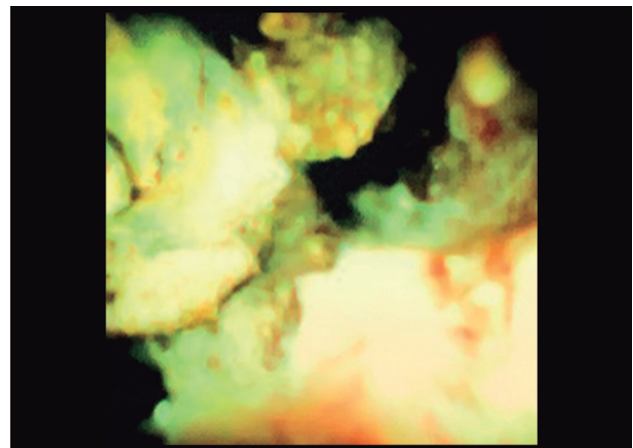
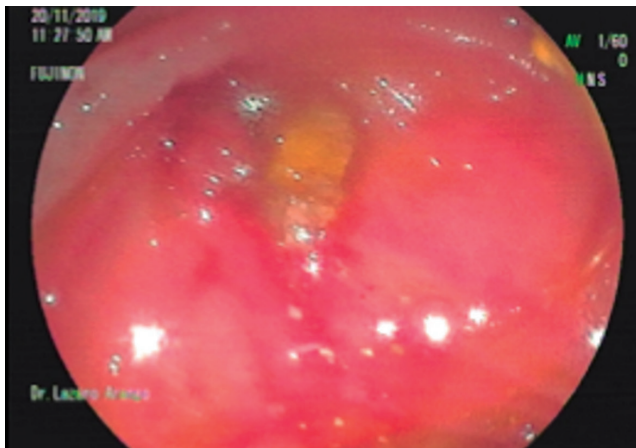


Figura 13. En la parte superior izquierda se observan cálculos que van saliendo con la litotripsia. En la parte superior derecha la misma imagen de la **Figura 12**. Abajo, a la izquierda, la guía sobre la que introducimos el balón de extracción, para barrer o limpiar los restos de cálculos y a la derecha, el *stent* de páncreas que siempre se deja al final del procedimiento.

(Puestow), pancreatectomía parcial y la pancreatectomía total con trasplante autólogo de islotes pancreáticos (21).

CONCLUSIÓN

La PC es una entidad que genera alteración importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. El manejo debe estar enfocado inicialmente en el manejo del dolor, pero también en prevenir y manejar las complicaciones asociadas con esta patología. El enfoque debe ser completo y multidisciplinario, con el uso juicioso de terapias de reemplazo e intervenciones tempranas, utilizando las terapias endoscópicas y quirúrgicas en pacientes seleccionados.

Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Camilo Ángel Rodríguez por su colaboración en el seguimiento de los pacientes sometidos a Spyglass del páncreas por cálculos y en la revisión de la literatura pertinente de índices de riesgo.

REFERENCIAS

1. Trikudanathan G, Navaneethan U, Swaroop S. Modern treatment of patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2012;41:63-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2011.12.009>.
2. Lizarazo J. Fisiopatología de la pancreatitis crónica. *Rev Col Gastroenterol*. 2008;(3):290-8.
3. Yang D, Forsmark C. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:396-403. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000377>.
4. Siddiqui U, Hawes R. Chronic pancreatitis. En: Chandrasekhara V, Khashab M, Elmunzer BJ, Muthusamy VR. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. 3ª edición. Elsevier. 2019. p. 686-98. doi: <https://doi.org/10.1016/C2014-0-03901-9>.
5. Anaizi A, Hart P, Conwell D. Diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1713-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4493-2>.
6. Nikfarjam M, Wilson J, Smith R, Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust*. 2017;207(4):161-5. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.00851>.
7. Conwell D, Lee L, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-62. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>.
8. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO, et al. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency - systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1220-8.e4. doi: [10.1016/j.cgh.2018.01.027](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.027).
9. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilarino M, Lourido MV, Iglesias-García J, et al. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45:241-7. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000434>.
10. Frøkjær JB, Akisik F, Farooq A, Akpınar B, Dasyam A, Drewes AM, et al. Guidelines for the diagnostic cross sectional imaging and severity scoring of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(7):764-73. doi: [10.1016/j.pan.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.012).
11. Tirkes T. Chronic pancreatitis what the clinician wants to know from MR Imaging, *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(3):451-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2018.03.012>.
12. Irisawa A, Shibukawa G, Abe Y, Nikaido A, Inbe K, Hoshi K. Endosonographic diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroint Dig Syst*. 2013;S2:005. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-069X.S2-005>.
13. Cañadas R, Aponte D, Albis R, Sabbagh LC. Utilidad del ultrasonido endoscópico en el diagnóstico de pancreatitis crónica: la importancia de un diagnóstico temprano. *Rev Col Gastroenterol*. 2013;28(3):226-34.
14. Arango L, Diaz C. Ultrasonografía endoscópica en patologías del páncreas. *Rev Med Clin Las Cond*. 2015;(5):556-710.
15. Sabbagh L, Aponte D, Cañadas R, Torres M, Álvarez E, Prieto RG, et al. Guía de práctica clínica para el uso de ultrasonido endoscópico en pancreatitis crónica, lesiones quísticas y sólidas del páncreas en adultos. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;(11):97-104.
16. Sheel A, Baron R, Sarantitis I, Ramesh J, Ghaneh P, Raraty MGT, et al. The diagnostic value of Rosemont and Japanese diagnostic criteria for 'indeterminate', 'suggestive', 'possible' and 'early' chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(7):774-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.08.002>.
17. Witt H, Apte MV, Keim, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007;132:1557-73. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001>.
18. Catalano M, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;(7):1251-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.043>.
19. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010;45:584-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0242-4>.
20. Domínguez-Muñoz J, Iglesias-García J, Castiñeira Alvarino M, Luaces Regueira M, Lariño-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:136-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.06.040>.
21. Czul F, Coronel E, Done JA. Una actualización de pancreatitis crónica: artículo de revisión. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;37(2):146-55.

22. Han S, Kheder J, Bocelli L, Fahed J, Wachholtz A, Seward G, et al. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population. *Pancreas*. 2016;45:1303-8. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000641>.
23. Duggan S. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proceedings Nutrition Soc*. 2017;76:484-94. doi: 10.1017/S0029665117001045.
24. De la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, López-López A, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis (CP). A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):277-283. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.14460>.
25. Drewes AM, Bouwense S, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis, *Pancreatology*. 2017;17(5):720-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.006>.
26. Domínguez J. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(2):22-8. doi: <https://doi.org/10.1157/13071383>.
27. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387(10031):1957-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.
28. Adler J, Gardner T. Endoscopic therapies for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;1729-37. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4502-5>.
29. Derdeyn J, Laleman W. Current role of endoscopic cholangioscopy. *Curr op Gastroenterol*. 2018;34(5):301-8. doi: 10.1097/MOG.0000000000000457.
30. Moran R, Elmunzer B. Endoscopic treatment of pain in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):469-76. doi: 10.1097/MOG.0000000000000480.

Enfermedades hepáticas y embarazo

Liver diseases and pregnancy

Luis Guillermo Toro^{1*}, Elizabeth María Correa², Luisa Fernanda Calle², Adriana Ocampo³, Sandra María Vélez⁴

¹ Hepatólogo clínico y de trasplantes. Director Unidad Funcional de Trasplantes y Enfermedades Digestivas de los Hospitales de San Vicente Fundación. Magister en Economía de la Salud. Medellín-Rionegro, Antioquia, Colombia.

² Hepatóloga clínica y de trasplantes, Hospitales de San Vicente Fundación, Medellín-Rionegro, Antioquia, Colombia.

³ Médico general, estudiante de maestría en Epidemiología, Hospital San Vicente Fundación, Rionegro, Antioquia, Colombia.

⁴ Especialista en Ginecología y Obstetricia, Jefe departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia, Colombia.

*Correspondencia: Luis Guillermo Toro, luis.toro@sanvicentefundacion.com

Fecha recibido: 18/02/19

Fecha aceptado: 13/05/19

Resumen

La prevalencia de las enfermedades hepáticas en el embarazo no es despreciable, ya que estas se presentan en 3%-5% de todas las gestaciones. Entre las múltiples causas se encuentran cambios fisiológicos del embarazo; enfermedad hepática preexistente, siendo las más comunes las enfermedades colestásicas (colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hepatitis virales crónicas, cirrosis establecida de cualquier etiología y paciente con historia de trasplante hepático; enfermedad hepática adquirida durante el embarazo, siendo las principales las hepatitis virales, la toxicidad inducida por medicamentos y la hepatolitis; hepatopatía relacionada con el embarazo, en la cual se encuentran 5 entidades principales: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, preeclampsia, síndrome HELLP e hígado graso del embarazo.

La severidad de estas entidades tiene una amplia gama de presentaciones, desde la paciente que es completamente asintomática, hasta la falla hepática aguda e incluso la muerte. La gravedad del cuadro se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas tanto para la madre como para el feto, lo cual hace que una evaluación rápida, diagnóstico certero y manejo apropiado por un equipo multidisciplinario (incluida obstetricia de alto riesgo, hepatología, gastroenterología y radiología intervencionista), en un servicio que tenga la posibilidad de ofrecer trasplante hepático, sean fundamentales para obtener buenos desenlaces.

Palabras clave

Embarazo, hiperémesis gravídica, colestasis gestacional, HELLP, preeclampsia, virus de la hepatitis B, cirrosis, trasplante hepático.

Abstract

Liver diseases develop in 3% to 5% of all gestations. Among the causes are: 1. Physiological changes of pregnancy. 2. Pre-existing liver diseases and conditions. The most common are cholestatic diseases such as primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Others include autoimmune hepatitis, Wilson's disease, chronic viral hepatitis, cirrhosis of any etiology and histories of liver transplantation. 3. Liver disease acquired during pregnancy, especially viral hepatitis, drug-induced toxicity and hepatolithiasis. 4. Pregnancy-related liver diseases including hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, preeclampsia, HELLP syndrome and fatty liver of pregnancy.

Severity ranges from absence of symptoms to acute liver failure and even death. Severe cases have significant morbidity and mortality for both mother and fetus. These cases require rapid evaluation, accurate diagnosis and appropriate management by a multidisciplinary team including high-risk obstetrics, hepatology, gastroenterology and interventional radiology. Availability of liver transplantation is also important for obtaining good outcomes.

Keywords

Pregnancy, hyperemesis gravidarum, gestational cholestasis, HELLP, preeclampsia, hepatitis B virus, cirrhosis, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

Todas las mujeres, independiente de la edad, están en riesgo de sufrir algún tipo de enfermedad hepática, sea aguda o crónica, siendo de vital importancia un óptimo manejo cuando estas patologías afectan a las mujeres en embarazo, no solo por los efectos adversos propiamente dichos, sino también por los desenlaces maternos y fetales. La presencia de enfermedades hepáticas agudas o crónicas en mujeres, embarazadas y no, hace que se requieran cambios en el cuidado ginecológico, la anticoncepción, el planeamiento del embarazo, la exploración de cáncer de cérvix, vacuna contra el papiloma y terapia de remplazo hormonal posmenopáusica.

Las mujeres con trasplantes hepáticos requieren un cuidado ginecológico que se adapte a su estado de inmunosupresión, para lograr no solo el bienestar de la madre, sino también la viabilidad del feto.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO

En un embarazo normal pueden ocurrir muchos cambios fisiológicos y hormonales en el cuerpo de la mujer gestante, algunos de los cuales pueden parecerse a los que ocurren en pacientes con enfermedad del hígado. Hay aumento de la frecuencia cardíaca materna, del gasto cardíaco, del volumen circulatorio y una reducción en la resistencia vascular periférica. Estos cambios pueden también ser comunes en pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada. En el examen físico de la mujer gestante, algunas pueden mostrar eritema palmar y la presencia de nevos arácnidos hasta en un 70%. El flujo sanguíneo del hígado permanece constante durante el embarazo y el hígado no es palpable porque es desplazado un poco hacia arriba en la cavidad torácica, debido al crecimiento del útero; la motilidad de la vesícula biliar disminuye, lo que resulta en un incremento del riesgo del desarrollo de cálculos biliares (1).

Los índices bioquímicos y hematológicos tomados durante la gestación deben ser interpretados a la luz de los rangos normales para la mujer gestante. La fosfatasa alcalina aumenta en el tercer trimestre, al ser producida por la placenta y por desarrollo del hueso fetal, la alfafetoproteína aumenta en el embarazo y es producida por el hígado fetal. Los niveles de urea, hemoglobina y tiempo de protrombina permanecen sin cambios o ligeramente reducidos debido a la hemodilución. Las elevaciones en las transaminasas, bilirrubinas o tiempo de protrombina son anormales e indican estados patológicos, los cuales requieren estudios adecuados.

El embarazo es un estado procoagulante y los factores de coagulación (I, II, V, VII, X, XII) y el fibrinógeno están aumentados. Pueden evidenciarse pequeñas varices esofágicas hasta en un 50% de las mujeres gestantes en el

segundo y tercer trimestre, esto debido a la compresión que hace el útero sobre la vena cava inferior y a una reducción en el retorno venoso. Es poco frecuente que se indique la realización de una biopsia hepática, pero si ella se efectúa, los riesgos durante la gestación son muy similares a los de aquellas mujeres no gestantes (2, 3). La disfunción del hígado en el embarazo puede deberse a enfermedades hepáticas asociadas con el embarazo, exacerbación de enfermedades hepáticas preexistentes o condiciones no relacionadas con la gestación (**Tabla 1**).

Tabla 1. Enfermedades hepáticas en el embarazo (4)

Enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo
Hiperémesis gravídica
Colestasis intrahepática gestacional
Enfermedades del hígado relacionadas con la hipertensión
Preeclampsia/eclampsia
Síndrome HELLP
Hematoma subcapsular y ruptura hepática
Hígado graso agudo del embarazo
Enfermedades hepáticas no relacionadas con el embarazo
Enfermedades hepáticas preexistentes
Viral
Autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria)
Metabólicas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis)
Cirrosis e hipertensión portal
Postrasplante hepático
Otras enfermedades hepáticas preexistentes
Coincidentes con el embarazo
Autoinmune
Viral
Vascular
Hepatotoxicidad inducida por medicamentos
Enfermedades que pueden ser exacerbadas durante el embarazo
Síndrome de Budd-Chari
Adenoma hepático
Enfermedad poliquística

HIPERÉMESIS GRAVÍDICA

La hiperémesis gravídica (HG) se presenta en el 0,3% al 3% de los embarazos (5, 6). Esta se define como la presencia de vómito persistente no relacionado con otras causas, que lleva a deshidratación, cetosis y pérdida de más de 5% del peso preconcepcional (5). Usualmente inicia muy temprano en la gestación y se resuelve a la semana 20 (2, 7). El diagnóstico es básicamente de exclusión, la causa exacta no es clara y se han planteado múltiples teorías genéticas, psiquiátricas, psicologías, culturales y hormonales, alteraciones de la motilidad gástrica y cambios en el sistema ner-

vioso autónomo e incluso se ha postulado su relación con la infección por *Helicobacter pylori* (5, 6, 8, 9).

Existe una correlación entre el pico de gonadotropina coriónica humana (HCG) en el primer trimestre y la severidad de la hiperémesis gravídica. El hipertiroidismo se presenta en el 60% de las pacientes con HG (1, 2, 8, 9). La HCG activa los receptores de la hormona estimulante de tiroides (TSH), lo que lleva a supresión de esta y aumento de los niveles de tiroxina (2, 5).

Los factores de riesgo claramente identificados son embarazos molares y gemelares, enfermedad trofoblástica, historia previa de HG y anomalías fetales, además del incremento en el índice de masa corporal, enfermedades psiquiátricas y diabetes (2, 7, 8). La alteración en la bioquímica hepática se presenta en el 50%-60% de las pacientes con HG hospitalizadas y se caracteriza por una ligera elevación de las transaminasas. La ictericia y la disfunción sintética son poco comunes (2, 7). Asimismo, las pacientes pueden presentar disfunción renal y trastornos electrolíticos, tales como hiponatremia, hipocalcemia y alcalosis hipoclorémica (2, 6). En casos severos, la deshidratación puede llevar a hipotensión ortostática, taquicardia y letargia. El vómito puede llevar a sangrados por laceraciones esofágicas y a deficiencia de vitaminas que, en muy raros casos, puede producir alteraciones neurológicas (5, 6). No se ha demostrado claramente en la literatura relación de la HG con morbilidad fetal, algunos estudios han reportado mayores tasas de bajo peso al nacer y partos pretérmino (6, 9).

El manejo de la HG se basa en medidas de soporte, hasta que los síntomas se resuelvan con la progresión de la edad gestacional (2, 6, 10). Se indica la rehidratación intravenosa, corrección de trastornos electrolíticos y la reposición de tiamina para prevenir la encefalopatía de Wernicke, sobre todo en pacientes que van a recibir soluciones dextrosadas (6, 9). La vitamina B₆, para control de las náuseas y el vómito, es considerada la terapia de primera línea (2, 5). Los antieméticos son considerados de segunda línea (2). En pacientes refractarios, tanto los esteroides sistémicos como el ondansetrón pueden considerarse, teniendo en cuenta su perfil de seguridad (2, 5). Pacientes que no pueden mantener el peso y no responden a los antieméticos requieren nutrición enteral avanzada e incluso nutrición parenteral total (5, 6, 9).

Las alteraciones bioquímicas usualmente mejoran con la resolución del vómito y no dejan secuelas hepáticas permanentes. En caso de que las pruebas hepáticas no se normalicen con la resolución del vómito se deberá sospechar otras posibles causas (8).

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

La colestasis intrahepática del embarazo (ICP) afecta 1 de cada 140 embarazos en el Reino Unido. Es más común en

mujeres con historia familiar o personal de ICP, historia de prurito con los anticonceptivos orales, cálculos en la vesícula o embarazos múltiples. Algunos estudios sugieren una alta prevalencia en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C e hígado graso no alcohólico (4, 11, 12). Generalmente se presenta en el 3 trimestre de la gestación, pero se han reportados casos tan tempranos como desde la semana 8 de embarazo. Se caracteriza por prurito, alteración en las pruebas de función hepática y aumento de los niveles de ácidos biliares séricos. Los síntomas son coluria, acolia, anorexia, fatiga, dolor epigástrico y esteatorrea debido a malabsorción grasa; las transaminasas usualmente están elevadas (4, 8, 11, 12).

El prurito es de predominio nocturno y afecta usualmente palmas y plantas. Puede llegar a ser severo, característicamente mejora luego de las 48 horas del parto. La elevación de las bilirrubinas es poco común, pero, cuando se presenta, aumentan 2 a 4 semanas luego de la aparición del prurito. Su aumento se puede dar antes o después de la elevación de los ácidos biliares. Se ha encontrado que la ALT es un marcador más sensible en ICP, ya que hay una elevación entre 2 y 10 veces mayor que la AST. La ictericia clínica es rara, se puede presentar en el 10%-15% de las mujeres embarazadas con ICP. Si esto ocurre generalmente es leve, con niveles de bilirrubina que no exceden los 100 $\mu\text{mol/L}$ o 5,85 mg/dL, siendo principalmente hiperbilirrubinemia a expensas de la directa. La malabsorción de vitamina K aumenta el riesgo de hemorragia posparto (4).

La ICP es una condición benigna para la madre, pero cuando se desarrolla la enfermedad severa (ácidos biliares >40 mmol/L) se ha encontrado aumento del riesgo de desenlaces adversos, incluido parto pretérmino, sufrimiento fetal, líquido amniótico teñido de meconio, requerimiento de UCI neonatal por largo tiempo y mortinatos (12, 13).

La patogénesis es desconocida, pero está relacionada con un transporte biliar anormal a través de la membrana canalicular. La proteína de resistencia a múltiples medicamentos 3 (MDR3) es el principal transportador de fosfolípidos. La mutación en este gen lleva a una pérdida en la función, lo que aumenta los ácidos biliares séricos. La mutación MDR3 está localizada en el cromosoma 7q21.1 y se ha identificado en el 15% de las causas de ICP. Un transporte anormal placentario de ácidos biliares de la circulación fetal a la materna aumenta los ácidos biliares maternos, además, un sistema de transporte fetal inmaduro puede contribuir a un incremento en los niveles de ácidos biliares en el feto (4).

El diagnóstico de ICP es de descarte y se deben buscar otras causas de colestasis (13). Los ácidos biliares séricos son los exámenes más sensibles y específicos para el diagnóstico y monitorización de esta condición. Por lo regular, la biopsia hepática no es necesaria para su diagnóstico, si se realiza, los hallazgos predominan en la zona 3, estos son la colestasis

centrilobular sin inflamación, así como la presencia de tapones biliares en hepatocitos y canalículos (4).

El tratamiento es el ácido ursodesoxicólico (UDCA) (10-15 mg/kg). Este es el único medicamento que ha demostrado beneficios en los síntomas maternos y la bioquímica hepática, además de posibles efectos benéficos en los desenlaces perinatales. Algunos estudios han demostrado que aumenta la expresión de transportadores placentarios de ácidos biliares, lo que mejora la transferencia de los mismos. Es antiapoptótico y aumenta la excreción de pruritógenos, como el sulfato de progesterona. Los estudios sugieren que su uso tiene un impacto positivo en los partos prematuros, en el ingreso de los neonatos a la UCI, en el daño placentario y en el desarrollo de arritmias fetales (2, 4, 12, 14). Otros medicamentos, que incluyen colestiramina, S-adenosina L-metionina y dexametasona, son menos efectivos que el UDCA en reducir el prurito y mejorar la función hepática; incluso se ha encontrado que la colestiramina puede exacerbar el déficit de vitamina K (8, 12, 14).

La rifampicina puede ser útil como tratamiento adyuvante al UDCA en mujeres con enfermedad severa o refractaria. En un tercio de las pacientes mejora los síntomas y la bioquímica en pacientes que no respondieron al UDCA, pero solo se debe usar si las transaminasas no están demasiado elevadas (2, 12). Se ha encontrado una asociación entre los mortinatos en ICP y la semana 38 de embarazo, por lo cual, muchos centros han optado por terminar el embarazo antes de ese tiempo.

Los síntomas y las alteraciones en el perfil hepático desaparecen luego del parto, sin embargo, algunos pueden presentar un curso más prolongado. Se deben realizar niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas de 6 a 8 semanas luego del parto; si después de este tiempo las enzimas no mejoran se deben buscar otras causas de colestasis. Existe un alto riesgo de recurrencia de ICP en los embarazos posteriores, incluso, algunas mujeres pueden presentar colestasis con los ciclos menstruales o con el uso de anticonceptivos orales, por lo cual deben evitar medicamentos que contengan estrógenos (12, 14). Hay evidencia de que aquellas mujeres que presentaron ICP tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad hepatobiliar o síndrome metabólico en el transcurso de su vida (4, 12).

SÍNDROME DE HELLP

La preeclampsia es la causa más común de alteraciones en la función hepática durante el embarazo. Esta se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria luego de las 20 semanas de embarazo. La presencia de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen es sugestiva de compromiso hepático y requiere vigilancia estrecha (13).

El síndrome de HELLP se caracteriza por la presencia de hemólisis microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y disminución en las plaquetas. Este ocurre en el 0,2%-0,8% de los embarazos y en el 70%-80% de los casos coexiste con preeclampsia. La mayoría de los casos ocurren en el tercer trimestre del embarazo. La mortalidad perinatal es del 6%-70%, la cual es secundaria a la prematuridad de los bebés y a complicaciones maternas. Algunos de los factores de riesgo son la edad avanzada de la materna, nulíparidad y la multiparidad (4, 10).

Se cree que la patogénesis del HELLP es debido a una alteración en la activación de las plaquetas, aumento en las citocinas proinflamatorias y vasoespasmo segmentario con daño del endotelio vascular (4). La mayoría de los pacientes se presenta con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, náuseas, vómito, malestar general, cefalea, cambios visuales, edemas periféricos y aumento de peso. La hipertensión y la proteinuria ocurren en el 80% de los casos. La ictericia es rara y solo se presenta en el 5% de las pacientes, así como síntomas asociados con la trombocitopenia, como sangrado por mucosas, hematuria, petequias y hematomas; menos común son la falla renal (con aumento de ácido úrico), la diabetes insípida y el síndrome antifosfolípido (SAF) (4, 11, 15).

Debido a la hemólisis, los pacientes cursan con niveles elevados de bilirrubinas, principalmente indirecta, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH). Además, hay una elevación moderada de las enzimas hepáticas ALT y AST. En estadios iniciales, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) son normales. En estadios tardíos se puede presentar una coagulación intravascular diseminada (CID), con niveles elevados de productos de la degradación de la fibrina, dímero D y complejo trombina-antitrombina (4). En el Task Force del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sobre hipertensión en el embarazo se estandarizaron los criterios diagnósticos para el síndrome de HELLP (**Tabla 2**) (15).

Tabla 2. Criterios recomendados para el diagnóstico de síndrome de HELLP (15)

Hemólisis (al menos 2 de los siguientes):
Extendido de sangre periférica (esquistocitos, equinocitos)
Bilirrubina sérica >1,2 mg/dL (predominio indirecto)
Haptoglobina sérica baja
Anemia severa no relacionada con pérdidas sanguíneas
Elevación de enzimas hepáticas
AST o ALT ≥ 2 , límite superior normal
LDH ≥ 2 , límite superior normal
Trombocitopenia (plaquetas <100 000/mm ³)

Se estima que 1 de cada 1000 mujeres embarazadas desarrolla HELLP, de estas, el 2%-3% presenta complicaciones hepáticas, que incluyen falla hepática que requiere trasplante hepático. La ruptura hepática en una rara complicación, la cual amenaza la vida de las que la desarrollan. Generalmente está precedida por una hemorragia intraparenquimatosa que progresa a un hematoma subcapsular contenido en el lóbulo hepático derecho. Los niveles de ácido úrico $>464 \mu\text{mol/L}$ ($7,8 \text{ mg/dL}$) se asocian con mayor morbimortalidad materna y fetal (4, 8).

Una vez el HELLP se desarrolla, el único tratamiento es el nacimiento del bebé. Si la edad gestacional está entre la 24 y 34 semana se requieren esteroides para la maduración pulmonar. El parto debe ser 24 horas luego de la aplicación de los esteroides. Se precisa un seguimiento materno continuo luego del parto, ya que se puede presentar empeoramiento de la trombocitopenia y aumento de la LDH hasta 48 horas posparto; sin embargo, si tiene más de 34 semanas, se evidencia sufrimiento fetal o complicaciones maternas, como compromiso orgánico severo (coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, edema pulmonar, sangrado intrahepático, accidente cerebrovascular o desprendimiento de placenta), la terminación del embarazo debe ser lo más rápido posible (4, 8, 15). La indicación de trasplante incluye sangrado persistente por hematoma, ruptura o falla hepática. Se encuentra que el 88% de estas pacientes sobrevive a 5 años luego del trasplante (8).

HEMATOMA, INFARTO Y RUPTURA HEPÁTICA

La hemorragia y ruptura hepática pueden complicar una preeclampsia, eclampsia o un síndrome HELLP y se ha asociado con una mortalidad del 50%. Las pacientes presentan dolor abdominal, pirexia y choque hipovolémico severo con colapso cardiovascular. Se evidencia aumento marcado de las transaminasas y anemia. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son los métodos de elección para el diagnóstico (2).

Los hematomas contenidos pueden ser manejados de forma conservadora con soporte de coagulación agresivo, antibióticos profilácticos y transfusión. Ante cualquier evidencia de inestabilidad hemodinámica se prefiere una angiografía con embolización de la arteria hepática y una intervención quirúrgica tipo empaquetamiento del hígado, ligadura de la arteria hepática y resección.

Los infartos necróticos pueden ocurrir como una complicación de la preeclampsia. A menudo, las pacientes tienen aumentos inexplicados de las transaminasas, fiebre, anemia, leucocitosis y ser asociados con signos de falla hepática. En la mayoría de los casos, el hígado se recupera, pero en otras ocasiones, cuando se presentan áreas de infarto extensas, puede sobrevenir la falla multiorgánica por

ruptura hepática y la muerte (2). La ruptura de la cápsula genera sangrado intraperitoneal. La mortalidad es más alta luego de un episodio de ruptura hepática. El tratamiento es reanimación hídrica, manejo quirúrgico o embolización angiográfica, según el caso (2, 4, 11).

HÍGADO GRASO DEL EMBARAZO

El hígado graso del embarazo (AFPL) es una patología poco común. Reportes de la literatura informan una incidencia de 1:7 000-15 000 gestaciones. Un estudio poblacional prospectivo, realizado en el Reino Unido con una cohorte de 1,1 millón de gestaciones, estimó una incidencia de 1:20 000 nacimientos (16, 17). Esta entidad puede ser potencialmente mortal y se considera una emergencia obstétrica que puede llevar a falla hepática aguda y, si el diagnóstico se retrasa, a la muerte del feto y la madre. Aunque las tasas de mortalidad materna han mejorado considerablemente, pasando de 92% para antes de 1970, a tasas menores del 10% reportadas en 2008, estas siguen siendo muy altas (2).

Típicamente, esta patología se presenta en el tercer trimestre de la gestación, entre la semana 30 y 38, pero algunas veces no se reconoce si no hasta después del parto, sin embargo, hay reportes de casos tan tempranos como a las 26 semanas de gestación (18, 19). Se caracteriza por ser una enfermedad infiltrativa, con evidencia de esteatosis microvesicular a la biopsia. Es un ejemplo de hepatopatía mitocondrial, que se asocia con la presencia de una mutación homocigótica fetal (1528G> C) en el gen que codifica para la hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, la cual produce una disminución severa o una pérdida total de la actividad enzimática. Esta mutación se traduce en una acumulación de ácidos grasos de cadena larga en la placenta, que luego se derivan a la circulación materna y conducen al desarrollo de daño hepático agudo (20).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de AFPL se han descrito historia de un episodio anterior, gestación múltiple, sexo fetal masculino, coexistencia de otras enfermedades hepáticas durante la gestación (HELLP, preeclampsia) y un índice de masa corporal $<20 \text{ kg/m}^2$ (16, 17). Los síntomas iniciales de AFPL generalmente son inespecíficos, con 1-2 semanas de náuseas, vómito, dolor abdominal, malestar general y anorexia. Pueden aparecer signos y síntomas de falla hepática aguda (encefalopatía, ictericia y coagulopatía), con desarrollo rápido de hipoglucemia, la cual puede ser moderada/grave. Aproximadamente, el 50% de estas pacientes cursa con preeclampsia asociada, aunque la hipertensión generalmente no es grave (21).

El método de referencia para el diagnóstico de esta entidad es la biopsia hepática. En los casos en que se presente coagulopatía asociada, esta deberá realizarse vía transyugular, ante el alto riesgo de sangrado, aunque en muchos casos

no es necesaria para hacer el diagnóstico. El hallazgo histológico característico es la infiltración grasa microvascular, que afecta, de manera característica, la zona pericentral y respeta la zona periportal. Cuando se realiza una biopsia en un estadio precoz de la enfermedad, los hepatocitos tienen una apariencia balonada en ausencia de grandes cantidades de grasa y mitocondrias gigantes. En etapas más tardías, la destrucción hepatocitaria puede causar pérdida del parénquima hepático y atrofia celular (18). No hay una adecuada correlación entre el grado de las alteraciones encontradas en los exámenes de laboratorio y la severidad del compromiso histológico (22).

Las imágenes como la ecografía y la tomografía muestran hallazgos inconsistentes en la detección de la infiltración grasa, por lo que usualmente el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio. Se han propuesto los criterios de Swansea (**Tabla 3**) para el diagnóstico del AFLP, estos incluyen síntomas, hallazgos de laboratorio e imágenes. Este modelo, descrito por Ch'ng y colaboradores, fue llevado a cabo en la unidad de obstetricia de Swansea en el suroeste de Gales, Reino Unido en 2002, y luego validado en un estudio de cohortes en 2008; la presencia de al menos 6 de 15 criterios sugiere el diagnóstico de AFPL (17, 23). Estos criterios demostraron una sensibilidad del 100% (IC 95% 77%-100%), una especificidad del 57% (IC 95% 20%-88%), con un valor predictivo positivo del 85% y negativo del 100% para la presencia de esteatosis microvesicular difusa o perivenular (24).

Tabla 3. Criterios de Swansea

Signos y síntomas	Hallazgos de laboratorio	Otros
Vómito	Bilirrubina >0,8 mg/dL	Presencia de ascitis o de "hígado brillante" a la ecografía
Dolor abdominal	Hipoglucemia <72 mg/dL	Biopsia: esteatosis microvesicular
Polidipsia/poliuria	Urea elevada >950 mg/dL	
Encefalopatía	Leucocitosis >11 x 10 ⁹ /L	
Ascitis	ALT >42 U/L	
	Amonio >66 μmol	
	Creatinina >1,7 mg/dL	
	Coagulopatía TP >14 s o TPT >34 s	

El diagnóstico temprano de esta entidad es esencial. El manejo inicial es básicamente de soporte, con una adecuada estabilización materna, evitar el uso de medicamentos hepatotóxicos y, en caso de sospecha de infección, iniciar antibióticos de amplio espectro. La finalización del emba-

razo tan rápido como sea posible, independientemente de la severidad del AFPL, es la base del tratamiento. Si no hay contraindicación obstétrica, el parto puede ser vía vaginal, aunque un estudio pequeño publicado en 2010 demostró una menor mortalidad materna en el grupo de cesárea vs. parto vaginal (16,2% vs. 48,1%) (25, 26).

El AFPL usualmente es una condición reversible, con una recuperación de la función hepática completa y sin secuelas. En caso de deterioro persistente y desarrollo de falla hepática se deberá considerar la posibilidad de trasplante hepático (14, 16, 25). En un estudio retrospectivo de 54 pacientes con enfermedad hepática asociada con el embarazo, de los cuales 18 correspondían a diagnóstico de AFPL, referidos a un centro de trasplante hepático, se documentó que la presencia de un lactato elevado (>2,8 mg/dL) tenía una sensibilidad del 73% y una especificidad del 75% como predictor de muerte o necesidad de trasplante hepático. Cuando se adicionó la presencia de encefalopatía, la sensibilidad y la especificidad incrementaron al 90% y 86%, respectivamente (27).

HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune es un proceso inflamatorio crónico del hígado de causa desconocida, caracterizado por hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, hepatitis de interfase en la biopsia y respuesta favorable al manejo inmunosupresor (28-30). El espectro clínico es amplio e incluye pacientes asintomáticas, pacientes con síntomas inespecíficos, como fatiga, náuseas, dolor abdominal y artralgiás; pacientes con hepatitis aguda severa e incluso pacientes con cirrosis ya establecida (30, 31). Algunas pacientes cursan con otras patologías autoinmunes asociadas (28, 30).

Los criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune fueron propuestos en 1993 por un grupo de expertos, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) y luego revisados en 1999 (30, 31). Debido a la complejidad de estos criterios, en el 2008, Hennes y colaboradores publicaron un estudio en el que se definió un puntaje simplificado y mucho más práctico a partir de las variables que fueron predictores independientes de hepatitis autoinmune, con sensibilidad y especificidad superior al 80% (**Tabla 4**) (29).

En pacientes en gestación, la hepatitis autoinmune se manifiesta y diagnostica igual que en mujeres no embarazadas (8). La hepatitis autoinmune usualmente se presenta en mujeres en edad fértil. Los embarazos exitosos son posibles en este grupo de pacientes; sin embargo, se ha reportado mayor morbilidad y mortalidad tanto para el feto como para la madre, asociados con el pobre control de la actividad inflamatoria 1 año antes de la gestación y durante

el embarazo (2, 8, 32-38). Estas complicaciones son más frecuentes e incluso mortales en pacientes con cirrosis hepática descompensada (38, 39).

Tabla 4. Puntaje simplificado de hepatitis autoinmune (29)

Parámetro		Puntaje
ANA o ASMA	≥1:40	+1
ANA o ASMA	≥1:80	+2*
o LKM	≥1:40	+2*
o SLA/LP	Cualquier título	+2*
IgG	> límite superior de lo normal	+1
	>1,1 veces el límite superior	+2
Biopsia	Compatible	+1
	Típica	+2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	+2

*El puntaje máximo por autoanticuerpos es +2.

≥6 puntos: probable.

≥7 puntos: definitiva.

La activación de la enfermedad es más frecuente en el primer trimestre posparto, con una incidencia de 11%-81%, probablemente debido a la reconstitución inmune luego del parto y el descenso de los estrógenos en sangre (2, 8, 30, 31, 33, 35, 37, 38). Durante el embarazo se ha descrito mejoría e incluso remisión espontánea de la actividad inflamatoria, en probable relación con el estado inmunotolerante que predomina durante la gestación (30, 32, 38, 39). A pesar de esto, la enfermedad puede activarse en cualquier período del embarazo, con una incidencia de 7%-21% (7, 20, 30, 33). Usualmente, esta activación puede controlarse con el aumento de la inmunosupresión; sin embargo, en algunas pacientes, la activación de la enfermedad puede llevar a descompensación hepática, necesidad de trasplante hepático e incluso muerte de la paciente y el feto (2, 33, 38).

La terapia inmunosupresora con esteroides y agentes, como la azatioprina, son el pilar fundamental del tratamiento de la hepatitis autoinmune (30, 36, 40). Sin embargo, en el embarazo, el manejo óptimo no está bien establecido, lo que sí está claro es que estas pacientes requieren inmunosupresión estable durante todo el embarazo, con mayor vigilancia en el período posparto (30, 32, 33, 38, 40, 41).

Debido a los efectos teratogénicos reportados en animales, la azatioprina es considerada un medicamento categoría D en gestantes; sin embargo, múltiples estudios retrospectivos han demostrado que es segura en el embarazo y lactancia; por tanto, el potencial teratogénico de la azatioprina es superado por los efectos benéficos del control de la enfermedad, puesto que la remisión disminuye el riesgo de complicaciones maternas y fetales (2, 8,

30-33, 35, 37-40). En paciente con hepatitis autoinmune antes del embarazo en manejo con azatioprina, esta debe continuarse en la dosis necesaria para mantener el control de la enfermedad durante la gestación (2, 38). En caso de presentarse hepatitis bioquímica, esta se debe tratar de manera convencional con esteroides (2, 8, 30).

El mofetilo micofenolato debería suspenderse antes del embarazo y no ser utilizado durante la gestación, ya que se ha asociado con aumento de la teratogenicidad (30, 39, 40). Los inhibidores de calcineurina pueden utilizarse de manera segura durante la gestación, de acuerdo con los datos obtenidos de gestantes trasplantadas (30, 40). Con el fin de disminuir los riesgos de complicaciones, estas pacientes idealmente deben planear su embarazo y tener control de la actividad inflamatoria por lo menos 1 año antes de embarazarse, recibir tratamiento durante toda la gestación, recibir atención del parto en centros de alta complejidad y realizar controles estrechos durante el embarazo y el posparto, tanto por obstetricia como por hepatología (2, 30, 32, 33, 38-40). La vía del parto se definirá por indicación obstétrica (33).

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

Se ha calculado que hasta un tercio de la población mundial podría tener evidencia serológica de infección pasada o presente por el virus de la hepatitis B (VHB). 350-400 millones de personas son portadoras crónicas del antígeno de superficie (HBsAg) y 240 millones tienen hepatitis crónica (42-44). Cada año se reportan más de 50 millones de casos nuevos, siendo la vertical, la principal forma de transmisión (42, 45). Datos de Estados Unidos informan una prevalencia del 0,7-0,9 de gestantes infectadas, lo cual se traduce en 25 000 niños en riesgo de infección nacidos anualmente (46).

El riesgo de que la infección por VHB se cronifique, es decir, que el HBsAg persista más allá de 6 meses, se relaciona con el momento en el cual se adquiere la infección, siendo la posibilidad del 5% en adultos, 50% en niños pequeños y hasta del 90% en los lactantes (43). Las tasas más altas de transmisión vertical (70%-90%) se han asociado con la presencia materna de los HBsAg y antígeno e (HBeAg), así como a la ausencia de profilaxis posexposición en el lactante (47).

El comportamiento de la infección por VHB en el embarazo no tiene diferencias importantes, cuando este se compara con la población general, 95% de las gestantes resuelve la infección aguda de manera espontánea y el riesgo de falla hepática es cercano al 1% (48). Si la infección se presenta en la etapa temprana de la gestación, esta podría causar aborto espontáneo, pero, por lo general, se resuelve sin consecuencias para la madre o el feto. En este escenario, la

posibilidad de transmisión vertical es de solo el 10%, sin embargo, cuando esta infección se adquiere en la etapa final del embarazo, la transmisión vertical tiene una incidencia mucho más alta, la cual puede ser hasta del 60% (49). Son varios los factores que aumentan la posibilidad de que ocurra la transmisión perinatal del VHB (50-52):

- Se ha demostrado que la inmunoprofilaxis puede fallar en presencia de carga virales maternas altas (en especial cuando estas son $>6 \text{ Log}_{10}$ copias/mL) (51-53)
- La presencia de HBeAg, considerado como marcador de replicación e infectividad, que usualmente se asocia con cargas virales elevadas
- La falta de inmunoprofilaxis se relaciona con una posibilidad de transmisión perinatal $>90\%$, si la madre es HBeAg positiva, y en el 15%, si es HBeAg negativa. Si se ofrece una adecuada inmunoprofilaxis, la tasa de transmisión perinatal cae al 2%. La gran mayoría de estos casos se da cuando las cargas virales son superiores a 200 000 UI/mL (10^6 copias/mL) (49-54).

La prevención de la transmisión vertical se fundamenta en la combinación de vacunación e inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG), las cuales deberán ser proveídas dentro de las primeras 12 horas después del nacimiento a todo niño nacido de madre HBsAg positivo, independientemente de que ella reciba o no tratamiento antiviral (55, 57). Esta combinación genera un gran impacto sobre las tasas de transmisión viral y ha hecho que la transmisión perinatal pase de un 90% (en los casos en los que no se administra inmunoprofilaxis) a menos 10% en presencia de esta combinación (49).

El tratamiento antiviral está indicado en toda gestante HBsAg positivo, con carga viral $>200\,000$ UI/mL ($>10^6$ copias/mL). En estas pacientes, el uso de la inmunoprofilaxis sola tiene una posibilidad de falla que puede llegar a ser hasta del 30%, por lo que se consideran un grupo de alto riesgo para la transmisión perinatal (49, 57, 58). En las pacientes con infección crónica por VHB HBeAg negativo (antes llamado estado de portador asintomático) y con cargas virales $\leq 200\,000$ UI/mL, no está indicada la profilaxis antiviral (59, 60).

Los objetivos del tratamiento en el embarazo son mantener la función hepática estable en la madre y prevenir la infección neonatal; por tanto, los niveles de aminotransferasas deberán ser evaluados regularmente durante la gestación. El medicamento antiviral se debe iniciar entre la semana 28 a 32 de gestación, ya que para esta etapa, la organogénesis está completa y contamos con el tiempo suficiente para lograr que los niveles de ADN del VHB disminuyan de manera importante (60). El medicamento deberá continuarse hasta 12 semanas después del parto, debido a la posibilidad de exacerbación del VHB, el cual se

presenta de manera más frecuente en las pacientes que son HBeAg positivas (riesgo que es 2,56 veces mayor cuando se compara con las HBeAg negativas) (59-62).

Se disponen de 3 medicamentos antivirales para uso durante la gestación, los cuales cuentan con un adecuado perfil de seguridad en el feto, estos son lamivudina, telbivudina y tenofovir (63-66). La lamivudina ha ido cayendo en desuso por las altas tasas de resistencia, que puede ser del 70% a 5 años. Este fármaco limita las opciones futuras de tratamiento materno, ya que incluso su uso por un corto período promueve variantes virales resistentes en 20% de los casos (67).

El tenofovir es el agente antiviral de elección durante la gestación, el cual deberá administrarse en dosis de 300 mg/día vía oral. Este es el análogo nucleósido más potente, tiene las menores tasas de resistencia y se dispone de amplios datos de seguridad para su uso durante el embarazo (49, 64, 68, 69). En pacientes con historia de infección crónica por VHB que vienen en manejo con tenofovir deberán continuar con este medicamento, si reciben entecavir se deberá rotar el tratamiento a tenofovir (59).

La indicación del parto es obstétrica, sin contraindicación para la vía vaginal, ya que los estudios no han encontrado beneficios en la cesárea para disminuir la posibilidad de transmisión perinatal (70, 71). Tampoco hay contraindicación para la lactancia materna en las mujeres no tratadas, ni en aquellas madres que reciben un agente antiviral como el tenofovir, ya que incluso el riesgo de exposición a este medicamento *in utero* es mayor que a través de la leche materna y su uso se recomienda durante el embarazo (59, 72-75). Lo que sí es claro es que deberá evitarse la lactancia en presencia de pezones agrietados o sangrantes, esto favorece la mezcla de exudados serosos con la leche materna y podría potencialmente llevar a la transmisión del VHB al lactante (76).

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (77). La historia natural de esta entidad es muy variable y puede ir desde cambios histológicos mínimos hasta la cirrosis, con o sin carcinoma hepatocelular. Hay aproximadamente 71 millones de personas infectadas de forma crónica por VHC en el mundo. Se estima que entre el 1%-8% de las mujeres gestantes están infectadas por el VHC (78).

La transmisión de la infección de la madre al hijo puede ocurrir durante tres períodos distintos:

- *Período intrauterino*: definido por la presencia de ARN del VHC en suero del recién nacido dentro de los primeros 3 días de vida. Da cuenta del 30%-40% de

los casos. Dentro de los mecanismos propuestos se encuentran el paso de partículas virales de la madre al feto, flujo materno-fetal de células mononucleares infectadas e infección de los trofoblastos

- **Período periparto:** en este, el ARN del VHC se encuentra en el suero del recién nacido 28 días después del nacimiento. Este es el período más importante en la transmisión vertical (60% de los casos). Se correlaciona con la exposición a sangre materna. Para este período, los principales factores de riesgo son los procedimientos invasivos obstétricos (por ejemplo, amniocentesis y monitorización fetal), así como las laceraciones de la mucosa vaginal o perineal durante el parto vaginal y la ruptura prolongada de las membranas
- **Período posparto:** la transmisión durante este período es rara y se atribuye a la lactancia materna. Sin embargo, a pesar de que el ARN del VHC es detectable en el calostro humano, la lactancia no se considera un factor de riesgo para la transmisión de madre a hijo (79).

Un metaanálisis publicado en 2014 informó tasas de transmisión vertical de 5,8% en mujeres virémicas y de 10,8% cuando hay coinfección con el VIH (80). La transmisión ocurre casi exclusivamente de madres que son ARN-VHC positivas y el riesgo se correlaciona con los títulos de carga viral de la madre, siendo la transmisión 4 veces más alta cuando esta es >6 log copias/mL al compararse con aquellas que tienen carga virales más bajas (14,3% vs. 3,9%, respectivamente) (81).

No hay un consenso universal sobre el tamizaje de VHC durante la gestación. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan el tamizaje solo en mujeres con factores de riesgo para infección por VHC (**Tabla 5**) (79). Sin embargo, en un estudio retrospectivo, donde Selvapatt y colaboradores evaluaron 35 355 mujeres que se sometieron a una prueba prenatal de detección del VHC se confirmaron un total de 136 maternas con resultados positivos para anticuerpos contra VHC (0,38%), de las cuales 44 (0,12%) fueron recientemente diagnosticadas con hepatitis C crónica, 34 ya tenían un diagnóstico previo y 58 tenían carga viral para VHC negativa. En los hijos de las madres recién diagnosticadas se logró documentar 3 casos de transmisión vertical (6,8%). Este y otros estudios han demostrado que la tamización universal en la gestación se debería implementar (82, 83).

No hay evidencia de que la finalización del embarazo por cesárea disminuya la posibilidad de transmisión del VHC y la lactancia materna no está contraindicada, a menos de que se presenten pezones agrietados o sangrantes, como es la recomendación también en VHB (85).

Tabla 5. Recomendaciones para tamizaje prenatal de VHC (84)

Recomendaciones para tamizaje prenatal de VHC
Uso de drogas intravenosas ilegales (actual o pasado, incluso aquellas personas que se inyectaron solo una vez)
Uso de drogas ilícitas intranasales
Uso de hemodiálisis
Historia de <i>piercing</i> o tatuajes en un entorno no regulado
Infección por VIH o VHB
Receptoras de transfusiones o trasplantes antes de 1992 o factores de coagulación antes de 1987
Antecedentes de encarcelamiento
Fertilización <i>in vitro</i> con donantes anónimos
Parejas sexuales de personas con VIH, VHB o VHC
Mujeres con enfermedad hepática crónica inexplicada (incluida ALT persistentemente elevada)

En cuanto al tratamiento, el uso de interferón y ribavirina está contraindicado en el embarazo por sus efectos teratogénicos (86). No hay datos adecuados en humanos para el uso de los antivirales de acción directa de segunda generación en el embarazo, sin embargo, los datos obtenidos de estudios en animales demuestran que no confieren un riesgo para el feto. Debido a la falta de estudios en humanos, aún no se ha aprobado ninguna terapia antiviral de acción directa para tratar la infección por el VHC en el embarazo (87).

CIRROSIS Y EMBARAZO

La prevalencia de cirrosis en mujeres en edad fértil es baja, debido a que el daño hepatocelular lleva a alteraciones metabólicas y hormonales, como anovulación, amenorrea e infertilidad (8, 10, 11, 32). Por tanto, el embarazo en pacientes con enfermedad hepática es poco frecuente, pero cuando se presenta implica una condición clínica complicada (8). Los resultados del embarazo están relacionados con la severidad de la enfermedad hepática. Un puntaje MELD preconcepcional ≥ 10 puntos se asocia con un riesgo de descompensación del 10%, mientras que un puntaje MELD inferior a 6 puntos no se asocia con complicaciones hepáticas durante el embarazo (2, 7).

Las causas más frecuentes de cirrosis en las mujeres embarazadas son la infección por virus hepatotropos y la autoinmunidad (10). Los cambios fisiológicos del embarazo y las necesidades fetales empeoran la hipertensión portal e incrementan los riesgos tanto maternos como fetales (2, 7, 10). El sangrado variceal es la complicación más frecuente y catastrófica de la hipertensión portal durante el embarazo, con mayor riesgo de sangrado en el segundo trimestre, momento en el que se alcanza el pico más alto de

hipertensión portal, así como al momento del parto por las maniobras de Valsalva (7, 8).

El aumento del volumen sanguíneo y gasto cardíaco materno, asociado con una disminución de la resistencia vascular periférica secundaria al efecto de la progesterona y el desarrollo del lecho vascular placentario, llevan a un estado hiperdinámico con aumento del flujo a las colaterales, lo que incrementa de manera importante el riesgo de sangrado variceal (10). Además, la compresión externa de la vena cava inferior por el útero grávido incrementa aún más la presión portal (8). Las mujeres cirróticas embarazadas tienen una probabilidad cercana del 30% de sangrado variceal, que incrementa en pacientes con varices preexistentes a un 70% (8, 10, 32). La mortalidad asociada con el sangrado es del 18%-50% (2, 10). El sangrado variceal incrementa la incidencia de aborto y parto pretérmino. Ante el alto riesgo de sangrado variceal y sus complicaciones, el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda el tamizaje de varices esofágicas en pacientes embarazadas en el segundo trimestre, después de completar la organogénesis y antes del parto, momento de mayor riesgo de sangrado.

A pesar de los datos limitados en cuanto a la profilaxis y el manejo del sangrado variceal agudo en pacientes embarazadas, la profilaxis primaria, al igual que en la población general, puede realizarse con ligadura endoscópica o con bloqueantes β (10). La profilaxis secundaria requiere tanto la ligadura endoscópica con bandas como el uso de bloqueantes β . Estos medicamentos son considerados seguros en el embarazo a pesar de ser categoría C, con riesgo de bradicardia fetal, restricción del crecimiento intrauterino e hipoglucemia neonatal (2, 7, 10). En caso de presentarse con sangrado variceal agudo, el tratamiento es similar al de la población general. Se debe realizar adecuada reanimación y estabilización de la madre. La ligadura endoscópica de las varices es la principal medida terapéutica. La endoscopia es segura en el embarazo, con un pequeño riesgo de hipoxia fetal secundaria a la sedación y la posición de la paciente. El octreotida es un medicamento categoría B en el embarazo y, a pesar de no tener buenos estudios en mujeres embarazadas, parece ser seguro. La terlipresina es categoría D, ya que produce isquemia uterina; por tanto, no se recomienda su uso en mujeres embarazadas (2). Los antibióticos profilácticos recomendados son las cefalosporinas de tercera generación, ya que las quinolonas están contraindicadas (10). El TIPS de emergencia ha sido realizado con éxito en pacientes embarazadas (2, 32).

La ascitis y la encefalopatía hepática se presentan en el 24% de las pacientes embarazadas con cirrosis y pueden aparecer en todas las etapas de la gestación (88). El tratamiento de la ascitis se basa en la restricción de sal y uso de diuréticos. En caso de documentarse peritonitis bacteriana espontánea, el tratamiento usual es con cefalosporinas de

tercera generación (10). La encefalopatía hepática usualmente está asociada con un evento precipitante que debe buscarse activamente. La lactulosa es un medicamento categoría B, mientras que la rifaximina es categoría C (32).

En pacientes embarazadas que requieren imágenes para visualizar el parénquima hepático e incluso la vía biliar, la ecografía es considerada el método más seguro. En caso de requerir una imagen más detallada, la resonancia magnética sin contraste también es segura en el segundo y tercer trimestre del embarazo, siempre teniendo en cuenta la limitación de las imágenes no contrastadas para la valoración de las lesiones hepáticas, principalmente el hepatocarcinoma (8, 11). No hay datos suficientes para recomendar parto por vía vaginal o cesárea en estas pacientes, por lo que la indicación de esta última será de tipo obstétrico (2, 89).

Las pacientes embarazadas con cirrosis tienen mayor riesgo de hemorragia posparto, esta se presenta en el 7%-10% de los casos en relación con la coagulopatía secundaria a disfunción hepática y la trombocitopenia por hiperesplenismo. El tratamiento es con soporte transfusional y con agentes que favorecen la contracción uterina (10). En cuanto a las complicaciones fetales, el aborto espontáneo, parto pretérmino, los mortinatos y la muerte perinatal están incrementados (2, 7, 89).

Debido al alto riesgo de complicaciones descritas, el manejo integral de estas pacientes requiere un grupo interdisciplinario en un centro de alto nivel de complejidad, que cuente con ginecólogos, neonatólogos, hepatólogos, endoscopistas e incluso intensivistas. Idealmente, estas pacientes deben estar compensadas de su enfermedad hepática, las varices esofágicas manejadas y los medicamentos contraindicados en el embarazo deben ser suspendidos, con seguimientos periódicos durante el embarazo, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto.

TRASPLANTE Y EMBARAZO

Los desenlaces perinatales en mujeres con trasplante hepático son buenos, sobre todo si esperan al menos 12 meses luego de la cirugía o de un episodio agudo de rechazo para embarazarse, esto pensando en que se tenga menores dosis de inmunosupresores y menos riesgo de infecciones oportunistas. La tasa de nacidos vivos está reportada entre el 70%-90%. Hay un alto riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo y preeclampsia, además de riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer (11, 12).

Los cuidados previos al embarazo deben incluir continuar la medicación inmunosupresora y los suplementos de ácido fólico en altas dosis (5 mg/día) (12). En general, el impacto de los esteroides, azatioprina e inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) en anomalías

materno-fetales es pequeño. Con azatioprina se ha visto leucopenia neonatal, la cual se normaliza después del primer año de vida, además de bajo peso al nacer y prematuridad, la ciclosporina está asociada con bajo peso al nacer y los inhibidores de calcineurina pueden producir hiperpotasemia, parto pretérmino y disfunción renal (4, 11, 90, 91).

En contraste, el micofenolato, sirolimus y everolimus están asociados con altas tasas de anomalías fetales. El micofenolato no solo aumenta la tasa de abortos, sino que está relacionado con múltiples malformaciones en oídos, extremidades, riñones, corazón, esófago y maxilofaciales, como paladar hendido y labio leporino, toxicidad fetal. El sirolimus y everolimus no tiene estudios suficientes, pero por su efecto antiproliferativo puede dañar al feto, por lo que están contraindicados en el embarazo. Si es posible, la materna que reciba este tipo de inmunosupresores debe recibir regímenes alternos a estos medicamentos, cambiándolos mínimo 6 meses antes de la concepción (4, 11, 90, 91).

La sobrevida del injerto parece no verse afectada por el embarazo, a pesar de los reportes de rechazo, que van del 2%-17% durante el embarazo y del 3%-12% en el posparto. Los episodios de rechazo se manejan como en las mujeres no embarazadas, con investigación de la causa del rechazo y ajuste de la inmunosupresión (2, 12).

El control prenatal se debe hacer cada 4 semanas, siempre con tamizaje para las infecciones normales del embarazo, actualizar las vacunas, pero incluir también evaluaciones periódicas en busca de citomegalovirus, el cual no solo puede generar varias malformaciones en el desarrollo fetal, sino también comprometer la sobrevida del injerto. Una vez se llegue a las 24 semanas se recomienda la realización de monitorización de bienestar fetal cada 2 semanas, incluido Doppler de las arterias umbilicales y uterinas. Se deberá buscar que las maternas trasplantadas tengan un nivel de hemoglobina entre 10-12 g/dL, para lograr esto se recomienda el uso de hierro y agentes estimulantes de la eritropoyetina, los cuales no están contraindicados en el embarazo (90, 91).

Cuando se revisan los estudios más grandes publicados sobre embarazos en pacientes con trasplantes hepáticos se encuentra que las complicaciones maternas durante el embarazo son hipertensión (33,9%), infecciones (26,5%), preeclampsia (21,5%), rechazo (8,4%) y diabetes (6,7%) (90). Se prefiere parto por cesárea principalmente por preocupación a complicaciones obstétricas (92).

Se permite la lactancia materna a las mujeres que están en manejo solo con esteroides, pero, como la gran mayoría tienen más de un medicamento inmunosupresor, no se aconseja la alimentación materna, ya que se desconocen algunos efectos de la inmunosupresión sobre el recién nacido (4, 91).

Los anticonceptivos hormonales en pacientes con trasplante de hígado no tienen efectos en la función hepática, incidencia de rechazo, complicaciones, cardiovasculares

o discontinuación de los medicamentos; sin embargo, se puede desarrollar toxicidad por inhibidores de calcineurina asociado con inhibición del citocromo P-450 por los anticonceptivos orales; por lo cual las mujeres con trasplante hepático que planifican con estos medicamentos requieren control estricto de niveles de ciclosporina y tacrolimus. El método anticonceptivo más usado en estas pacientes son los dispositivos intrauterinos, ya que son seguros para la viabilidad del injerto y no aumentan el riesgo de infecciones intrauterinas en esta población (90-92).

REFERENCIAS

1. Lai M, Wolf J. The liver in pregnancy. Handbook of Liver Disease. Elsevier. 2018. p. 308-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47874-8.00023-7>.
2. Westbrook R, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(4):933-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>.
3. Shekhar S, Diddi G. Liver disease in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):475-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.01.004>.
4. Than N, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):565-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.015>.
5. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 153, September 2015: (replaces practice bulletin number 52, April 2004). *Obstet Gynecol.* 2003;126(12):12-24.
6. London V, Grube S, Sherer D, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: a review of recent literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-71. doi: <https://doi.org/10.1159/000477853>.
7. Westbrook R, Yeoman A, O'Grady J, Harrison P, Devlin J, Heneghan M. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(8):694-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.036>.
8. Deepak J, Andra J, Quaglia A, Westbrook R, Heneghan M. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010;375:594-605. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61495-1).
9. Management of hyperemesis gravidarum. *Drug Ther Bull.* 2013;51(11):126-9. doi: <https://doi.org/10.1136/dtb.2013.11.0215>.
10. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman R. Pregnancy with portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(2):163-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.05.014>.
11. Tran T, Ahn J, Reau N. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(2):176-94. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>.
12. Geenes V, Williamson C. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2017;27(3):91-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.01.005>.
13. Frise C, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Medicine (Baltimore).* 2015;43(11):636-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.08.010>.

14. Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):612-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.003>.
15. Ditisheim A, Sibai B. Diagnosis and management of HELLP syndrome complicated by liver hematoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):190-7. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000253>.
16. Liu J, Ghaziani T, Wolf L. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):838-46. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.54>.
17. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk J, Spark P, Brocklehurst P, UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut.* 2008;57(7):951-6. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.148676>.
18. Papafragkakis H, Singhal S, Anand S. Acute fatty liver of pregnancy. *South Med J.* 2013;106(10):588-93. doi: <https://doi.org/10.1097/SMJ.0000000000000007>.
19. Buytaert I, Elewaut G, van Kets H. Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(3):603-4.
20. Natarajan S, Ibdah J. Role of 3-hydroxy fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in acute fatty liver of pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010322>.
21. Lee N, Brady C. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):897-906. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.897>.
22. Steingrub J. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin.* 2004;20(4):763-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2004.05.006>.
23. Ch'ng C, Morgan M, Hainsworth I, Kingham J. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002;51(6):876-80. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.51.6.876>.
24. Maléth J, Venglovecz V, Rázga Z, Tiszlavicz L, Rakonczay Z, Hegyi P. Non-conjugated chenodeoxycholate induces severe mitochondrial damage and inhibits bicarbonate transport in pancreatic duct cells. *Gut.* 2011;60(1):136-8. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2009.192153>.
25. Remiszewski P, Pawlak J, Skwarek A, Grzelak I, Patkowski W, Grodzicki M, et al. Orthotopic liver transplantation for acute liver failure resulting from «acute fatty liver of pregnancy». *Ann Transplant.* 2003;8(3):8-11.
26. Wei Q, Zhang L, Liu X. Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: a literature review and 11 new cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(4):751-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01242.x>.
27. Westbrook R, Yeoman A, Joshi D, Heaton N, Quaglia A, OGrady JG, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(11):2520-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03301.x>.
28. Gatselis N, Zachou K, Koukoulis G, Dalekos G. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):60. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60>.
29. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, Parés A, Dalekos G, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-76. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22322>.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
31. Manns M, Czaja A, Gorham J, Krawitt E, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193-213. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23584>.
32. Almashhrawi A, Khulood A, Rubayat R, Ghassan H, Jamal I. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7630. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7630>.
33. Braga A, Vasconcelos C, Braga J. Pregnancy with autoimmune hepatitis. *Bed Bench.* 2016;9(3):220-4.
34. Schmeltzer P, Russo M. Clinical narrative: autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):951-8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0058-z>.
35. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle P, Lohse A. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):556-60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00479.x>.
36. Orgul G, Ozkan E, Celik H, Beksac M. Autoimmune hepatitis and pregnancy: report of two cases with different maternal outcomes. *Clin Exp Hepatol.* 2017;4:212-4. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.71445>.
37. Heneghan M, Norris S, O'Grady J, Harrison P, McFalan I. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001;48(1):97-102. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.48.1.97>.
38. Westbrook R, Yeoman A, Kriese S, Heneghan M. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J239-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.12.002>.
39. Bremer L, Schramm C, Tiegs G. Immunology of hepatic diseases during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(6):669-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0573-1>.
40. Sebode M, Schramm C. AIH: which alternative for difficult-to-treat patients? *Dig Dis.* 2015;33(2):83-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000440752>.
41. Lammert C, Loy V, Oshima K, Gawrieh S. Management of difficult cases of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(2). doi: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-015-0484-7>.
42. Terrault N, Bzowej N, Chang KM, Hwang J, Jonas M, Murad M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Baltim Md.* 2016;63(1):261-83. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28156>.
43. Association E. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.*

- 2012;57(1):167-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.
44. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11:97-107. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x>.
 45. Tran T. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):S314-7. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw092>.
 46. Dionne-Odom J, Tita A, Silverman N. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6-14).
 47. Patton H, Tran T. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(7):402-9. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.30>.
 48. Rac M, Sheffield J. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2014;41:573-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.004>.
 49. Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. Hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J*. 2017;39(3):181-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.11.001>.
 50. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, Chen LL, Hu R, Wang L, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(7):711-6. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3514>.
 51. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol*. 2013;59(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.015>.
 52. Lu LL, Chen BX, Wang J, Wang D, Ji Y, Yi HG, et al. Maternal transmission risk and antibody levels against hepatitis B virus e antigen in pregnant women. *Int J Infect Dis Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014;28:41-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.07.028>.
 53. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):18-25. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x>.
 54. Ott J, Stevens G, Wiersma S. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis*. 2012;12:131. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-131>.
 55. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall E, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004790. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004790.pub2>.
 56. Beasley R, Hwang L, Lee G, Lan C, Roan C, Huang F, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet Lond Engl*. 1983;2(8359):1099-102. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90624-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90624-4).
 57. Pan C, Duan ZP, Bhamidimarri K, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012;10(5):452-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.041>.
 58. Brown R, McMahon B, Lok A, Wong J, Ahmed A, Mouchli M, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 2016;63(1):319-33. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28302>.
 59. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98. doi: [10.1016/j.jhep.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021).
 60. Shao Z, Al Tibi M, Wakim-Fleming J. Update on viral hepatitis in pregnancy. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(3):202-6. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15139>.
 61. Chang C, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh H, Lau D, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1410-5. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.296>.
 62. Giles M, Visvanathan K, Lewin S, Bowden S, Locarnini S, Spelman T, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(11):1810-5. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308211>.
 63. Wu Q, Huang H, Sun X, Pan M, He Y, Tan S, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(6):1170-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.043>.
 64. Pan C, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2324-34. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660>.
 65. Deng M, Zhou X, Gao S, Yang SG, Wang B, Chen HZ, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2012;9:185. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-185>.
 66. Sarkar M, Terrault N. Ending vertical transmission of hepatitis B: the third trimester intervention. *Hepatol Baltim Md*. 2014;60(2):448-51. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27145>.
 67. Ayres A, Yuen L, Jackson K, Manoharan S, Glass A, Maley M, et al. Short duration of lamivudine for the prevention of hepatitis B virus transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *J Viral Hepat*. 2014;21(11):809-17. doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.12212>.
 68. Chen JZ, Liao ZW, Huang FL, Su RK, Wang WB, Cheng XY, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in preventing vertical transmission of hepatitis B in pregnancies with high viral load. *Sci Rep*. 2017;7(1):4132. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04479-x>.

69. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Cressey T, Hua L, Harrison L, Tierney C, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen. *BMC Infect Dis.* 2016;16:393. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1734-5>.
70. Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:119. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-119>.
71. Yang J, Zeng X, Men Y, Zhao L. Elective cesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus-A systematic review. *Virol J.* 2008;5:100. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-100>.
72. Hill J, Sheffield J, Kim M, Alexander J, Sercely B, Wendel G. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049-52. doi: <https://doi.org/10.1097/00006250-200206000-00018>.
73. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827-41. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>.
74. Benaboud S, Pruvost A, Coffie P, Ekouévi D, Urien S, Arrivé E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1315-7. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00514-10>.
75. Brown R, Verna E, Pereira M, Tilson H, Aguilar C, Leu CS, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol.* 2012;57(5):953-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.031>.
76. Ayoub W, Cohen E. Hepatitis B management in the pregnant patient: an update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(3):241-7. doi: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00014>.
77. European association for the study of the liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511. doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026).
78. Page C, Hughes B, Rhee E, Kuller J. Hepatitis C in pregnancy: review of current knowledge and updated recommendations for management. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(6):347-55. doi: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000442>.
79. Pott H, Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise J, Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:125-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.034>.
80. Benova L, Mohamoud Y, Calvert C, Abu-Raddad L. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;59(6):765-73. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>.
81. Delotte J, Barjoan E, Berrébi A, Laffont C, Benos P, Pradier C, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014;27(7):664-70. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.829813>.
82. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, et al. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost-effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol.* 2015;63(4):797-804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.015>.
83. Diab-Elschahawi M, Dosch V, Honsig C, Jatzko B, Segagni L, Assadian O, et al. Evaluation of a universal vs a targeted hepatitis C virus screening strategy among pregnant women at the Vienna University Hospital. *Am J Infect Control.* 2013;41(5):459-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.06.003>.
84. Bernstein H, Dunkelberg J, Leslie K. Hepatitis C in pregnancy in the era of direct-acting antiviral treatment: potential benefits of universal screening and antepartum therapy. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(1):146-56. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000345>.
85. Cottrell E, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158(2):109-13. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00575>.
86. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol.* 2010;9:92-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31731-4](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31731-4).
87. Barritt A, Jhaveri R. Treatment of hepatitis C during pregnancy-weighting the risks and benefits in contrast to HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018;15(2):155-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s11904-018-0386-z>.
88. Benjaminov F, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2479-88. doi: [10.1111/j.1572-0241.2004.30231.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30231.x).
89. Giard JM, Terrault N. Women with cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(2):345-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.02.010>.
90. Ramirez C, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(8):1137-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.022>.
91. Blume C, Pischke S, von Versen-Höynck F, Günter H, Gross M. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(8):1123-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.021>.
92. Akarsu M, Unek T, Avcu A, Ozbilgin M, Egeli T, Astarcioglu I. Evaluation of pregnancy outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(10):3373-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.09.033>.

Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento

Microscopic Cholitis, An Increasingly Frequent Diagnosis

Robin German Prieto O.^{1*}, Jhon Edison Prieto O.¹

¹ Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas CEHYD SAS.

*Correspondencia: Robin German Prieto Ortiz, rgprieto@hotmail.com

Fecha recibido: 17/03/19
Fecha aceptado: 31/05/19

Resumen

Actualmente, la colitis microscópica agrupa tres subgrupos de patologías, las clásicas son la colitis linfocítica (CL) y la colitis colagenosa (CC), que histológicamente se distinguen por la presencia o ausencia de engrosamiento subepitelial; el tercer subgrupo corresponde a la colitis microscópica incompleta (CMI), que incluye a pacientes que no cumplen los criterios clásicos de colitis microscópica, pero que presentan cambios histológicos similares. Aunque se considera una enfermedad con baja prevalencia e incidencia, los estudios presentados en los últimos años evidencian un incremento leve de esta patología. Se han mencionado como factores causales los inmunológicos e infecciosos y se ha relacionado con el consumo de algunos medicamentos y de cigarrillo. Clínicamente se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa crónica, que en algunos pacientes puede cursar con períodos de estreñimiento. Los tres subgrupos presentan manifestaciones clínicas similares, por lo que su diagnóstico generalmente es histológico. La colonoscopia con toma de biopsias es el pilar diagnóstico y se debe complementar con hemograma, examen parasitológico, estudios inmunológicos (anticuerpos antinucleares, IgG) y de función tiroidea. El tratamiento se basa en la suspensión de medicamentos relacionados, cambios en los hábitos alimenticios y en el uso de medicamentos, como los esteroides, subsalicilato de bismuto, 5-ASA y colestiramina. En la gran mayoría de los pacientes, la mejoría se logra con un bajo porcentaje de recidivas.

Palabras clave

Colitis, microscópica, linfocítica, colagenosa, colonoscopia, biopsias.

Abstract

Microscopic colitis currently includes three subgroups. The classical ones are lymphocytic colitis and collagenous colitis which are distinguished histologically by the presence or absence of subepithelial thickening. The third subgroup is Incomplete Microscopic Colitis which includes patients who do not meet the classical criteria for Microscopic colitis but who have similar histological changes. Although prevalence and incidence are low, recent studies show that it has become slightly more common. Causative factors mentioned include immunological and infectious issue, and it has been related to some medications and to cigarette smoking. Clinically it is characterized by watery diarrhea which sometimes oscillate with periods of constipation. The three subgroups have similar clinical manifestations, so their diagnoses are usually histological. Colonoscopy with biopsy is the diagnostic pillar, and should be complemented by complete blood count, a parasitological examination, immunological studies (antinuclear antibodies, IgG) and thyroid function. Treatment is based on the suspension of related medications, changes in eating habits, and the use of medications such as steroids, bismuth subsalicylate, 5-ASA and cholestyramine. Improvement is achieved in the vast majority of patients, and recurrences are rare.

Keywords

Colitis, microscopic, lymphocytic, collagenase, colonoscopy, biopsies.

INTRODUCCIÓN

La primera publicación de un caso de colitis microscópica se atribuye a Lindstrom, quien, en 1976, informó el caso de una paciente con diarrea crónica acuosa, con biopsias de colon, que evidenció la presencia de un importante depósito de colágeno subepitelial (1). En 1980, Read presentó un trabajo en el que se utilizó por primera vez el término de colitis microscópica (CM) para referirse a pacientes que presentaban diarrea crónica acuosa, con estudios de colon por enema y colonoscopia normales en la mayoría de los casos, pero con biopsias que mostraban alteraciones histológicas (2). A partir de 1993 se propusieron dos subtipos clásicos de CM: la colitis linfocítica (CL) y la colitis colagenosa (CC), que son entidades clínicamente similares, pero que histológicamente se distinguen por la presencia o ausencia de engrosamiento subepitelial, determinado por una banda de colágeno (3-5). En las últimas décadas se han presentado estudios de pacientes que no cumplen los criterios clásicos de CM, pero que presentan otros cambios histológicos similares, por lo cual se acepta universalmente el término de colitis microscópica incompleta (CMI) (6).

En Estados Unidos, la incidencia de CL para el año 2001 fue de 64 casos por cada 100 000 personas y la de CC de 36 casos por cada 100 000 personas, con una prevalencia del 2% al 16% en los pacientes con diarrea crónica (7). En Latinoamérica, los estudios de colitis microscópica son pocos y se realizaron a comienzos de la década pasada, en los que se encontró una prevalencia de hasta el 9% en los pacientes con diarrea crónica (8-10). En la última década se han presentado algunas revisiones de tema que muestran un leve incremento de esta patología (5, 11-13). En nuestro medio no tenemos cifras recientes en relación con esta enfermedad.

DISCUSIÓN

La CM es un término genérico, que incluye principalmente dos enfermedades que pueden ser de tipo crónico o recidivante y que poseen características histopatológicas similares, como lesiones epiteliales superficiales (leve en la CL y moderada a severa en la CC), distorsión arquitectónica leve o ausente en las criptas y a veces cambios focales similares a los observados en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como la criptitis y la metaplasia celular (6, 14).

La CL se caracteriza por un incremento de los linfocitos intraepiteliales (LIE) (>20 linfocitos/100 células epiteliales), tanto en el epitelio superficial como en el epitelio de las criptas, en una mucosa con un patrón arquitectural normal, en el que, además, se observa daño en el epitelio superficial y un infiltrado inflamatorio mononuclear mixto (plasmocitos, linfocitos) y escasos eosinófilos en la lámina

propia, en ausencia de un depósito de colágeno subepitelial (11, 15, 16). La CC se caracteriza por una banda de colágeno subepitelial engrosada, que por definición mide más de 10 μm de grosor. Medir esta banda resulta dispendioso y no es práctico, por lo que está descrito que la clave para el diagnóstico no es solo el aumento del grosor de la banda, sino su patrón de distribución anormal, que se extiende dentro de la lámina propia y envuelve y atrapa a los capilares y fibroblastos (11, 15, 17).

La CM fue considerada inicialmente una enfermedad rara, hasta 1992 se habían informado apenas 446 casos de CC (18). En los últimos años se ha realizado un mayor número de estudios que evalúan la incidencia y prevalencia, en los que se ha observado importantes variaciones geográficas. Según un metaanálisis, para el año 2015, la incidencia de CC fue 4,14 (IC 95% 2,89-5,4) por 100 000 personas-año y 4,85 (IC 95% 3,45-6,25) para CL (19). De acuerdo con diversos estudios, la CM es más común en las mujeres, con una relación hombre:mujer que varía de 1:4-1:9 (14, 15). La CC ocurre más frecuentemente en mayores de 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad, en tanto que la CL se presenta en pacientes más jóvenes (20, 21).

ETIOLOGÍA

Existen varias teorías que tratan de explicar la CM, las más comunes hacen referencia a la activación del sistema inmune de la mucosa colónica como respuesta a la exposición a diferentes factores antigénicos lumenales, como toxinas, infecciones, ácidos biliares o fármacos (22). Recientemente se ha demostrado la existencia de un antígeno leucocitario humano, que se relaciona directamente con los mecanismos inflamatorios a nivel de la mucosa colónica (23, 24).

La posible etiología infecciosa de la CM se basa en varias observaciones clínicas, que incluyen el desarrollo de CM después de una infección intestinal por *Clostridium difficile* o la presencia de un mayor número de anticuerpos contra *Yersinia* enterocolítica y otros agentes infecciosos en el suero de los pacientes con CC en comparación con los sujetos control; sin embargo, no se ha identificado un patógeno único relacionado con la CM (25-27).

La teoría sobre el efecto potencial de los ácidos biliares en el desarrollo de la CM se basa en modelos experimentales de la enfermedad en animales, la aparición frecuente de diarrea con malabsorción de ácido biliar después de una resección ileal y la demostración de que hay malabsorción en una proporción significativa de pacientes con CM (22, 28-32). No existe evidencia sobre el papel etiológico de los ácidos biliares en la CM y no se ha observado remisión de las lesiones histológicas en los pacientes tratados con agentes secuestrantes de ácidos biliares (33).

Desde la década de 1990 se ha considerado el uso permanente de algunos medicamentos (**Tabla 1**) como causante o precipitante de la CM (34, 35). Las guías del Instituto Americano de Gastroenterología para el manejo de la CM consideran varios medicamentos, que incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la aspirina, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la clozapina y la acarbosa; sin embargo, el grado de relación causa efecto es muy variable de acuerdo con los diversos informes (32, 36, 37).

Tabla 1. Medicamentos asociados con la colitis microscópica

Cardiovasculares	Bloqueantes β Vinburnina (vasodilatador) Lisinopril Simvastatina Antagonista del receptor de la angiotensina II
Antiplaquetarios	Ticlopidina Aspirina
De acción central	Paroxetina Sertralina Carbamazepina
Gastrointestinales	Inhibidores de la bomba de protones Ranitidina
Diversos	AINE Tardifero (suplemento de hierro) Bifosfonatos Flutamida

De los factores ambientales, fumar es el factor de riesgo mejor documentado para CM. Varios estudios han demostrado que el tabaquismo está asociado con CC y con CL. Se ha observado la aparición de la enfermedad 10 años antes en el grupo de fumadores en comparación con el grupo de no fumadores, pero el tabaquismo no influyó en el curso ulterior de la enfermedad. Se ha implicado también la ingesta de alcohol como factor contribuyente a la génesis de la CM (38).

DIAGNÓSTICO

La CM se caracteriza clínicamente por cursar con diarrea crónica acuosa sin sangre. Puede ser moderada o severa, con urgencia defecatoria y se han encontrado casos de pacientes con histopatología de CM que son asintomáticos. Casi la mitad de los pacientes con CM cumplen, además, criterios de síndrome de intestino irritable (SII), como dolor y distensión abdominal, y períodos de estreñimiento (39). Las manifestaciones clínicas de la CL y la CC son muy similares, por lo que no es posible diferenciarlas clínicamente (13).

Generalmente, la aparición de los síntomas es paulatina, pero en un 25%-40% de los casos puede ser repentina. La mayoría de los pacientes tienen un episodio único y logran la remisión espontánea hasta en el 10% de los casos. En cerca de un 30% de los pacientes se observa un comportamiento crónico recurrente y refractariedad en el tratamiento en hasta el 7% de los pacientes (40, 41).

Como parte del diagnóstico se debe realizar hemograma completo con velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, coprocultivos y exámenes parasitológicos, además de estudios de la función tiroidea e inmunológicos (anticuerpos antinucleares, IgG); recientemente se ha indicado la medición de la calprotectina. El estudio diagnóstico más importante es la colonoscopia que, aunque en hasta el 80% de los casos es informada como normal, permite la toma de biopsias, que se debe realizar en todos los segmentos del colon. El estudio histológico finalmente es el que confirma el diagnóstico de colitis microscópica (13, 42).

TRATAMIENTO

Como parte inicial del tratamiento se debe evaluar la ingesta de medicamentos relacionados con la CM y suspender o modificar la ingesta de los mismos. La suspensión de la ingesta de café y lactosa puede tener algunos beneficios. Cerca de 30% de los pacientes puede tener una remisión espontánea, por lo que pueden ser tratados sintomáticamente mediante la administración de loperamida. Los medicamentos que se han empleado en el tratamiento de la CM son esteroides (budesónida y prednisona), subsalicilato de bismuto, 5-ASA y colestiramina (agente aglutinante de ácido biliar). De ellos, solo la budesónida cuenta con ensayos aleatorios que demuestran la efectividad en CL y CC, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión clínica. La budesónida es un corticoide localmente activo, que es bien tolerado y tiene poca absorción sistémica. La dosis recomendada es de 9 mg/día durante el primer mes, con disminución a 6 y 3 mg/día en el segundo y tercer mes. Algunos estudios sugieren el uso de los inmunosupresores, como la azatioprina y los agentes antifactor de necrosis tumoral, especialmente en los casos refractarios (42-44).

La CM tiene un pronóstico muy bueno, con remisión espontánea o con una terapia adecuada. Una vez lograda la remisión clínica, el curso es benigno y la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos a largo plazo. La recidiva ocurre en menos del 30% de los pacientes y tiene una adecuada respuesta al tratamiento. Se ha informado muy pocos casos que han requerido tratamiento quirúrgico (ileostomía o proctocolectomía total). La CM no se ha relacionado con aumento de la mortalidad y no parece existir un potencial maligno (13, 45).

CONCLUSIONES

Tanto la colitis linfocítica como la colitis colagenasa son enfermedades cuyo diagnóstico se realiza cada vez más frecuente. Estos diagnósticos deben sospecharse siempre en los pacientes con diarrea crónica, en quienes la realización de colonoscopia con toma seriada de biopsia facilitará el diagnóstico histológico que, junto con la clínica y el hemograma, favorecerán la realización del diagnóstico. No hay consenso en cuanto a la etiología ni a los criterios diagnósticos de estos pacientes. El tratamiento generalmente logra la remisión de la sintomatología, aunque se pueden observar recaídas hasta en casi la tercera parte de estos pacientes. Esta patología, cada vez más frecuentemente informada en la literatura, amerita la realización de estudios que permitan establecer su verdadera prevalencia en nuestro medio.

Conflicto de interés

El presente artículo no representa ningún conflicto de intereses por parte de los autores.

Fuente de financiación

Los autores.

REFERENCIAS

1. Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea, a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11(1):87-89.
2. Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA, et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology.* 1980;79:1276-82. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(80\)90925-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90925-7).
3. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:242-6. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.008>.
4. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:400-26. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13477>.
5. Perez-Manauta J. Colitis microscópica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76(1):72-4.
6. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehle S, et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology.* 2015;66:613-26. doi: <https://doi.org/10.1111/his.12592>.
7. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2011;140:1155. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.003>.
8. Coronel F, Sáenz FR, Sáenz FM, Schultz M, Navarrete GC. Colitis microscópica: valor predictivo de la sospecha clínico-endoscópica en nuestro medio. *Gastr Latinoam* 2005;16:186-91.
9. Castaño Llano R, Puerta J, Sanin E. Colonoscopia total en pacientes con diarrea crónica: evaluación de una cohorte con colitis linfocítica y colagenosa. *Rev Col Gastroenterol.* 2002;16:180-9.
10. Valle Mansilla JL, León Barúa R, Recavarren Arce S, Berendson R, Biber Poillevard M. Colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica. *Rev Gastroenterol Perú.* 2002;22:275-8.
11. Melo M, Castilla E. Diagnóstico histológico de colitis microscópica: enfoque práctico. *Rev Col Gastroenterol.* 2013;28:311-9.
12. Arevalo F, Aragon V, Montes P, Pérez Narrea T, Monge E. Colitis eosinofílica y colitis linfocitaria: ¿diferentes manifestaciones de un mismo proceso en pacientes con diarrea crónica? *Rev Gastroenterol Perú.* 2013;33:39-42.
13. Bauta J, Pupo A. Colitis microscópica. *CCM.* 2017;2:526-39.
14. Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8459-71. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8459>.
15. Montgomery EA, Voltaggio L. Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Volume 1, Non-Neoplasia. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
16. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol.* 1989;20:18-28. doi: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(89\)90198-6](https://doi.org/10.1016/0046-8177(89)90198-6).
17. Mahajan D, Goldblum JR, Xiao SY, Shen B, Liu X. Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Adv Anat Pathol.* 2012;19:28-38. doi: <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e31823d7705>.
18. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Orebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut.* 1995;37:394-7. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.37.3.394>.
19. Tong J, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:265-76. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.431>.
20. Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management - An update 2013. *ISRN Gastroenterology.* 2013;2013:352718. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/352718>.
21. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J. Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1996-2002. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.1996>.

22. Pisani LF, Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L. Microscopic colitis: what do we know about pathogenesis? *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:450-8. Doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000628>.
23. Westerlind H, Mellander MR, Bresso F, Munch A, Bonfiglio F, Assadi G, et al. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut.* 2017;66(3):421-8. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309934>.
24. Westerlind H, Bonfiglio F, Mellander MR, Hübenthal M, Brynedal B, Björk J, et al. HLA associations distinguish collagenous from lymphocytic colitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1211-3. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.215>.
25. Walter SA, Munch A, Ost A, Strom M. Anorectal function in patients with collagenous colitis in active and clinically quiescent phase, in comparison with healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(S34-8):e118. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01472.x>.
26. Erim T, Alazmi WM, O'Loughlin CJ, Barkin JS. Collagenous colitis associated with *Clostridium difficile*: a cause effect? *Dig Dis Sci.* 2003;48:1374-5.
27. Bohr J, Nordfelth R, Jarnerot G, Tysk C. *Yersinia* species in collagenous colitis: a serologic study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:711-4. doi: <https://doi.org/10.1080/00365520212509>.
28. Breuer NF, Rampton DS, Tammar A, Murphy GM, Dowling H. Effect of colonic perfusion with sulfated and nonsulfated bile acids on mucosal structure and function in the rat. *Gastroenterology.* 1983;84:969-77. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(83\)90199-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(83)90199-3).
29. Lewis FW, Warren GH, Goff JS. Collagenous colitis with involvement of terminal ileum. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1161-3. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01297466>.
30. Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CRH. Microscopic colitis: common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:48-53. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i1.48>.
31. Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A, Forné TM, Espinos JC, Martín-Comin J, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2001;46:2231-8. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1011927302076>.
32. Lucendo A. Drug exposure and the risk of microscopic colitis: a critical update. *Drugs R D.* 2017;17:79-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0171-7>.
33. Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:601-9. doi: <https://doi.org/10.1080/003655201750163033>.
34. Giardiello FM, Hansen FC 3rd, Lazenby AJ, Hellman DB, Milligan FD, Bayless TM, et al. Collagenous colitis in setting of nonsteroidal antiinflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci.* 1990;35:257-60. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01536772>.
35. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 1992;33:65-70. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.33.1.65>.
36. American Gastroenterological Association. AGA Institute Guideline on the management of microscopic colitis: clinical decision support tool. *Gastroenterology.* 2016;150:276. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.033>.
37. Lucendo AJ, Fernández-Bañares F. Colitis microscópica y exposición a fármacos: una revisión crítica. *EII Día.* 2015;14:94-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eii.2015.08.004>.
38. Bohr J, Wickbom A, Hegedus A, Nyhlin , Hultgren E, Tysk C. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:273-84. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S63905>.
39. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut.* 2004;53:346-50. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.014431>.
40. Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2015;8:37-47. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283X14550134>.
41. Thörn M, Sjöberg D, Ekbohm A, Holmström T, Larsson M, Nielsen A. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005-2009. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:825-30. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.800993>.
42. Villanueva S, Alimi Y. Microscopic colitis (lymphocytic and collagenous), eosinophilic colitis, and celiac disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28:118-26. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549365>.
43. Nguyen G, Smalley W, Swaroop S, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:242-6. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.008>.
44. Gentile N, Abdalla A, Khanna S, Smyrk T, Tremaine W, Faubion W, et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:256-9. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.416>.
45. Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N, Eriksson S, Bohr J. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Ann Gastroenterol.* 2011;24:1-10.

Cómo realizar e interpretar una manometría anorrectal de alta resolución

How to perform and interpret high resolution anorectal manometry

Diana Meza Madrid^{2*}, Albis Hani¹, Valeria Atenea Costa¹, Ana María Leguizamo¹, Gerardo Puentes¹, Andrés Ardila¹

¹ Gastroenterólogos, Unidad de Gastroenterología Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

² Fellow Gastroenterología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Diana Meza Madrid, pav3394@gmail.com

Fecha recibido: 13/06/19
Fecha aceptado: 15/08/19

Resumen

La manometría anorrectal es la técnica más utilizada para evaluar la función anorrectal y así detectar las anomalías funcionales del esfínter anal y de coordinación anorrectal. En nuestro laboratorio de fisiología realizamos aproximadamente 15 estudios de manometría anorrectal de alta resolución a la semana, por lo que consideramos que es de vital importancia realizarlo de forma adecuada y tener una correcta interpretación. Mediante este artículo deseamos compartir nuestro protocolo de realización de manometría anorrectal de alta resolución con base en la literatura más relevante.

Palabras clave

Manometría anorrectal de alta resolución, disineria defecatoria, incontinencia fecal.

Abstract

Anorectal manometry is the most commonly used technique to evaluate anorectal functioning and coordination and detect functional abnormalities of the anal sphincter. In our physiology laboratory we perform approximately 15 high resolution anorectal manometry studies each week. We consider that proper performance and correct interpretation are vitally important. We want to share our high resolution anorectal manometry protocol based on the most relevant literature through this article.

Keywords

High resolution anorectal manometry, dyssynergic defecation, fecal incontinence.

INTRODUCCIÓN

La manometría anorrectal de alta resolución es una herramienta esencial en la evaluación de trastornos anorrectales funcionales. Del 10% al 25% de la población en países desarrollados presenta alteraciones anorrectales funcionales. Se estima que esta cifra se encuentra en ascenso por el aumento de población de adulto mayor (1). Es un reto diagnóstico, ya que algunos pacientes no buscan ayuda médica. La evaluación correcta y completa de la función anorrectal es esencial para su adecuado diagnóstico y correspondiente manejo. Es importante la historia clínica, considerando

los criterios Roma IV, además de conocer la utilidad clínica de los estudios de apoyo diagnóstico. La manometría anorrectal de alta resolución registra puntos de presión de manera circunferencial a través de sensores que están ensamblados en una sonda flexible con la información presentada topográficamente por colores y en promedios de las distintas presiones circunferenciales, que permite la medición de presiones del esfínter y del recto (2). Estas presiones se identifican durante el reposo y en maniobras de contracción, así como de defecación simulada, además del porcentaje de relajación anal para identificar patrones de disineria defecatoria. Es por todo esto que desarrolla-

remos el procedimiento para su realización, así como su adecuada interpretación con la mejor evidencia disponible.

La manometría anorrectal de alta resolución (MAR-AR) a la par de estudios complementarios, como la defecografía mediante resonancia magnética o fluoroscopia, ecografía endoanal y electromiografía del esfínter anal, están recomendados en la evaluación de trastornos anorrectales (3). Está indicada en la evaluación de incontinencia fecal, estreñimiento, dolor anorrectal funcional, antes y después de la cirugía anorrectal y en trastornos defecatorios funcionales (4).

Es imprescindible conocer los principios diagnósticos de los trastornos defecatorios en conformidad con lo descrito en los criterios Roma IV, para crear diagnósticos certeros según la historia clínica del paciente. Es importante considerar los efectos de la edad y el índice de masa corporal en las funciones anorrectales (5). En los estudios de Brochard y colaboradores y Ellington y colaboradores se mostraron una elevación en la presión de reposo del esfínter anal en personas obesas en comparación con personas de peso normal y sobrepeso. El tejido adiposo puede aumentar el grosor de los esfínteres anales, que está en concordancia con la troficidad de los esfínteres y, en consecuencia, aumentar la presión de reposo del esfínter anal (6, 7).

En la manometría anorrectal podemos identificar patrones (motores, sensitivos y de reflejo) anormales en pacientes con incontinencia y estreñimiento. Estos patrones nos sugieren distintas diferencias fisiológicas, que pueden predecir el potencial para diferentes tratamientos. Otto y colaboradores demostraron la reproducibilidad de la manometría anorrectal en voluntarios sanos y pacientes, en donde encontraron una alta correlación intraindividual en la presión de la maniobra de contracción y defecación simulada, en la presión de reposo del esfínter anal y en la sensibilidad (8).

La reproducibilidad de la presión del esfínter en el momento de la contracción ha sido un punto de controversia. Este es considerado el parámetro que necesita mayor cooperación por la persona sometida al examen. Se considera que este factor contribuye a la pobre reproducibilidad encontrada en algunos estudios (9, 10).

LABORATORIO DE MOTILIDAD

Es fundamental disponer de un espacio adecuado que pueda proveer la privacidad al paciente para realizar las maniobras del estudio, preparado con el equipo adecuado, además del personal entrenado para llevar a cabo la MAR-AR (Figura 1).

Existen distintos equipos con catéteres de alta resolución y definición, que poseen sensores de presión circunferenciales a lo largo del eje longitudinal (Figura 2). El elemento sensor de presión varía entre sistemas. Hay dos versiones del catéter

de presión de estado sólido (ManoScan Catéter AR), estos tienen un diámetro externo de 4,2 mm; en uno de ellos, la sonda posee 12 sensores de presión circunferenciales, que incluyen 10 sensores a intervalos de 6 mm a lo largo del canal anal y dos sensores en el balón rectal. Existe otro equipo que en la sonda tiene 8 sensores circunferenciales, incluido uno en el balón. El fabricante recomienda que sea un balón rectal libre de látex de 3,3 cm largo, con capacidad máxima de insuflación de 400 mL. El catéter tiene garantía para 200 usos, por lo que el cuidado y manejo de estas sondas debe ser llevado a cabo por personal capacitado. Los sensores de presión están afectados por diferencias de las temperaturas corporal y ambiental. Un algoritmo de compensación térmica se encuentra acoplado en el software para ser aplicado al estudio y corregir este fenómeno.



Figura 1. Laboratorio de motilidad gastrointestinal. **A.** Camilla de procedimiento. **B.** ManoScan Medtronic, Given Imaging. Sistema de manometría de alta resolución. **C.** Silla de simulación defecatoria. **D.** Biofeedback Cybermed.

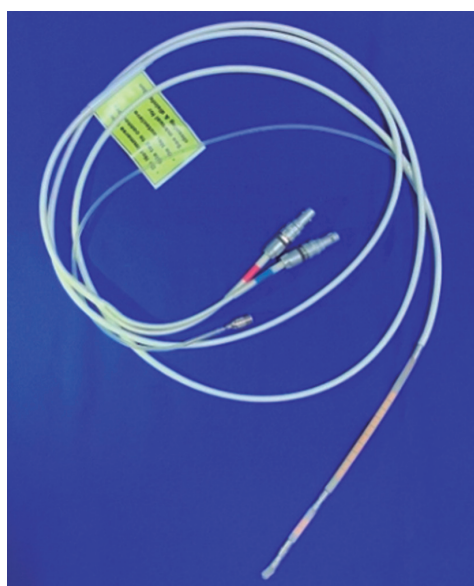


Figura 2. Sonda de manometría anorrectal de alta resolución.

El estudio MAR-AR puede ser realizado por personal médico o de enfermería. Estos deben ser capaces de identificar una adecuada preparación del paciente, además de asegurarse de transmitir una explicación clara y de confianza al paciente para obtener los mejores resultados del estudio.

TÉCNICA

Preparación del paciente

Se le solicita al paciente evitar relajantes musculares y anti-colinérgicos. El día del procedimiento se puede presentar sin ayuno. Se indica al paciente la aplicación de 2 enemas: el primero la noche anterior al estudio y el segundo 2 horas antes del mismo.

Posicionamiento

El estudio se debe realizar en un espacio exclusivo para la realización del examen, que provea comodidad y privacidad para el paciente. Se solicita al paciente colocarse en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas flexionadas. Se realiza la inspección de la región perianal para identificar fisuras, fístulas, heridas y hemorroides. Luego, se realiza el tacto rectal para verificar la adecuada preparación del paciente, además, esto facilita la introducción del catéter y la evaluación anatómica anorrectal. La sonda lubricada se inserta suavemente 14 centímetros en el recto. La sonda está orientada con su aspecto dorsal hacia la pared posterior del paciente, lo que permite una lectura detallada de las mediciones del recto y del canal anal con respecto a la orientación de la sonda.

Presión en reposo

Después de la colocación de la sonda se debe permitir un período de aproximadamente 3-5 minutos para que el paciente tenga tiempo de relajarse, de modo que el tono del esfínter anal vuelva a los niveles basales. La presión anal de reposo generalmente se mide durante 20 segundos. Se pueden identificar ondas ultra lentas, con una frecuencia de 1 a 1,5 ciclos/min, asociadas con presiones de reposo anal normales o incrementadas.

Contracción voluntaria

Se le pide al paciente que apriete el ano con la mayor fuerza posible durante un máximo de 30 segundos, seguido de un descanso de 1 minuto. Por convención, esta maniobra se realiza 3 veces. Con el ensamblaje de la sonda es importante monitorizar continuamente y estar atento al movimiento de la sonda, especialmente después de que el paciente rea-

lice maniobras como apretar, toser o presionar, y ajustar la sonda cuando sea necesario.

Maniobra de defecación simulada

Se le pide al paciente que puje como si defecara. Esta prueba se realiza con la distensión de un balón rectal de 50 mL, separado por un intervalo de 30 segundos. Es esencial instruir a los pacientes para que no intenten retener la sonda. De hecho, entrenar a los pacientes mientras realizan maniobras podría mejorar la precisión de la prueba.

Para simular una posición fisiológica de defecación se le pide al sujeto que se siente en una silla con el catéter de MAR en posición. Se ubica un contenedor debajo de la silla para atrapar el balón, la sonda y cualquier contenido que pueda ser accidentalmente expulsado. El balón rectal es insuflado con 50 mL de aire. Luego, se le pide al sujeto que se siente en la silla y que puje por 30 segundos, como que si estuviera tratando de evacuar. Se vuelve a colocar el sujeto nuevamente en la cama y la sonda de manometría es retirada.

Sensibilidad defecatoria

Esta maniobra consiste en una distensión intermitente del balón en el recto para evaluar la sensibilidad rectal y el reflejo inhibitorio recto-anal (RRAI). Previo a esta prueba se le explica al paciente que reporte el momento de la primera sensación, la molestia y la urgencia de evacuar.

La prueba inicia con un volumen de 10 mL. Se insufla el balón con el incremento de 10 mL hasta que la primera sensación es reportada o hasta llegar a 60 mL. Luego, el balón es insuflado en pasos de 30 mL a un máximo de 320 mL o hasta que se llegue al máximo volumen tolerado (usualmente 400 mL).

Reflejo recto-anal inhibitorio (RRAI)

El RRAI deberá realizarse insuflando el balón a una tasa de 30 mL/s y evaluar su presencia a los 20, 40 y 60 mL. De estar ausente el reflejo, el operador deberá asegurarse que no haya presencia de impactación fecal. Si no lo hay deberá incrementar la insuflación con valores de 60 mL hasta un máximo de 240 mL, registrando los valores donde se observe el reflejo (11).

Prueba de expulsión del balón

Maniobra realizada en pacientes con estreñimiento. Es una prueba que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de trastornos defecatorios, con una especificidad del 86% y sensibilidad del 73,9% para la identificación de disinergia defe-

catoria. Estudios sugieren que la mejor posición para realizar esta maniobra es en la silla que simula un inodoro (12).

Se insufla el balón hasta 50 mL y se le pide al paciente que puje y lo expulse. Se otorga 3 minutos para su expulsión, registrando el tiempo de salida del balón. Se considera anormal si no lo logra expulsar (obstrucción al tracto de salida o disinergia) en menos de 1 minuto.

Reflejo con la tos

Esta maniobra está indicada para evaluar la integridad de las vías del reflejo espinal en pacientes con incontinencia. Se le pide al paciente que tosa o infle un globo. Normalmente, el

aumento de la presión abdominal desencadena la contracción del esfínter externo.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE PARÁMETROS ANORRECTALES

Presión en reposo

El esfínter anal interno (EAI) y el esfínter anal externo (EAE) mantiene aproximadamente el 55% y el 30% del tono anal en reposo, respectivamente; el resto (15%) es generado por el plexo hemorroidal (7). La presión basal del esfínter anal varía según el sexo y la edad del paciente a eva-

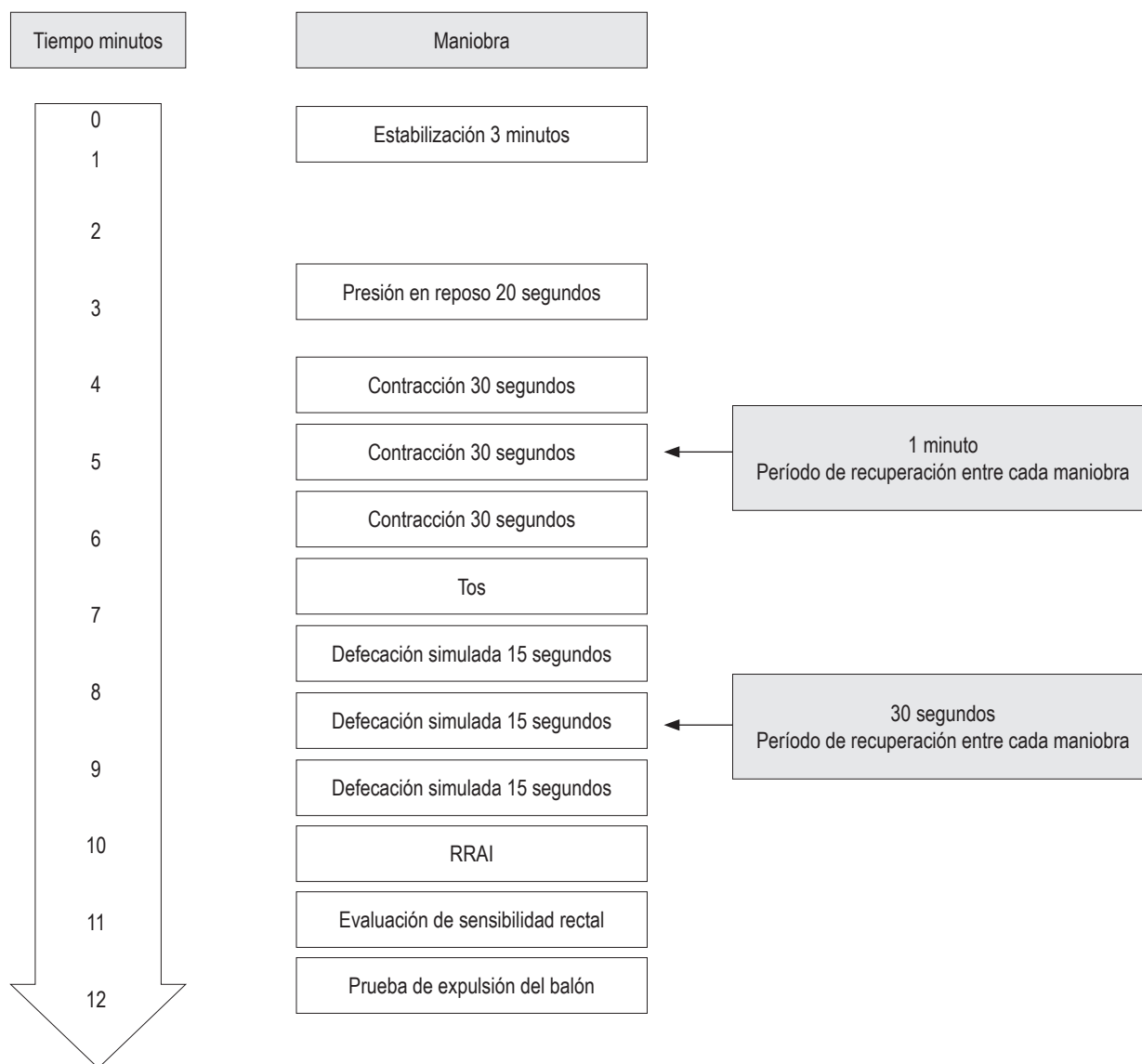


Figura 3. Protocolo del procedimiento HUSI. RRAI: reflejo recto anal inhibitorio.

luar. En distintos estudios se ha identificado que la presión en reposo en mujeres es menor que en hombres, además, de que a mayor edad disminuye su valor en ambos sexos. Cuando las presiones basales son bajas diagnosticamos hipotonía del esfínter anal interno. Este diagnóstico tiene principal utilidad si el paciente presenta estreñimiento, puede sugerir espasmo muscular del músculo liso o músculo estriado. Tiene una sensibilidad del 51% y una especificidad del 70% para identificar lesiones del esfínter anal interno o en el canal rectal (Figura 3) (13).

Los estudios más recientes en mujeres saludables <50 años identificaron el rango de la presión en reposo en 85 +/- 22 mm Hg y en mujeres >50 años 66 +/- 25 mm Hg; en hombres se identificó un rango de 83 +/- 25 mm Hg (7).

Contracción voluntaria

Refleja principalmente la fuerza del esfínter anal externo y la diferencia entre la presión atmosférica y la presión más alta registrada a cualquier nivel del canal anal. La presión debe ser realizada de tal manera que la presión intraabdominal no aumente simultáneamente. La duración de la contracción es el tiempo durante el cual el sujeto mantiene la contracción o 50% de la presión máxima de la contracción del esfínter anal. En caso de que esta maniobra sea anormal, el diagnóstico es alteración o disfunción del esfínter anal externo (4).

Maniobra de evacuación (o pujo)

Para las medidas se usa el mejor de dos intentos (la maniobra que más se asemeje a una respuesta de pujo normal). Se realiza el índice de defecación (ID):

$$ID = \frac{\text{máxima presión rectal en pujo}}{\text{presión residual anal mínima en pujo}}$$

En sujetos normales, el pujo crea un aumento en la presión rectal y una disminución de la presión del esfínter anal. Se considera normal cuando el índice de defecación es mayor de 1,2. La incapacidad para realizar esta maniobra coordinada resulta en disinergia o una obstrucción funcional del paso del bolo fecal (4).

La prevalencia de hallazgos sugestivos de la defecación anormal varió de 47% para un patrón disinérgico con manometría y 52,9% para un patrón disinérgico con ultrasonografía. Se han definido 4 patrones que son reproducibles; es posible la existencia de otros, pero aún no se ha confirmado (14). Los parámetros que utilizamos para considerar normal la maniobra de pujo son relajación anal mayor del 20% y presión intrarrectal mayor de 40 mm Hg.

Disinergia defecatoria tipo 1

El sujeto es capaz de generar una adecuada presión intrarrectal (>40 mm Hg) y fuerza de pujo adecuada, pero no presenta relajación anal, al contrario, se puede observar un incremento paradójico en la presión del esfínter anal (Figura 4).

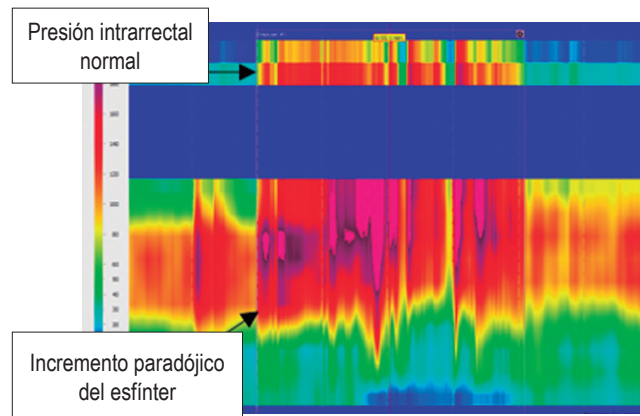


Figura 4. Disinergia defecatoria tipo 1.

Disinergia defecatoria tipo 2

El sujeto es incapaz de generar una adecuada fuerza de pujo y presenta incremento paradójico en la presión del esfínter anal (Figura 5).

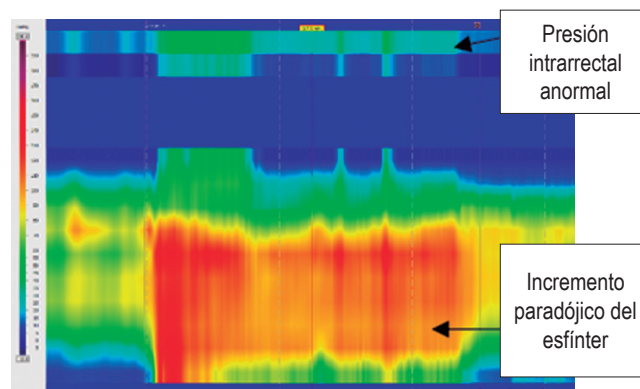


Figura 5. Disinergia defecatoria tipo 2.

Disinergia defecatoria tipo 3

El sujeto es capaz de generar una adecuada fuerza de pujo, pero tiene relajación de esfínter anal ausente o incompleta (<20%), con disminución insuficiente de la presión en el esfínter anal (Figura 6).

Disinergia defecatoria tipo 4

El sujeto es incapaz de generar una adecuada fuerza de pujo y tiene relajación de esfínter anal ausente o incompleta (presenta peor respuesta a terapia Biofeedback) (Figura 7).

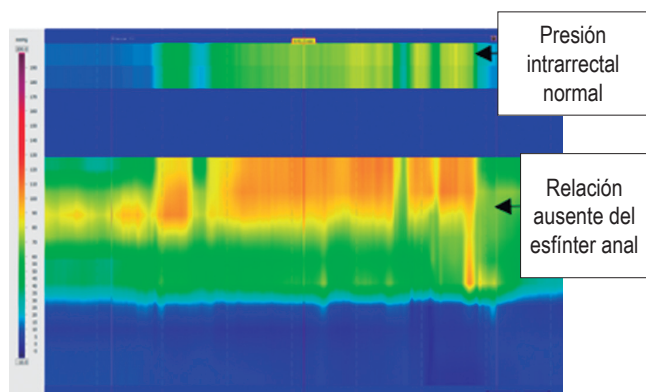


Figura 6. Disinergia defecatoria tipo 3.

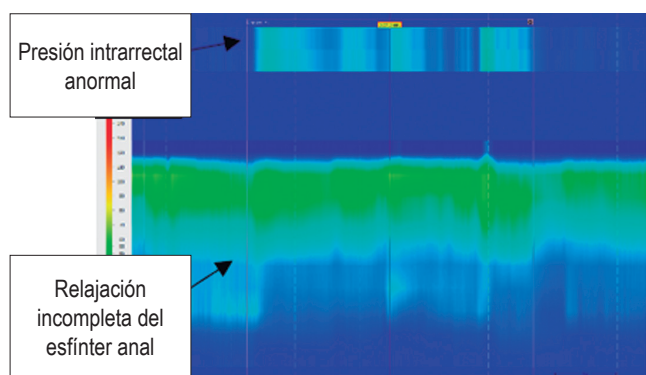


Figura 7. Disinergia defecatoria tipo 4.

Sensibilidad defecatoria

La sensación rectal se evalúa al medir la percepción (por ejemplo, primera sensación, malestar y urgencia) de distensión rectal. Los valores normales para la sensación rectal también dependen de la rigidez y configuración del globo rectal. Se considera una percepción disminuida en al menos dos modalidades de sensación rectal (primera sensación, urgencia de defecar, máximo volumen tolerable), que indica hiposensibilidad rectal.

En nuestro laboratorio de fisiología consideramos anormal cuando la primera sensación se consigue hasta los 100 mL, con lo cual se describe alteración del umbral sensitivo tipo hiposensibilidad rectal. Esta se asocia con mal pronóstico; por ejemplo, en diabetes, incontinencia fecal y constipación. Dos o más umbrales más bajos de percepción indican hipersensibilidad rectal, por ejemplo, incontinencia de urgencia/proctitis/síndrome de intestino irritable. Consideramos anormal cuando se reporta la primera sensación en menos de 30 mL, con lo cual se describe alteración del umbral sensitivo tipo hipersensibilidad rectal.

El RRAI se refiere al reflejo de relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal. Está asociado con

el aumento en la actividad del esfínter anal externo, el cual es eliminado por volúmenes más altos de distensión rectal. El RRAI es modulado por el plexo mientérico del sistema nervioso autónomo y producido por liberación de óxido nítrico y polipéptido intestinal vasoactivo. La ausencia del RRAI está asociado con la sospecha de enfermedad de Hirschsprung, miotomía poscircular y en la resección anterior baja del recto. En los pacientes en los que se necesiten grandes volúmenes para identificar el RRAI se deberá considerar el megarecto (300 mL) y enfermedad de Chagas (200 mL).

Reflejo con la tos

La tos induce una respuesta refleja que consiste en un rápido aumento de la presión intraabdominal, junto con un incremento en la presión del esfínter anal externo. Este reflejo evalúa la presencia de daño al arco reflejo sacro. Una baja presión en la contracción del esfínter anal externo y un reflejo normal con la tos pueden reflejar una alteración en el control de este esfínter; sin embargo, la reducción en la presión de contracción del EAE y un reflejo con la tos anormal sugiere un defecto en el arco reflejo sacro (13).

Nuestra experiencia nos revela que es primordial realizar una historia clínica completa, además del entrenamiento adecuado del personal que realiza el procedimiento y opera el equipo. La interpretación del estudio siempre debe estar en concordancia con la información más reciente de la literatura.

Nota del autor

El artículo publicado no contempla el Consenso Internacional de Londres de Manometría Anorrectal en vista de que este consenso fue publicado luego del sometimiento de este artículo.

REFERENCIAS

1. Zhao Y, Ren X, Qiao W, Dong L, He S, Yin Y. High-resolution anorectal manometry in the diagnosis of functional defecation disorder in patients with functional constipation: a retrospective cohort study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(2):250-7. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm18032>.
2. Carrington E, Scott M, Bharucha A, Mion F, Remes-Troche J, Malcolm A, et al. Expert consensus document: advances in the evaluation of anorectal function. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:309-22. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.27>.
3. Rao S, Bharucha A, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, et al. Anorectal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1430-42. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009>.

4. Tetangco E, Yan Y, Rao S. Performing and analyzing high-resolution anorectal manometry. *NeuroGastroLatam Reviews Rev.* 2018;2:1-13. doi: <https://doi.org/10.24875/NGL.19000016>.
5. Oblizajek N, Gandhi S, Sharma M, Chakraborty S, Muthyala A, Prichard D, et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people-Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;e13597. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13597>.
6. Brochard C, Vénara A, Bodère A, Ropert A, Bouguen G, Siproudhis L. Pathophysiology of fecal incontinence in obese patients: a prospective case-matched study of 201 patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;00:e13051. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13051>.
7. Ellington D, Polin M, Szychowski J, Deng L, Richter H. The effect of obesity on fecal incontinence symptom distress, quality of life, and diagnostic testing measures in women. *Int Urogynecology J.* 2013;24:1733-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2103-1>.
8. Otto S, Clewing J, Gröne J, Buhr H, Kroesen A. Repeatability of anorectal manometry in healthy volunteers and patients. *J Surg Res.* 2013;185(2):e85-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.008>.
9. Rogers J, Laurberg S, Misiewicz J. Anorectal physiology validated: a repeatability study of the motor and sensory tests of anorectal function. *Br J Surg.* 1989;76:607. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800760628>.
10. Ryhammer A, Laurberg S, Hermann A. Test-retest repeatability of anorectal physiology tests in healthy volunteers. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:287-92. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02050417>.
11. Association of Gastrointestinal Physiologists. Agreed AGIP Guidelines for High-Resolution Anorectal Manometry (HR-ARM). 2017.
12. Seo M, Joo S, Jung KW, Song EM, Rao SSC, Myung SJ. New metrics in high-resolution and high-definition anorectal manometry. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(12):57. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0662-5>.
13. Tae L, Bharucha A. How to perform and interpret a high-resolution anorectal manometry test. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(1):46-59. doi: <http://dx.doi.org/10.5056/jnm15168>.
14. Carrington E, Heinrich H, Knowles C, Rao S, Fox M, Scott S, et al. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(8):e13016. doi: [10.1111/nmo.13016](https://doi.org/10.1111/nmo.13016).

Actualización con la clasificación de Londres en la interpretación de la manometría anorrectal de alta resolución

Update of high-resolution anorectal manometry interpretation using the London classification

Andrés Delgado Villarreal^{1*}, Valeria Atenea Costa Barney², Albis Hani², Ana María Leguizamo², Andrés Ardila², Diana Meza Madrid¹

¹ Internista, *fellow* de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

² Internista, especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, docente Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Andrés Delgado Villarreal, afernando.delgado@javeriana.edu.co

Fecha recibido: 01/11/19

Fecha aceptado: 20/11/19

Resumen

La manometría anorrectal de alta resolución es una prueba diagnóstica utilizada para los trastornos motores y sensitivos anorrectales. Consta de una medición del tono basal y de contracción anal; también valora la maniobra de pujo, reflejo rectoanal inhibitorio (RIAR) y parámetros sensitivos rectales. La interpretación convencional de la manometría anorrectal se enfoca en describir aisladamente la región anatómica disfuncional. Sin embargo, con la clasificación de Londres se busca estandarizar el informe de estos resultados, agrupándolos en trastornos mayores, menores y hallazgos no concluyentes, similar a la clasificación de Chicago para trastornos motores esofágicos.

Palabras clave

Manometría anorrectal, trastornos funcionales anorrectales, fisiología anorrectal, clasificación de Londres.

Abstract

High resolution anorectal manometry is a diagnostic test, used for anorectal motor and sensory disorders. It consists of measurement of basal tone, anal contraction and squeeze, the rectoanal inhibitory reflex (RAIR), and rectal sensory parameters. The conventional interpretation of anorectal manometry focuses on describing the dysfunctional anatomical region in isolation. However, the London classification seeks to standardize the report of these results, grouping them into major, minor and inconclusive findings in a manner similar to the Chicago classification for esophageal motor disorders.

Keywords

Anorectal manometry, anorectal functional disorders, anorectal physiology, London classification.

INTRODUCCIÓN

En los trastornos anorrectales, la incontinencia fecal y el estreñimiento son los más frecuentes (1). Pueden originarse de alteraciones estructurales o funcionales y, en el enfoque inicial, si bien son importantes los síntomas y el examen físico, no alcanzan a ser suficientes para determinar la causa, siendo necesario complementar con estudios de imágenes, como la defecografía por resonancia o fluoroscopia, tránsito colónico, endosonografía rectoanal y manometría anorrectal de alta resolución (2-4).

Desde 1999, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) introduce la utilidad de la manometría anorrectal, pruebas de sensibilidad rectal y de expulsión de balón en la aproximación diagnóstica para la evaluación del esfínter anal y de la coordinación anorrectal (5). Sin embargo, a lo largo de estos años no se ha logrado estandarizar su realización e interpretación, por lo que la validez externa de los estudios se ve afectada, lo que altera los resultados diagnósticos de esta prueba (6-8). Es por esto por lo que el *International Anorectal Physiology Working Group* (IAPWG) propone una estandarización

de la manometría anorrectal mediante la clasificación de Londres publicada en 2019 (9).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha descrito en países desarrollados una prevalencia global de estreñimiento e incontinencia cercana al 20% (10). Sin embargo, se debe evaluar con cuidado, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados para estas dos patologías, además de la edad del paciente y sitio de realización del estudio, como ambulatorio, hospitalización y hogar geriátrico. Es así como en población mayor de 60 años se ha descrito una prevalencia del 9,9% de incontinencia fecal y hasta del 20% de estreñimiento, siendo más frecuente en las personas que viven en hogares geriátricos, con una prevalencia hasta del 50% (11, 12).

INDICACIONES DE LA MANOMETRÍA ANORRECTAL

Las principales indicaciones de la manometría anorrectal son el estreñimiento y la incontinencia fecal, pero hay otras indicaciones menos comunes, como el dolor anorrectal, megacolon y megarrecto (1, 14, 15). En la **Tabla 1** se describe a mayor detalle las indicaciones de la manometría anorrectal de alta resolución.

Tabla 1. Indicaciones para la realización de manometría anorrectal, prueba de sensibilidad rectal y expulsión de balón

Indicación	Parámetros de las pruebas a evaluar
Estreñimiento Megarrecto/megacolon	Coordinación anorrectal (disinergias y prueba anormal de expulsión de balón) Hiposensibilidad rectal Ausencia de RIAR
Incontinencia fecal	Hipofunción del esfínter anal Hipo/hipersensibilidad rectal
Dolor anorrectal funcional	Hipertensión del esfínter anal Coordinación anorrectal (disinergias y prueba anormal de expulsión de balón)
Previo a cirugía anorrectal	Función del esfínter anal Coordinación anorrectal
Antecedente de lesión obstétrica	Función del esfínter anal

RIAR: reflejo rectoanal inhibitorio.

CLASIFICACIÓN DE LONDRES EN TRASTORNOS ANORRECTALES

En agosto de 2019, el IAPWG, conformado por 29 gastroenterólogos, coloproctólogos y fisiólogos de 12 paí-

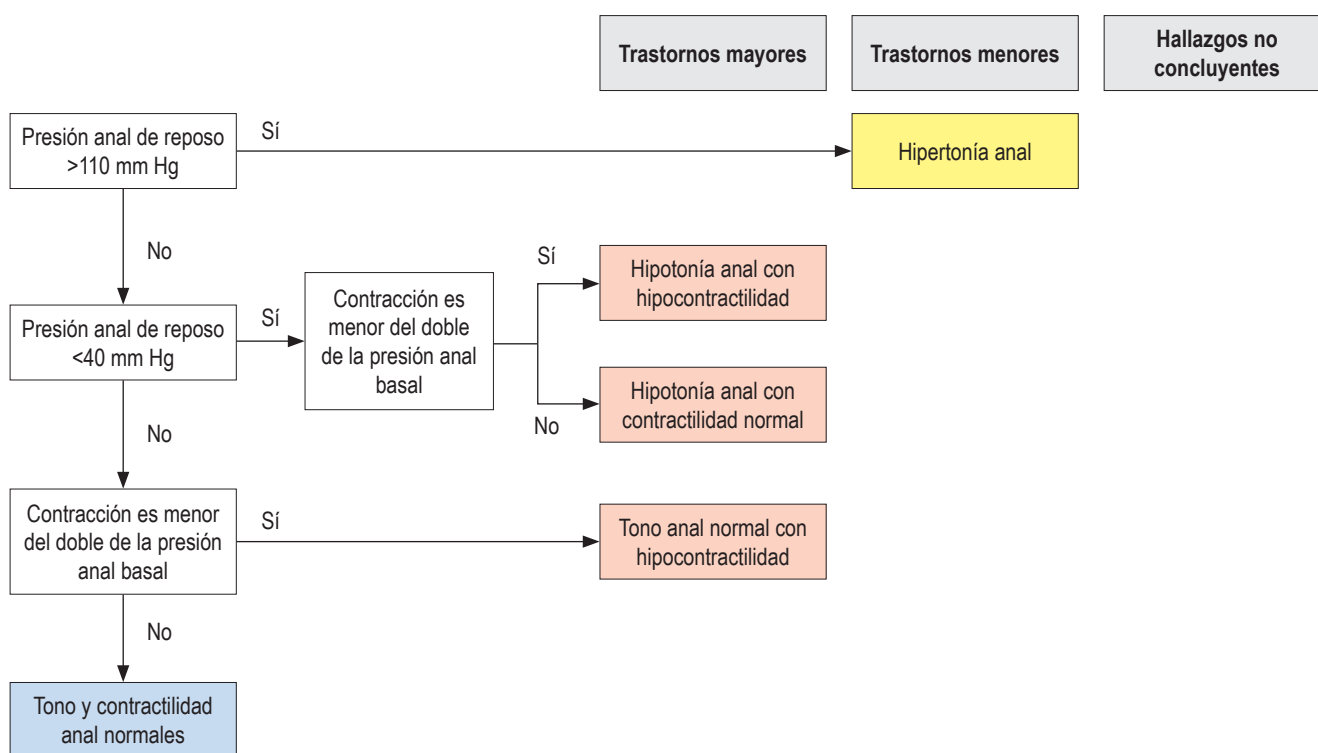


Figura 1. Trastornos del tono y la contractilidad anal (9).

ses, presentaron el primer protocolo mediante el cual se busca estandarizar la realización de la manometría anorrectal de alta resolución, las pruebas de sensibilidad rectal y expulsión de balón. Esta se propone como la clasificación de Londres para la interpretación de los resultados (9).

Con el fin de tener una adecuada realización y reproducibilidad de esta prueba diagnóstica, Londres continua recomendando el uso del estándar propuesto por la IAPWG, que consta de una estabilización de 3 minutos del sensor, toma de presión del esfínter anal en reposo por 60 segundos, tres maniobras de contracción de 5 segundos cada una, contracción prolongada de 30 segundos, dos maniobras de tos simple, tres maniobras de pujo de 15 segundos cada una, medición de sensibilidad rectal mediante la distensión con balón a volúmenes progresivos, RIAR y, finalmente, la prueba de expulsión de balón (15).

La clasificación de Londres se centra en cuatro grandes grupos de alteraciones anorrectales que, teniendo en cuenta el protocolo de la IAPWG, proponemos sean revisados en el siguiente orden: tono y contractilidad anal (**Figura 1**), coordinación anorrectal (**Figura 2**), sensibilidad rectal (**Figura 3**) y, por último, el reflejo rectoanal inhibitorio (RIAR) (**Figura 4**).

No contamos con estudios grandes en nuestra población para establecer los valores de normalidad en cuanto a la presión anal de reposo, presión de contracción y presión rectal; igualmente, tampoco se disponen de valores para la relajación anal y parámetros de sensibilidad rectal, por lo que estos son tomados de estudios internacionales, con población de gran diversidad y los adaptamos para la clasificación de Londres (9, 16-19).

Al igual que la clasificación de Chicago para trastornos de la motilidad esofágica, en Londres se clasifican los trastornos anorrectales en mayores, menores y de hallazgo no significativo, según su relevancia patológica, respectivamente (20). En la **Tabla 2** se realiza una comparación entre la nueva propuesta de interpretación de la manometría anorrectal y la convencional.

CONCLUSIÓN

La manometría anorrectal es una herramienta diagnóstica útil en los trastornos sensitivo-motores anorrectales. La adecuada realización e interpretación son fundamentales para lograr brindar finalmente al paciente un adecuado tra-

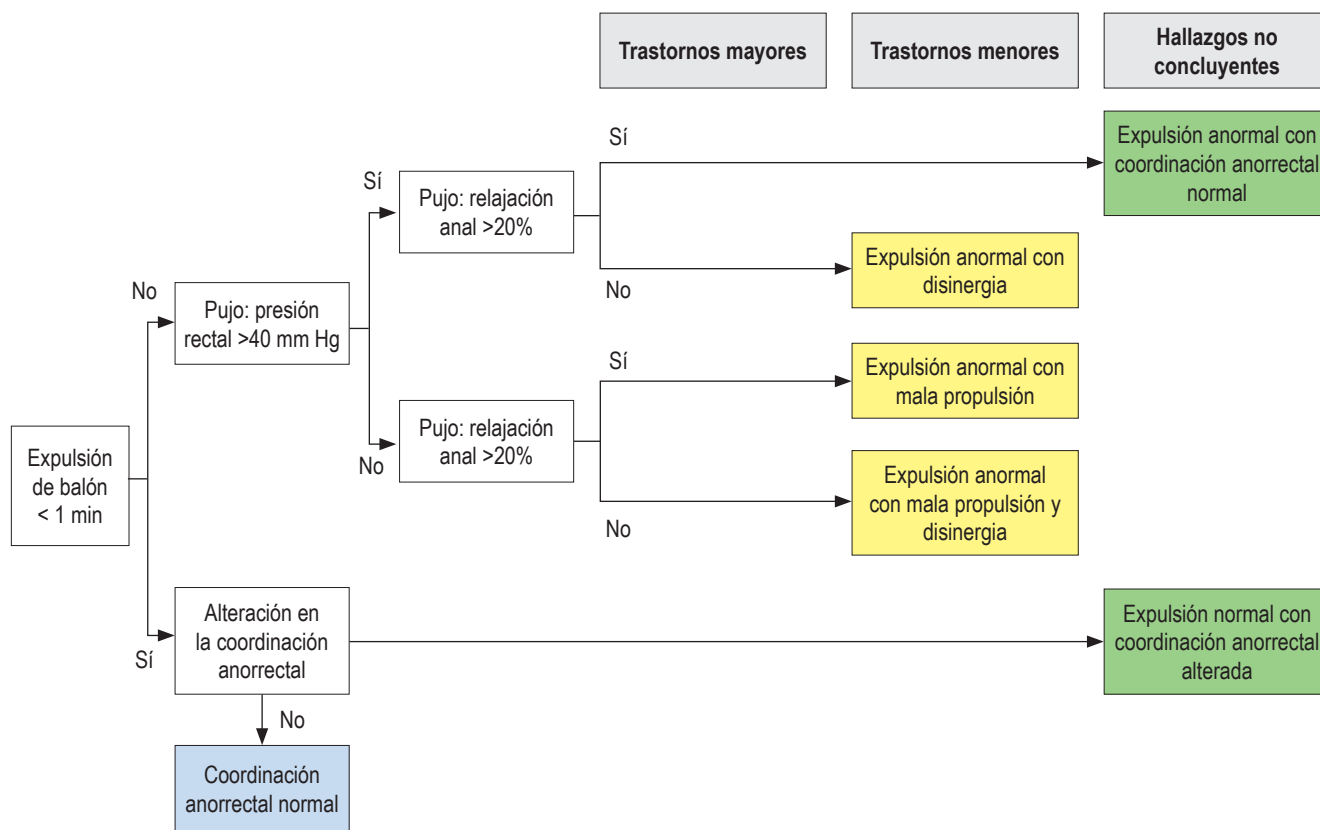


Figura 2. Trastornos de la coordinación anorrectal (9).

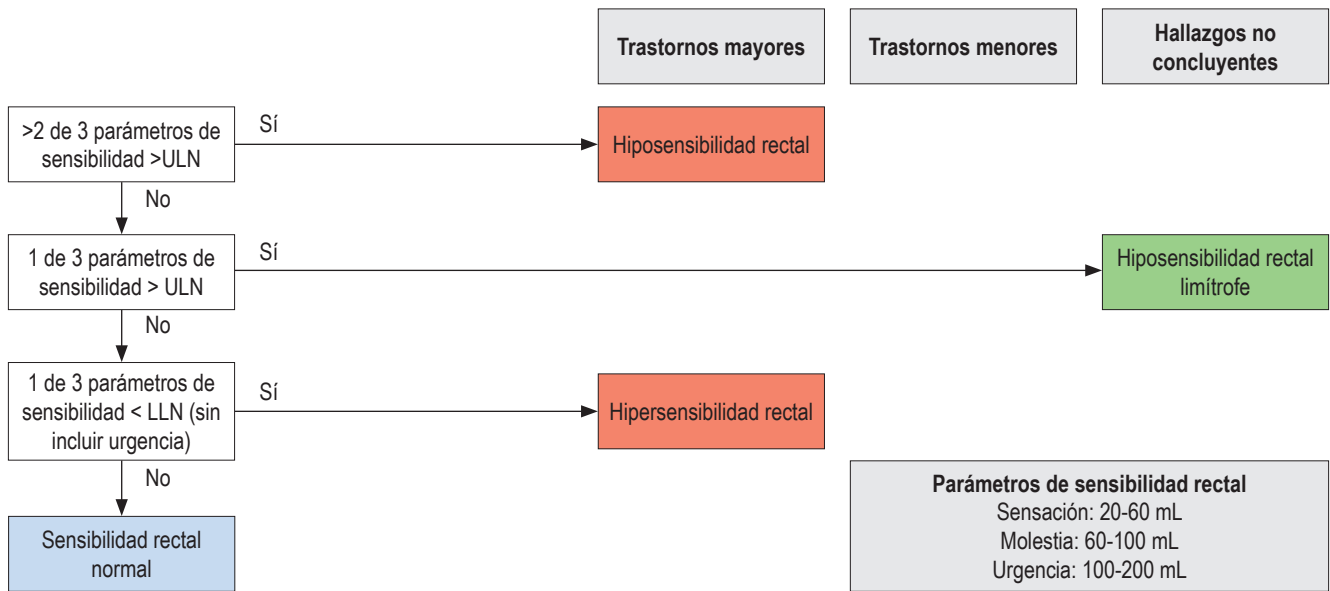


Figura 3. Trastornos de la sensibilidad rectal (9).

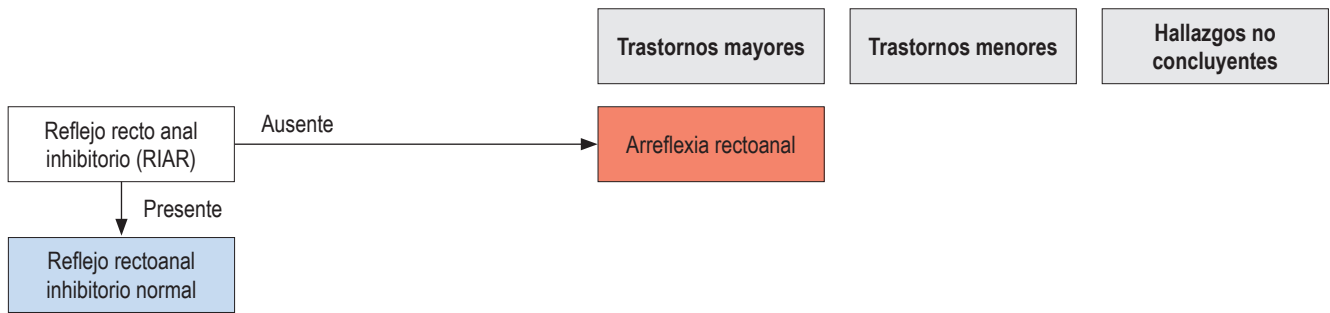


Figura 4. Trastornos del reflejo rectoanal inhibitorio (RIAR) (9).

Tabla 2. Comparación entre la clasificación de Londres y la nomenclatura convencional de la manometría anorrectal de alta resolución

Clasificación de Londres	Nomenclatura convencional
Trastornos mayores	
Hipotensión anal con hipocontractilidad	Alteración (hipotonía) del esfínter anal interno. Alteración del esfínter anal externo
Hipotensión anal con contractilidad normal	Alteración (hipotonía) del esfínter anal interno
Tono anal normal con hipocontractilidad	Alteración o disfunción del esfínter anal externo
Hiposensibilidad rectal	Trastornos de la sensibilidad tipo hiposensibilidad rectal
Hipersensibilidad rectal	Trastornos de la sensibilidad tipo hipersensibilidad rectal
Arreflexia rectoanal	Reflejo rectoanal inhibitorio ausente
Trastornos menores	
Hipertensión anal	Esfínter anal hipertónico
Expulsión anormal con disinergia	Disinergia defecatoria tipo I o tipo III
Expulsión anormal con pobre propulsión	No aplica
Expulsión anormal con pobre propulsión y disinergia	Disinergia defecatoria tipo II o tipo IV
Trastornos no concluyentes	
Expulsión anormal con coordinación anorrectal normal	Expulsión anormal de balón
Expulsión normal con coordinación anorrectal alterada	Disinergias defecatorias tipo I-II-III-IV
Hiposensibilidad rectal limítrofe	No aplica

tamiento. La clasificación de Londres es la primera propuesta que busca estandarizar el reporte de resultados de la manometría anorrectal de alta resolución.

REFERENCIAS

1. Bharucha AE, Rao SS. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2014;146(1):37-45. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.062>.
2. Patcharatrakul T, Rao SSC. Update on the pathophysiology and management of anorectal disorders. *Gut Liver*. 2018;12(4):375-84. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl17172>.
3. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00175-X. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009>.
4. Nuernberg D, Saftoiu A, Barreiros AP, Burmester E, Ivan ET, Clevert DA, et al. EFSUMB recommendations for gastrointestinal ultrasound part 3: endorectal, endoanal and perineal ultrasound. *Ultrasound Int Open*. 2019;5(1):E34-51. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0825-6708>.
5. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology*. 1999;116(3):735-60. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70195-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70195-2).
6. Heinrich H, Fruehauf H, Sauter M, Steingötter A, Fried M, Schwizer W, et al. The effect of standard compared to enhanced instruction and verbal feedback on anorectal manometry measurements. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(3):230-7, e163. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12038>.
7. Basilisco G, Bharucha AE. High-resolution anorectal manometry: an expensive hobby or worth every penny? *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(8). doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13125>.
8. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, Rao SS, Fox M, Scott SM, et al. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(8):e13016. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13016>.
9. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, Fox M, Rao S, Altomare DF, et al. The International Anorectal Physiology Working Group (IAPWG) recommendations: standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2019:e13679. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13679>.
10. Remes-Troche JM, Rao SS. Defecation disorders: neuromuscular aspects and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8:291-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-006-0049-x>.
11. Demir N, Yuruyen M, Atay K, Yavuzer H, Hatemi I, Doventas A, et al. Prevalence of fecal incontinence and associated risk factors in elderly outpatients: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(6):1165-71. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0723-x>.
12. Vazquez Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:919-30. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S54304>.
13. Xu X, Pasricha PJ, Sallam HS, Ma L, Chen JD. Clinical significance of quantitative assessment of rectoanal inhibitory reflex (RAIR) in patients with constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):692-8. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31814927ba>.
14. Tetangco E, Yan Y, Rao SS. Performing and analyzing high-resolution anorectal manometry. *Neuro Gastro Latam Rev*. 2018;2:123-32. doi: <https://doi.org/10.24875/NGL.19000016>.
15. Carrington EV, Scott SM, Bharucha A, Mion F, Remes-Troche JM, Malcolm A, et al. Expert consensus document: advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):309-23. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.27>.
16. Lee HJ, Jung KW, Han S, Kim JW, Park SK, Yoon IJ, et al. Normal values for high-resolution anorectal manometry/topography in a healthy Korean population and the effects of gender and body mass index. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):529-37. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12297>.
17. Carrington EV, Brokjaer A, Craven H, Zarate N, Horrocks EJ, Palit S, et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high-resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):625-35. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12307>.
18. Noelting J, Ratuapli SK, Bharucha AE, Harvey DM, Ravi K, Zinsmeister AR. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1530-6. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.221>.
19. Oblizajek NR, Gandhi S, Sharma M, Chakraborty S, Muthyala A, Prichard D, et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people: Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(7):e13597. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13597>.
20. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160-74. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12477>.

Melanoma maligno gastrointestinal de origen primario desconocido: reporte de caso

A case report of malignant gastrointestinal melanoma of unknown primary origin

Sandra Patricia Cifuentes A.^{1*}, Sandra Lorena Santacruz R.²

¹ Especialista en Medicina Interna; *fellow* en Gastroenterología, Universidad Javeriana, Universidad del Rosario; docente Universidad de Nariño; Gastroenteróloga Fundación Hospital San Pedro, Nariño, Colombia.

² Médico General, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Nariño, Pasto Nariño, Colombia.

*Correspondencia: Sandra Patricia Cifuentes A., sandralr1@hotmail.com

Fecha recibido: 23/05/18
Fecha aceptado: 08/07/18

Resumen

Una de las características inusuales del melanoma cutáneo es la capacidad de metastatizar en el intestino delgado. A menudo se diagnostica durante la autopsia, en la cual se ha encontrado depósitos metastásicos en el 50%-60% de los casos, pero menos del 2% al 4% de los pacientes con diagnóstico de melanoma tiene metástasis gastrointestinal (GI) durante el curso de la enfermedad y entre el 4%-9% de casos de melanoma GI tiene un primario desconocido. La rápida identificación y resección del melanoma en el tracto digestivo podría mejorar la tasa de supervivencia en aquellos pacientes en los que se presentan complicaciones, como obstrucción intestinal.

Se presenta un caso clínico de melanoma gastrointestinal de origen primario desconocido. El porcentaje de este tipo de casos es poco frecuente. La paciente presentó cuadro clínico de náuseas, hiporexia, epigastralgia, fatiga, parestesias en región dorsal derecha y disminución de 9 kilogramos en 3 semanas. Le realizaron tomografía computarizada (TAC) de abdomen contrastado, que reportó 3 lesiones en hígado de predominio isodensito en el parénquima, con algunas áreas de menor densidad al interior, localizadas en los segmentos 2, 5, 7 y 8 del hígado al que se le realizó la biopsia. Se llevó a cabo endoscopia de vías digestivas altas con biopsia de 2 lesiones hiperpigmentadas en la segunda porción de duodeno. El examen histopatológico de las biopsias evidenció melanoma maligno. Se excluyeron todas las localizaciones típicas de melanoma primario durante el procedimiento diagnóstico.

Palabras clave

Melanoma, metástasis, neoplasias primarias desconocidas, tracto gastrointestinal.

Abstract

One of the unusual characteristics of cutaneous melanoma is its ability to metastasize in the small intestine. It is often diagnosed during autopsies of cutaneous melanoma patients. Metastatic deposits have been found in 50% to 60% of these autopsies, but less than 2% to 4% of patients diagnosed with melanoma have gastrointestinal metastasis during the course of the disease. Between 4% and 9% of gastrointestinal melanoma cases have unknown primary tumors.

Rapid identification and resection of melanoma in the digestive tract could improve the patient survival rate and prevent complications such as intestinal obstructions from occurring. We present a rare clinical case of gastrointestinal melanoma of unknown primary origin. The patient had a clinical picture of nausea, hyporexia, epigastralgia, fatigue, paresthesias in the right dorsal region and had lost nine kilograms in three weeks. An abdominal CT scan showed three predominantly isodense liver lesions in the parenchyma, with some areas of lower density located in segments 2, 5, 7 and 8 of the liver. These were biopsied. Upper digestive tract endoscopy took biopsy samples of two hyperpigmented lesions in the second portion of the duodenum. Histopathological examination showed malignant melanoma. All typical locations of primary melanoma were excluded during the diagnostic procedure.

Keywords

Melanoma, metastasis, unknown primary neoplasms, gastrointestinal tract.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) es un tumor que se origina en las células neuroectodérmicas, formado a partir de los melanocitos. El foco primario de este cáncer generalmente se diagnostica en piel, globo ocular o ano. El melanoma de origen primario desconocido representa el 1% a 8% de todos los casos (1-3). Por lo general, se diagnostica cuando los pacientes presentan síntomas clínicos en forma de metástasis. Con el fin de hacer un diagnóstico definitivo de melanoma de origen primario desconocido es necesario confirmar la presencia de metástasis histopatológica y excluir todos los lugares posibles de foco primario. Hay varias teorías que tratan de explicar la etiología del melanoma primario desconocido (2, 3). La primera es una regresión espontánea del foco primario como un efecto del sistema inmune y la otra es una transformación maligna de melanocitos individuales, que entran en un ganglio linfático sin formar un foco dentro de cualquier órgano (2, 3). El comportamiento biológico del tumor es similar a los casos con ubicación conocida del foco primario (4).

En la clínica, los melanomas malignos gastrointestinales son relativamente raros y frecuentemente metastatizan de primarios cutáneos (5). La incidencia de metástasis gastrointestinal de origen primario desconocido se encuentra entre 4% a 9% de los casos (6). Sin embargo, los melanomas primarios también pueden originarse de ciertas regiones en el tracto gastrointestinal (GIT), incluido el esófago, intestino delgado, recto y ano (5). El intestino delgado tiene la mayor predilección para el desarrollo de melanoma metastásico debido a su abundante irrigación sanguínea. El anorrecto es el sitio más común para melanoma primario GIT debido a la presencia de melanocitos (7, 8).

Esta es una neoplasia compleja y heterogénea, cuyas tasas de incidencia varían entre géneros, edad, grupos étnicos y región. Anualmente se diagnostican a nivel mundial aproximadamente 200 000 nuevos casos de MM y 46 500 muertes por esta causa (9). La tasa mundial de incidencia aproximada de MM fue de 2,5/100 000 en hombres y 2,6/100 000 en mujeres en el año 2002 (10). En las últimas 4 décadas se ha observado un incremento continuo de la incidencia del MM a nivel mundial, principalmente en regiones con poblaciones blancas; en Latinoamérica, los datos son escasos (9). Se conocen algunos reportes previos de la incidencia estimada en Colombia, si bien no se cuenta con un sistema de registro único del cáncer que permita establecer datos generales en la población colombiana, el Registro Poblacional del Cáncer de Cali es el único en el país que ha permitido el cálculo de la incidencia para una región específica (11, 12). Dicho registro ha evidenciado un ligero incremento en la tasa cruda de incidencia del MM, siendo de 1,6 en 1962-1966 y de 3,5 en 2003-2007

para hombres; en mujeres fue de 1 en 1962-1996 y de 3,2 en 2003-2007 (9).

Se presenta un caso clínico de melanoma metastásico a intestino delgado e hígado de origen primario desconocido. Como se describió anteriormente, el porcentaje de este tipo de casos es poco frecuente.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 46 años, quien consultó al servicio de urgencias de la Fundación Hospital San Pedro por presentar náuseas, hiporexia, epigastralgia, parestesias en región dorsal derecha y disminución de 9 kg en 3 semanas. Como antecedentes patológicos personales refiere gastritis crónica. Dentro de los antecedentes patológicos familiares, su hermana murió de cáncer de pulmón y su padre tiene antecedente de cáncer de próstata. En cuanto a antecedentes quirúrgicos, hace 2 años tuvo dos cirugías de la retina del ojo izquierdo. Al examen físico fue hemodinámicamente estable, álgica, asténica, adinámica, deshidratada y con amaurosis en el ojo izquierdo. Abdomen levemente distendido, ruidos hidroaéreos positivos, dolor a la palpación de cuadrante superior derecho, sin signos de irritación peritoneal. En la piel tiene 2 lesiones pediculadas en antebrazo izquierdo y región lumbar derecha, respectivamente; el resto de la piel estaba sin lesiones sugestivas de melanoma.

Se le realizan paraclínicos, con cuadro hemático dentro de parámetros normales, PCR elevada: 15 mg/dL, electrolitos, función renal, glucemia y tiempos de coagulación dentro de los valores normales. Ecografía de hígado y vías biliares que reportó múltiples lesiones focales de posible origen metastásico (**Figura 1**).

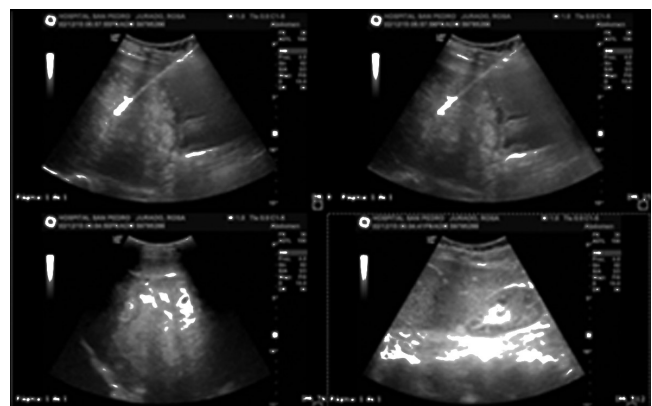


Figura 1. Ecografía de hígado y vías biliares. Múltiples lesiones focales de posible origen metastásico.

Se tomó TAC de abdomen contrastado y se encontró hígado de tamaño normal con contorno lobulado y ecogenicidad heterogénea. Se observaron 3 lesiones de pre-

dominio isodenso con el parénquima, con algunas áreas de menor densidad al interior, localizada de mayor tamaño en los segmentos 5, 7 y 8, que medían 149 x 128 mm; y otras 2 lesiones hacia los segmentos 2 y 7, con diámetros de 51 y 57 mm; hallazgos que sugieren cambios por proceso neoplásico. El resto de los órganos abdominales se encontraban sin alteraciones (**Figura 2**).



Figura 2. TAC de abdomen contrastado. Hígado con ecogenicidad heterogénea, en el que se observa 3 lesiones de predominio isodenso, con algunas áreas de menor densidad al interior, localizadas en los segmentos 5, 7 y 8 y otras 2 lesiones hacia los segmentos 2 y 7.

También se le realizó endoscopia de vías digestivas altas. Los hallazgos fueron gastritis eritematosa antral y dos lesiones hiperpigmentadas de 5 mm en segunda porción del duodeno (**Figura 3**), de las cuales se tomaron biopsias, cuyo resultado es de tumoración maligna, constituida por proliferación de células pleomórficas con núcleos hiper cromáticos, nucléolo prominente y abundante pigmento melánico, se distribuyen en forma difusa en todo el espesor de la mucosa.

El diagnóstico histopatológico fue melanoma maligno. Se tomó biopsia percutánea de masa hepática, en la que se identificó tumoración maligna, constituida por proliferación de células pleomórficas con núcleos hiper cromáticos, nucléolo prominente y abundante pigmento melánico. Se disponen en nidos y masas sólidas. Luego, la paciente ingresa por segunda vez al servicio de urgencias por los síntomas antes mencionado y con nuevos síntomas: coluria y hematoquecia. Se le tomaron paraclínicos con cuadro

hemático de hemoglobina ligeramente disminuida 11,9; enzimas hepáticas ligeramente elevadas, TGO: 68, TGP: 54, tiempos de coagulación e INR dentro de parámetros normales. Se le realizó colonoscopia total, la cual reportó hemorroides internas grado II, resto de colonoscopia total normal. Se obtuvo previo consentimiento informado para la elaboración del reporte de caso. La paciente actualmente se encuentra en quimioterapia paliativa y en manejo por medicina del dolor.

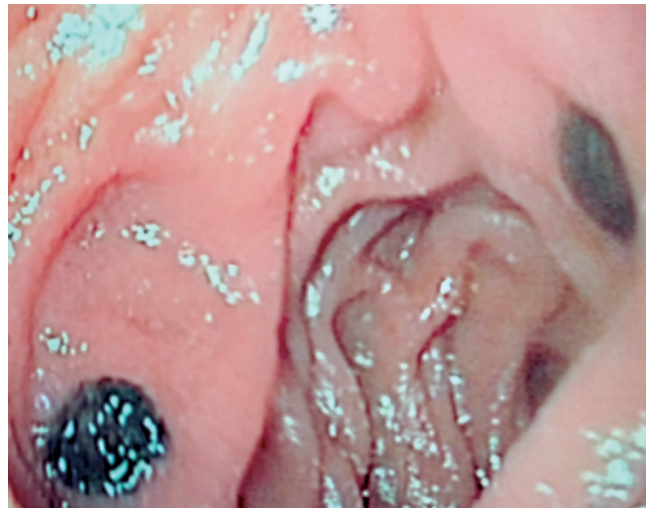


Figura 3. Endoscopia de vías digestivas altas. Duodeno segunda porción. Se observa en el bulbo 2 lesiones hiperpigmentadas de 5 mm.

DISCUSIÓN

El melanoma maligno es un tumor que se presenta principalmente en la piel, con menos frecuencia en el ojo (capas coroides), leptomeninges, cavidad oral, mucosa nasal, faringe, esófago, bronquios, mucosa vaginal o anorrectal y uñas (11-13). En autopsias realizadas se ha informado metástasis GI en 50%-60% de los casos, pero solo 2%-4% de los pacientes con melanoma se diagnostica con metástasis GI durante el curso de su enfermedad. El melanoma primario en pacientes con metástasis GI se encuentra normalmente en las extremidades (15%-57%), tronco (13%-54%) y con menor frecuencia en la cabeza y el cuello (5%-33%). En 10% a 26% de los casos, la lesión primaria es oculta. El período observado entre el diagnóstico de melanoma primario y metástasis GI se reporta hasta 54 meses (14). Alrededor de 70% de los pacientes presenta síntomas relacionados con el tracto GI, mientras que 30% se mantiene clínicamente asintomático (15).

La TAC es la modalidad preferida de investigación y puede mostrar el compromiso en forma más común como masa intraluminal polipoidea e invaginación intestinal, lesión cavitada o ulcerosa, infiltración difusa e implantes

(16). La presencia de lesión metastásica se ha confirmado por exploración quirúrgica en el 80% de los casos, procedimiento endoscópico en 11% y por biopsia percutánea en 5% de los pacientes (15).

El melanoma metastásico de origen primario desconocido se presenta en 1%-8% de todos los diagnósticos de melanoma. El diagnóstico se hace después de haber excluido todas las ubicaciones posibles de foco primario, como se realizó con la paciente. Después de haber analizado sus 33 años de experiencia en el tratamiento del melanoma, Savoia y colaboradores observaron que era imposible localizar el foco primario en 88 de 4881 pacientes. En 31 (35,3%) pacientes, la primera presentación clínica fue metástasis en la piel y el tejido subcutáneo, en 38 (43,2%) pacientes fue compromiso de ganglios linfáticos, mientras que otros 4 pacientes (4,5%) presentaron compromiso en ganglios linfáticos y piel. En los 15 pacientes restantes (17%), el melanoma presentó metástasis viscerales (4).

Es muy difícil diagnosticar melanoma primario del tracto digestivo. Los criterios diagnósticos sugeridos son ausencia de otra ubicación de melanoma y de nevos cutáneos atípicos, lesión localizada solo en el intestino delgado, sin metástasis a distancia y la presencia de un foco primario en la mucosa. Las metástasis en el hígado y el duodeno fueron identificadas en la paciente (**Figura 2 y 3**) después de un análisis detallado de todos los demás lugares posibles del foco primario. Este no se pudo identificar, por tanto, se hizo diagnóstico de melanoma de origen primario desconocido.

Cuando se sospecha metástasis de melanoma en el tracto digestivo se debe llevar a cabo el diagnóstico por imágenes apropiadas. La primera etapa básica de diagnóstico es la ecografía abdominal, este es un examen no invasivo y de bajo costo. Otro examen es la tomografía computarizada, cuya sensibilidad de identificación de metástasis de melanoma en el tracto digestivo es solo de 60%-70%. En cada caso, cuando las metástasis en el tracto digestivo se sospechan clínicamente, es necesario llevar a cabo otros exámenes a pesar de TAC negativo. El examen PET/TC garantiza mayor sensibilidad que la TAC en la identificación de metástasis de melanoma y debe llevarse a cabo si está disponible (4). En el reporte de caso, la ecografía y la TAC revelaron metástasis en el tracto digestivo (**Figura 1 y 2**).

CONCLUSIÓN

El melanoma de origen primario desconocido se presenta en el 1% al 8% de todos los melanomas diagnosticados. Por lo general, se diagnostica cuando los pacientes presentan síntomas clínicos en forma de metástasis, por la aparición de complicaciones (hemorragia digestiva, perforación o alteraciones del tránsito intestinal o de la absorción). Es relevante buscar el foco primario antes de realizar un diag-

nóstico de melanoma de origen desconocido, para esto es necesario la evaluación integral del paciente, sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos el foco primario no puede ser descrito.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios completos de imagenología en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno, con el fin de evitar complicaciones subyacentes a la metástasis, de igual manera realizar un diagnóstico oportuno del foco primario, cuando sea posible, para, de esta manera, aclarar si se trata de un melanoma primario o metastásico con primario desconocido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiación

Sin fuente de apoyo financiero.

REFERENCIAS

1. Cormier JN, Xing Y, Feng L, Huang X, Davidson L, Gershenwald JE, et al. Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer*. 2006;106(9):2012-20. doi: doi.org/10.1002/cncr.21835.
2. Giuliano AE, Moseley HS, Morton DL. Clinical aspects of unknown primary melanoma. *Ann Surg*. 1980;191:98-104. doi: https://doi.org/10.1097/0000658-198001000-00018.
3. Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP, Mick R, Synnestvedt M, Guerry D 4th, et al. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment, and prognosis a single institution study. *Cancer*. 1997;79:1816-21. doi: https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970501)79:9<1816::AID-CNCR26>3.0.CO;2-%23.
4. Savoia P, Fava P, Osella-Abate S, Nardò T, Comessatti A, Quaglino P, et al. Melanoma of unknown primary site: A 33-year experience at the Turin Melanoma Centre. *Melanoma Res*. 2010;20(3):227-32. doi: 10.1097/CMR.0b013e328333bc04.
5. Li WX, Wei Y, Jiang Y, Liu YL, Ren L, Zhong YS, et al. Primary colonic melanoma presenting as ileocecal intussusception: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9626-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9626.
6. Patel RB, Vasava NC, Gandhi MB. Acute small bowel obstruction due to intussusception of malignant amelanotic melanoma of the small intestine. *BMJ Case Reports*. 2012;2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006352.
7. Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract.

- Curr Opin Oncol. 2000;12:181-5. doi: 10.1097/00001622-200003000-00014.
8. Alghamdi S, Omarzai Y. Metastatic melanoma presenting as intussusception in an 80-year-old man: a case report. *Case Rep Pathol.* 2013;2013:672816. doi: 10.1155/2013/672816.
 9. Pozzobon F, Acosta A, Carreño A, Fierro E. Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Cancerología 2006-2010. *Rev Colomb Cancerol.* 2013;17(3):111-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(13\)70013-1](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(13)70013-1).
 10. Desmond RA, Soong S. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83:1-29. doi: [doi: doi.org/10.1016/S0039-6109\(02\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(02)00092-0).
 11. Nova-Villanueva J, Sánchez-Vanegas G, Porras de Quintana L. Cáncer de piel: perfil epidemiológico de un centro de referencia en Colombia 2003-2005. *Rev Salud Públ.* 2007;9:595-601. doi: <https://doi.org/10.1590/S0124-00642007000400012>.
 12. Villegas M, Jaramillo F. Comportamiento clínico, epidemiológico e histológico del melanoma maligno en el Departamento de Caldas (Colombia). *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 1999;7:192-6.
 13. Woollons A, Derrick EK, Price ML, Darley CR. Gastrointestinal malignant melanoma. *Int J Dermatol.* 1997;36:129-31. doi: [doi: doi.org/10.1016/S0039-6109\(02\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(02)00092-0).
 14. McDermott VG, Low VH, Keogan MT, et al. Malignant melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol.* 1996;166:809-13. doi: 10.2214/ajr.166.4.8610555.
 15. Kawashima A, Fishman EK, Kuhlman JE, et al. CT of malignant melanoma: patterns of small bowel and mesenteric involvement. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15:570-4. doi: <https://doi.org/10.1097/00004728-199107000-00008>.
 16. Amersi FF, Terando AM, Goto Y, Scolyer RA, Thompson JF, Tran AN, et al. Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. *Clin Cancer Res.* 2008;14:638-45. doi: [doi: doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-2025](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-2025).
 17. Blecker D, Abraham S, Furth E, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3427-33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01604.x.

Hemorragia digestiva en paciente con hiperplasia de glándulas de Brunner

Digestive tract hemorrhaging in a patient with Brunner's gland hyperplasia

Rubén Sánchez-Aldehuelo^{1*}, Juan Carlos Ruiz-Cobo¹, Carla Senosiain Lalastra¹, Eduardo Tavío Hernández¹, Cristian Perna Monroy², Agustín Albillos¹

¹ Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

*Correspondencia: Rubén Sánchez-Aldehuelo, ruben.sanchez.aldehuelo@gmail.com

Fecha recibido: 24/05/18
Fecha aceptado: 01/07/18

Resumen

Objetivo: analizar las características epidemiológicas, bases etiopatogénicas y presentación clínica, así como el diagnóstico y el tratamiento de la hiperplasia de glándulas de Brunner (HGB). **Métodos:** describir un caso de HGB diagnosticado de forma incidental durante una endoscopia electiva y realizar una revisión de la literatura disponible hasta el momento. **Resultados:** esta neoformación consiste en una proliferación glandular localizada preferentemente en el duodeno proximal. Su diagnóstico, normalmente realizado mediante biopsia endoscópica, puede asociarse con complicaciones que, aunque infrecuentes, no deben ser subestimadas. **Conclusiones:** las neoplasias duodenales representan un porcentaje pequeño dentro del total de las que afectan al tracto gastrointestinal. Debido a que el diagnóstico de estas lesiones suele realizarse de forma casual durante una endoscopia programada, el tratamiento deberá basarse en la sintomatología, así como el tamaño de las mismas, de acuerdo con los estándares de tratamiento de cada centro.

Palabras clave

Hemorragia digestiva, glándulas de Brunner, hiperplasia de glándulas de Brunner, adenoma de glándulas de Brunner.

Abstract

Objective: This study analyzes the epidemiological characteristics, etiological and pathogenic bases, clinical presentation, diagnosis and treatment of Brunner's gland hyperplasia. **Methods:** We describe a case of Brunner's gland hyperplasia that was diagnosed incidentally during elective endoscopy and review the available literature. **Results:** This neoplasm consists of glandular proliferation preferentially located in the proximal duodenum. Its diagnosis, normally made by endoscopic biopsy, can be associated with complications that, although infrequent, should not be underestimated. **Conclusions:** Duodenal neoplasms are a small percentage of those that affect the gastrointestinal tract. Because diagnosis is usually made by chance during a scheduled endoscopy, treatment should be based on the symptoms and size of the lesion according to the treatment standards of each medical center.

Keywords

Digestive hemorrhage, Brunner's glands, Brunner's gland hyperplasia, Brunner's gland adenoma.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia de glándulas de Brunner (HGB), también conocida como adenoma de glándulas de Brunner o Brunneroma, consiste en una proliferación de estas glán-

dulas submucosas de localización preferentemente duodenal, de tamaño y morfología variable. Su prevalencia no está bien establecida, ya que en la mayoría de los casos son lesiones descubiertas de forma incidental durante una exploración endoscópica. Aunque normalmente son asin-

tomáticas, estas pueden producir una variada sintomatología gastrointestinal, que abarca desde náuseas y vómitos hasta hemorragia digestiva, frecuente por su profusa vascularización. El diagnóstico se lleva a cabo mediante endoscopia, ecoendoscopia u otras técnicas de imagen; mientras que el tratamiento, en caso de resultar necesario, debe realizarse de forma individualizada, ya sea por vía endoscópica o quirúrgica.

EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años, fumador y exconsumidor de 30 gramos de alcohol diarios, con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica estadio IV, secundaria a nefroangioesclerosis, y hepatopatía crónica de origen enólico, sin datos de hipertensión portal. Recibe como tratamiento habitual espironolactona 25 mg/día y enalapril 40 mg/día.

Acude a la unidad de endoscopias para realizar una endoscopia digestiva alta (EDA) para cribado de varices. Durante la exploración se identifica, en la segunda porción duodenal distalmente a la papila duodenal, dos lesiones nodulares de aspecto subepitelial de unos 10 mm recubiertas de mucosa normal (**Figura 1**). Con intención diagnóstica se realiza biopsia sobre biopsia de una de ellas, lo que provoca un sangrado babeante persistente, que requiere colocar un hemoclip para conseguir hemostasia. No se identifican otras lesiones ni datos de hipertensión portal.

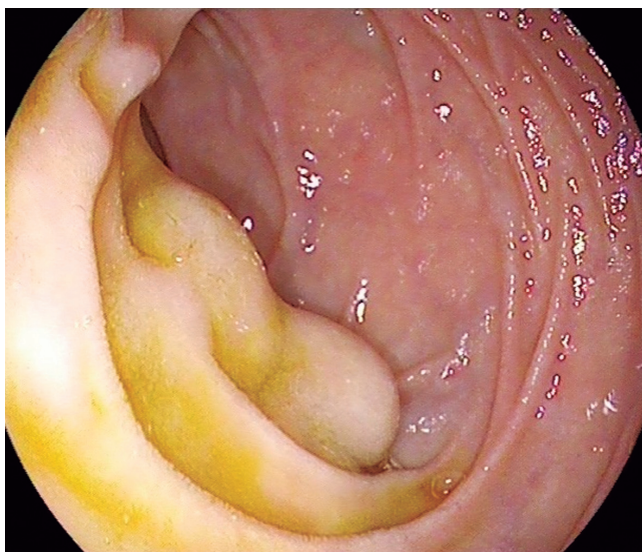


Figura 1. Dos lesiones de aspecto subepitelial recubiertas de mucosa normal inmediatamente distales a la papila duodenal.

Luego de 4 días, el paciente acude al servicio de Urgencias presentando deposiciones melénicas de 2 días de evolución. A su llegada se encuentra estable hemodinámicamente, con

valores de tensión arterial de 110/80 mm Hg y frecuencia cardíaca de 73 latidos por minuto. En la analítica destaca anemia significativa, con un valor de hemoglobina de 9,7 g/dL (previa de 14,3 g/dL), con el resto de los parámetros en sus valores habituales. Ante la sospecha de hemorragia digestiva alta se inicia tratamiento intravenoso con inhibidores de la bomba de protones en bolo y perfusión continua y se realiza EDA urgente. En segunda porción duodenal, en el lugar donde se llevaron a cabo las biopsias, se identifica un coágulo adherido al hemoclip previamente colocado, sin sangrado activo. Se coloca nuevo hemoclip, lo que produjo de nuevo hemorragia abundante, por lo que se realiza esclerosis con 10 mL de adrenalina diluida en suero salino fisiológico al 0,9% (1:10 000) y 2 mL de Etoxiesclerol® (lauromacrogol 400) y se colocan 2 hemoclips, lo que consigue detener el sangrado. En el hemograma de control se evidencia descenso de hemoglobina hasta 7,5 g/dL, por lo que se transfunden 2 concentrados de hematíes sin complicaciones ulteriores y se procede al alta a los 5 días.

En el estudio histológico de la lesión se observa proliferación de glándulas submucosas, por lo que se diagnostica hiperplasia de glándulas de Brunner (**Figura 2**). La tomografía computarizada (TC) mostró ausencia de extensión extraluminal. Dado el pequeño tamaño de la misma, el origen iatrogénico de la hemorragia y la ulterior ausencia de sintomatología se decide actitud expectante y el paciente permanece asintomático 8 meses después del diagnóstico.

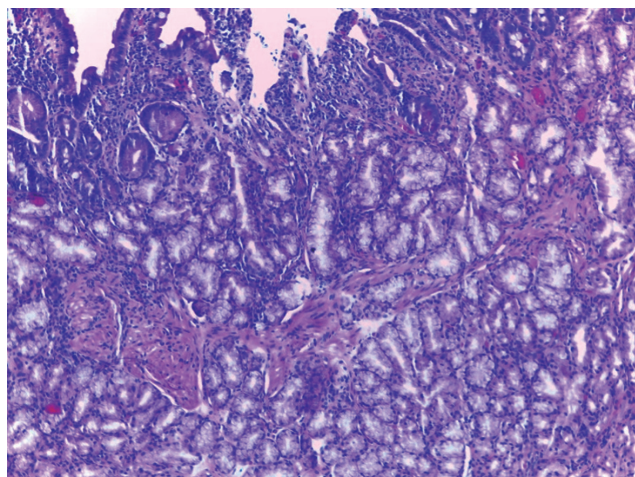


Figura 2. En la mucosa se observa una altura vellositaria correcta y lóbulos de glándulas de Brunner en más de la mitad de la misma. Estos lóbulos se continúan con abundantes glándulas de Brunner a nivel submucoso. Las células muestran el típico citoplasma claro mucoso, sin observarse atipia citológica (H&E x400).

DISCUSIÓN

Las glándulas de Brunner son estructuras de morfología acinotubular y localización submucosa. Se sitúan principal-

mente en el duodeno proximal, entre el píloro y la papila duodenal, si bien también pueden encontrarse distribuidas en menor medida en porciones más distales del duodeno e incluso en el yeyuno. Su función fundamental consiste en la producción y secreción de moco alcalino, que ayuda a proteger la mucosa duodenal del quimo procedente del estómago (1, 2). Aunque no existe un acuerdo establecido en cuanto a la nomenclatura de estas proliferaciones glandulares, denominadas en su conjunto hiperplasia de glándulas de Brunner, podemos encontrar tanto hiperplasia difusa (<1 cm) como lesiones polipoideas (>1 cm), comúnmente conocidas como Brunneromas (3). Dentro de estas últimas podemos diferenciar entre hamartoma y adenoma, según posean o no elementos mesenquimales (2).

Aunque la etiopatogenia de estas lesiones no está claramente establecida, existen varias teorías que intentan explicar su formación, siendo la hipótesis de la hiperclorhidria una de las más aceptadas. La sobreproducción de ácido gástrico actuaría como estímulo para la proliferación compensadora de las glándulas de Brunner, que finalmente culmina en una HGB (4). Otras hipótesis sitúan su origen en lesiones disembrioplásicas, mientras que otras relacionan su aparición como una manera de adaptación a procesos inflamatorios locales (infección por *H. pylori* o pancreatitis crónica) (1, 2).

Aparece predominantemente en pacientes de edad media, sin diferencias en cuanto a la distribución por sexos (5). De forma general, los tumores primarios del duodeno son poco frecuentes y representan menos del 1% de los tumores gastrointestinales. La HGB podría tener una incidencia del 0,008% según algunos estudios (5). No obstante, resulta difícil establecer su prevalencia, ya que la mayoría de las veces son lesiones asintomáticas encontradas incidentalmente en la endoscopia y solo una pequeña proporción de ellas se diagnostica por la clínica (6-8).

De forma general, los pólipos de mayor tamaño tienden a presentar síntomas con mayor frecuencia, siendo los más habituales algunos inespecíficos, como náuseas, vómitos o dolor abdominal crónico. Otros menos frecuentes son la hemorragia digestiva en forma de sangre oculta en heces o melenas (debido a su profusa vascularización), pancreatitis recidivante, ictericia obstructiva e incluso fístulas biliares (6, 9). Con respecto al potencial maligno, Sakurai y colaboradores observaron displasia en 2,1% y carcinoma invasivo en 0,3% de los 722 casos de HGB estudiados (10).

Para establecer el diagnóstico de esta entidad, la prueba de primera elección es la EDA con toma de biopsias; sin embargo, dada la naturaleza submucosa de estas glándulas, con frecuencia las muestras histológicas obtenidas mediante biopsia convencional son negativas o no concluyentes, siendo necesarios métodos de biopsia más profundos, como la biopsia sobre biopsia o la polipectomía, que ofrecen mayor rentabilidad, aunque también se asocian

con mayor riesgo de complicaciones, como hemorragia o perforación (9).

En caso de histología no concluyente, la ecoendoscopia es la técnica de elección para la caracterización de estas lesiones subepiteliales, lo que permite determinar su origen y estudiar su vascularización (1, 3). Por último, algunos autores proponen la TC con contraste intravenoso para establecer tanto la extensión como el diagnóstico diferencial con otras entidades, como pólipo adenomatoso, lipoma, leiomioma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), entre otros. De esta forma se consigue evitar tratamientos excesivamente agresivos en estas lesiones de bajo potencial maligno, así como planificar un adecuado abordaje terapéutico (2, 3).

En cuanto al tratamiento, no existen guías clínicas ni estudios de calidad al respecto. Se acepta que estas lesiones deben ser resecaadas cuando tienen un tamaño mayor de 2 cm, así como cuando producen síntomas (2). El abordaje terapéutico puede realizarse por vía endoscópica o quirúrgica y se debe individualizar cada caso en función de las características del paciente, la lesión y la experiencia del centro. Hasta el momento no existe evidencia de recurrencia tras su extirpación mediante cualquiera de los dos métodos. En los últimos años se ha experimentado un auge en la tendencia al tratamiento por vía endoscópica debido a la menor morbimortalidad asociada, propiciada por los avances técnicos. Entre las técnicas endoscópicas se encuentran la resección con asa de polipectomía tradicional, mediante *endoloop* o disección endoscópica submucosa (2). Desde el punto de vista quirúrgico, las técnicas abarcan desde la polipectomía transduodenal hasta la duodenopancreatectomía.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de las lesiones duodenales, como la HGB, normalmente se alcanza tras el estudio histológico de las biopsias obtenidas durante la endoscopia, siendo este un procedimiento no exento de potenciales complicaciones, como la hemorragia digestiva, debido a su abundante irrigación vascular. El tratamiento de esta entidad, si fuera necesario, se realiza de forma individualizada, ya sea por vía endoscópica o quirúrgica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Lu L, Li R, Zhang G, Zhao Z, Fu W, Li W. Brunner's gland adenoma of duodenum: report of two cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):7565-9.

2. Sorleto M, Timmer-Stranghöner A, Wuttig H, Engelhard O. Brunner's gland adenoma - A rare cause of gastrointestinal bleeding: case report and systematic review. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000454711>.
3. Peloso A, Viganò J, Vanoli A, Dominioni T, Zonta S, Bugada D, et al. Saving from unnecessary pancreaticoduodenectomy. Brunner's gland hamartoma: case report on a rare duodenal lesion and exhaustive literature review. *Ann Med Surg.* 2017;17:43-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.03.034>.
4. Franzin G, Musola R, Ghidini O, Manfrini C, Fratton A. Nodular hyperplasia of Brunner's glands. *Gastrointest Endosc.* 1985;31(6):374-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(85\)72251-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(85)72251-1).
5. Levine JA, Burgart LJ, Batts KP, Wang KK. Brunner's gland hamartomas: clinical presentation and pathological features of 27 cases. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(2):290-4.
6. Van de Walle P, Dillemans B, Vandelanotte M, Proot L. The laparoscopic resection of a benign stromal tumour of the duodenum. *Acta Chir Belg.* 1997;97(3):127-9.
7. Ohba R, Otaka M, Jin M, Odashima M, Matsuhashi T, Horikawa Y, et al. Large Brunner's gland hyperplasia treated with modified endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci.* 2006;52(1):170-2. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9607-1>.
8. Botsford TW, Crowe P, Crocker DW. Tumours of the small intestine. A review of experience with 115 cases including a report of a rare case of malignant hemangio-endothelioma. *Am J Surg.* 1962;103:358-65. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(62\)90226-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(62)90226-X).
9. Jung Y, Chung IK, Lee TH, Cho YS, Jo YG, Park SH, et al. Successful endoscopic resection of large pedunculated Brunner's gland hamartoma causing gastrointestinal bleeding arising from the pylorus. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7(2):304-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000354138>.
10. Sakurai T, Sakashita H, Honjo G, Kasyu I, Manabe T. Gastric foveolar metaplasia with dysplastic changes in Brunner gland hyperplasia: possible precursor lesions for Brunner gland adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1442-8. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000180449.15827.88>.

Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal, una combinación especial: a propósito de un caso y revisión de la literatura

A special combination of pregnancy and inflammatory bowel disease: case report and literature review

Viviana Parra Izquierdo^{1*}, Carolina Pavez Ovalle², Alan Ovalle³, Carlos Espinosa⁴, Valeria Costa⁴, Gerardo Puentes⁴, Albis Hani⁵

¹ Médico Internista, Reumatóloga, Gastroenteróloga, Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

² Gastroenterólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³ Médico Internista, *felllow* Gastroenterología, Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁴ Médico Internista, Gastroenterólogo, Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁵ Gastroenterólogo, jefe de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Viviana Parra Izquierdo, vivipaz16@hotmail.com

Fecha recibido: 16/07/18
Fecha aceptado: 17/12/18

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un espectro de enfermedades crónicas inmunomediadas que afectan el tracto gastrointestinal, con inicio típico durante el comienzo de la edad adulta. Esta enfermedad ha tenido un incremento de su incidencia a nivel mundial, teniendo en Norteamérica una mayor incidencia. En relación con la enfermedad de Crohn (EC) (20,2 por cada 100 000 personas/año) y en Europa una incidencia de colitis ulcerativa (CU) (24,3 por 100 000 personas/año), considerando que no es una enfermedad curable, la remisión de la misma es el principal objetivo del manejo. Muchas mujeres se encuentran afectadas por EII durante distintos estadios de su vida, incluido durante la vida reproductiva, el embarazo y la menopausia. Es por lo anterior que la forma en la que se maneje la enfermedad en mujeres en edad reproductiva puede afectar el curso de la EII. Son muy relevantes las estrategias de tratamiento y mantenimiento de la salud, para las pacientes con deseo de paridad, la remisión de la enfermedad es muy importante en el momento de la concepción y durante todo el embarazo, para asegurar adecuados resultados tanto para la madre como para el feto. Es bien conocido que la enfermedad activa durante el momento de la concepción y el embarazo se asocia con desenlaces adversos. Además, la enfermedad perianal activa es indicación de parto por cesárea, lo que resulta en un mayor riesgo de cirugía intestinal y complicaciones en el posoperatorio. A continuación, presentamos un caso.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, embarazo.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) comprises a spectrum of chronic immune-mediated diseases that affect the gastrointestinal tract. Onset typical occurs in adulthood. Its incidence is increasing everywhere, the highest incidence of Crohn's disease of 20.2 per 100,000 people/year is in North America while the incidence of ulcerative colitis is 24.3 per 100,000 people/year in Europe. Since it is not curable, the remission is the main objective of management. Many women are affected by IBD at different stages of their lives, including during reproductive life, pregnancy and menopause, so the way the disease is managed in reproductive age women can affect IBD's course. Treatment and maintenance strategies are very relevant. For patients with a desire to have children, disease remission is very important from conception through pregnancy to birth to ensure adequate results for both mother and fetus. It is well known that active disease during conception and pregnancy is associated with adverse outcomes of pregnancy. In addition, active perianal disease is an indication for cesarean delivery which entails increased risk of bowel surgery and complications in the postoperative period. We present a case of IBD during pregnancy.

Keywords

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

Mujer de 32 años con cuadro de diarrea crónica con mucosidad y sangre asociado con dolor abdominal tipo cólico intermitente, en manejo con múltiples esquemas antibióticos y mejoría parcial. 2 años antes del inicio del cuadro clínico cursó con un embarazo, el cual a las 26 semanas fue interrumpido por óbito fetal. De forma concomitante presenta exacerbación de los síntomas gastrointestinales. El producto del embarazo presentaba malformaciones fetales dadas por sobrecrecimiento de extremidad, microsomía hemifacial e hidrops. Se realiza colonoscopia, en la cual se evidencia colitis ulcerativa (CU) severa con compromiso del colon izquierdo, por lo que se realiza diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y se inicia manejo con esteroides 40 mg/día y mesalazina 4 g vía oral/día. La paciente mejora su estado clínico con el uso de esteroides, pero sin lograr su destete, por lo que se considera enfermedad corticodependiente y se inicia terapia biológica tipo antiTNF (infiximab) y tiopurinas (azatioprina 2,5 mg/kg/día).

Durante la evolución clínica, la paciente presenta proceso infeccioso severo, por lo cual requiere suspensión de la terapia biológica y se continúa manejo con azatioprina y mesalazina. A la edad de 37 años presenta nueva hospitalización con exacerbación severa de la enfermedad tanto clínica como endoscópica, desencadenada por mala adherencia al tratamiento instaurado. Requiere nuevamente manejo con esteroides y, por criterios de corticorresistencia, se decide reiniciar la terapia con antiTNF (infiximab) y se continúa con azatioprina y mesalazina. La paciente, al estar con buen control de la enfermedad, consulta por gestación en curso de 5 semanas. Se le indica la continuación de la terapia biológica y se le suspende la tiopurina; sin embargo, la paciente decide por su voluntad suspender todo tipo de medicación, a pesar del consejo médico. El embarazo transcurre con normalidad, sin ninguna complicación, presenta parto por cesárea con feto vivo con bajo peso al nacer, sin otras complicaciones. Durante el posparto mediato, la paciente presenta exacerbación de la enfermedad intestinal, inicia mesalazina y decide no reiniciar la terapia biológica, a pesar de la recomendación médica.

Teniendo en cuenta el caso anterior, la EII tiene un impacto en la gestación y el posparto, por lo que, en la práctica clínica, el manejo de este tipo de pacientes es un reto para el gastroenterólogo y ginecólogo. Se presentan múltiples interrogantes a la hora de enfrentarnos a estas dos entidades juntas, las cuales trataremos de responder en el siguiente artículo.

¿CÓMO ES LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA NORMAL DURANTE EMBARAZO?

Los linfocitos T helper (CD4) pueden diferenciarse en dos subtipos de poblaciones con efectos distintos, los Th1 y los

Th2, en función del tipo de citocinas más prevalente en el medio en el que se producen. Si prevalece la IL-12 y el TNF, se favorece la diferenciación a Th1, por el contrario, si lo que más hay en el entorno es IL-4, la vía favorecida es la Th2. Las células Th1 inducen varias acciones citotóxicas e inflamatorias mediadas por la acción de la IL-2, IL-12, INF γ y TNF α , y son responsables de las reacciones inflamatorias de la inmunidad celular, la hipersensibilidad retardada y la lesión tisular en las enfermedades infecciosas y autoinmunes. Las células Th2 producen, como ya se ha dicho, IL4, IL5, IL6 e IL10, y se asocia con una respuesta de tipo humoral, lo que favorece la aparición de anticuerpos (1).

Hay citocinas que no encajan típicamente con la respuesta Th1 o con la Th2, pero también son importantes en el mantenimiento del embarazo, como son la IL-11 y la IL-18, que están presentes en momentos específicos del embarazo, por lo que sugieren una función reguladora (1). Se ha estudiado que una prevalencia de la respuesta Th1 sobre la Th2 se asocia con tasas mayores de reabsorciones fetales, fallos en la implantación y menor resistencia a la infección y producción de INF γ (2). Se ha podido demostrar su acción citotóxica directa sobre el embrión como lesión de células trofoblásticas. Tanto el TNF α como el INF γ provocan la inhibición del crecimiento trofoblástico *in vitro*; sin embargo, las citocinas asociadas con una respuesta Th2 contribuyen a la implantación del embrión, desarrollo de la placenta y supervivencia del feto hasta el término de la gestación (3).

Las distintas citocinas se producen en distinta cuantía según el momento de la gestación en la cual se valoren, así como sus receptores. Tanto las citocinas pro como las antiinflamatorias son expresadas en sangre periférica materna, incluida la IL-2, IL-4, IL-10 y el INF γ , por lo que no parece que, como se pensaba anteriormente, el sistema inmune materno esté comprometido durante el embarazo (4).

La producción en la interfase materno-fetal no solo depende de los relativamente escasos linfocitos T CD4, sino también de otras células productoras de citocinas existentes tanto en el territorio materno como en el fetal. Así, el trofoblasto y los macrófagos en el trofoblasto veloso, así como las células NK, los macrófagos y las células estromales a nivel de decidua contribuyen a mantener este ambiente Th2, que se desarrolla en el transcurso del primer trimestre de gestación. Hacia final del tercer trimestre, y en relación con el parto, se establece una predominancia de tipo Th1, lo que ha llevado a algunos autores a considerar los fenómenos inmunológicos como elementos implicados en los mecanismos de inicio del parto.

Sin que existan datos concluyentes, hay que referenciar el papel de las hormonas en la inmunomodulación durante el embarazo. El estradiol, la progesterona y algunas proteínas placentarias, como la proteína específica del embarazo

(SP-1), que estimula la producción de citocinas Th2 por los monocitos, y la proteína plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A), que inhibe *in vitro* la proliferación de las células T y la secreción de IL-2, ayudan a la tolerancia materna al promover la respuesta Th2 sobre la Th1.

Se ha descrito el factor inhibidor de leucocitos (LIF), el cual es sintetizado y secretado por el endometrio materno y células estromales. Su receptor es necesario para la implantación, diferenciación y crecimiento del trofoblasto (1). De acuerdo con lo anterior, entre las sustancias que activan al LIF se encuentran la progesterona, la IL-4 y la IL-1. El INF γ y la IL-12 lo inhiben.

La progesterona es necesaria para el mantenimiento del embarazo; para eso, su producción en el cuerpo lúteo es estimulada por las IL-6 y IL-4. Los linfocitos de las mujeres embarazadas son especialmente sensibles a la progesterona. El embarazo por sí mismo aumenta el número de receptores de progesterona que son expuestos en los linfocitos de sangre periférica, haciéndolos más susceptibles de los mecanismos inhibidores de la progesterona. En su presencia, los linfocitos segregan una proteína que tiene un efecto inhibitorio directo del efecto citolítico de los NK. Las concentraciones de progesterona son solo para inhibir el sistema inmune localmente en el útero y placenta (1).

En el sincitiotrofoblasto, la progesterona favorece la producción de citocinas Th2. Junto con la progesterona, como ya se ha dicho anteriormente, las catecolaminas y las prostaglandinas inducen la producción de IL-10, así como la gonadotropina coriónica humana. Los estrógenos, sin embargo, hacen que el endometrio produzca interleucinas quimiotácticas y los macrófagos sean atraídos a la interfase materno-fetal (5). Teniendo en cuenta lo anterior, en el embarazo predomina una respuesta inmune tipo Th2, lo cual podría estar relacionado con el tipo de respuesta desarrollado según el EII.

Un estudio que evaluó los tipos de citocinas en los diferentes EII demostró que la colitis ulcerativa tiende a ser una enfermedad de mayor producción de IL5, lo que conlleva a un predominio de respuesta Th2, lo cual podría tener plausibilidad en la exacerbación de la enfermedad durante la instauración del embarazo.

¿CUÁL ES EL EFECTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN LA FERTILIDAD?

Las enfermedades inflamatorias intestinales ocurren entre los 33,4 a 45 años, siendo de vital importancia entender que las tasas de infertilidad en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal sin actividad son similares a las de la población general (8% a 10%) (6). La remisión de la enfermedad no solo mejora las tasas de fertilidad, sino que también, como la

mayoría de los estudios han demostrado, conduce a resultados más favorables del embarazo. A su vez, la actividad de la enfermedad favorece la reducción de la fertilidad, probablemente como respuesta al proceso inflamatorio y adherencias que se generan en las trompas de Falopio o los ovarios.

De igual manera, las pacientes que han tenido cirugía previa, como proctocolectomía o anastomosis ileal con reservorio anal, tienen 3 a 4 veces mayor riesgo de infertilidad. Esto debido a las adherencias pélvicas que tienden a formarse, lo que afecta la permeabilidad de las trompas de Falopio y, consecuentemente, conduce a la obstrucción de las mismas (7). Por tanto, el momento adecuado para la concepción es cuando existe remisión de la enfermedad y se recomienda como mínimo 3 a 6 meses de remisión antes de intentar la concepción.

Queda claro que no hay evidencia de que la colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn (EC) inactiva afecten la fertilidad; sin embargo, se ha documentado que las pacientes que con bolsa ileal tienen disminución de la fertilidad.

¿CUÁL ES EL EFECTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL EMBARAZO?

Las pacientes con EII, ya sea EC o CU, tienen peores resultados en el embarazo comparado con mujeres sanas. Los estudios han demostrado, además, que las probabilidades de peores desenlaces del embarazo en pacientes con enfermedad de Crohn son mayores que en pacientes con colitis ulcerativa.

Una revisión realizada en el año 1998 por Subhani y colaboradores encontró que la enfermedad de Crohn, especialmente con actividad de la misma, se asocia con disminución de peso al nacer, parto prematuro y cesárea (8). Además, se evidencia que en las pacientes con EII, la inducción del parto (32% vs. 24%, $p = 0,002$), corioamnionitis (7% vs. 3%, $p = 0,04$) y cesárea (32% vs. 22%), son más frecuentes que en la población general. Dentro de las complicaciones neonatales, en las cuales se incluyeron bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, puntuaciones de Apgar y anomalías congénitas, se encontró similitud en poblaciones con EII y sin esta (9). No hay estudios que reporten mayor probabilidad de malformación fetal en estas pacientes, lo cual llama la atención en el caso que exponemos, dado que, si bien pueden existir múltiples factores asociados con malformación fetal, es de notar que el producto de la primera gestación (óbito fetal) se relacionó con el debut de la enfermedad inflamatoria, al presentar las alteraciones morfológicas descritas, lo cual nos invita a reflexionar sobre este tema, y aunque no existe evidencia clara al respecto, sí condiciona que el seguimiento prenatal de estas pacientes sea mucho más estrecho.

Otro estudio, en el que se incluyó a 461 pacientes embarazadas con EII, demostró que las pacientes con EII tenían más riesgo de presentar un aborto espontáneo, eclampsia, preeclampsia, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta o ruptura prematura de las membranas. En este estudio, la actividad de la enfermedad no se asoció con un resultado peor, sin embargo, se encontró que un diagnóstico de EII, el antecedente de cirugía intestinal por EII y no ser blanco eran predictores independientes de peores resultados (10). Estos resultados soportan las directrices actuales del tratamiento, que indican que el mantenimiento de la remisión durante el embarazo es de vital importancia. Siendo importante saber que el riesgo de este tipo de pacientes podría llegar a ser extrapolable al de la población general si su enfermedad al inicio de la gestación está controlada.

¿CUÁL ES EL EFECTO DEL EMBARAZO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Aproximadamente, el 80% de las mujeres con EII que quedan en estado de embarazo cuando la enfermedad se encuentra en remisión tienden a estar en remisión durante todo el embarazo y el período posparto. Se describe que de las pacientes que quedan en estado de embarazo cuando la enfermedad se encuentra activa, cerca del 66% continúa teniendo una enfermedad activa o presenta empeoramiento de la misma (11). De forma comparativa se describe que hasta el 45% de las pacientes que tiene diagnóstico de colitis ulcerativa y concibe mientras su enfermedad está activa, esta empeora durante el embarazo, y entre las pacientes con enfermedad de Crohn que conciben mientras su enfermedad está activa, la enfermedad empeora un 30% (12).

En un estudio prospectivo se encontró que las tasas de exacerbación de la enfermedad fueron similares en pacientes con enfermedad de Crohn embarazadas mientras su enfermedad estaba en remisión y en pacientes con enfermedad de Crohn no embarazadas (3). Por otro lado, las tasas de recaída fueron más altas en mujeres embarazadas con enfermedad de Crohn que concebían mientras su enfermedad estaba activa al compararse con las pacientes no embarazadas con enfermedad de Crohn (50% vs. 33%, respectivamente). Las pacientes con colitis ulcerativa que estuvieron embarazadas tuvieron un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad durante el embarazo y en el período posparto, en comparación con los controles, lo que evidencia que las exacerbaciones de la enfermedad fueron más frecuentes en los primeros 6 meses del embarazo y en los primeros 3 meses del período posparto (13). Por lo anterior debe quedar claro que la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción ayuda a predecir el curso de la enfermedad durante el embarazo. Idealmente, las mujeres deben estar en remisión en el momento de la concepción.

¿QUÉ INFLUENCIA TIENEN LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN LA FERTILIDAD?

No existen datos que reporten efectos de los medicamentos en la fertilidad femenina, sin embargo, es de aclarar que el uso de inmunosupresores, como metotrexato, tienen clara asociación con teratogenicidad y están totalmente contraindicados en los pacientes que tienen deseo de concebir.

Se ha descrito que el uso de sulfasalazina condiciona la reducción reversible de la motilidad del esperma, siendo un efecto relacionado con la dosis del medicamento (14). El metotrexato favorece la presencia de oligospermia, que podrá mejorar con el tiempo al suspender el medicamento (15). El infliximab parece afectar la calidad del semen al reducir la motilidad de los espermatozoides (16). Con respecto a la azatioprina no se ha encontrado influencia sobre la calidad del esperma (17).

¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS TIENEN LOS MEDICAMENTOS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL EMBARAZO?

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de manejo para EII y embarazo, las mujeres que necesitan tratamiento farmacológico para mantener la remisión de la enfermedad deben continuar el uso de los mismos durante el embarazo, teniendo en cuenta que el metotrexato debe ser suspendido previo a la concepción y durante el embarazo. Adicionalmente, si durante el embarazo hay exacerbación de la enfermedad, el tratamiento debe ser agresivo.

Respecto a los medicamentos a utilizar, aunque actualmente ya no es muy utilizada la clasificación de categoría de riesgo en el embarazo según la FDA, describiremos en cual categoría de riesgo están ubicados los medicamentos que frecuentemente se usan en las pacientes embarazadas con EII.

Aminosalicilatos y sulfasalazina (clase B)

En general se consideran como seguros. En Dinamarca se desarrolló un estudio de cohortes, en el cual se encontró un mayor riesgo de parto prematuro y muerte fetal en mujeres que recibieron aminosalicilatos durante el embarazo; sin embargo, en este estudio no se distinguió entre los efectos de la actividad de la enfermedad y el uso de aminosalicilatos (18). En otros estudios realizados no se encontró asociación significativa entre los aminosalicilatos y efectos adversos durante el embarazo (19).

Es conocido que la sulfasalazina inhibe la síntesis de los folatos, por tanto, las mujeres que usan dicho medicamento deben ser suplementadas con ácido fólico para, de esta

manera, reducir los efectos adversos sobre el tubo neural (20). En resumen, los aminosalicilatos y la sulfasalazina se pueden usar sin limitación durante el embarazo y no se asocian con resultados adversos significativos.

Tiopurinas (azatioprina) (clase D)

Se ha evidenciado que este medicamento alcanza niveles séricos fetales tan elevados como el 5% del nivel del fármaco materno. Los resultados de los estudios en humanos, en términos de seguridad respecto al uso de azatioprina durante el embarazo, han sido discordantes, sin embargo, se recomienda que este medicamento se debe continuar durante el embarazo con el objetivo de mantener la enfermedad en remisión. Estudios recientes han demostrado que el uso de azatioprina no favorece un riesgo mayor para el feto y, a su vez, es seguro continuar el medicamento durante el embarazo, considerándose que la actividad de la enfermedad a cambio del uso del medicamento puede favorecer mayores efectos en el feto (21).

Metotrexato (clase X)

Es bien sabido que el metotrexato es teratógeno y abortivo, por lo cual está contraindicado durante el tiempo de concepción y embarazo. El uso de metotrexato entre las 6-8 semanas de embarazo puede favorecer la presencia de anomalías congénitas y su uso en el segundo y tercer trimestre favorece la presencia de abortos. Además, se considera que el metotrexato se debe suspender entre 3-6 meses antes de intentar el embarazo, dado que dicho medicamento persiste durante un tiempo activo en los tejidos (20).

Corticoides (clase C)

Dentro de las características de los glucocorticoides es conocido que atraviesan la placenta y pueden llegar al feto, pero, a su vez, se debe tener en cuenta que las enzimas de la placenta convierten a los corticosteroides en metabolitos menos activos. Este tipo de medicamentos se usan con frecuencia para tratar los episodios de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se encuentran resultados contradictorios en el embarazo, informándose un incremento en la asociación entre los defectos de la fisura orofacial en recién nacidos con el uso de estos en el primer trimestre del embarazo (22).

Existen datos escasos en relación con la dosis exacta de corticosteroides que inducen toxicidad para la madre y el feto, por tanto, la administración de estos se debe realizar con precaución bajo la discreción del médico tratante. Hay estudios extrapolados en otras enfermedades autoinmunes en los cuales se ha documentado que el uso de corticoeste-

roides puede favorecer la presencia de parto pretérmino y bajo peso al nacer.

Antibióticos

Metronidazol (clase B) y ciprofloxacino (clase C) tienen cierta frecuencia de uso en la enfermedad inflamatoria intestinal para tratar abscesos y fístulas. Son medicamentos detectables en leche materna en bajos niveles. En un estudio en mujeres con EII que requirieron uso de metronidazol durante el embarazo se encontró que este era seguro en todos los trimestres; sin embargo, se recomienda evitar su uso en el primer trimestre (23). En lo que respecta a la ciprofloxacina, los estudios no han reportado un incremento significativo de las anomalías congénitas mayores, incluidos los problemas musculoesqueléticos, pero dado el riesgo de artropatía congénita se recomienda no usarla durante el embarazo (24).

En relación con las penicilinas no se ha demostrado que estas condicionen malformaciones fetales o resultados adversos del embarazo y se consideran la primera terapia de línea en el embarazo.

Ciclosporina (clase C)

Este medicamento atraviesa la placenta, sin encontrarse teratogenicidad en modelos animales. Los estudios realizados con este medicamento están en relación con el trasplante renal, por lo que se sugiere una asociación con bajo peso al nacer y parto pretérmino. De igual manera, en recaídas graves de colitis ulcerativa durante el embarazo, la ciclosporina se ha usado con respuestas favorables al reducir la necesidad de colectomía, sin efectos adversos significativos. El efecto secundario más frecuentemente reportado es la hipertricosis en la madre, otros efectos adversos descritos son nefrotoxicidad y hepatotoxicidad (25). Por lo anterior se puede considerar el uso de ciclosporina en pacientes con colitis ulcerativa fulminante durante el embarazo.

Agentes biológicos (clase B)

Estos medicamentos incluyen los anti-TNF, como infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. Estos se usan para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal moderada a severa y en enfermedad de Crohn fistulizante-estenotante. Los niveles de TNF aumentan durante el embarazo, ya que este es principalmente producido por la placenta, siendo importante en las etapas iniciales del embarazo y también para el desarrollo del sistema inmune fetal.

En estudios observacionales y revisiones sistemáticas se ha demostrado la seguridad de su uso durante el embarazo

(26). En relación con infliximab y adalimumab se debe saber que son anticuerpos monoclonales IgG1 y atraviesan la placenta, mientras que certolizumab es un fragmento Fab de IgG1, que no tiene transporte transplacentario, por lo cual se ha recomendado no usar infliximab y adalimumab desde el segundo trimestre del embarazo (27). Otros grupos recomiendan continuar la terapia biológica durante todo el embarazo, en especial, en pacientes de alto riesgo y con actividad de la enfermedad, y solo recomiendan su suspensión por deseo materno (28). En caso de considerar suspender la terapia biológica para disminuir la exposición fetal se recomienda detener la administración entre la semana 22 y 26 de la gestación.

No se ha observado aumento en las tasas de aborto espontáneo, muerte fetal, malformaciones congénitas o parto prematuro entre las mujeres embarazadas que han estado expuestas a adalimumab o golimumab; a su vez, los antiTNF no aumentan el riesgo de complicaciones durante el embarazo en comparación con las tiopurinas y el no uso de medicamentos (29).

Niveles de infliximab y adalimumab se han detectado en los lactantes hasta 12 meses luego del parto, sin embargo, no ha existido aumento de las infecciones, reacciones alérgicas o disminución de la respuesta a las vacunas, pero sí se ha observado que los lactantes expuestos a la combinación de inmunomoduladores y agentes biológicos tienen un incremento de infecciones entre los 9 a 12 meses de edad (30).

Antiintegrina (clase C)

Es un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado que actúa contra la molécula de adhesión α 4-integrina, por lo que existen datos limitados sobre el uso de este medicamento durante el embarazo. La revisión de la base de datos de seguridad global de natalizumab no mostró un aumento en los defectos de nacimiento en niños cuyas madres estuvieron expuestas a natalizumab durante el embarazo. En su extrapolación a otras enfermedades se describe en esclerosis múltiple los resultados del embarazo de 35 pacientes que accidentalmente quedaron embarazadas mientras estaban siendo tratados con natalizumab. De estos pacientes, 29 tuvieron embarazos viables, 28 tuvieron niños sin alteraciones y 1 niño nació con hexadactilia. De las 6 pacientes restantes, una decidió someterse a un aborto y las otras 5 tuvieron abortos tempranos (31).

¿CÓMO DEBE SER EL TIPO DE PARTO EN LA EMBARAZADA CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

En el contexto del embarazo y EII se debe tener en cuenta que el parto debe ser dirigido de manera multidisciplinaria

en conjunto con el obstetra, gastroenterólogo y coloproctólogo. Ante la presencia de enfermedad activa perianal, compromiso rectovaginal o antecedente quirúrgico de reservorio ileoanal o anastomosis ileorrectal secundaria a EII está indicado el parto por cesárea. Se ha demostrado que el parto vaginal con episiotomía puede estar relacionado con incremento del riesgo de afectación perianal (32). Otro punto por resaltar es que las pacientes con EII sin compromiso perianal tienen indicado el parto vaginal, con todos los beneficios que trae para el neonato. Estudios reportan y sugieren que el parto por cesárea es un factor de riesgo para el desarrollo y exacerbación de EII.

¿QUÉ DEBEMOS TENER EN CUENTA DURANTE LA LACTANCIA?

La lactancia puede estar asociada con el incremento de la inflamación, ya que la prolactina se relaciona con aumento de la producción del factor de necrosis tumoral, sin embargo, en un estudio realizado no se encontró incremento en la tasa de recaída de la enfermedad en el primer año posparto entre las mujeres que lactaron (26%) y las que no lo hicieron (29,4%) (33).

Respecto al uso de medicamentos durante la lactancia se debe tener en cuenta que:

- Los aminosalicilatos y sulfasalazina se pueden continuar durante la lactancia, teniendo presente que los aminosalicilatos pueden favorecer la presencia de diarrea osmótica y la sulfasalazina puede condicionar ictericia; sin embargo, las concentraciones del medicamento en leche materna son bajas
- La azatioprina se puede continuar durante la lactancia, esta se detecta en concentraciones bajas de la misma en la leche materna, encontrándose mayores concentraciones del medicamento durante las primeras 4 horas luego del consumo del medicamento, por lo cual, se recomienda desechar la leche obtenida en este rango de tiempo
- El metrotexato, dado su potencial teratogénico, está contraindicado durante la lactancia
- Los corticosteroides se encuentran en concentraciones bajas en la leche materna, encontrándose niveles moderadamente elevados en las primeras 4 horas luego de la toma del medicamento, por lo cual se recomienda desechar la leche obtenida durante este intervalo para reducir riesgo de transferencia al lactante
- Los agentes biológicos se pueden continuar durante el embarazo, encontrándose concentraciones mínimas de infliximab y adalimumab en la leche materna, sin reportarse eventos adversos significativos en el lactante, considerándose que los niveles detectables en el recién nacido después del parto se relacionan con la transferencia placentaria durante el embarazo. Adicionalmente

no se ha encontrado ninguna asociación entre la lactancia materna y el riesgo de infección en el recién nacido expuesto a agentes biológicos (34).

¿CÓMO DEBE SER LA VACUNACIÓN EN LOS BEBÉS?

Se debe tener en cuenta que la vacunación con virus no vivos en recién nacidos expuestos a antiTNF en útero no difiere de los bebés no expuestos, por lo que tienen una respuesta a la vacunación adecuada. Con respecto a las vacunas con virus vivos, como rotavirus, polio oral y BCG, debe administrarse cuando los niveles de antiTNF no sean detectables, por lo cual, no deben recibir vacunas vivas durante los primeros 6 meses de vida, por tanto, se realiza la recomendación de la suspensión de los antiTNF a la semana 33 de embarazo o, como algunos otros autores lo sugieren, desde la semana 26, de esta manera se puede llegar al momento del parto con niveles indetectables del mismo, lo cual favorece la no afectación del esquema de vacunación del neonato.

CONCLUSIÓN

El equipo médico que se encuentra involucrado en el seguimiento de las pacientes con EII debe saber enfrentarse y tener claridad en el manejo preconcepcional, concepcional y posparto de estos pacientes, ya que se deben tener en cuenta múltiples factores, como lo son el control de la enfermedad durante la época fértil, para poderse llevar a cabo un embarazo en buen término y, a su vez, se debe tener claridad acerca del uso de los medicamentos durante las distintas etapas en las que se encuentra la mujer en edad concepcional, lo cual generará tranquilidad tanto para el médico tratante como para la paciente; por tanto, dicha sensibilización de una educación apropiada favorece el incremento de la probabilidad de que los médicos sigan pautas para mejores prácticas en el manejo de pacientes embarazadas con EII.

Conflicto de interés

No hubo conflicto de interés.

Fuente de financiación

No hubo fuente de financiación.

REFERENCIAS

1. Lewis A. Why isn't the foetus rejected? A study of the changes that occur in the mammalian immune system to allow for a successful pregnancy, Faculty of Health and Biosciences. Stratford, London.
2. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux S, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;2;1:121. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-121>.
3. Dealtry G, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(2):107-19. doi: 10.1159/000024441.
4. Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D, et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol.* 2000;164(11):5721-8. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.11.5721>.
5. Ozenci C, Korgun ET, Demir R. Immunohistochemical detection of CD45+, CD56+, and CD14+ cells in human decidua during early pregnancy. *Early Pregnancy.* 2001;5(3):164-75.
6. Steinlauf A, Present D. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:361-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2004.02.013>.
7. Gorgun E, Remzi F, Goldberg JM, Thornton J, Bast J, Hull T, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery.* 2004;136:795-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.018>.
8. Subhani J, Hamilton M. El manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1039-533.
9. Bush M, Patel S, Lapinski R, Stone J. Resultados perinatales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:237-41. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050410001668662>.
10. Mahadevan U, Sandborn W, Li D, Hakimian S, Kane S, Corley D. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1106-12. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.07.019>.
11. Mogadam M, Korelitz B, Ahmed S, Dobbins W, Baiocco P. El curso de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y el posparto. *Am J Gastroenterol.* 1981;75(4):265-9.
12. Miller J. Enfermedad inflamatoria intestinal en el embarazo: una revisión. *JR Soc Med.* 1986;79(4):221-5. doi: <https://doi.org/10.1177/014107688607900410>.
13. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D'Inca R, Panelli M, Gisbert J, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):501-51. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12412>.
14. Levi A, Fisher A, Hughes L, Hendry W. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet.* 1979;314(8137):P276-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90292-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90292-7).

15. Sussman A, Leonard J. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol.* 1980;116:215-7. doi: 10.1001/archderm.1980.01640260091025.
16. Mahadevan U, Terdiman J, Aron J, Jacobssohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(4):395-9. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000164023.10848.c4>.
17. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmmer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1048-53. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28692>.
18. Nørgård B, Puho E, Pedersen L, Czeizel A, Sørensen HT. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2006-10. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(03\)00427-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(03)00427-1).
19. Moskovitz D, Bodian C, Chapman M, Marion J, Rubin P, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:656-61. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04140.x>.
20. Nielsen O, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:116-27. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.135>.
21. Polifka J, Friedman J. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology.* 2002;65(5):240-61. doi: <https://doi.org/10.1002/tera.10043>.
22. Carmichael S, Shaw G. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999;86(3):242-4. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990917\)86:3<242::AID-AJMG9>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990917)86:3<242::AID-AJMG9>3.0.CO;2-U).
23. Koss C, Baras D, Lane S, Aubry R, Marcus M, Markowitz L, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4800-5. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.06477-11>.
24. Nahum G, Uhl K, Kennedy D. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1120-38. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5>.
25. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, et al. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013;36:279-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0034-x>.
26. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1846-54. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.21583>.
27. Gisbert J, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1426-38. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.171>.
28. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1736-50. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.20532>.
29. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, Koren G. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2011;32:93-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.05.009>.
30. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler.* 2011;17(8):958-63. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458511401944>.
31. Brandt L, Estabrook S, Reinus J. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1918-22.
32. Moffatt D, Ilnyckyj A, Bernstein C. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2517-23. doi: [10.1038/ajg.2009.362](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.362).
33. Grosen A, Julsgaard M, Kelsen J, Christensen L. Infliximab concentrations in the milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:175-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.003>.
34. Nguyen G, Seow C, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150:734-57. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003>.

Diagnóstico endoscópico de uncinariasis: presentación de un caso con anemia ferropénica grave

Endoscopic diagnosis of Uncinariasis, presentation of a case with severe iron deficiency anemia

Juliana Pizza Restrepo¹, Gabriel Mosquera-Klinger^{2*}

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

*Correspondencia: Gabriel Mosquera Klinger, gami8203@yahoo.com

Fecha recibido: 26/08/18
Fecha aceptado: 02/10/18

Resumen

Presentamos el caso clínico de un joven, proveniente del área rural, con anemia ferropénica severa, sin sangrado evidente, quien requirió transfusión de hemoderivados y múltiples exámenes, donde se descartaron causas hemolíticas, autoinmunes y anemia de enfermedad crónica. En estudios endoscópicos se le documentó uncinariasis masiva como causa de su cuadro clínico. La uncinariasis es una causa subdiagnosticada y potencialmente curable de anemia en nuestro medio. En este artículo hacemos la descripción de un caso clínico, la discusión sobre diagnósticos diferenciales de anemia ferropénica y revisión de la literatura.

Palabras clave

Anemia, infecciones por uncinarias, enfermedades parasitarias, endoscopia, diagnóstico diferencial.

Abstract

We present the clinical case of a young man from a rural area who required transfusion of blood products due to severe iron deficiency anemia although there was no obvious bleeding. Multiple tests ruled out hemolytic, autoimmune causes and chronic disease as the cause of his anemia. Endoscopy found massive ancylostomiasis, a potentially curable cause of anemia in our environment. In this article we describe the clinical case, discuss differential diagnoses of iron deficiency anemia, and review the literature.

Keywords

Anemia, ancylostomiasis, parasitic diseases, endoscopy, differential diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La uncinariasis es causada por la infección parasitaria por nematodos *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Esta se transmite por contacto directo con suelos contaminados por dichos parásitos. La manifestación principal en los humanos es a nivel del tracto digestivo y las alteraciones más frecuentes son pérdidas sanguíneas crónicas, anemia ferropénica secundaria y enteropatía perdedora de proteínas con hipoalbuminemia secundaria.

A pesar de que la uncinariasis es común en nuestro medio, esta suele ser subdiagnosticada o infraestimada en el contexto de anemia severa (1, 2). La uncinariasis es endémica y más grave cuando el ambiente físico y sociocultural favorecen la contaminación fecal-oral. Las poblaciones más susceptibles de infectarse son niños preescolares y escolares, pero también se pueden dar casos en adultos (2, 3). En varios estudios publicados en Latinoamérica y África se confirmó la relación causal de la uncinariasis con la pobreza, el saneamiento ambiental deficiente, así como

la procedencia del área rural (4-6). El diagnóstico suele ser por identificación del parásito o huevos en materia fecal.

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años, agricultor, proveniente del resguardo indígena del Cauca. En febrero de 2017 fue evaluado en el centro de salud municipal por presentar picos febriles intermitentes no cuantificados, sensación de debilidad, fatiga y diaforesis. En el examen físico se encontró en condiciones generales regulares, con marcada palidez cutaneo-mucosa y con fiebre de 38,5 °C. En sus exámenes analíticos se documentó una anemia severa, con una hemoglobina (Hb) de 3,6 g/dL y una gota gruesa para paludismo positiva (*P. falciparum* con 1520 formas asexuadas). Por esta razón se le inició tratamiento con arteméter 20 mg/lumefantrina 120 mg (Coartem®) 4 tabletas cada 12 horas en 6 dosis. Fue remitido a nuestro centro, donde se le realizaron estudios adicionales de ferrocínética, hemolisis y otras infecciones (**Tabla 1**). Además, se repitió la gota gruesa, donde se demostró disminución importante de la parasitemia. Se le dio tratamiento para la anemia con 3 unidades de glóbulos rojos empacados y se continuó el tratamiento antipalúdico. El paciente presentó mejoría sintomática, desaparición de la fiebre y la Hb de control fue 7,8 g/dL, por lo cual se le dio el egreso.

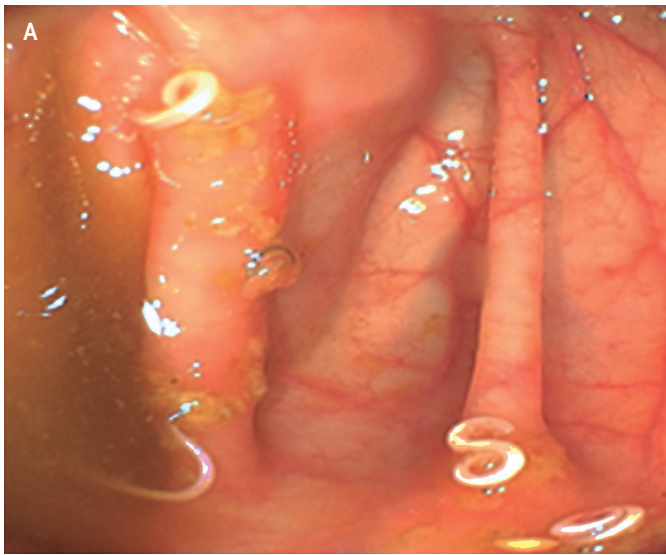
El paciente reingresó el 5 octubre de 2017 por marcada astenia, adinamia, fatiga, pica y cefalea pulsátil (referida como tuntún). Negaba sangrado digestivo manifiesto e ictericia. Al ingreso se documentó una anemia severa con hemoglobina de 4,9 g/dL. Por esta razón requirió nuevamente transfusión de hemoderivados. Por la historia de anemia ferropénica vista en hospitalización previa se decidió indicar estudios endoscópicos. En la endoscopia digestiva superior hubo evidencia de cambios inflamatorios y erosiones en el duodeno, además, se identificó parásito móvil a ese nivel (**Figura 1A**). Asimismo, en la colonoscopia se identificaron al menos 15 vermes alargados, de color blanquecino, móviles en colon derecho y ciego (**Figura 1B**). Se recomendó tratamiento con pamoato de pirantel 10 mg/kg/día por 3 días cada 6 meses por 3 años para él y familiares cercanos y sales de hierro oral durante 6 meses; además, se le ofreció educación sanitaria sobre medidas higiénicas básicas. Se le realizó seguimiento telefónico a los 6 y 9 meses, donde refirió mejoría completa de sus síntomas.

DISCUSIÓN

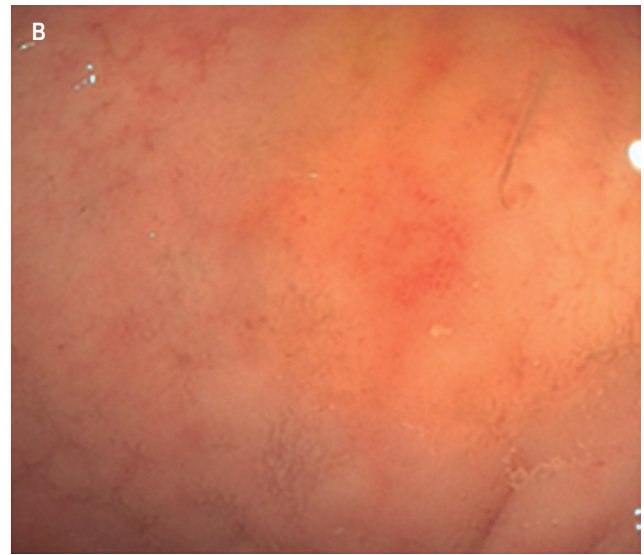
La anemia por deficiencia de hierro es un problema de salud pública mundial. Es el trastorno nutricional más común, el cual afecta a más de 2 mil millones de personas en el mundo. Tiene una prevalencia aproximada de 40% en niños en edad preescolar, 30% en mujeres en edad fértil y hasta 38% en

Tabla 1. Paraclínicos del paciente durante estancias hospitalarias

Primera estancia hospitalaria	
Química sanguínea	ALT 14, AST 21 Bilirrubina total 0,93; bilirrubina directa 0,39; fosfatasa alcalina 69 PCR 0,93 Creatinina 0,83; BUN 9,5 Na 137; Cl 104,5; Ca 8,2; K 4,21
Enfermedades infecciosas	Hemoparásitos positivos: <i>Plasmodium falciparum</i> , 16 gametocitos por mm ³ VIH no reactivo
Estudio de la anemia	HLG Hb 3,7; Hto 12,9; VCM 68; HCM 19,5; ADE 20; leucocitos 6200; neutrófilos 3700; eosinófilos 1300; linfocitos 1400; plaquetas 222 000 Hierro 24; transferrina 330; TIBC 412; saturación de transferrina 6%; ferritina 13 pmol/L
Segunda estancia hospitalaria	
Química sanguínea	ALT 19; AST 32 Creatinina 0,81; BUN 8,5 Na 139; Cl 104,9; K 4,86; Ca 9,4 INR 1,11; TP 11,9 (10,79); TPT 29,9 (30,6)
Enfermedades infecciosas	VIH no reactivo Hemoparásitos negativos
Estudio de la anemia	HLG Hb 4,9; Hto 17,8; VCM 57; HCM 15,7; glóbulos blancos 6200; neutrófilos 2542; linfocitos 1860; eosinófilos 1364 L 1860; plaquetas 362 000 Reticulocitos 31 000; índice 0,4 porcentaje 1 LDH 212 Hierro 20; ferritina 3,6 pmol/L



Múltiples uncinarias en colon derecho



Uncinaria en duodeno con evidencia de erosión local

Figura 1. Imágenes diagnósticas. Evidencia de uncinarias en duodeno y en colon durante estudios endoscópicos.

embarazadas (7). Es responsable de casi la mitad de todas las causas de anemia en países de bajo y medianos ingresos (8). En los países en vías de desarrollo generalmente resulta de la ingesta insuficiente o de pérdida sanguínea gastrointestinal debido a colonización por parásitos intestinales (7).

Los síntomas de anemia son muy variados e inespecíficos. Se describen algunos clásicos, como fatiga, disnea relacionada con el ejercicio, pica, cefalea y alteración en la concentración, los cuales pueden manifestarse incluso con la presencia de ferropenia sin anemia asociada. Algunos signos evidentes son la palidez cutaneomucosa, taquicardia y ortostatismo, en casos de anemia grave; otros menos frecuentes y quizá más sutiles son la glositis, estomatitis angular y coiloniquia (9).

Dentro de las causas de anemia ferropénica tenemos un espectro amplio de posibilidades (**Tabla 2**), no menos importante las pérdidas sanguíneas gastrointestinales manifiestas u oscuras (10). La parasitosis se debe tener en cuenta en el enfoque inicial de pacientes con anemia ferropénica por pérdidas digestivas, ya que su diagnóstico tardío podría generar uso de ayudas diagnósticas innecesarias y exponer a los pacientes al riesgo de posibles complicaciones, como retraso en el neurodesarrollo, falla cardíaca y aumento en el riesgo de pérdidas gestacionales y morbilidad en las gestantes (2, 7).

Las anemias más graves producidas por parásitos se observan en uncinariasis, paludismo, tricocefalosis y difilobotriasis. Por diferentes mecanismos fisiopatológicos, las parasitosis pueden producir anemia secundaria a desnutrición crónica, producto de mala absorción y anorexia

con ingesta insuficiente; anemia hemolítica, como en el caso de la malaria y la babesiosis, o secundaria a pérdidas sanguíneas gastrointestinales por lesión directa de la mucosa gastrointestinal, como ocurre en la infección por protozoos, como *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli* o por helmintos, como *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* y *Trichuris trichiura* (10).

En el caso presentado, la etiología de la anemia inicialmente se pudo atribuir a un potencial origen multifactorial, ya que su diagnóstico inicial fue malaria por *P. Falciparum*; sin embargo, no se documentaron marcadores de hemólisis, ni presentó franca mejoría en la hemoglobina a pesar de la negativización de los hemoparásitos luego de completar tratamiento con arteméter/lumefantrina (Coartem®). Además, la eosinofilia es más rara en el contexto de paludismo.

La uncinariasis es una enfermedad parasitaria causada por nematodos hematófagos, de la familia *Ancylostomatidae*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, que ocasiona trastornos digestivos, anemia microcítica hipocrómica, más intensa en las infecciones masivas. La infección en el ser humano se presenta por la penetración a través de la piel de las larvas filariformes, que se encuentran en suelos contaminados. Estas son llamadas larvas rabditiformes en fases iniciales de maduración. En la fase de migración, las larvas llegan a los pulmones y penetran los sacos alveolares. La fase intestinal inicia con la deglución, lo que genera erosiones o ulceración de la mucosa gastrointestinal. La correlación entre la severidad clínica y la intensidad del parasitismo presenta variaciones de acuerdo con el estado nutricional y la anemia de base de estos pacientes (2).

Tabla 2. Causas de la anemia ferropénica

Tipo de causa	Condición	Mecanismo
Aumento de los requerimientos	Infancia y adolescencia Embarazo	Crecimiento rápido Aumento de la masa eritrocitaria
Disminución en la ingesta	Mal nutrición, vegetarianos	Insuficiencia de hierro en la dieta
Disminución en la absorción	Gastrectomía, <i>bypass</i> duodenal, cirugía bariátrica, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis atrófica, infección por <i>Helicobacter pylori</i> , inhibidor de bomba de protones, ERC	Disminución en la superficie de absorción, aumento del pH gástrico y de la hepcidina
Pérdidas sanguíneas crónicas	Lesiones en el tracto gastrointestinal, esteroides, AINE, sangrado uterino, hemólisis intravascular, defectos en la coagulación	Aumento de pérdidas sanguíneas por condiciones que perpetúan el sangrado
Mecanismos asociados con inflamación	ERC, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y falla cardíaca	Aumento de la hepcidina
Pérdidas sanguíneas agudas	Cirugía mayor	Anemia en el posoperatorio

Adaptado de Camaschella C. Blood. 2017;31(4):225-33.

Desde el punto de vista clínico se puede considerar que la uncinariasis es leve cuando el recuento de huevos en materia fecal está por debajo de 2000 huevos por gramo (hpg); infecciones moderadas están entre 2000 y 4000 hpg y severas con recuentos mayores de 4000 hpg (2). En el caso del *Necator americanus* se ha calculado que se obtiene el número aproximado de gusanos adultos al dividir por 80 el número de huevos por gramo de materia fecal. Así que para casos de infestación severa (4000 hpg) se estiman 50 parásitos adultos en el intestino. Además, se ha demostrado que el *Necator americanus* genera una pérdida diaria de al menos 0,04 mL y de 0,20 mL para *Ancylostoma duodenale* por parásito, también del sangrado transitorio resultante del desprendimiento del parásito de la mucosa para trasladarse a otro lugar. Estos datos resultan en anemia microcítica e hipocrómica de origen ferropénico, después de unos meses de la infección (2). Otras manifestaciones incluyen dermatitis pruriginosa; síntomas pulmonares inespecíficos y neurológicos, como cefalea pulsátil y somnolencia. En casos de infección en la infancia temprana se puede presentar retraso en el crecimiento y neurodesarrollo (2).

El diagnóstico confirmatorio se demuestra por la presencia de huevos de uncinarias en heces o por visualización directa de los parásitos adultos. Son útiles el examen directo, los métodos de concentración Willis-Faust, las técnicas cuantitativas de Stoll y Kato-Katz, que indican el número de huevos por gramo de heces (10). El coprocultivo por el método de Harada-Mori permite identificar las especies de *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* por la morfología de las larvas filariformes (10).

En el caso presentado, el diagnóstico se hizo con una sumatoria de datos clínicos, de laboratorio y la evidencia de los parásitos en estudios endoscópicos. A pesar de que los estudios endoscópicos en este caso desempeñaron un

papel importante en el diagnóstico, creemos que se podrían evitar exploraciones costosas e invasivas si se hace un enfoque más racional.

El tratamiento consiste en la administración de antihelmínticos, en especial benzimidazoles y pamoato de pirantel, además de tratamiento de la anemia. Los antihelmínticos más usados y recomendados en Colombia son mebendazol, albendazol y pamoato de pirantel, con tasas de curación variables (Tabla 3) (1, 2). La preferencia particular de los autores es el pamoato de pirantel debido a que este inhibe la enzima colinesterasa y ocasiona despolarización de la placa muscular, lo que provoca parálisis espástica en los nematodos, que tendría un efecto beneficioso en la parasitosis masiva, ya que se minimizaría el riesgo de migraciones larvianas (2). Estos esquemas tienen bajo costo y pocos efectos adversos, por lo que podrían ser administrados ante la sospecha de infección por uncinariasis, incluso en pacientes sin confirmación parasitaria en el sitios de alta prevalencia.

Tabla 3. Medicamentos usados en Colombia para el tratamiento de uncinariasis

Medicamento	Dosis	Tasa de curación
Mebendazol	100 mg 2 veces al día por 3 días. Campañas de control 500 mg dosis única	Curación del 22% y reducción de huevos de 82% (en campañas de control)
Albendazol	400 mg/día por 3 días. Campañas de control 500 mg dosis única	Curación del 56% y reducción de huevos de 98% (en campañas de control)
Pamoato de pirantel	10 mg/kg/día por 3 días	Curación del 80% reducción de huevos 95%

Adaptado de Botero D et al. Parasitosis humanas. Corporación para Investigaciones Biológicas. 2012. p. 145-60.

Conflicto de interés

Ninguno.

Fuente de financiación

El manuscrito no ha sido financiado por ninguna entidad.

REFERENCIAS

1. Mosquera G, Correa NF, Concha A. Sangrado oscuro y anemia crónica severa: discusión sobre dos causas gastrointestinales subvaloradas en Colombia. *Univ Med.* 2014;55(2):229-34.
2. Botero D, Restrepo M. Uncinariasis. En: Botero D, Restrepo M (editores). *Parasitosis humanas*. 3ª edición. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. 2012. p. 145-60.
3. Carrada-Bravo T. Uncinariasis: ciclo vital, cuadros clínicos, patofisiología y modelos animales. *Rev Mex Patol Clin.* 2007;54(4):187-99.
4. Udoski JK. *Necator americanus* infection: a cross-sectorial study of a rural community in relation to some clinical symptoms. *Ann Trop Med Parasitol.* 1980;78:443-4. doi: <https://doi.org/10.1080/00034983.1984.11811845>.
5. Hernández-Lira J. Distribución geográfica y patología de la uncinariasis en la República Mexicana. *Rev Mex Patol Clin.* 1949;13:111-5.
6. Bradley M, Chandiwana SK, Bundy DAP. The epidemiology and control of hookworm infection in the Burma Valley area in Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:145-7. doi: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(93\)90463-Z](https://doi.org/10.1016/0035-9203(93)90463-Z).
7. Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372:1832-43. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>.
8. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood.* 2013;121(14):2607-17. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-453522>.
9. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(2):128-41. doi: <https://doi.org/10.1177/0884533608314536>.
10. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood.* 2017;31(4):225-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.004>.

Carcinoma escamocelular del canal anal metastásico en un paciente con VIH tratado con quimiorradioterapia concomitante. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Metastatic anal canal squamous cell carcinoma in a patient with HIV treated with concomitant radiotherapy chemo. Case report and literature review

Handerson Rafael Osma Ch.^{1*}, Carlos Eduardo Bonilla G.², Ricardo Oliveros W.³, Henry Alexander Vargas D.⁴, Julián Alberto Beltrán S.⁵, Mario Alexander Melo U.⁶

¹ Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

² Médico especialista en Medicina Interna y Oncología, especialista en Docencia Universitaria, Servicio de Oncología Clínica en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

³ Médico especialista en Cirugía General y Cirugía Gastrointestinal. Coordinador del Servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico especialista en Medicina Interna. *Fellow* de Oncología, Servicio de Oncología Clínica Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

⁵ Médico especialista en Radiología, Neurorradiología y Neurorradiología Intervencionista. Servicio de Radiología del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

⁶ Médico especialista en Patología. Servicio de Patología del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Handerson Rafael Osma, hrosmac@unal.edu.co

Fecha recibido: 26/08/18

Fecha aceptado: 01/11/18

Resumen

El carcinoma del canal anal es responsable de hasta el 4% de los casos de cáncer de colon, recto y ano; el tipo histológico más común es el carcinoma escamocelular. Una proporción no despreciable de pacientes se presenta con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. En estos estadios, el pronóstico es pobre y su tratamiento usualmente se basa en quimioterapia paliativa con cisplatino y 5-fluorouracilo, con tasas de supervivencia que no superan el 30% a 5 años. Algunos estudios recientes han sugerido que el tratamiento multidisciplinario con quimiorradiación, que se brinda en estadios más tempranos de la enfermedad, podría mejorar la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes.

A continuación, presentamos el caso de un paciente masculino de 54 años con carcinoma escamocelular del canal anal con compromiso metastásico extenso y con VIH atendido en una institución especializada en el manejo de cáncer, en el cual se logró remisión completa de la enfermedad luego del manejo con quimiorradioterapia concomitante con mitomicina C y 5-fluorouracilo y se mantiene en remisión después de cerca de 4 años de haberse suspendido el tratamiento. Se discute el caso y se revisa la literatura al respecto.

Palabras clave

Canal anal, neoplasias del ano, carcinoma de células escamosas, VIH, quimiorradioterapia.

Abstract

Anal canal carcinoma is responsible for up to 4% of all cases of colon, rectum and anus cancer. The most common histological type is squamous cell carcinoma. A non-negligible proportion of patients have metastasized by the time of diagnosis. In these stages the prognosis is poor, and treatment is usually based on palliative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil. Five year survival rates do not exceed 30%. Some recent studies have suggested that multidisciplinary chemoradiotherapy (chemotherapy combined with radiation therapy) in earlier stages of the disease could improve survival for a select group of patients.

We present the case of a 54-year-old male patient with squamous cell carcinoma of the anal canal with extensive metastasis who also had HIV. He was treated at an institution specializing in cancer treatment where complete remission of the disease was achieved after treatment with chemoradiotherapy with Mitomycin C and 5-fluorouracil. He remains in remission four years after discontinuation of treatment. We discuss the case and review the literature.

Keywords

Anal canal, neoplasms of the anus, squamous cell carcinoma, HIV, chemoradiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de canal anal representa el 2% a 4% de todos los casos de cáncer de colon, recto y ano (1). Su pico de presentación ocurre entre los 58 y 64 años y su frecuencia ha venido en aumento. En Estados Unidos, las tasas de incidencia han pasado de 0,8 casos por 100 000 habitantes por año en 1975 a 1,5 casos por 100 000 habitantes por año en el 2011, posiblemente por el impacto de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (2). El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas, que representa 85% a 90% de todos los casos (2, 3). La mitad de los pacientes tiene enfermedad localizada al momento del diagnóstico, una tercera parte se presentan como enfermedad regional nodal y 10%-15% tiene metástasis a distancia (4).

Hay poca información con respecto a la historia natural del carcinoma escamocelular metastásico, debido especialmente a la escasez de estudios prospectivos en esta patología (5). En estados avanzados, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda la quimioterapia sistémica paliativa basada en cisplatino y 5-fluorouracilo y, en algunos pacientes, la radioterapia paliativa de forma secuencial (no concomitante) (6). En estos casos, la quimioterapia ofrece una tasa de respuesta razonable, pero pobres desenlaces fuertes, con una probabilidad de supervivencia a 5 años que va entre el 15% y 30% (7). Evidencia reciente sugiere que en algunos pacientes con enfermedad metastásica bien seleccionados, el tratamiento multidisciplinario con quimiorradiación concomitante podría mejorar los desenlaces de supervivencia (8).

A continuación, presentamos el caso de un paciente con carcinoma escamocelular del canal anal metastásico con VIH atendido en una institución especializada en el manejo de cáncer, en quien se brindó tratamiento con quimiorradioterapia concomitante con 5-fluorouracilo y mitomicina C y luego quimioterapia sola con el mismo protocolo por 6 ciclos, lo que logró una respuesta completa sostenida en el tiempo, persistiendo en remisión después de casi 4 años de haber suspendido el tratamiento. Se discute el caso y se revisa la literatura al respecto.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 54 años, que consulta en mayo de 2013 por dolor y sensación de masa en región recto-anal. Tenía antecedente de infección por VIH, en manejo con terapia HAART desde diciembre de 2012, con recuento de linfocitos CD4 de 57 células/ μ L y carga viral 40 612 copias/mL (Log 5.6). Al examen físico se encontró un paciente con sarcopenia y múltiples adenopatías en zona IV izquierda del cuello, axilares e inguinales. A la explo-

ración de la región perineal se encontraron hemorroides externas edematizadas, al menos 5 nódulos subcutáneos en región glútea de hasta 5 mm de diámetro, y al tacto rectal una lesión que iniciaba por encima del reborde anal sobre la cara anterior del canal anal y recto distal. El resto del examen físico estaba dentro de los parámetros normales.

Le realizaron una rectosigmoidoscopia, en donde se evidenció una lesión neoplásica en la ampolla rectal a 5 cm del reborde anal, cuya biopsia reportó un carcinoma escamocelular moderadamente diferenciado. Una resonancia magnética de pelvis evidenció, a nivel del canal anal, un engrosamiento neoplásico con zona de ulceración focal anterior en contacto con la uretra membranosa y ápex de la próstata. La resonancia magnética de abdomen reportó lesiones metastásicas en glándula suprarrenal derecha, adenopatías paraaórticas izquierdas e infrarrenales, retrocavas, en eje celíaco y retrocruales derechas. La tomografía de tórax reportó múltiples adenopatías tumorales en región axilar derecha, supraclaviculares, prevasculares, paraesofágicas, retrocruales derechas y paraaórticas izquierdas. Adicionalmente mostró una lesión nodular cavitada en la base del pulmón izquierdo y múltiples nódulos subcentimétricos con densidad de tejidos blandos de distribución aleatoria, sospechosos de malignidad (**Figura 1**).

Se realizó biopsia excisional de un ganglio axilar derecho para descartar otro primario, el cual confirma compromiso metastásico a distancia por carcinoma escamocelular del canal anal, con desdiferenciación sarcomatosa. Se hizo el diagnóstico de carcinoma escamocelular del canal anal en estadio IV por T4N2M1 (*American Joint Committee on Cancer*, versión 7) (9). A pesar de la extensa enfermedad a distancia, teniendo en cuenta el buen estado general del paciente y con miras a brindarle la máxima respuesta posible, se decidió brindar el tratamiento que se reserva para estadios más tempranos: quimiorradioterapia concomitante con mitomicina C 10 mg/m² días 1 y 29 y 5-fluorouracilo 1000 mg/m²/día en infusión continua los días 1 a 4 y 29 a 32 de la radioterapia. Recibió este tratamiento entre el 20 de agosto y el 05 de octubre de 2013, sin toxicidad limitante. Se obtuvo respuesta clínica completa en canal anal y por tomografías una respuesta parcial dada por disminución mayor del 30% del conglomerado ganglionar en la estación IV izquierda y axilar derecha, resolución del componente ganglionar mediastinal, disminución del tamaño de las lesiones pulmonares, resolución de algunas adenopatías abdominales y disminución del tamaño de las lesiones de la glándula suprarrenal derecha (**Figura 2**).

Ante la buena respuesta obtenida se decidió continuar tratamiento sistémico con el mismo régimen de quimioterapia de mitomicina C + 5-fluorouracilo, con monitorización hematológica y renal estrecha. El paciente completó 6 ciclos el 10 de octubre de 2014 y desde entonces se dejó en

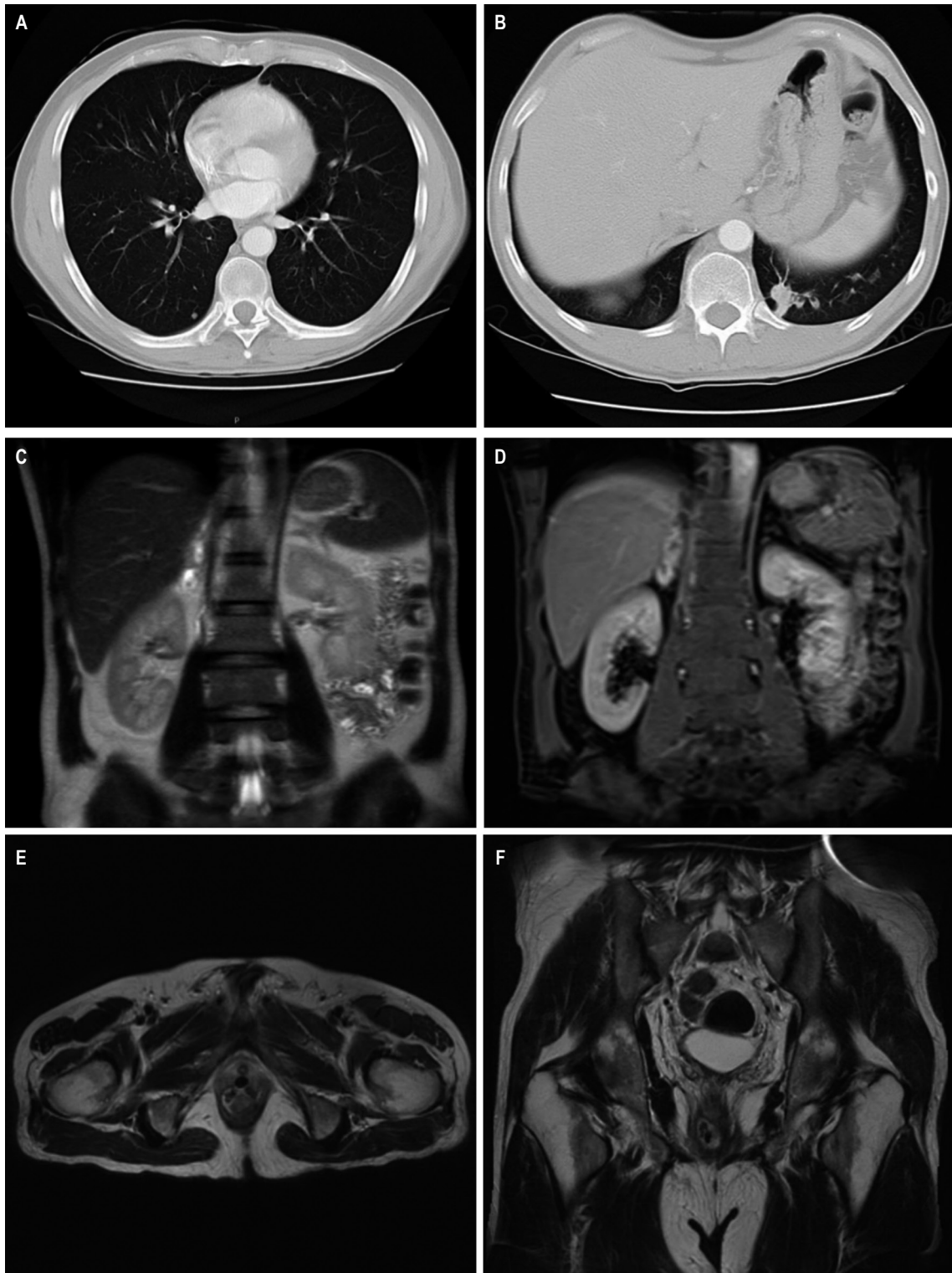


Figura 1. Imágenes del paciente al momento del diagnóstico. **A y B.** TAC de tórax. Proyección axial. Múltiples nódulos subcentimétricos con densidad de tejidos blandos de distribución aleatoria y una lesión nodular dominante en la base pulmonar izquierda. **C y D.** RM de abdomen. Proyección coronal. Se evidencian dos lesiones focales en la glándula suprarrenal derecha: una de ellas en el brazo medial de 14 x 17 mm y otra en el cuerpo de la glándula de 14 x 19 mm, las cuales son hiperintensas en T2 (C) e hipointensas en T1 (D), no suprimen señal en secuencias fuera de fase, presentan restricción periférica a la difusión y realce periférico al medio de contraste en relación con metástasis necróticas (estas dos últimas secuencias no ilustradas). **E y F.** RM de pelvis. Proyecciones axial y coronal en secuencia T2. Se evidencia engrosamiento concéntrico y de aspecto neoplásico con zona de ulceración anterior en el canal anal, con espesor de 14 mm y presencia de realce moderado con el medio de contraste en contacto con la uretra membranosa, sin fístulas a este órgano.

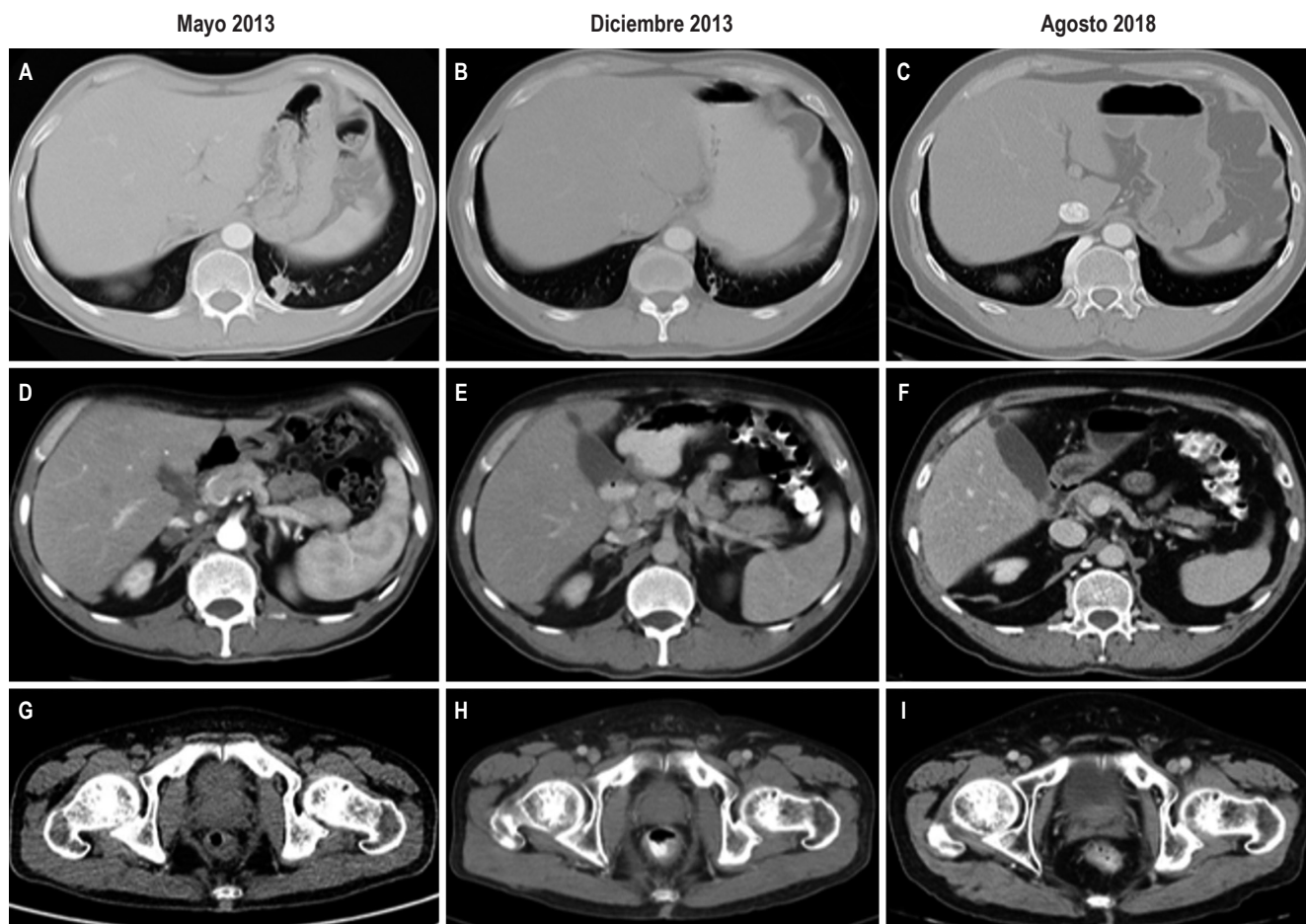


Figura 2. Seguimiento tomográfico del paciente. **A-C.** Las imágenes muestran la evolución del tamaño del nódulo metastásico en la base del pulmón izquierdo, con resolución completa a fecha del último seguimiento. **D-F.** Se evidencia la evolución de una de las lesiones metastásicas en la glándula suprarrenal derecha, con respuesta completa en el último estudio. **G-I.** Las imágenes muestran la respuesta parcial a nivel del canal anal, con enfermedad estable a agosto de 2018.

seguimiento. Las tomografías de reevaluación de fin de tratamiento mostraron respuesta pulmonar, ganglionar axilar y cervical completa, persistiendo solo algunas adenomegalias retrocrurales y retroperitoneales izquierdas residuales y estabilidad de las lesiones en la glándula suprarrenal derecha. Desde entonces ha continuado en seguimiento clínico e imagenológico y hasta el control de agosto de 2018 permanece con dichas lesiones estables, sin evidencia de progresión de la enfermedad (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La mayoría de la literatura sobre el tratamiento del carcinoma escamocelular de canal anal metastásico se limita a reportes y series de casos en los que se han extrapolado los protocolos de quimioterapia usados para carcinomas escamocelulares de otras localizaciones, como pulmón y

cérvix (10). El paradigma oncológico considera que, en este estadio, la enfermedad no es curable, por lo que para su tratamiento, las guías más importantes de oncología a nivel mundial aconsejan el uso de poliquimioterapia con intención paliativa y se deja como opcional el uso de radioterapia pélvica (secuencial, no concomitante) en dosis paliativas en caso de enfermedad primaria voluminosa y sintomática (1, 6). En estadios metastásicos se han reportado medianas de supervivencia libre de progresión de 5 a 7 meses y de supervivencia global entre 15 y 22 meses (7, 8).

El tratamiento con base en fluorinados más platinos ha reportado tasas de respuesta global en casi 60% de los pacientes, casi todas respuestas parciales, con medianas de supervivencia de hasta 34,5 meses, pero sin respuestas sostenidas a largo plazo (11, 12). Una serie retrospectiva en el MD Anderson demostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,2 meses y de supervivencia global

de 38 meses (13). Otros esquemas utilizados incluyen la combinación de carboplatino/paclitaxel, con una mediana de supervivencia global de 12 meses (14). La combinación de paclitaxel, carboplatino y 5-FU se evaluó en un estudio fase II, que probó la eficacia de esta terapia en el tratamiento de carcinoma escamocelular de varios sitios primarios, en el que se demostró para los 7 pacientes de sitio primario una respuesta global en 4 de ellos, pero con una considerable tasa de efectos secundarios, que incluyó leucopenia (48%), mucositis (28%) y diarrea (17%) (15). En 2006, Jhaver y colaboradores estudiaron el uso de mitomicina C, adriamicina, cisplatino y bleomicina, CCNU, y obtuvieron una tasa de respuesta global del 60%, una mediana de supervivencia libre de progresión de 8 meses y de supervivencia global de 15 meses, a costa de una toxicidad severa que incluyó leucopenia y trombocitopenia (10%), vómito (10%), calambres (5%) y arritmia cardíaca (5%) (16).

Como ya se expuso, el pronóstico de pacientes con enfermedad metastásica es muy pobre. El paciente de nuestro caso logró respuesta completa a nivel local y respuesta sistémica parcial con la quimiorradioterapia concomitante inicial (esquema estándar en enfermedad no metastásica) y, después de 6 ciclos de mitomicina C + 5-fluorouracilo, el paciente logró respuesta completa, que se ha mantenido durante cerca de 4 años. La quimiorradioterapia secuencial en enfermedad metastásica está recomendada en las guías de manejo internacional, bajo recomendación de expertos; no obstante, a pesar de que existe escasa evidencia acerca del impacto que pueda tener este tipo de tratamiento y el momento óptimo para su inicio, pequeñas series de caso han mostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (17). La duración óptima de la terapia para quienes logran una respuesta adecuada tampoco ha sido establecida, algunos autores sugieren continuar el tratamiento de manera indefinida para lograr una máxima respuesta si se tolera adecuadamente (10).

En el escenario metastásico, las guías sugieren utilizar la radioterapia solo si se usa en combinación con 5-FU y un platino. Aquí, exponemos una experiencia exitosa utilizando mitomicina C en lugar de cisplatino, en la que se logró una respuesta casi completa y estabilidad de las lesiones luego de 4 años de haber finalizado el esquema Nigro. Actualmente se encuentra en curso un estudio fase II que compara el uso de cisplatino + 5 FU *vs.* carboplatino con paclitaxel semanal para pacientes con carcinoma escamocelular de canal anal metastásico o localmente recurrente e inoperable. El objetivo principal del estudio es evaluar la tasa de respuesta y los desenlaces secundarios incluyen supervivencia libre de progresión, supervivencia global, toxicidad y calidad de vida (18).

Los pacientes con VIH con carcinoma de canal anal tienen un peor pronóstico comparados con pacientes sero-

negativos y pueden experimentar una mayor toxicidad con quimioterapia, especialmente cuando el recuento de CD4 es <200 células/ μ L, pudiendo requerir períodos de descanso más prolongados y reducción en la dosis de los agentes quimioterapéuticos (19, 20). Las principales toxicidades que experimentan han sido hematológicas, gastrointestinales y radiodermitis. También pueden requerir reducción del campo de radiación, utilizando radioterapia con intensidad modulada (IMRT) (21). Si bien algunos autores han encontrado una tendencia en mejoría de la supervivencia con recuentos de CD4 >200, la evidencia no es contundente y el impacto del sistema inmune de los pacientes con VIH y carcinoma escamocelular de canal anal y su terapia HAART asociada sigue estando por establecer (21, 22). Adicionalmente, los pacientes con VIH han sido excluidos de grandes estudios de carcinoma escamocelular de canal anal, como el ACT I, RTOG 98-11 y ACCORD 03 (23). En nuestro caso, el paciente tuvo una tolerancia aceptable del tratamiento con quimiorradioterapia y la terapia antirretroviral concomitante, no hubo requerimientos de períodos de descanso prolongados y se cumplieron todos los ciclos de quimioterapia.

En los últimos años ha cobrado importancia el uso de la terapia dirigida para tratamiento de cáncer, como es el caso de los trabajos de los doctores Allison Y Honjo en inmunoterapia contra el cáncer, con los cuales fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2018 (24, 25). El rol que tiene el virus de papiloma humano (VPH) en la carcinogénesis del carcinoma escamocelular de canal anal, sobre todo en pacientes con inmunosupresión, ha permitido el uso de anticuerpos antiPD-1. Dos estudios recientes han estudiado el uso de estas moléculas. En 2017, Ott y colaboradores estudiaron los resultados de seguridad y eficacia del pembrolizumab en la cohorte de pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastásico del canal anal PDL-1 positivos del estudio fase I KEYNOTE-028, con falla en al menos una terapia estándar previa. Los desenlaces primarios fueron la seguridad y la tasa de respuesta global y como desenlaces secundarios la supervivencia global, libre de progresión y duración de la respuesta. 25 pacientes con una mediana de edad de 63 años fueron aleatorizados, de los cuales el 64% experimentó eventos adversos relacionados con el tratamiento, sin que hubiera ninguna muerte relacionada con este. 4 de ellos tuvieron una respuesta parcial, la tasa de supervivencia global fue de 17% (IC 95% 5%-37%) y el 42% tuvo enfermedad estable durante una mediana de 3,6 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3 meses y la de supervivencia global fue de 9,3 meses. Los autores concluyeron que esta molécula demostró un perfil de seguridad manejable y aceptable actividad antitumoral (26).

En otro estudio fase II, realizado por Morris y colaboradores, se valoró la eficacia de nivolumab en pacientes con carcinoma escamocelular de canal anal metastásico que no habían recibido previamente inmunoterapia. Se aleatorizaron un total de 39 pacientes, con una mediana de edad de 56 años. 7 pacientes (21%) tuvieron una respuesta parcial y poco más de la mitad alcanzó enfermedad estable, con una tasa de control de la enfermedad del 79%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,1 meses y de supervivencia global de 11,5 meses y los efectos adversos más comunes fueron fatiga, náusea y sarpullido. Los autores concluyeron que nivolumab demostró una actividad potencialmente significativa, con una adecuada tolerancia (27).

También se ha estudiado los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El uso de cetuximab se ha descrito en algunos reportes de caso de pacientes con KRAS *wild-type* y en análisis retrospectivos se encontró inicialmente un posible rol de este medicamento para pacientes con carcinoma escamocelular de canal anal (28). Sin embargo, es necesario tener en cuenta los desenlaces de seguridad encontrados cuando se ha utilizado los inhibidores del EGFR en pacientes con enfermedad localmente avanzada en combinación con quimiorradioterapia, en donde se han encontrado tasas de toxicidad grado 3/4 de hasta el 90% y con tasas no muy buenas de respuesta, que ha llevado a recomendar continuar en la búsqueda de alternativas terapéuticas más eficaces y menos tóxicas, por lo que los desenlaces de eficacia y seguridad en el escenario metastásico aún deben comprobarse en ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos (29).

CONCLUSIONES

Este caso ilustrativo nos permite considerar que en pacientes seleccionados con enfermedad metastásica distante es posible brindar el esquema de quimiorradioterapia concomitante en dosis curativas, que se usa de forma estándar en enfermedad localizada, con lo cual se podría lograr respuesta completa y sostenida a nivel locoregional y control de la enfermedad sistémica. La serie de casos del MD Anderson apoya también este abordaje, lo cual puede significar el punto inicial para realizar un cambio en el paradigma oncológico en cuanto al pronóstico y tratamiento de esta enfermedad. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento de los pacientes a largo plazo que permitan confirmar esta hipótesis y tener evidencia de mejor calidad con respecto al tratamiento del carcinoma escamocelular de canal anal en estadio IV.

Fuente de financiación

Recursos propios.

Agradecimientos

A todos los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, por ser nuestro motivo de la incesante lucha contra el cáncer.

REFERENCIAS

1. Glynne-Jones R, Nilsson P, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:1165-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.07.030>.
2. Nelson R, Levine A, Bernstein L, Smith D, Lai L. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31:1569-75. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2524>.
3. Oliveros R, Rey-León C, Olarte H, Ospina J, Villamizar J, Acosta M, et al. Carcinoma del ano: experiencia con 82 pacientes. *Rev Col Cir*. 1990;5(3):139-46.
4. Abbas A, Yang G, Fakhri M. Management of anal cancer in 2010. Part 1: Overview, screening, and diagnosis. *Oncology (Williston Park)*. 2010;24:364-9.
5. Glynne-Jones R. Chemotherapy, "Lighting the fire" or releasing the brakes" in metastatic anal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(8):757-8. doi: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000828>.
6. National Comprehensive Cancer Network. Anal carcinoma. V.1.2018. Último acceso: 24 de mayo de 2018. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf (nota del corrector: el link no lleva al documento, revisar).
7. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, et al. Platinum-fluoropyrimidine and paclitaxel-based chemotherapy in the treatment of advanced anal cancer patients. *Oncologist*. 2017;22(4):402-8. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0241>.
8. Eng C, Chang G, You Y, Das P, Bigas M, Xing Y, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget*. 2014;5:11133-42. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2563>.
9. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. New York, NY: Springer. 2009.
10. Shridhar R, Shibata D, Chan E, Thomas C. Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):139-62. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21259>.
11. Eng C, Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9(4-6):400-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-009-0103-7>.
12. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemothe-

- rapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer*. 1999;86(10):861-5.
13. Pathak P, King BT, Ohinata A, Das P, Crane CH, Chase JL, et al. The treatment of metastatic squamous cell carcinoma (SCCA) of the anal canal: a single institution experience. In *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium: Multidisciplinary Approaches to the Prevention, Diagnosis, and Therapy of GI Cancers*. 2008.
 14. Kim R, Byer J, Fulp W, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87:125-32. doi: <https://doi.org/10.1159/000361051>.
 15. Hainsworth J, Burris H 3rd, Meluch A, Baker M, Morrissey L, Greco F. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. *Cancer*. 2001;92(3):642-9. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010801\)92:3<642::AID-CNCR1365>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010801)92:3<642::AID-CNCR1365>3.0.CO;2-Z).
 16. Jhaver M, Mani S, Lefkopoulou M, Hanh R, Harris J, Catalano P, et al. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: an eastern cooperative oncology group study E7282. *Investig New Drugs*. 2006;24(5):447-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s10637-006-7667-x>.
 17. Rogers J, Crane C, Das P, Delclos M, Gould S, Ohinata A, et al. Definitive chemoradiation in oligometastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res*. 2014;7(2):65-8.
 18. Sclafani F, Adams R, Eng C, Benson A, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Inter AACT: an international multicenter open label randomized phase II advanced anal cancer trial comparing cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus carboplatin (CBDCA) plus weekly paclitaxel (PTX) in patients with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic disease. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):TPS792. doi: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.3_suppl.tps792.
 19. Bryant A, Huynh-Le M, Simpson D, Gupta S, Sharabi A, Murphy J. Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):120-2. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2844>.
 20. Hoffman R, Welton M, Klenske B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):127-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00528-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00528-8).
 21. Kauh J, Koshy M, Gunthel C, Joyner M, Landry J, Thomas C Jr. Management of anal cancer in the HIV-positive population. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19(12):1634-938.
 22. Stadler R, Georcyk S, Euhus D, Place R, Huber P, Simmang C. Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1305-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0584-1>.
 23. Wang C, Sparano J, Palefsky J. Human immunodeficiency virus/AIDS, human papillomavirus, and anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26:17-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.010>.
 24. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887-95. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>.
 25. Leach D, Krummel M, Allison J. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271:1734-6. doi: <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>.
 26. Ott P, Piha-Paul S, Munster P, Pishvaian M, van Brummelen E, Cohen R, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1036-41. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx029>.
 27. Morris V, Salem M, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):446-53. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30104-3).
 28. Kim D, Byer J, Kothari N, Mahipal A, Chang Y, Kim R. EGFR inhibitors in patients with advanced squamous cell anal carcinomas: a single-institution experience. *Oncology*. 2017;92(4):190-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000452766>.
 29. Casadei A, Passardi A, Fornaro L, Rosetti P, Valgiusti M, Ruscelli S, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal: A new strategies with anti-EGFR therapy and immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:52-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.007>.

Síndrome de Bouveret, una causa extraña de obstrucción intestinal alta: reporte de caso

Case report of Bouveret syndrome: a strange cause of upper intestinal obstruction

Sergio Andrés Siado¹, Fermín Alonso Canal¹, Héctor Conrado Jiménez Sánchez², Carlos Mauricio Martínez Montalvo^{3*}, Marcela Osorio Santos⁴

¹ Cirujano General Clínica Belo Horizonte Neiva, Huila, Colombia.

² Departamento de Cirugía General, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.

³ Residente Medicina Interna, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

⁴ Médico General, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia, Colombia.

*Correspondencia: Carlos Mauricio Martínez, carlitos220792@gmail.com

Fecha recibido: 21/08/18

Fecha aceptado: 20/11/18

Resumen

El síndrome de Bouveret (SB) es una patología poco frecuente, la cual se caracteriza por la presencia de obstrucción gástrica o duodenal secundaria a un cálculo enclavado en la luz duodenal, el cual migra a través de una fístula colecistoduodenal. Su incidencia es de alrededor 1% al 3% de todos los casos de íleo biliar. Los principales síntomas consisten en vómito, dolor abdominal, hematemesis, pérdida de peso y anorexia. En el 91% de los casos se requiere manejo quirúrgico. En este artículo se presenta un caso de un paciente de 50 años, con cuadro clínico de 2 meses de evolución de dolor abdominal en epigastrio y mesogastrio, distensión abdominal y múltiples episodios de emesis. Al examen físico con clínica de obstrucción intestinal se realizó tomografía abdominal, donde se evidenció obstrucción intestinal por imagen intraluminal en primera porción duodenal asociada con tríada de Rigler, con diagnóstico de síndrome de Bouveret.

Palabras clave

Fístula biliar, síndrome de Bouveret, obstrucción intestinal, íleo biliar.

Abstract

Bouveret syndrome is a rare pathology which is characterized by gastric or duodenal obstruction secondary to a gallstone embedded in the lumen after migrating through a cholecystoduodenal fistula. Its incidence is approximately 1% to 3% of all cases of biliary ileus. The main symptoms consist of vomiting, abdominal pain, hematemesis, weight loss and anorexia. Surgery is required in 91% of cases. This article presents the case of a 50-year-old patient who had suffered from abdominal pain in the epigastrium and mesogastrium, abdominal distension and multiple episodes of emesis for two months. Physical examination indicated obstruction of the intestine. An abdominal CT scan showed that the obstruction was in the first duodenal portion and that Rigler's triad was present. It was diagnosed as Bouveret Syndrome.

Keywords

Biliary fistula, Bouveret syndrome, intestinal obstruction, biliary ileus.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bouveret (SB) fue reportado en la literatura desde 1770 por Beaussier y fue nombrado por el médico francés Leon Bouveret, quien, en 1896, realizó dos reportes de caso en la literatura (1). Se define como la presencia de una fístula bilioentérica, la cual permite el paso de cálculos

biliares hacia el duodeno, que en su migración proximal hacia el píloro genera una obstrucción del drenaje gastroduodenal (2, 3). La fístula es producto de un proceso inflamatorio crónico con aumento de la presión intraluminal, acompañado de isquemia de pared, con un sistema de adherencia y ulterior perforación, lo que conlleva a una comunicación entre el sistema biliar y el intestino, con el paso de cálculos biliares (4, 5).

Representa aproximadamente 1%-3% de los casos de íleo biliar y 2%-3% de los casos de obstrucción de intestino delgado (1, 3). Su prevalencia es mayor en mujeres y la edad promedio de presentación es de 74 años, con mayor presentación en cálculos >2,5 cm o alteraciones posquirúrgicas gastrointestinales; asimismo, actualmente se observa una mortalidad alrededor del 12% (1-4). En imagenología se caracteriza por la presencia de imagen de cuerpo extraño en la luz duodenal, con o sin cápsula calcificada, asociado con neumbilia y obstrucción intestinal con dilatación duodenal (triada de Rigler) (6-8).

Actualmente, en la literatura se han reportado pocos casos, y aunque su diagnóstico es difícil por la baja especificidad de los síntomas y por tratarse de una patología poco frecuente, las actuales ayudas diagnósticas han permitido tener mayor certeza al momento de diagnosticarlo para poder brindar un manejo oportuno y adecuado de esta patología.

Reportamos el caso de una paciente de 50 años con obstrucción intestinal alta recurrente con manejo quirúrgico inicial (laparotomía exploratoria más liberación de adherencia), secundaria a un SB. Se realiza adicionalmente una revisión de la literatura sobre el tema.

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 50 años con antecedente de apendicetomía 2 años anterior al cuadro clínico y laparotomía exploratoria más liberación de adherencias por obstrucción intestinal secundaria a bridas 2 meses antes de iniciar el cuadro clínico. Consulta refiriendo cuadro clínico de 2 meses de evolución de dolor abdominal tipo cólico a nivel epigástrico referido a mesogastrio, asociado con múltiples episodios eméticos, distensión abdominal, paro de flatos y fecales. Cuadro exacerbado 5 días previos al ingreso.

Al ingreso, la paciente presenta signos vitales estables, sin signos de respuesta inflamatoria sistémica. Se realiza el examen físico, donde se encuentra abdomen distendido, no doloroso a la palpación, sin presencia de masas o megalias, pero con peristaltismo disminuido. Por lo anterior se consideró cuadro de obstrucción intestinal, por lo cual se inició manejo médico (hidratación endovenosa, sonda nasogástrica de libre drenaje y reposición electrolítica). Se solicitaron paraclínicos de ingreso, los cuales reportan alcalosis metabólica con pH 7,53, hipocalcemia de 2,2 mEq/L y hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia (Tabla 1). Se realiza radiografía de abdomen, donde no se evidenciaban signos de obstrucción intestinal, motivo por el cual se solicitó tomografía abdominal (TACab) y endoscopia de vías digestivas altas (EVDA).

En TACab se evidencia obstrucción intestinal por imagen intraluminal a nivel de la primera porción duodenal de 4,5 x 3 cm (Figura 1 y 2) asociado con neumbilia y pre-

sencia de paso del medio de contraste a la vía biliar, lo que cumple los criterios de la triada de Rigler, adicionalmente dilatación de la cámara gástrica secundaria a obstrucción de la luz duodenal y una EVDA con presencia de cálculo impactado en el bulbo duodenal (Figura 3 y 4).

Tabla 1. Resultados paraclínicos de ingreso

Paraclínicos de ingreso	Resultados
Gases arteriales	pH 7,53; HCO ₃ 32 mmol/L; PCO ₂ 34,2 mm Hg; PO ₂ 140
Calcio	8,7 mEq/L
Sodio	136 mEq/L
Potasio	2,2 mEq/L
Hemograma	Hemoglobina 12,9; hematocrito 36; leucocitos 7100; neutrófilos 62%; linfocitos 22%; plaquetas 230 000

HCO₃: bicarbonato; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PO₂: presión parcial de oxígeno.



Figura 1. Tomografía axial computarizada de abdomen que evidencia la presencia de imagen redondeada que obstruye la luz duodenal.



Figura 2. TACab evidencia la presencia de neumbilia y dilatación de la cámara gástrica.

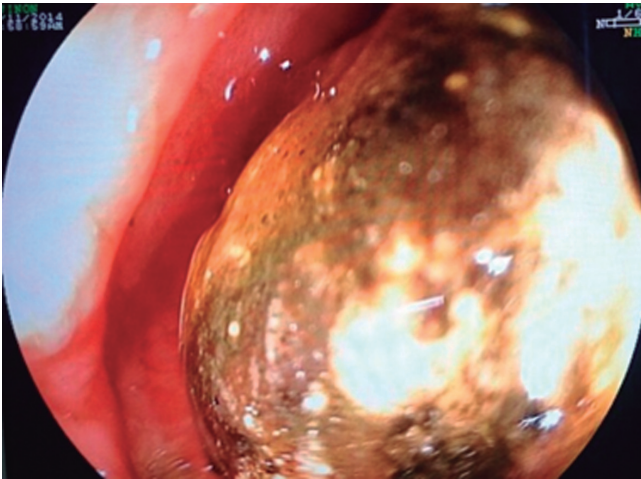


Figura 3. Visión endoscópica de cálculo alojado en la luz del bulbo duodenal.

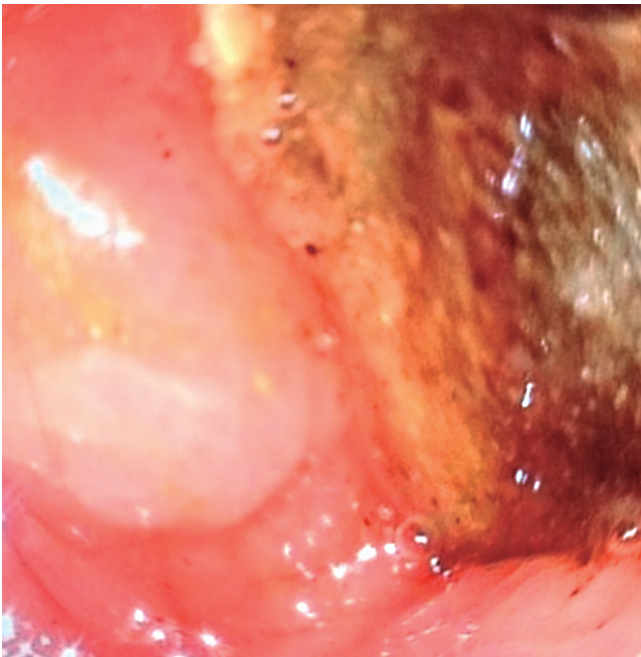


Figura 4. Visión endoscópica de cálculo alojado en la luz del bulbo duodenal.

Dado el cuadro clínico y los hallazgos en las ayudas diagnósticas se consideró cuadro compatible con síndrome de Bouveret y se realizó manejo quirúrgico con laparotomía exploratoria más gastrostomía más extracción de cálculo impactado en bulbo duodenal más gastrorráfia (**Figura 5 y 6**). Durante el acto quirúrgico se evidencia proceso inflamatorio con múltiples adherencias de asas intestinales y de epiplón a hígado y vesícula biliar, lo cual hizo difícil su visualización.

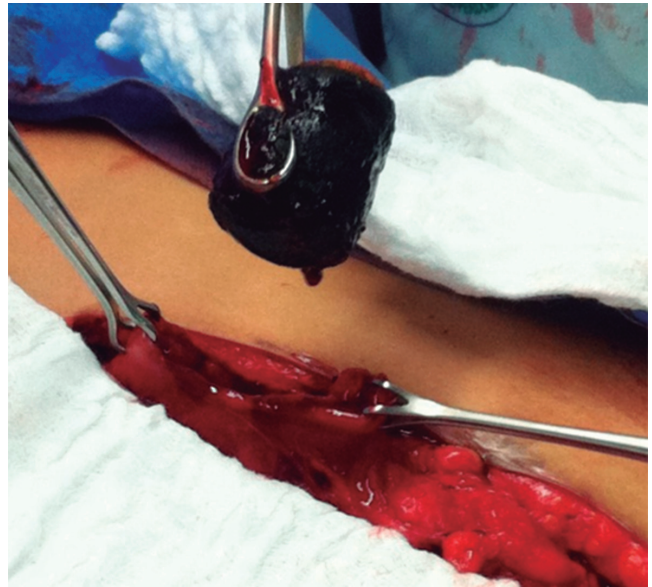


Figura 5. Extracción de cálculo alojado en luz duodenal a través de gastrostomía abierta. En la imagen se evidencia pared anterior de cuerpo gástrico abierta, por la cual se extrae el cálculo.



Figura 6. Cálculo biliar extraído de luz duodenal.

Luego, se manejó en el servicio de hospitalización. La paciente presentó evolución satisfactoria y se valoró en control por consulta externa a los 2 meses luego de la cirugía, donde refirió que se encontraba sin dolor abdominal ni nuevos episodios obstructivos, con examen físico dentro de límites normales.

DISCUSIÓN

El síndrome de Bouveret es una patología poco frecuente, la cual habitualmente se presenta en mujeres de edad avan-

zada y generalmente con historia de litiasis biliar. Se caracteriza por la presencia de obstrucción gástrica o duodenal, que es secundaria a la impactación de un cálculo en la luz duodenal, el cual migra a través de una fistula colecisto-duodenal. Se describió por primera vez en 1896 por Leon Bouveret, sin embargo, solo se presenta en un 15% de los casos de paso de cálculos al duodeno (2, 8, 9). Se presenta con clínica inespecífica, como vómito, dolor abdominal, hematemesis, pérdida de peso y anorexia (1). Su incidencia es de alrededor 1% al 3% de todos los casos de íleo biliar, por tanto, debido a su baja incidencia requiere un alto índice de sospecha clínica para su diagnóstico.

Con el advenimiento de las ayudas diagnósticas y la disponibilidad de las mismas se ha realizado un adecuado diagnóstico prequirúrgico, siendo la tomografía axial computarizada clave, la cual alcanza una sensibilidad y especificidad de 93% y 100%, respectivamente, para el diagnóstico. La endoscopia de vías digestivas altas es muy útil en el diagnóstico de esta patología y es considerada el método de referencia para su diagnóstico, como se demostró en el caso reportado, en donde se realizaron los dos exámenes. Las fístulas bilioentéricas pueden variar entre fístula colecistocólica, colecistogástrica o colecistoduodenal, siendo esta última la más frecuente, con 60% de los casos. Las principales características imagenológicas son presencia de neumobilia, cuerpo extraño alojado en la luz duodenal, obstrucción intestinal con dilatación duodenal y fístula bilioentérica, los cuales concuerdan con la triada de Rigler y se encontraban presentes en nuestra paciente (9, 10).

En más del 91% de los casos, el tratamiento del síndrome de Bouveret requiere manejo quirúrgico, sin embargo, este varía desde el tratamiento endoscópico, que es de primera opción, ya que son pacientes de edad avanzada y con comorbilidades; por tanto, se disminuye el riesgo de morbimortalidad hasta el manejo quirúrgico, ya sea por vía abierta o laparoscópica, mediante enterolitotomía o enterolitotomía con colecistectomía y corrección de la fistula, siendo este último el manejo ideal de los pacientes debido a que disminuye el riesgo de recidivas, hemorragia, colecistitis y cáncer de la vesícula biliar, pero presenta mayores tasas de morbimortalidad (9, 11-14). Es por esto que la elección del manejo varía según las características clínicas y comorbilidades que presenta el paciente, con una mortalidad general de alrededor 12% al 27% (2). Para nuestro caso se decidió manejo con enterolitotomía a través de una gastrostomía, siendo las técnicas quirúrgicas más utilizadas en la actualidad, teniendo una adecuada evolución clínica a los 2 meses luego de la cirugía (1).

CONCLUSIÓN

El síndrome de Bouveret es una patología poco frecuente, de la cual se requiere un alto índice de sospecha clínica

para su adecuado diagnóstico. El avance tecnológico de las pruebas diagnósticas ha permitido que su diagnóstico se realice con una alta sensibilidad de manera prequirúrgica, para darle el mejor manejo al paciente de acuerdo con su estado clínico y comorbilidades; por lo anterior, es importante familiarizarse con la semiología radiológica. En nuestro caso, la paciente se manejó con enterolitotomía a través de gastrostomía, siendo la técnica quirúrgica más utilizada en la actualidad, con extracción de cálculo y una evolución satisfactoria a los 2 meses de control.

REFERENCIAS

1. Haddad FG, Mansour W, Deeb L. Bouveret's syndrome: literature review. *Cureus*. 2018;10(3):e2299. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.2299>.
2. Gajendran M, Muniraj T, Gelrud A. A challenging case of gastric outlet obstruction (Bouveret's syndrome): a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5(1):497. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-497>.
3. Ploneda-Valencia CF, Gallo-Morales M, Rinchon C, Navarro-Muñiza E, Bautista-López CA, de la Cerda-Trujillo LF, et al. Gallstone ileus: an overview of the literature. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(3):248-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.07.006>.
4. Ayantunde AA, Agrawal A. Gallstone ileus: diagnosis and management. *World J Surg*. 2007;31(6):1292-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9011-9>.
5. Warren DJ, Peck RJ, Majeed AW. Bouveret's syndrome: a case report. *J Radiol Case Rep*. 2008;2(4):14-7. doi: <https://doi.org/10.3941/jrcr.v2i4.60>.
6. Rigler LG, Borman CN, Noble JF. Gallstone obstruction: pathogenesis and roentgen manifestations. *J Am Med Assoc*. 1941;117(21):1753-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1941.02820470001001>.
7. Gan S, Roy-Choudhury S, Agrawal S, Kumar H, Pallan A, Super P, et al. More than meets the eye: subtle but important CT findings in Bouveret's syndrome. *Am J Roentgenol*. 2008;191(1):182-5. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3418>.
8. Cappell MS, Davis M. Characterization of Bouveret's syndrome: a comprehensive review of 128 cases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2139-46. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00645.x>.
9. Al-Habbal Y, Ng M, Bird D, McQuillan T, AL-Khaffaf H, et al. Uncommon presentation of a common disease - Bouveret's syndrome: a case report and systematic literature review. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(1):25-36. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i1.25>.
10. Singh AK, Shirkhoda A, Lal N, Sagar P. Bouveret's syndrome: appearance on CT and upper gastrointestinal radiography before and after stone obturation. *Am J Roentgenol*. 2003;181(3):828-30. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.181.3.1810828>.
11. Newton RC, Loizides S, Penney N, Singh KK. Laparoscopic management of Bouveret syndrome. *BMJ Case Rep*.

- 2015;2015:bcr2015209869. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209869>.
12. Alsolaiman MM, Reitz C, Nawras AT, Rodgers JB, Maliakkal BJ. Bouveret's syndrome complicated by distal gallstone ileus after laser lithotripsy using Holmium: YAG laser. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-2-15>.
 13. Caldwell KM, Lee SJ, Leggett PL, Bajwa KS, Mehta SS, Shah SK. Bouveret syndrome: current management strategies. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:69-75. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S132069>.
 14. Fancellu A, Niolu P, Scanu AM, Feo CF, Ginesu GC, Barmina ML. A rare variant of gallstone ileus: Bouveret's syndrome. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(4):753-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0918-3>.

Carta al editor

Tratamiento y desenlace en pancreatitis aguda

Letter to the editor

Treatment and outcome in acute pancreatitis

Abel Salvador Arroyo-Sánchez¹

¹ Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú;
Hospital Víctor Lazarte Echegaray, EsSalud, Trujillo,
Perú

Correspondencia: Abel Salvador Arroyo-Sánchez,
abelsalvador@yahoo.com

Fecha recibido: 28/10/19
Fecha aceptado: 30/10/19

Señor editor:

Después de leer el artículo publicado por Puerto H. y colaboradores sobre el tratamiento y los desenlaces de pacientes con pancreatitis aguda (PA) de un hospital universitario durante 3 años, considero importante mencionar, con respecto al tratamiento nutricional de la PA, que la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda iniciar la nutrición enteral (NE) temprana antes que tardía, con base en 11 ensayos aleatorizados controlados que no demostraron disminuir la mortalidad, pero sí disminuyeron las complicaciones infecciosas en la necrosis peripancreática, la falla múltiple de órganos y la necesidad de cirugía en la necrosis pancreática (1, 2). La ruta recomendada es la oral o enteral (con sonda gástrica o pospilórica) de acuerdo con la tolerancia de cada paciente. Asimismo, se deben agotar todos los mecanismos clínicos posibles para la utilización de esta ruta, como puede ser el uso de antieméticos, gastrocinéticos, enzimas pancreáticas, fibra soluble y antidiarreicos (3).

En casos de PA grave, el inicio de la NE puede necesitar retrasarse hasta estabilizar al paciente, pero, de igual forma, la NE es de elección (4). Esto debería ser así porque el uso de nutrición parenteral (NP) se ha asociado con mayor riesgo de falla orgánica, complicaciones infecciosas y metabólicas e incluso mortalidad cuando se compara con la NE (5, 6). El tiempo que necesitamos para lograr alcanzar el requerimiento energético y proteico diario predicho es un factor que puede precipitar el uso de NP complementaria o NP total en pacientes sin desnutrición previa y en quienes no se puede progresar el volumen de NE diario. De acuerdo con la clasificación de severidad de Atlanta 2012, la PA leve no debe tener falla orgánica, ni complicaciones localizadas o sistémicas después de 48 a más horas de haber iniciado el cuadro clínico. Así, la mayoría de estos casos tolerará la vía oral y los menos requerirán NE por sonda gástrica o pospilórica. La PA moderada puede haber tenido falla orgánica reversible o complicaciones sistémicas o locales y algunos de ellos pueden llegar a requerir NP; en el caso de la PAG, la NP sí puede ser requerida con mayor frecuencia.

Respecto al manejo quirúrgico de la necrosis pancreática se recomienda realizarla solo si se asocia con complicaciones infecciosas refractarias al tratamiento antimicrobiano intensivo con deterioro clínico progresivo o cuando la necrosis pancreática se asocia con complicaciones mecánicas severas, como el síndrome comportamental refractario al manejo clínico, obstrucción, sangrado o perforación, debido a un mayor riesgo de resultados adversos posquirúrgicos (4, 7). Si la intervención es necesaria, esta debería

realizarse lo más tardíamente posible, para permitir que la necrosis e inflamación de los tejidos peripancreáticos se delimiten lo mejor posible.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Puerto Horta LJ, Medina Rojas R, Nuñez Romero LR, Jiménez Sánchez HC, Olaya Ramírez JG, San Juan JF, et al. Manejo y desenlaces de la pancreatitis aguda en un hospital de cuarto nivel (Huila, Colombia), 3 años de experiencia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(1):10-6. doi: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.243>.
2. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096-01. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>.
3. Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional aspects of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(1):77-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.10.002>.
4. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:405-32. doi: <https://doi.org/10.1002/jhbp.259>.
5. Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ, Schepers NJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, et al. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(5):571-80. doi: <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1141048>.
6. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211. doi: <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>.
7. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14:27. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.

Respuesta a la carta al editor

Tratamiento y desenlace en pancreatitis aguda

Response to the letter to the editor

Treatment and outcome in acute pancreatitis

Leidy Juliana Puerto H.^{1*}, Luis Ramiro Núñez R.¹

¹ Hospital Universitario Hernando Moncaleano
Perdomo de Neiva, Neiva, Colombia.

*Correspondencia: Leidy Juliana Puerto H,
puertojuliana@hotmail.com

Fecha recibido: 15/11/19
Fecha aceptado: 19/11/19

Señor Editor:

Luego de leer con atención la carta de Abel Salvador Arroyo-Sánchez, MD, en respuesta al artículo publicado en su revista sobre 3 años manejo y desenlaces de la pancreatitis aguda, nos gustaría hacer algunos comentarios (1).

El primero es agradecer al médico Arroyo por su interés en aportar al conocimiento del tratamiento de esta enfermedad. Coincidimos con él en su apreciación acerca de los esquemas nutricionales recomendados en pancreatitis aguda por la mayoría de las guías basadas en la evidencia (2-4). Dichas guías claramente establecen los beneficios de la nutrición enteral en pacientes con pancreatitis aguda, dado esto, como se aprecia en la Tabla 12, más del 80% de los pacientes de nuestro trabajo recibió nutrición enteral o mixta; específicamente, en el caso de los pacientes con necrosis, el 62% recibió este tipo de nutrición (1). Es de anotar que en los pacientes con nutrición parenteral se agotaron las terapéuticas posibles para la vía enteral.

Como se aprecia en la Figura 2, nuestro trabajo exhibe un porcentaje elevado del 62,5% de cirugías realizadas a pacientes con necrosis pancreáticas. Dichas cirugías correspondían a complicaciones refractarias al tratamiento médico conservador y de pacientes que no fueron candidatos al manejo percutáneo ni endoscópico, por lo que se presenta desenlace mortal en 3 de los casos, quienes, como se aprecia en la Tabla 13, tenían una escala de severidad de Marshall >4 al ingreso y un promedio de APACHE II de 16 puntos, lo cual ensombrecía notablemente el pronóstico (1, 5, 6).

Finalmente, consideramos que todos los aportes realizados a través de las cartas al editor demuestran el interés por el artículo y enriquecen el trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Puerto LJ, Medina R, Núñez LR, Jiménez HC, Olaya JG, Sanjuán JF, et al. Outcomes of three years of experience managing acute pancreatitis at a fourth level hospital in Huila, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(1):10-6.
2. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
3. Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ, Schepers NJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, et al. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev*

- Gastroenterol Hepatol. 2016;10(5):571-80. doi: 10.1586/17474124.2016.1141048.
4. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.
 5. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):405-32. doi: 10.1002/jhbp.259.
 6. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.

Revista Colombiana de Gastroenterología

Índice Volumen 34

NÚMERO 1

Trabajos originales

- Metilación de genes supresores tumorales en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal: relación con estadio clínico de la enfermedad 1
Relationship of Methylation of Tumor Suppressor Genes with Clinical Stage of Colorectal Cancer in Venezuelan Patients
 Alicia Elena Rojas de Atencio, Karelis Urdaneta, Jenny Zambrano, Raquel Atencio Rojas, Maribel Quintero, Jenny Cañizález.
- Manejo y desenlaces de la pancreatitis aguda en un hospital de cuarto nivel (Huila, Colombia), 3 años de experiencia 10
Outcomes of Three Years of Experience Managing Acute Pancreatitis at a Fourth Level Hospital in Huila, Colombia
 Leidy Juliana Puerto H., Rolando Medina R., Luis Ramiro Núñez R., Héctor Conrado Jiménez S., Justo Germán Olaya R., Juan Felipe Sanjuán M., Sergio Andrés Puerto H., Carlos Mauricio Martínez M., María Mónica Medina C.
- Barreras para la atención en salud del cáncer gástrico, Santander, Colombia. Etapa exploratoria 17
Barriers to Health Care for Gastric Cancer Patients in Santander, Colombia: Exploratory Stage
 Claudia Janeth Uribe P., Angélica María Amado N., Ana María Rueda P., Leydi Yurani Mantilla V.
- Caracterización clínico-patológica de la esofagitis eosinofílica en niños y adolescentes en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá 23
Clinical Pathology Characterization of Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents at Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
 Leonardo F. Jurado, Jennifer Arroyave-Benavides, Ana Jiménez-Urbe, José Fernando Vera-Chamorro, Carolina Zambrano-Pérez, Rocío del Pilar López-Panqueva.
- Características endoscópicas e histopatológicas de los pólipos colorrectales resecaados endoscópicamente en una institución universitaria de Bogotá D. C. 31
Endoscopic and Histopathological Characteristics of Colorectal Polyps Resected Endoscopically at a University Institution in Bogotá D. C.
 Robin Germán Prieto O., Fredy Orlando Mendivelso D., Germán David Carvajal P., José Nicolás Rocha R., Diego Mauricio Aponte M.

Revisión de tema

- Intervencionismo endoscópico en la pancreatitis crónica 38
Endoscopic Intervention in Chronic Pancreatitis
Rodrigo Castaño Llano, Everson L. A. Artífon.
- Neoplasias quísticas pancreáticas: enfoque diagnóstico 52
Diagnostic Approach to Cystic Pancreatic Neoplasms
Raquel Herranz Pérez, Felipe de la Morena López, Cecilio Santander Vaquero.
- Conceptos emergentes: injuria hepática inducida por productos herbales (HILI). Revisión de tema 61
Emerging Concepts: Herb-Induced Liver Injury (HILI)
Doaney Girón Peláez, Hernando Marulanda Fernández, William Otero Regino.

Reporte de caso

- Síndrome de Lemmel documentado con ecoendoscopia 69
Lemmel's Syndrome Documented with Endoscopic Ultrasound
Martín Alonso Gómez, Óscar Ruiz, Javier Estarita.
- Utilidad de la colangiopancreatoscopia directa en el manejo del cálculo pancreático, a propósito de un caso (con video) 73
Usefulness of Direct Cholangiopancreatography for Management of Pancreatic Calculi: Case Study (with video)
Martín Alonso Gómez, Óscar Fernando Ruiz, Hernando Marulanda Fernández.
- El signo de la hermana María José, un hallazgo semiológico que no se debe olvidar. Reporte de un caso (con video) 76
The Sister Mary Joseph Nodule, a Semiological Finding that Should not Be Forgotten. Case Report with Video
Martín Alonso Gómez, Javier Humberto Riveros, Hernando Marulanda Fernández.
- Vedolizumab en tratamiento de colitis ulcerativa refractaria asociada con psoriasis: reporte de caso 79
Case Report of Vedolizumab Treatment of Refractory Ulcerative Colitis Associated with Psoriasis
Gabriel Alonso Mosquera-Klinger, María Alejandra Zambrano-Gustín, Jhon Jaime Carvajal.
- Enfermedad de Crohn y linfoma primario de intestino delgado: reporte de caso 85
A Case Report of Crohn's Disease and Primary Small Bowel Lymphoma
Gabriel Alonso Mosquera-Klinger.
- Trombosis venosa portal posesplenectomía por anemia hemolítica. Reporte de caso y revisión de la literatura 91
Case Report of Venous Portal Vein Thrombosis after Splenectomy to Treat Hemolytic Anemia and Review of the Literature
William A. Sarmiento-Burbano, William Otero-Regino, Julián Parga Bermúdez.
- Dermatomiositis y colitis ulcerosa: presentación de un caso 97
A Case of Dermatomyositis and Ulcerative Colitis
Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Pérez, Rafael Pila Peláez, Javier Artola González.

NÚMERO 2

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
<i>Simultaneous appearance of early gastric cancer and GIST</i>	
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
<i>Perforation of the jejunum due to diverticular disease: A condition to consider in the elderly</i>	
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
<i>Laparoscopic-assisted transgastric retrograde endoscopic cholangiopancreatography in a patient with a Roux-en-Y gastric bypass: Case report and literature review</i>	
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.	

NÚMERO 3

Trabajos originales

Papel de la ecoendoscopia en la evaluación de la dispepsia no investigada en una población colombiana	231
<i>The role of endoscopic ultrasound in evaluating patients with dyspepsia in a Colombian population</i>	
Martín A. Gómez Zuleta, William Otero Regino, Óscar Ruiz Morales.	
Efectividad de las vitaminas C y E como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para <i>Helicobacter pylori</i> en una cohorte de la Amazonía peruana	237
<i>Effectiveness of vitamins C and E adjuvant to standard triple therapy for Helicobacter pylori in a cohort from the Peruvian Amazon</i>	
Wildor Samir Cubas, Rómulo Reyes Cahuila, Heriberto Arévalo Ramírez, Antonio M. Quispe.	
Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-metría en recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos	244
<i>Prevalence of gastroesophageal reflux disease found by pH measurements in preterm infants with suggestive symptoms</i>	
Carlos Alberto Velasco Benítez, Ernesto León Vallejo Mondragón, Mauricio Alberto Arévalo Sanabria.	
Caracterización de pacientes con hepatitis C crónica tratados en un hospital de alta complejidad de Medellín	249
<i>Characterization of patients with chronic hepatitis C treated in a high complexity hospital in Medellín</i>	
Mónica Ledezma-Morales, Juan Carlos Restrepo G., Pedro Amariles, María Camila Trillos A., Rubén Darío Vargas R.	
Un ensayo clínico piloto de la efectividad clínica de dos presentaciones de esomeprazol	261
<i>Clinical effectiveness of two esomeprazole presentations in a pilot trial</i>	
Carlos Arturo Rojas, Mario Sepúlveda Copete, Jairo Alberto García Abadía, Héctor Raúl Echavarría Abad, Fernando Rosso Suárez, Andrés Fernando Jiménez, Andrés Mauricio Castro Llanos.	

Revisiones de tema

- Rol de los antiespasmódicos en el manejo del síndrome de intestino irritable (SII) 269
The role of antispasmodics in managing irritable bowel syndrome
Valeria Atenea Costa Barney, Alan Felipe Ovalle Hernández.
- Fisiopatología de la hepatitis C y diabetes *mellitus*. Hacia la cura de dos epidemias en el siglo XXI 277
Pathophysiology of Hepatitis C and Diabetes Mellitus: Towards the cure of two epidemics in the 21st century
Harold Muñoz Díaz, Adán Lúquez Mindiola, Andrés Gómez Aldana.

Reportes de caso

- Esofagitis eosinofílica: reporte de un caso 288
A case report of eosinophilic esophagitis
Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Pérez, Rafael Pila Peláez, Pedro León Acosta, Yudenia Toledo Cabarcos.
- Heterotopia pancreática en pólipo gástrico. Presentación de caso 293
A case of heterotopic pancreas in a gastric polyp
Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Pérez, Pedro León Acosta, Rafael Pila Peláez.
- Síndrome de Budd-Chiari de aparición en el puerperio: reporte de caso y revisión de la literatura 297
Case report and literature review of Budd-Chiari syndrome during the puerperium
Gabriel Sebastián Díaz, Carlos Alberto Salgado, Adolfo Zuluaga, Estefanía Orozco, Juan Ignacio Marín.
- Uncinariasis: una causa poco común de hemorragia digestiva y anemia severa 303
Ancylostomiasis: a rare cause of gastrointestinal bleeding and severe anemia
Edwar Jassir Rozo O., Ledmar Jovanny Vargas R., Jessica Paola Jiménez W., Erika Tatiana Szemmelveisz N.
- Embolización venosa transcatéter de várices gástricas con *coils* 307
Transcatheter venous coil embolization of gastric varices
Oscar Rivero Rapalino, Camilo Barragán Leal, Diego Salcedo Miranda, Laura Quintero Rojas.
- Heterotopia de mucosa gástrica en el intestino delgado, hallazgo en videocápsula endoscópica. Reporte de caso 314
An endoscopic videocapsule finding of heterotopia of the gastric mucosa of the small intestine
Santiago Castaño Quintero, Natalia Calvache, Mauricio Sepúlveda, Catalina Maldonado, Pedro Tomás Argüello, Juliana Escobar, Carlos Arturo Rojas.

Carta al editor

- Carta al editor 319
Letter to the editor
Valeria Atenea Costa Barney, Alexander Castañeda Ladino.
- Respuesta a la carta al editor 322
Response to the letter to the editor
Gabriel Mosquera-Klinger, Kenny Gálvez Cárdenas, Alejandro Ocampo Hincapié.

NÚMERO 4

Trabajos originales

- Técnica híbrida (TH) versus estándar (TS) en la punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia para lesiones sólidas del páncreas 337
Hybrid technique versus standard technique for endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions
Martín Alonso Gómez, Oscar Ruíz, Adán Lúquez Mendiola
- Sedación con propofol por no anesthesiólogos para colonoscopia total 345
Sedation for total colonoscopy with propofol administered by non-anesthesiologists
Edelberto Mulett-Vásquez, Mauricio Osorio-Chica, Lázaro A. Arango-Molano
- Síndrome autoinmune tirogástrico (SAT): serie de casos 350
Thyrogastric syndrome: Case Series
Sandra Consuelo Henao, Julián David Martínez, Juan Manuel Arteaga
- Requerimiento de hemostasia endoscópica en pacientes de una unidad de cuidado intensivo con hemorragia de vías digestivas altas 356
Endoscopic hemostasis in intensive care unit patients with upper digestive tract bleeding
Daniel Medina Torres, William Otero Regino, Elder Otero Ramos
- Caracterización clínica e histopatológica de niños con hepatitis autoinmune en un centro de referencia de Bogotá, Colombia 364
Clinical and histopathological characterization of children with autoimmune hepatitis at a referral center in Bogotá, Colombia
David Suárez, Rafael Andrade, José Fernando Vera, Rocío López-Panqueva
- Coexistencia de trastornos gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos 370
Coexistence of functional gastrointestinal disorders in Latin American infants and preschoolers
Carlos A. Velasco-Benítez, Ricardo Chanis, Edgar Játiva, Milton Mejía, Jairo Moreno, Carmen R. Ramírez-Hernández, Eder A. Villamarín-Betancourt, José F Gómez-Urrego

Revisiones de tema

- Estado actual del diagnóstico y manejo de la pancreatitis crónica 376
The current state of diagnosis and management of chronic pancreatitis
Lázaro Antonio Arango M., Claudia Patricia Díaz T., Carlos Andrés Caicedo Q.
- Enfermedades hepáticas y embarazo 384
Liver diseases and pregnancy
Luis Guillermo Toro, Elizabeth María Correa, Luisa Fernanda Calle, Adriana Ocampo, Sandra María Vélez
- Colitis microscópica, un diagnóstico en aumento 398
Microscopic Cholangitis, An Increasingly Frequent Diagnosis
Robin German Prieto O., Jhon Edison Prieto O.
- Cómo realizar e interpretar una manometría anorrectal de alta resolución 403
How to perform and interpret high resolution anorectal manometry
Diana Meza Madrid, Albis Hani, Valeria Atenea Costa, Ana María Leguizamo, Gerardo Puentes, Andrés Ardila

Actualización con la clasificación de Londres en la interpretación de la manometría anorrectal de alta resolución	410
<i>Update of high-resolution anorectal manometry interpretation using the London classification</i>	
Andrés Delgado Villarreal, Valeria Atenea Costa Barney, Albis Hani, Ana María Leguizamo, Andrés Ardila, Diana Meza Madrid	

Reportes de caso

Melanoma maligno gastrointestinal de origen primario desconocido: reporte de caso	415
<i>A case report of malignant gastrointestinal melanoma of unknown primary origin</i>	
Sandra Patricia Cifuentes A., Sandra Lorena Santacruz R.	
Hemorragia digestiva en paciente con hiperplasia de glándulas de Brunner	420
<i>Digestive tract hemorrhaging in a patient with Brunner's gland hiperplasia</i>	
Rubén Sánchez-Aldehuelo, Juan Carlos Ruiz-Cobo, Carla Senosiain Lalastra, Eduardo Tavío Hernández, Cristian Perna Monroy, Agustín Albillos	
Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal, una combinación especial: a propósito de un caso y revisión de la literatura	424
<i>A special combination of pregnancy and inflammatory bowel disease: case report and literature review</i>	
Viviana Parra Izquierdo, Carolina Pavez Ovalle, Alan Ovalle, Carlos Espinosa, Valeria Costa, Gerardo Puentes, Albis Hani	
Diagnóstico endoscópico de uncinariasis: presentación de un caso con anemia ferropénica grave	432
<i>Endoscopic diagnosis of Uncinariasis, presentation of a case with severe iron deficiency anemia</i>	
Juliana Pizza Restrepo, Gabriel Mosquera-Klinger	
Carcinoma escamocelular del canal anal metastásico en un paciente con VIH tratado con quimiorradioterapia concomitante. Reporte de un caso y revisión de la literatura	437
<i>Metastatic anal canal squamous cell carcinoma in a patient with HIV treated with concomitant radiotherapy chemo. Case report and literature review</i>	
Handerson Rafael Osma Ch., Carlos Eduardo Bonilla G., Ricardo Oliveros W., Henry Alexander Vargas D., Julián Alberto Beltrán S., Mario Alexander Melo U.	
Síndrome de Bouveret, una causa extraña de obstrucción intestinal alta: reporte de caso	444
<i>Case report of Bouveret syndrome: a strange cause of upper intestinal obstruction</i>	
Sergio Andrés Siado, Fermín Alonso Canal, Héctor Conrado Jiménez Sánchez, Carlos Mauricio Martínez Montalvo, Marcela Osorio Santos	

Carta al editor

Carta al editor. Tratamiento y desenlace en pancreatitis aguda	449
<i>Letter to the editor. Treatment and outcome in acute pancreatitis</i>	
Abel Salvador Arroyo-Sánchez	
Respuesta a la carta al editor. Tratamiento y desenlace en pancreatitis aguda	451
<i>Response to the letter to the editor. Treatment and outcome in acute pancreatitis</i>	
Leidy Juliana Puerto H., Luis Ramiro Núñez R.	

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/homepage.htm>. Estas palabras clave serán utilizadas para fines de indización del trabajo. En esta sección omita citar referencias bibliográficas.

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

3.4. 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, descríbalos con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se hayan efectuado experimentos en seres humanos, explicité si los procedimientos empleados respetaron las normas éticas propuestas por la Declaración de Helsinki (modificada en 2005) y si fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en que se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los Editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados. Es fundamental identificar los métodos estadísticos empleados.

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

3.6. Discusión. Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en su trabajo y no de una revisión del tema en general. 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.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:

- 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.
- b. Declarar todos los posibles conflictos de interés, buscando la asesoría de la revista si no están seguros de si algo constituye un conflicto potencial.
- c. 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 his 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>. 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • Introducción • Metodología • Resultados y conclusiones. <p>Debe ser concreto y escrito en un estilo impersonal y no emplear abreviaturas no estandarizadas. (Aplica solamente para los artículos de investigación)</p>	✓
7. Los artículos de Investigación deben contener: <ul style="list-style-type: none"> • Introducción • Materiales y Método o Pacientes y Método • Resultados • Discusión • Conclusiones • Referencias • Agradecimientos. 	✓
8. En los artículos de revisión se sugiere que contengan: <ul style="list-style-type: none"> • Introducción • Materiales y métodos • Resultados, tablas y figuras • Discusión • Referencias. <p>Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 45 referencias.</p>	✓
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. 4
Octubre - Diciembre
2019

Revista Colombiana de Gastroenterología

Revista Colombiana de Gastroenterología Redib	Contraportada II
Revista Colombiana de Gastroenterología Bases de datos en la web	VI
Revista Colombiana de Gastroenterología Redalyc	473
Asociación Colombiana de Gastroenterología Agenda académica	Contraportada III
LM Instruments	Contraportada IV