

Acta GASTROENTEROLOGICA LATINOAMERICANA



RESEÑA HISTÓRICA	Percivall Pott <i>Romina A Parquet</i>	186
IMÁGENES DEL NÚMERO	Ascitis en un paciente con HIV <i>Juan Ignacio Olmos, Carla Barbieri, Adriana Puskovic, Alejandra Avagnina, Andrés Wonaga, Carlos Waldbaum, Juan Sordá</i>	188
	Imagen tomográfica infrecuente en patología biliar <i>Marcelo Zicari, Augusto Nápoli, Santiago Oria, Daniel Cavalitto</i>	189
MANUSCRITOS ORIGINALES	Evaluación de la oferta de alimentos libres de gluten en locales de comida elaborada en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires <i>Leila Yasmin Garipe, Bárbara Bravo, Mariana Fernández, Mariana García, Andrea Petrosini, María Mercedes Soriano, Gastón Perman, Diego Hernán Giunta</i>	190
	Los adenomas metacrónicos de colon presentan un patrón de desarrollo diferente en pacientes obesos <i>Juan Lasa, Silvina Gándara, Liliana Spallone, Félix Trelles, Natalia Leibovich, Leandro Di Paola, Juan Viscardi, Diego Caniggia, Mariano Villarroel, María Ahumada, Saúl Berman, David Zagalsky</i>	198
	La aldosterona aumenta el consumo de oxígeno del epitelio rectal de ratas normales, privadas de sodio y cargadas de sodio <i>Fernando D Saraví, Karina A González Odrúla, Graciela E Carra, Jorge E Ibáñez</i>	203
CASOS CLÍNICOS	Gastrectomía total por intoxicación con cloruro férrico <i>José M Menéndez, Leonardo Abramson, Raúl A Vera, Guillermo E Duza, Mariano Palermo</i>	212
	Fístula gastroduodenal por textiloma extraído endoscópicamente <i>Diego Daino, Guido Villa-Gómez Roig, Gustavo Vidales Mostajo, Geraldine Ramos Quisbert</i>	217
	Manejo endoscópico de una fístula traqueoesofágica benigna secundaria a un cuerpo extraño <i>Guido Villa-Gómez, Diego Federico Daino, Geraldine Ramos</i>	221
	Neumatosis intestinal <i>Néstor Gómez Cuesta, Jorge Ayón Ho, Jama Stanley, Alba María Caviedes Merchán</i>	225
	Hepatitis aguda como única manifestación de sífilis en un paciente inmunocompetente <i>Ana García García de Paredes, Luis Téllez Villajos, Lara Aguilera Castro, Enrique Rodríguez de Santiago, Carlos Ferre Aracil, Victor Moreira Vicente</i>	230

Acta GASTROENTEROLOGICA LATINOAMERICANA



REVISIÓN

Avances en Gastroenterología	233
Trasplante intestinal desde la clínica a la investigación traslacional: contribuciones de una unidad integral de insuficiencia intestinal, rehabilitación y trasplante	
Seguimiento biomédico del proceso de trasplante intestinal y su correlación con los distintos eventos fisiopatológicos que atraviesa el paciente.	
<i>Gabriel E Gondolesi, Dominik Meier, Carolina Rumbo, Diego Ramisch, Constanza Echevarría, Fabio Nachman, Melisa Pucci Molineris, María Inés Martínez, Pablo Barros Schelotto, Ana Cabanne, Héctor Solar, Martín Rumbo</i>	
Pruebas neurofisiológicas en trastornos anorrectales	252
<i>Mercedes Amieva-Balmori, José María Remes Troche</i>	
Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP)	263
<i>Reinaldo Pierre, Andreina Guisande, Leida Sifontes, Patricia Sosa, Inés Ninomiya, Lucio González, Domingo Jaen, Mónica Del Compare, Luis A Vives, Dianora Navarro, Claudia Rojo, Jorge A Díaz, Roberto Zablah, Fernando Medina, Otto Calderón, Claudio Iglesias, María del Carmen Toca, María N Tanzi, María E Arancibia, Keira León, Viviana Bernedo, Judith Cohen, Federico Ussher, Delia Becker, Cedy Figueroa</i>	

◆ INDEX

HISTORICAL REVIEW	Percivall Pott	186
	<i>Romina A Parquet</i>	
IMAGES OF THE NUMBER	Ascites in an HIV patient	188
	<i>Juan Ignacio Olmos, Carla Barbieri, Adriana Puskovic, Alejandra Avagnina, Andrés Wonaga, Carlos Waldbaum, Juan Sordá</i>	
	Uncomon tomographic image in biliary disease	189
	<i>Marcelo Zicari, Augusto Nápoli, Santiago Oria, Daniel Cavalitto</i>	
ORIGINAL ARTICLES	Assessment of the gluten-free processed food offer in food locals in Buenos Aires city	190
	<i>Leila Yasmín Garipe, Bárbara Bravo, Mariana Fernández, Mariana García, Andrea Petrosini, María Mercedes Soriano, Gastón Perman, Diego Hernán Giunta</i>	
	Colon metachronous adenoma have a distinctive pattern in obese patients	198
	<i>Juan Lasa, Silvina Gándara, Liliana Spallone, Félix Trelles, Natalia Leibovich, Leandro Di Paola, Juan Viscardi, Diego Caniggia, Mariano Villarroel, María Ahumada, Saúl Berman, David Zagalsky</i>	
	Aldosterone increases oxygen consumption of rectal epithelia of normal, sodium-deprived and sodiumloaded rats	203
	<i>Fernando D Saraví, Karina A González Otárola, Graciela E Carra, Jorge E Ibáñez</i>	

Acta GASTROENTEROLOGICA LATINOAMERICANA



CASE REPORTS

- | | |
|---|------------|
| Total gastrectomy due to ferric chloride intoxication | 212 |
| <i>José M Menéndez, Leonardo Abramson, Raúl A Vera, Guillermo E Duza, Mariano Palermo</i> | |
| <hr/> | |
| Gastroduodenal fistula due to textiloma taken endoscopically | 217 |
| <i>Diego Daino, Guido Villa-Gómez Roig, Gustavo Vidales Mostajo, Geraldine Ramos Quisbert</i> | |
| <hr/> | |
| Endoscopic handling of secondary benign tracheoesophageal fistula at foreign body | 221 |
| <i>Guido Villa-Gómez, Diego Federico Daino, Geraldine Ramos</i> | |
| <hr/> | |
| Intestinal pneumatosis | 225 |
| <i>Néstor Gómez Cuesta, Jorge Ayón Ho, Jama Stanley, Alba María Caviedes Merchán</i> | |
| <hr/> | |
| Acute hepatitis as the sole manifestation of secondary syphilis in immunocompetent patient | 230 |
| <i>Ana García García de Paredes, Luis Téllez Villajos, Lara Aguilera Castro, Enrique Rodríguez de Santiago, Carlos Ferre Aracil, Víctor Moreira Vicente</i> | |

REVIEW

- | | |
|---|------------|
| Achievements in Gastroenterology | 233 |
| Intestinal Transplantation from the clinic to translational research: contributions of an integral unit of intestinal failure, rehabilitation and transplantation | |
| Biomedical follow-up of intestinal transplantation process and its correlation with the different physio- pathological events of patients. | |
| <i>Gabriel E Gondolesi, Dominik Meier, Carolina Rumbo, Diego Ramisch, Constanza Echevarría, Fabio Nachman, Melisa Pucci Molineris, María Inés Martínez, Pablo Barros Schelotto, Ana Cabanne, Héctor Solar, Martín Rumbo</i> | |
| <hr/> | |
| Neurophysiological test in anorectal disorders | 252 |
| <i>Mercedes Amieva-Balmori, José María Remes Troche</i> | |
| <hr/> | |
| Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children. Review and evidence-based recommendations. Working Group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN) | 263 |
| <i>Reinaldo Pierre, Andreina Guisande, Leida Sifontes, Patricia Sosa, Inés Ninomiya, Lucio González, Domingo Jaen, Mónica Del Compare, Luis A Vives, Dianora Navarro, Claudia Rojo, Jorge A Díaz, Roberto Zablah, Fernando Medina, Otto Calderón, Claudio Iglesias, María del Carmen Toca, María N Tanzi, María E Arancibia, Keira León, Viviana Bernedo, Judith Cohen, Federico Ussher, Delia Becker, Cedy Figueredo</i> | |

Percivall Pott

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:186-187

Recibido: 30/07/2015 / Aprobado: 03/08/2015

Nació en Londres el 6 de enero de 1714. Tras la muerte de su padre, junto a su hermano y su mamá quedaron sumidos en la pobreza. Desde los 3 años se crió bajo la tutela del obispo de Rochester, un pariente de su madre, quien le aseguró una educación privilegiada. Asistió a una escuela privada en Kent y a los 17 años de edad, después de desistir de sus originales proyectos de estudiar para el clero, fue aprendiz de Edward Nourse, cirujano del *St Bartholomew's Hospital* que enseñaba anatomía y cirugía por la suma de 200 libras. Pott lo ayudaba con la disección de piezas para las clases privadas y además su plan de estudio contenía veintisiete lecciones: dos de anatomía general, veinte de anatomía sistemática, una de fisiología y cuatro de cirugía.

En 1736 Pott aprobó los exámenes para el ingreso a la Compañía de los Barberos, el precursor del Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra. En la Edad Media las cirugías eran realizadas por clérigos, posterior al año 1215 estas intervenciones son consideradas por el Papa Inocencio III como pecado de sacrilegio y pasan a formar parte del accionar de los barberos. Hasta 1745, las corporaciones de cirujanos funcionaron junto con las compañías de barberos. A partir de ese año, por decisión del rey Jorge II de Gran Bretaña, las corporaciones fueron separadas y los barberos debieron limitarse a sus funciones de corte y arreglo del cabello. La Compañía otorgó a Pott el Gran Diploma, un logro honorario en reconocimiento por sus



habilidades quirúrgicas. Fue nombrado cirujano asistente del *St Bartholomew's Hospital* en 1744 y cirujano titular en 1749, puesto que conservó durante 38 años. Luego del fallecimiento de su madre en 1746, contrae matrimonio con Sarah Cruttenden, con quien tuvo 9 hijos.

En 1756 sufrió un accidente que le produjo una fractura abierta del extremo inferior del peroné. La indicación en aquella época era la amputación de dicho miembro a lo que él y su maestro Nourse se opusieron. Pocos días después de su recuperación describe y clasifica a las fracturas de tobillo (que llevan su nombre) y su tratamiento con inmovilización. En 1761 Pott sucedió a Nourse y al igual que su maestro, dictó clases que amplió con la presentación de casos propios. En 1764 fue elegido miembro de la *Royal Society*, Decano de Cirujanos en el *St Bartolomew's Hospital* y Gobernador de la Corporación de Cirujanos en 1765. En 1786 fue nombrado miembro honorario del Colegio Real de cirujanos de Edimburgo y en 1787 del Real Colegio de Cirujanos de Irlanda. Ese año se jubiló de su puesto en el *St Bartolomew's*. Fue el primero en describir la hernia inguinal congénita. Ideó una técnica menos traumática para el tratamiento de las fistulas anales, lo que hoy se conoce como fistulotomía. Simplificó el uso de ligaduras para remover hemorroides internas. En 1775 publicó un tratado sobre el carcinoma de los deshollinadores (carcinoma del escroto), estableciendo una relación entre el hollín y esta afección que se presentaba años después de la exposición a esta sustancia. Entre 1779 y 1782 se abocó al estudio de una enfermedad que describió como "caries" vertebrales y que posteriormente atribuyó a una forma de tisis, con la formación de abscesos y la deformación de la columna. En aquella época había muchos jorobados por esta lesión. Aunque el cirujano francés Jean-Pierre David también dio a conocer hallazgos semejantes, el trabajo de Pott mereció que la enfermedad llevara su nombre. Esta osteoartritis vertebral constituye la expresión de la tuberculosis raquídea, llamada "mal de Pott". En lesiones crá-

Correspondencia: Romina A Parquet
Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva
Sanatorio San Lucas. San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
E-mail: rominaparquet@yahoo.com.ar

neo-encefálicas señaló la diferencia entre un hematoma y un absceso extradural, marcando la trepanación como su tratamiento.

Sus últimos años los pasó en Neasden, un pueblo al norte de Londres, donde aún visitaba pacientes. Falleció el 22 de diciembre de 1788 probablemente secundario a una neumonía contraída de alguno de sus pacientes domiciliarios. Durante la mitad del siglo XVIII fue el cirujano más famoso de Inglaterra, con la más amplia experien-

cia quirúrgica de Londres y con la mayor productividad académica. Sus trabajos y publicaciones, se tradujeron al alemán, francés, holandés e italiano. Percivall Pott fue uno de los padres de la ortopedia, fundador de los estudios sobre las enfermedades profesionales y el primero en hablar de los factores ambientales carcinógenos.

Romina A Parquet

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Ascitis en un paciente con HIV

Juan Ignacio Olmos,¹ Carla Barbieri,¹ Adriana Puskovic,² Alejandra Avagnina,²
Andrés Wonaga,¹ Carlos Waldbaum,¹ Juan Sordá¹

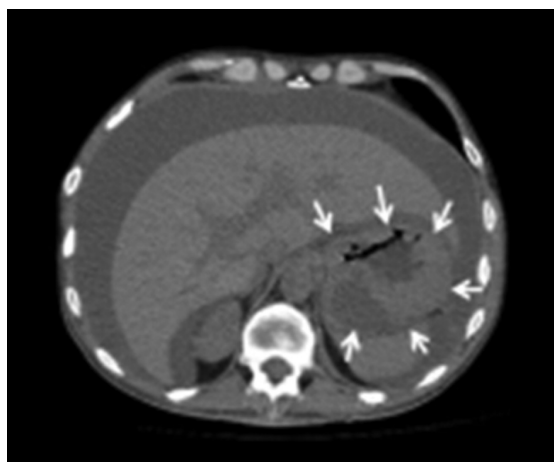
¹ División Gastroenterología, Hospital de Clínicas General José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Departamento de Patología, Hospital de Clínicas General José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 27/01/2015 / Aprobado: 29/06/2015

Presentamos a un varón de 50 años de edad con antecedentes de infección por HIV desde hace 20 años, enolismo crónico y abuso de drogas endovenosas que consultó por el incremento del diámetro abdominal y disnea. En el interrogatorio dirigido refirió astenia y adinamia de seis meses de evolución. Desde el diagnóstico de la infección por el HIV no tuvo ningún control ni tratamiento. Al examen físico se constata distensión abdominal con tensión superficial aumentada, timpanismo y onda ascítica positiva. Los resultados del laboratorio mostraron: hematocrito 16%, hemoglobina 4,7 g/dl, plaquetas 758.000/mm³ y un recuento de CD4 de 42 cel/μl. La punción del líquido ascítico evidenció: 3.370 células, 100% linfoides, inmaduras y células neoplásicas en la citometría de flujo. Se realizó por guardia una TC de abdomen sin contraste (Figura 1) que informó ascitis, engrosamiento de las paredes gástricas, inclusiones peritoneales y adenopatías.

Figura 1. Tomografía computada de abdomen donde se observa importante cantidad de líquido ascítico y marcado engrosamiento gástrico (flechas).

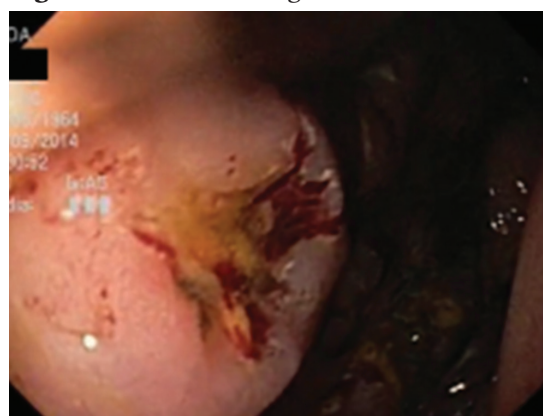


Se realizaron una punción aspiración de médula ósea y una videoendoscopia digestiva alta en la cual se observaron múltiples lesiones vegetantes con centro deprimido y ulcerado con poca distensibilidad del cuerpo gástrico (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Imágenes endoscópicas que muestran en el cuerpo gástrico lesiones vegetantes, ulceradas con centro deprimido.



Figura 3. Similar a la Figura 2.



Correspondencia: Juan Ignacio Olmos
Av Córdoba 2351 (CP 1120AAR), piso 2, sala 4,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: juan.ignacio.olmos@gmail.com

¿Cuál sería su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 272

Imagen tomográfica infrecuente en patología biliar

Marcelo Zicari,¹ Augusto Nápoli,² Santiago Oria,² Daniel Cavalitto³

¹ Cirugía, Clínica Espora.

² Diagnóstico por imágenes, Centro de Tomografía Computada Adrogué.

³ Clínica Médica, Clínica Espora.

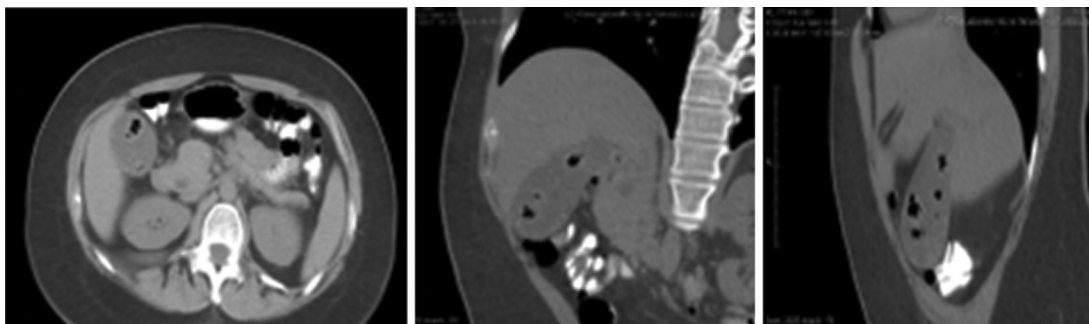
Adrogué, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 03/02/2015 / Aprobado: 30/06/2015

Paciente de 29 años de edad que ingresa a nuestra institución con un cuadro de dolor abdominal en hipocondrio derecho y vómitos. Tiene antecedentes de intolerancia digestiva a los colecistoquinéticos. Examen físico: abdomen blando, con dolor a la palpación en hipocondrio derecho sin defensa ni reacción peritoneal. Datos positivos de la-

boratorio: Leucocitosis (11.300/mm³), hiperbilirrubinemia (1,3 mg/dl a predominio directo). Resto sin alteraciones. Ecografía abdominal: vía biliar intra y extrahepática no dilatada. Vesícula de paredes finas con litiasis vesicular múltiple. Se efectuó una TC de abdomen cuyas imágenes son motivo de la actual presentación (Figura 1).

Figura 1.



Correspondencia: Marcelo Zicari
Av Espora 645, Adrogué, Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: mzcicari@intramed.net

¿Cuál sería su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 273

Evaluación de la oferta de alimentos libres de gluten en locales de comida elaborada en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Leila Yasmín Garipe,^{1,2} Bárbara Bravo,² Mariana Fernández,² Mariana García,² Andrea Petrosini,² María Mercedes Soriano,³ Gastón Perman,^{1,3} Diego Hernán Giunta^{2,4}

¹ Programas Médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

² Universidad Isalud.

³ Sección de Epidemiología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

⁴ Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:190-197

Recibido: 18/12/2014 / Aprobado: 02/06/2015

Resumen

La enfermedad celíaca es una enteropatía autoinmune. Su tratamiento consiste en suspender definitivamente el gluten en la dieta, lo cual representa un desafío en el consumo de comidas elaboradas. **Objetivo.** Describir la oferta segura de alimentos elaborados libres de gluten en 3 barrios de la ciudad de Buenos Aires representativos del nivel económico alto, medio y bajo. **Métodos.** Estudio de corte transversal. Monitores especialmente entrenados evaluaron la oferta de alimentos libres de gluten en locales de comida elaborada mediante observación directa estandarizada. En casos donde esto fue imposible, se realizó en forma indirecta, a través de una entrevista estructurada al personal de dicho local. Se clasificó la oferta de platos por categorías y se evaluaron especialmente las etapas de almacenamiento, elaboración y distribución de los alimentos. **Resultados.** Se incluyeron 112 locales. Los resultados, para los barrios representativos del nivel económico alto, medio y bajo, respectivamente, fueron: locales sin ningún plato libre de gluten: 27,5% (45/62); 27,0% (27/37) y 30,8% (9/13), ($p = 0,96$); almacenamiento adecuado en el 12,9% (8), 13,5% (5) y 7,7% (1), ($p = 0,85$); elaboración apropiada en el 17,7%, 13,5% y 7,7%, ($p = 0,61$); distribución adecuada en el 8,1%, 8,1% y 0% (0), ($p = 0,56$).

Conclusión. En los barrios de la ciudad de Buenos Aires evaluados, uno de cada cuatro locales de comida elaborada no tenía disponibilidad de al menos un plato libre de gluten. Asimismo, se detectó una importante falta de cumplimiento de las medidas de seguridad para evitar la contaminación cruzada.

Palabras claves. Enfermedad celíaca, dieta libre de gluten, comidas elaboradas.

Assessment of the gluten-free processed food offer in food locals in Buenos Aires city Summary

Celiac disease is an autoimmune enteropathy. The only known treatment consists of a permanent adherence to a strict gluten-free diet, which represents an important challenge for patients. **Objective.** To describe the gluten-free processed food offer in food locals from 3 neighborhoods representative of high, middle and low economic status in Buenos Aires, Argentina. **Methods.** Cross-sectional study. Specially trained monitors performed a standardized direct assessment of food locals. Whenever direct observation was not possible, we interviewed the personnel as an indirect assessment. We classified dish offer in different categories, and evaluated the processes of food elaboration, storage and distribution. **Results.** We included 112 food locals. Results for neighborhoods representative of high, middle and low economic status were, respectively: no gluten free dish available in 27.5% (45/62), 27.0% (27/37) and 30.8% (9/13), ($p = 0.96$); adequate elaboration in 17.7%, 13.5% and 7.7%, ($p = 0.61$); ap-

Correspondencia: Leila Yasmín Garipe
Tte Gral JD Perón 4253 2° CP (C1199ABC), CABA, Argentina
Tel laboral: (54-11) 4959-0200 Int 9413
Cel: (011) 4094-8037
Correo electrónico: leila.garipe@hospitalitaliano.org.ar

*propriate food storage in 12.9% (8), 13.5% (5) and 7.7% (1); ($p = 0.85$); adequate distribution in 8.1%, 8.1% and 0% (0), ($p = 0.56$). **Conclusion.** In 1 out of 4 food locals there was not even one gluten free dish. In addition, there was a lack of compliance with safety measures to avoid gluten cross-contamination.*

Key words. *Coeliac disease, gluten-free diet, processed foods, food offer, cross sectional study.*

Abreviaturas

EC: enfermedad celiaca.

ALG: alimentos libres de gluten.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

NSE: nivel socio económico.

DLG: dieta libre de gluten.

PLG: plato libre de gluten.

La enfermedad celiaca (EC) es una enteropatía autoinmune provocada por la exposición al gluten ingerido en la dieta en individuos genéticamente predispuestos. Se caracteriza por la inflamación crónica del intestino delgado, debido a una intolerancia permanente al gluten. Éste se encuentra en cereales como trigo, cebada y centeno, por lo tanto, su tratamiento consiste en la suspensión definitiva del gluten en la dieta.^{1,2} En la mayoría de las personas con EC, la realización de la dieta libre de gluten (DLG) resulta en una completa remisión sintomática e histológica y en una reducción del riesgo de complicaciones.¹

Estudios recientes de detección serológica en población general asintomática estiman tasas de EC de 1-2% en países occidentales.³⁻⁶ En la Argentina la prevalencia de la EC es del 0,6% en población adulta.⁷

Debido a lo estricto del tratamiento, las personas con EC y sus familiares deben recibir educación respecto a la DLG, ya que existen varios factores tanto voluntarios como involuntarios que pueden afectar la correcta realización de la misma. A su vez, no es suficiente con restringir la dieta a la selección de alimentos, sino que también toma un papel muy importante la manipulación de los mismos para evitar la contaminación cruzada y la ingestión de gluten oculto.⁸

En Argentina existen asociaciones que generan listados de marcas y alimentos permitidos libres de gluten lo que permite seguridad en la ingesta de los alimentos industrializados, pero se desconoce la oferta de alimentos elaborados listos para el consumo aptos para personas con EC. Se desconoce también si dicha oferta varía en barrios con diferente nivel socioeconómico (NSE), pudiendo re-

flejar diferencias en la demanda, adherencia y equidad. Tampoco se sabe el nivel de cuidado respecto a la contaminación cruzada que tiene el personal que manipula y realiza la preparación de estos alimentos en restaurantes, bares, pizzerías y lugares de comidas rápidas.

Los comportamientos alimentarios son influenciados por la realidad en la cual vive la gente, incluyendo la disponibilidad de alimentos dentro y fuera del hogar. El estilo de vida actual lleva cada vez a más personas a realizar comidas fuera de su hogar, por lo que la variedad y calidad de los alimentos que se venden en restaurantes y otros locales condiciona el consumo.⁹ De esta forma, la disponibilidad de alimentos seguros en lugares donde las personas con EC realizan algunas de sus comidas, ayudaría a mejorar la adherencia a la DLG contribuyendo al control de la enfermedad y la mejoría de la calidad de vida de estas personas.

Debido a que se desconoce cuál es la oferta de ALG en variedad y calidad, es que nos proponemos estudiar la oferta de estos alimentos y, a su vez, evaluar las instalaciones, la manipulación y elaboración de estos alimentos en los locales de comida elaborada en tres barrios de la CABA.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal de oferta de ALG con observación directa de restaurantes, bares, pizzerías y locales de comidas rápida para el que se seleccionaron por conveniencia tres barrios de la CABA. El estudio se realizó entre los meses de septiembre y noviembre de 2011. Para la selección de los barrios se utilizó el valor promedio del metro cuadrado de la propiedad como indicador indirecto del nivel socioeconómico (NSE).^{10,11} Se seleccionaron por conveniencia los barrios de Recoleta, Almagro y Constitución, representantes del NSE alto, medio y bajo, respectivamente.

Se seleccionaron de forma aleatoria un 15% del total de los locales existentes relevados por el mismo grupo investigador en un estudio previo.¹² Un equipo de estudiantes de la licenciatura en nutrición de la Universidad Isalud, especialmente entrenadas con este objetivo, evaluaron sistemáticamente la oferta de ALG en los locales seleccionados. Para ello se contó con formularios estructurados y un manual de procedimientos. El entrenamiento del grupo incluyó casos simulados para la unificación de criterios y minimizar la ocurrencia de errores. Posteriormente se corroboraron los procedimientos en una prueba piloto. En todos los casos en que se presentaron dudas, las mismas fueron resueltas por una licenciada en nutrición independiente.

En cada local se evaluó la disponibilidad de preparaciones de ALG, adecuación de las instalaciones para la preparación de ALG y los procesos de almacenamiento, elaboración y distribución de alimentos susceptibles de contaminación.

Se evaluaron las cartas y carteleras de todos los locales y se categorizaron las preparaciones realizadas con alimentos aptos para personas con EC teniendo en cuenta alimentos sin gluten en su composición natural, alimentos sin gluten oculto y aspectos relacionados con las buenas prácticas de elaboración y manejo de alimentos que previenen la contaminación cruzada de acuerdo a los lineamientos para una DLG propuestos por la Organización Mundial de la Salud y por las distintas asociaciones de celíacos del país que generan los listados de alimentos de marcas permitidas libres de gluten como Asistencia al Celíaco de la Argentina (ACELA),¹³ Asociación Celíaco de Argentina (ACA)¹⁴ y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)¹⁵ Se realizó la evaluación de la disponibilidad de platos y se solicitaron las aclaraciones pertinentes a los empleados del local para clasificarlos como con ALG. Se definió como ALG a los elaborados, considerando todos los ingredientes y sus respectivas marcas, incluidos los condimentos, los productos enlatados y las medidas de seguridad en su elaboración. Si no estaba disponible la marca para cualquiera de los componentes de un plato, se excluía como opción libre de gluten. Se clasificó la oferta de platos por categorías: desayunos y meriendas, entradas, ensaladas, carnes, pastas, guarniciones, sándwiches, postres y otros platos.

Se realizó una evaluación directa de las instalaciones para detectar condiciones relacionadas con la seguridad de la preparación de ALG. Para ello se hizo especial énfasis en las etapas de almacenamiento (como envasado de harinas y rebozados), elaboración (frituras y limpieza de utensilios) y distribución (entrega de los platos a las mesas). En los casos en que no fuera posible la evaluación directa de las instalaciones y procesos, se realizó un interrogatorio estructurado al responsable del local.

Análisis estadístico

Se presentan las variables continuas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil según la distribución observada. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Las diferencias de las variables continuas entre los tres barrios se evaluaron utilizando ANOVA de un factor. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el *test* de Chi². Se consideraron estadísticamente significativas las probabilidades menores a 0,05. Se utilizó el *software* estadístico SPSS versión 17.

Consideraciones éticas

El estudio y su consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires. Todos los locales que participaron consintieron antes de la evaluación. El estudio también fue registrado en *ClinicalTrials.gov* (*Assessment of Gluten-Free Availability in Elaborated Food Stores in Three Neighbourhoods of Buenos Aires City* NCT02312349).

Resultados

Durante la evaluación en terreno, se incluyeron un total de 112 locales de oferta de alimentos elaborados (62 de Recoleta, 37 de Almagro y 13 de Constitución). Los locales seleccionados y los excluidos se muestran en el Gráfico 1. La descripción y las características basales de los locales se muestran en la Tabla 1.

Se evaluaron un total de 7.939 platos en los tres barrios. Los más frecuentes fueron categorizados como carnes 17,9% (1.424) y las menos frecuentes las guarniciones 4,6% (362). Se detectó un 10,4% (825/7939) de platos libres de gluten en total. El porcentaje de locales que no tienen ningún plato libre de gluten fue similar en los tres barrios: en Recoleta 27,5% (17/62); en Almagro 27% (10/37) y en Constitución 30,8% (4/13) ($p = 0,96$). La evaluación de la disponibilidad de platos libres de gluten se muestra en la Tabla 2. Se presentan los porcentajes de platos aptos y el porcentaje de locales con al menos un plato apto para cada categoría de platos, discriminados por barrio.

En el 100% de los locales de los tres barrios se evaluaron las instalaciones de manera directa o indirecta. Se

Gráfico 1. Locales incluidos en el estudio.

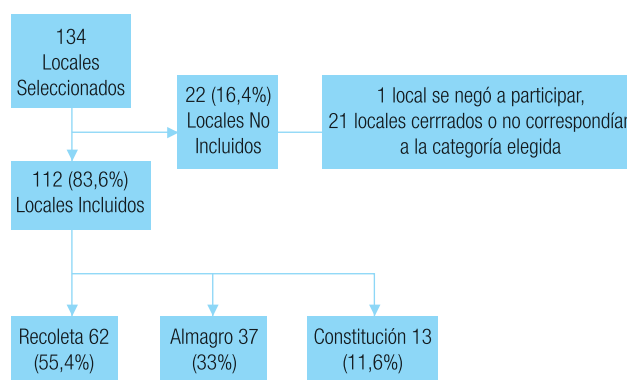


Tabla 1. Características basales de los locales evaluados. Porcentajes, en paréntesis la cantidad de locales.

Barrios		Recoleta	Almagro	Constitución	Total
Locales 100% (112)		55,4% (62)	33,0% (37)	11,6% (13)	100% (112)
Tipo de local 100% (112)					
	Restaurante	35,5% (22)	43,3% (16)	61,5% (8)	41,1% (46)
	Bar-café	43,4% (27)	24,3% (9)	7,7% (1)	33% (37)
	Comida rápida	6,5% (4)	8,1% (3)	15,4% (2)	8% (9)
	Pizzería	6,5% (4)	16,2% (6)	7,7% (1)	9,8% (11)
	Otros	8,1% (5)	8,1% (3)	7,7% (1)	8% (9)
Locales étnicos 100% (112)					
	Chino	3,2% (2)	0,0% (0)	7,7% (1)	2,7 (3)
	Japonés	6,5% (4)	0,0% (0)	0,0% (0)	3,6% (4)
	Italiano	3,2% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)	1,8% (2)
	No étnico	83,9% (52)	89,2% (33)	92,3 (12)	86,6% (97)
	Otros	3,2% (2)	10,8% (4)	0,0% (0)	5,4% (6)
Presencia de carta 100% (112)					
	Tiene carta	77,4% (48)	54,1% (20)	46,2% (6)	66,1% (74)
	Tiene cartelera	16,1% (10)	13,5% (5)	30,8% (4)	17% (19)
	Tiene ambas	3,2% (2)	10,8% (4)	23,1% (3)	8% (9)
	No tiene ninguna	3,2% (2)	21,6% (8)	0,0% (0)	8,9% (10)
Cantidad de mesas	Mediana (percentilo 25-percentilo 75)	13,5 (8-23)	10,0 (5-14)	13,0 (5,5-26,5)	11,5 (7-21,7)

Tabla 2. Porcentaje de platos aptos y de locales con al menos un plato apto por categoría.

Categorías de platos	Porcentaje de platos aptos			Porcentaje de locales con al menos un plato apto		
	Recoleta	Almagro	Constitución	Recoleta	Almagro	Constitución
Desayuno merienda	2,7 (12/446)	0,6 (1/157)	2,3 (1/43)	10,3 (4/39)	4,5 (1/22)	20 (1/5)
Entradas	5 (20/401)	4 (8/200)	0 (0/88)	22,9 (8/35)	15,8 (3/19)	0 (0/9)
Ensalada	36,6 (121/331)	37,7 (61/162)	45,6 (41/90)	72,3 (34/47)	77,8 (21/27)	70 (7/10)
Carnes	22,1 (161/727)	23,6 (101/428)	14,1 (38/269)	70,5 (31/44)	70,4 (19/27)	66,7 (8/12)
Pastas	1,2 (3/250)	0,9 (1/117)	0 (0/61)	2,7 (1/37)	5,6 (1/18)	0 (0/9)
Guarniciones	43,2 (83/192)	31,7 (39/123)	36,2 (17/47)	70,3 (26/37)	66,7 (18/27)	72,7 (8/11)
Otros Platos	3,5 (28/810)	1 (6/590)	3,2 (8/251)	10,2 (5/49)	6,7 (2/30)	25 (3/12)
Sándwiches	0 (0/593)	0 (0/284)	0 (0/107)	0 (0/44)	0 (0/26)	0 (0/8)
Postres	7 (31/444)	5,2 (14/268)	5,6 (8/142)	44,2 (19/43)	28 (7/25)	40 (4/10)
Total	11 (484/4 392)	9,7 (233/2.393)	9,4 (108/1.154)	72,6 (45/62)	73 (27/37)	69,2 (9/13)

evaluaron por observación directa un 22,6% en Recoleta (14/62), un 48,6% en Almagro (18/37) y un 30,8% en Constitución (4/13).

El 12,5% (14/112) de los locales cumplían con todas las condiciones para el almacenamiento de alimentos, el 15,2% (17/112) para la elaboración y el 7,1% (8/112)

para la distribución. Sólo 2,68% (3/112) cumplía con la totalidad de las condiciones para almacenamiento, elaboración y distribución de platos de forma segura. La evaluación de los procesos de almacenamiento, elaboración y distribución de los alimentos por barrios se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de los procesos de almacenamiento, elaboración y distribución de alimentos.

Barrios locales (n)	Recoleta (62)	Almagro (37)	Constitución (13)	p valor
Almacenamiento de los alimentos				
Conservan las carnes rebozadas perfectamente envasadas y refrigeradas en compartimientos independientes a otras carnes	72% (36)	57,1% (16)	30,8% (4)	0,02
Envasan las harinas y productos en polvo en compartimientos especiales	50% (26)	29% (9)	33,3% (4)	0,1
Almacenan en un lugar especial la harina/ almidón de maíz, separada de la harina de trigo	22% (11)	23,3% (7)	16,7% (2)	0,8
Refrigeran los vegetales y las frutas separados de otros productos que puedan generar contaminación (harinas, polvos, pan rallado, etc)	84,9% (45)	68,8% (22)	50% (5)	0,032
Cumplen con todos los criterios de almacenamiento	12,9% (8)	13,5% (5)	7,7% (1)	0,853
Elaboración				
Tienen freidoras especiales para la cocción de papas fritas y otras para la elaboración de rebozados	44,4% (20)	50% (14)	25% (3)	0,34
Poseen una mesada especial para la elaboración de ensaladas o se aseguran de limpiar debidamente la zona	66% (33)	45,5% (15)	33,3% (4)	0,05
Lavan previamente los utensilios que utilizan para cada nueva preparación	86,8% (46)	87,9% (29)	83,3% (10)	0,92
Utilizan la parrilla para calentar pan o realizar alimentos rebozados	10,2% (5)	10,3% (3)	16,7% (2)	0,8
Conservan en un lugar apartado y debidamente cubiertos los vegetales cortados o las ensaladas realizadas, del resto de los alimentos	76,9% (40)	65,6% (21)	45,5% (5)	0,1
Cumplen con todos los criterios de elaboración	17,7% (11)	13,5% (5)	7,7% (1)	0,618
Distribución				
Se expenden en el momento los platos finalizados sin posibilidad de tomar contacto con otras preparaciones	83,3% (45)	78,8% (26)	69,2% (9)	0,5
Coloca los platos terminados en mesadas limpias y los cubren con campanas antes de ser entregados	12,7% (7)	12,1% (4)	8,3% (1)	0,9
Los mozos entregan varios platos por mesa apilando las diferentes preparaciones	14,8% (8)	10% (3)	27,3% (3)	0,3
Entregan el plato final junto con la panera en el mismo viaje	0% (0)	0% (0)	30% (3)	<0,001
Cumplen con todos los criterios de distribución	8,1% (5)	8,1% (3)	0 % (0)	0,568
Cumplen con todos los criterios de almacenamiento, elaboración y distribución	1,6% (1)	5,4% (2)	0	0,562

Discusión

El objetivo de este estudio fue la identificación de la oferta alimentaria segura para personas con EC cuando optan o deben comer fuera de su hogar. Como se esperaba, la oferta de ALG es poco variada, limitada y poco segura en los tres barrios analizados independientemente del NSE. Si bien se observó una marcada disminución en todos los aspectos evaluados para Constitución, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La evaluación estandarizada de todos los aspectos y procesos implicados en la elaboración de PLG permitió una descripción más amplia del fenómeno.

Debido al manual de procedimientos y capacitación, la detección de verdaderos PLG fue unificada y estandarizada considerando información completa de todos los ingredientes, marcas utilizadas, procedimientos y uten-

silios utilizados, entre otras. Uno de cada cuatro locales en los tres barrios no tiene disponibilidad ni siquiera de al menos un plato libre de gluten (PLG). A su vez, es importante destacar que en aquellos locales en los cuales se encontró oferta de ALG, se observó que ésta se debe a preparaciones simples con propuestas de diferentes combinaciones de vegetales frescos para las opciones de ensaladas. En todos los casos las propuestas de carnes fueron con cortes diferentes y como única opción de cocción fue la parrilla. En cuanto a las guarniciones, las propuestas fueron en su mayoría la papa con sus diferentes presentaciones como puré, hervida, al horno y sólo en escasas ocasiones ofrecían papas fritas, cuando la cocción de la misma se realizaba independientemente de otras frituras.

No se encontraron opciones de pan sin gluten como tampoco propuestas de platos elaborados con salsas y/o

mayor cantidad de ingredientes. Tampoco se encontraron propuestas de pizzas, empanadas y/o sándwich. En cuanto a los postres las propuestas aptas se limitaban a fruta fresca en algunos casos acompañados por crema, pero no se encontraron otras propuestas habituales como variedades de tortas, copas heladas, helados y otros postres elaborados. Todo esto propone una oferta poco variada en relación a las propuestas con gluten, restringida a carnes, ensaladas, arroz y papa. Teniendo en cuenta la oferta reducida detectada, esto podría limitar la vida social de las personas con EC tal como ya ha sido descrito como una de las principales causas de aislamiento social en estudios previos.¹⁶⁻¹⁸

Además de la escasa y poco variada oferta, se observó un bajo porcentaje de locales que cumplen con las condiciones de almacenamiento seguro para la realización de PLG, encontrando una marcada tendencia en disminución a medida que descendía el NSE del barrio. Lo mismo sucedió con la evaluación de las instalaciones y la distribución segura de las preparaciones terminadas. Si tenemos en cuenta el bajo porcentaje de locales que cumplen con todas las condiciones mencionadas anteriormente y lo primordial, que es brindar una alimentación segura a personas con EC, la oferta inicial se reduce aún más. Estados Unidos cuenta con sistemas de aseguramiento de calidad que certifican las buenas prácticas de elaboración y manejo de ALG en restaurantes y locales de venta de alimentos elaborados, aunque su aplicación no es obligatoria.¹⁹ En la Argentina, no existe dicha certificación, por lo que la seguridad de los alimentos que se sirven en dichos locales no puede garantizarse.

El barrio de menor disponibilidad y cumplimiento con los cuidados recomendados para evitar la contaminación cruzada en las etapas de almacenamiento, elaboración y distribución de alimentos es el de menor NSE. Adicionalmente fue el barrio con menor cantidad de locales evaluados, lo cual podría haber influido en los resultados. Muchos de los locales seleccionados para la evaluación habían cerrado con respecto al muestreo realizado por el mismo grupo en un estudio previo. Es importante destacar que en este barrio se encuentra la estación Constitución del ferrocarril General Roca, con varias líneas de trenes, 42 paradas de colectivos y una línea de subterráneo por la que transitan diariamente 1.000.000 de pasajeros.²⁰ Sin embargo, este hecho implica que la baja disponibilidad podría afectar no solo a las personas residentes dentro de esta área, sino también a un porcentaje mucho mayor de la población considerando a los pasajeros que utilizan este transporte público, cuyo ramal alcanza la zona Sur del Gran Buenos Aires llegando a localidades

como Avellaneda, Berazategui y Témporley, entre otras zonas de menores ingresos y de menor NSE. El 45% de los pasajeros que transitan diariamente por la estación es de clase baja y media baja.²⁰

Los alimentos que contienen gluten son en general los de consumo frecuente en nuestra población, al igual que en otros países occidentales. Esto implica que la adherencia a una DLG sea restrictiva, costosa, difícil de mantener, así como también tiene un impacto importante en el estilo y la calidad de vida de las personas con EC.^{4,5,21,22} Algunos investigadores se han preocupado por explorar la salud subjetiva y la calidad de vida percibida de las personas con EC, encontrando como resultado que las personas adultas con EC se puntuaron significativamente más bajo que la población general, respecto a la salud subjetiva. Las mujeres con la más baja puntuación manifiestan preocupación por el impacto de la enfermedad en sus entornos sociales, así como también el tener que abandonar importantes actividades habituales.²³ Un grupo investigador se propuso explorar sobre los problemas que plantea la EC en la vida cotidiana de las personas, describiendo gran variedad de emociones como la vergüenza, el miedo a la contaminación, el sentimiento de aislamiento y el desconcierto al no encontrar posibilidad de comer fuera de su hogar.²²

Nuestros hallazgos podrían explicar en parte lo encontrado por Sverker, quien describió que comer fuera del hogar es una de las situaciones conflictivas para las personas que viven con EC.²² En esta línea, Lee y col encontraron que en la población celíaca de Estados Unidos las áreas de impacto negativo en el mantenimiento de una DLG incluyen dificultades para salir a cenar, en los viajes y en la vida familiar.^{24,25} En un estudio realizado a la comunidad celíaca valenciana, el 78% de los encuestados evita comer en restaurantes.²⁶ Así como también, otro estudio realizado en Canadá, en el que se evaluó la calidad de vida de las personas con EC, reveló que el 80% de éstas evita comer en restaurantes por temor a la contaminación, generando de esta manera una disminución de la vida social de estas personas.¹⁸ Probablemente, este tipo de conductas –puntualmente, el evitar comer afuera–, sean apropiadas debido a la baja disponibilidad de alimentos aptos y a la falta de seguridad en los procesos que involucran los alimentos elaborados.

En la CABA, como se ha demostrado en una publicación anterior, es muy diferente la cantidad de locales específicos de oferta de alimentos en los distintos barrios.¹² La diferencia en la cantidad de locales evaluados en los tres barrios incluidos refleja esas diferencias. En este estudio se utilizó una estrategia de muestreo simple que per-

mitió evidenciar las diferencias, pero dificultó las comparaciones entre los barrios. Probablemente sea de utilidad la implementación de muestreos estratificados proporcionales en estudios similares con hipótesis de equidad entre barrios de distinto NSE.

Creemos que el método ideal de evaluación es la inspección directa de los procesos de almacenamiento, elaboración y distribución de los alimentos. Sin embargo, es difícil lograr adherencia completa al acceso y a la inspección de los procesos. La evaluación indirecta es una aproximación que aporta información adicional, donde de lo contrario, no existiría ninguna. No se trata de una solución perfecta, pero es mejor que la exclusión de quienes se negaron a la evaluación directa. Dicha exclusión hubiera podido generar un sesgo incluso mayor y de sentido opuesto, ya que probablemente quien accede a la inspección pudiera ser quien cumple con los procesos adecuados. A juzgar por los resultados, éste no parece ser el caso por lo cual seguimos sosteniendo que la aproximación propuesta fue la mejor de ambas opciones.

Por último, este estudio es de investigación, y con la participación voluntaria por parte de los responsables de los locales gastronómicos evaluados, busca arrojar luz sobre un tema poco conocido como la oferta de ALG en este ámbito. Creemos que luego de nuestros hallazgos podría darse más apoyo para la realización de monitoreo y fiscalización de los procesos de almacenamiento, procesamiento y distribución de los alimentos desde las autoridades estatales. De esta forma, se evitaría la autoexclusión de diversos locales, propia de investigaciones que exigen una participación voluntaria.

Recientemente, se ha avanzado con la inclusión de leyes como la Ley nacional N° 26.588²⁷ y la Ley N° 3.373 de CABA,²⁸ en todos los casos reglamentadas posteriormente a la recolección de los datos del presente trabajo. Si bien estas leyes postulan que todos los restaurantes, bares o pizzerías deberían tener al menos un PLG, no se contempla en estas leyes una sanción por el incumplimiento de las mismas, así como también ocurre con la Ley N° 4.407.²⁹ Dicha ley es específica para aquellos restaurantes que cobran servicios de mesa y la misma exige que deben ofrecer tanto panera sin gluten como un menú apto para EC por carta. Consideramos que se debería promover la inclusión de variantes sin gluten del menú que se ofrece habitualmente, así como la regulación y fiscalización de las etapas de almacenamiento, elaboración y distribución segura para que la oferta real de ALG no sea restringida o dudosa.

Acontecimientos sociales como salir a comer afuera parecerían no ser seguros para las personas con EC. Debido al alto impacto en la calidad de vida de las personas

con EC ya mencionado, creemos que falta educar a este sector de la población para poder incrementar la seguridad de los alimentos, aumentar la concientización de la importancia de la inclusión y dar mayores oportunidades sociales a las personas con EC. Este estudio podría dar una aproximación a las limitaciones alimentarias en contextos sociales de la población con EC y contribuir en la toma de decisiones de políticas alimentarias.

Sostén Financiero. *El estudio no posee financiación externa.*

Agradecimientos. *A las autoridades y docentes de la Universidad Isalud, Lic Silvia Zambonini, Lic Myriam Etcheverry y Lic M Elina Figueroa, por la confianza y el apoyo recibido para el trabajo en conjunto entre las instituciones.*

Referencias

1. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2006; 21: 1-15.
2. Ryan M, Grossman S. Celiac disease: implications for patient management. Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates 2011; 34: 225-228.
3. Catassi C. The world map of celiac disease. Acta Gastroenterologica Latinoamericana 2005; 35: 37-55.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003; 163: 286-292.
5. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Hopfl P, Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 2003; 348: 2517-2524.
6. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Maki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2007; 26: 1217-1225.
7. Gómez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vázquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. The American Journal of Gastroenterology 2001; 96: 2700-2704.
8. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. Gastroenterology 2005; 128 (4 Suppl 1): S128-34.
9. Mikkelsen L, Chehimi S. The Links Between the Neighborhood Food Environment and Childhood Nutrition. Oakland, California 2007.
10. Gene RJ, Giugno ER, Abbate EH, Figueroa-Casas JC, Mazzei JA, SCHIAVI E y Grupo de Consenso de EPOC. Nuevo Consenso Argentino de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Buenos Aires: 2003.

11. Fuente: CEDEM. DGEyC. Ministerio de Hacienda. GCABA. Datos correspondientes a Abril de 2010.
12. Garipe LY, González V, Biasizzo A, Soriano JL, Perman G, Giunta D. Food environment and space accessibility evaluation to perform physical activity in 3 socially contrasting neighbourhoods of Buenos Aires city. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2014; 71: 88-96.
13. Asistencia al Celíaco de la Argentina. ACELA [09/09/11]. Available from: <http://www.aceila.org.ar/aceila.swf>.
14. Asociación Celíaco de Argentina. ACA [09/09/2011]. Available from: <http://www.celiaco.org.ar/>.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT [updated 18/07/2011 09/09/2011]. Available from: http://www.anmat.gov.ar/listados/Listado_de_Alimentos_Libres_de_Gluten_18-07-11.pdf.
16. Ukkola A, Maki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Patients' experiences and perceptions of living with coeliac disease - implications for optimizing care. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 17-22.
17. Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K, Cantin I, Rashid M, Roberts KC, La Vieille S, Godefroy S, Pulido OM. Living with coeliac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 10-23.
18. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burrows V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 41-49.
19. Gluten-Free Restaurant Awareness Program. A program of the Gluten intolerance group of North América [updated 10/06/11 09/09/11]. Available from: <http://www.gluten.net/gfrap/default.aspx>.
20. Via Trens. 2013. Available from: www.grupovia.com/viatrenes/estacion-constitucion.
21. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 661-672.
22. Sverker A, Hensing G, Hallert C. 'Controlled by food'- lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 171-180.
23. Hallert C, Granno C, Hultén S, Midhagen G, Strom M, Svensson H, Valdimarsson T. Living with coeliac disease: controlled study of the burden of illness. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 39-42.
24. Lee A, Newman JM. Celiac diet: its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1533-1535.
25. Lee AR, Ng DL, Diamond B, Ciaccio EJ, Green PH. Living with coeliac disease: survey results from the U.S.A. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 233-238.
26. Pelegrí Calvo C, Soriano del Castillo JM, Mañes Vinuesa J. Calidad de vida y proceso diagnóstico en celíacos adultos de la Comunidad Valenciana. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1293-1297.
27. Ley 26.588. Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina 2009. Available from: <http://www.msal.gov.ar/celiacos/pdf/ley-26588.pdf>.
28. Ley 3.373. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2009. Available from: <http://www.cedom.gov.ar/es/legislacion/normas/leyes/ley3373.html>.
29. Ley 4.407. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2012. Available from: <http://www.cedom.gov.ar/es/legislacion/normas/leyes/ley4407.html>.

Los adenomas metacrónicos de colon presentan un patrón de desarrollo diferente en pacientes obesos

Juan Lasa, Silvina Gándara, Liliana Spallone, Félix Trelles, Natalia Leibovich, Leandro Di Paola, Juan Viscardi, Diego Caniggia, Mariano Villarroel, María Ahumada, Saúl Berman, David Zagalsky

Servicio de Gastroenterología. Instituto Quirúrgico del Callao, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:198-202

Recibido: 03/01/2015 / Aprobado: 02/06/2015

Resumen

Algunos autores han evaluado la asociación entre obesidad y la presencia de adenomas en el colon. Asimismo, se ha sugerido que la obesidad aumentaría el riesgo de adenomas proximales. En consecuencia, los pacientes obesos podrían presentar características diferentes en el desarrollo de adenomas metacrónicos. **Objetivo.** Determinar si existen diferencias en las características de los adenomas metacrónicos colónicos entre sujetos obesos y no obesos. **Material y métodos.** Se evaluaron en forma prospectiva a todos los pacientes adultos sometidos a colonoscopia de vigilancia post-polipectomía entre junio de 2013 y junio de 2014. Se registró la fecha de la última colonoscopia. La obesidad fue definida como un índice de masa corporal ≥ 30 . Se realizó un análisis para identificar variables significativamente asociadas a la presencia de adenomas metacrónicos y se comparó la prevalencia de dichos adenomas entre obesos y no obesos. **Resultados.** Se enrolaron 825 sujetos. La mediana de tiempo de la colonoscopia de vigilancia fue de 39 meses. La obesidad fue significativamente más frecuente en aquellos con adenomas metacrónicos (40% vs 25.71%, $p = 0.001$). En el análisis multivariado, la obesidad [OR 1.7 (1.01-2.9)] y la edad [OR 1.02 (1-1.05)] se asociaron significativamente a la presencia de al menos un adenoma metacrónico. La obesidad se asoció a mayor riesgo de adenomas de colon derecho [OR 2.4 (1.76-3.26)] y de adenomas avanzados [OR 1.99 (1.29-3.06)]. Este riesgo fue particularmente elevado en varones y en sujetos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal. **Conclusión.** La obesidad se asocia a una mayor prevalencia de adenomas

metacrónicos. Esta población presenta un mayor número de adenomas avanzados y de colon derecho.

Palabras claves. Cáncer colorrectal, colonoscopia, obesidad.

Colon metachronous adenoma have a distinctive pattern in obese patients

Summary

Introduction. Some authors have assessed the link between obesity and colon adenoma risk. Moreover, it has been reported that obesity could increase the risk of proximal adenoma development. Accordingly, obese patients may have a distinctive pattern of adenoma recurrence. **AIM:** To determine whether metachronous adenoma features differ between obese and non-obese subjects submitted to colonoscopy surveillance. **Materials and methods.** We prospectively evaluated all patients over 18 years old that underwent surveillance colonoscopy at our institution between June 2013 and June 2014. Date of prior colonoscopy was registered. A body mass index ≥ 30 was used to define obesity. Analysis looking for variables significantly associated with metachronous adenoma was performed. Metachronous adenoma rate was compared between obese and non-obese subjects, as well as size, location, morphological and histopathological characteristics. **Results.** Overall, 825 subjects were enrolled. Median time of surveillance colonoscopy was 38.9 months. Obesity was statistically more frequent in those subjects with metachronous adenomas (40% vs 25.71%, $p < 0.001$). On multivariate analysis, obesity [OR 1.7 (1.01-2.9)] and age [OR 1.02 (1-1.05)] were independently associated with metachronous adenoma presence. Obesity was also significantly associated with a higher risk of right colon adenomas [OR 2.4 (1.76-3.26)] and advanced adenoma [OR 1.99 (1.29-3.06)]. The risk is significantly higher in men and in those with a family history of colorectal cancer/

Correspondencia: Juan Lasa
Austria 1958 5E (1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4823-4642
Correo electrónico: drjuanslasa@gmail.com

adenoma. Conclusion. Obesity was associated with a higher risk of metachronous adenomas on surveillance colonoscopy. A higher risk of right-sided lesions and advanced adenomas was also found in this population.

Key words. *Colorectal cancer; colonoscopy; obesity.*

Abreviaturas

CCR: *cáncer colorrectal.*

IC 95%: *intervalo de confianza del 95%.*

IMC: *índice de masa corporal.*

OR: *odds ratio.*

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las causas más comunes de muerte por cáncer.¹ Es sabido que ciertos procedimientos de pesquisa pueden incrementar la detección de lesiones pre-malignas, disminuyendo en consecuencia la incidencia de CCR. Entre estos procedimientos, la colonoscopia ofrece la posibilidad de explorar la mucosa del colon en forma completa, así como la posibilidad de extraer adenomas. Se ha comprobado también que ciertos factores se encuentran significativamente asociados a un mayor riesgo de adenomas y de recurrencia de los mismos.^{2,3}

La obesidad ha presentado un notable incremento en su prevalencia,⁴ es el trastorno nutricional más importante en las sociedades occidentales. Se la ha vinculado a una mayor tasa de detección de enfermedades oncológicas,⁵ así como a mayor riesgo de mortalidad por CCR.⁶ Algunos autores han establecido la asociación entre la obesidad y la presencia de adenomas de colon.⁷⁻⁹ La resistencia a la insulina y la liberación de mediadores pro-inflamatorios podrían ser los mecanismos subyacentes en la asociación obesidad-adenoma de colon.¹⁰ Asimismo, se ha sugerido que la obesidad podría incrementar el riesgo de presentar al menos un adenoma de colon derecho.¹¹ Esto sugiere que los obesos podrían tener un patrón diferente en el desarrollo de adenomas de colon, incluyendo a los adenomas metacrónicos en colonoscopias de vigilancia post-polipsectomía. Por lo tanto, buscamos determinar si las características de los adenomas metacrónicos encontrados en las colonoscopias de vigilancia difieren entre sujetos obesos y no obesos.

Material y métodos

Población en estudio

El diseño del estudio fue de tipo corte transversal. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por un comité de ética independiente. Entre enero de 2013 y junio de 2014, se invitó a participar a todos los pacientes

mayores de 18 años sometidos a una colonoscopia de vigilancia post-resección de al menos un adenoma de colon.

Después de firmado el consentimiento informado, los pacientes enrolados fueron entrevistados para determinar los datos clínicos, uso de aspirina, tabaquismo y antecedentes familiares de CCR de primer grado. Se registró la fecha de la última colonoscopia realizada. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para cada caso, definiendo obesidad a un IMC mayor o igual a 30.

Se excluyeron del análisis a aquellos pacientes con historia de poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal o CCR en la última colonoscopia.

Endoscopías y clasificación de las lesiones

Las colonoscopias fueron realizadas utilizando equipos Olympus® CV-180 (Olympus Latin America, Miami, EE.UU.). Un anestesiólogo realizó la sedación anestésica utilizando propofol. Las colonoscopias fueron realizadas por doce endoscopistas experimentados. El grado de limpieza colónica fue estadiado según la escala de preparación colónica de Boston,¹² y se registró la tasa de intubación cecal.

Los pólipos fueron categorizados según la clasificación de París.¹³ Se consideró el tamaño (en milímetros), localización y el número de adenomas por paciente. Aquellas lesiones proximales al ángulo esplénico fueron clasificadas como lesiones de colon derecho. Se definió a un adenoma como avanzado si presentaba por lo menos alguno de los siguientes criterios: tamaño mayor a un centímetro, presencia de displasia de alto grado o composición vellosa predominante.

Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis estadístico el *software Stata (versión 11.2, Statacorp, College Station Texas, EE.UU.)*. Las variables categóricas fueron descritas como porcentajes; las numéricas como promedio con su desvío estándar o mediana con su rango intercuartilo 25-75% en el caso de variables no paramétricas. Para la comparación de las variables categóricas, se utilizó el test de Chi cuadrado. En el caso de las variables numéricas, el *test t* de Student o el de Mann-Whitney según corresponda. Se realizó un análisis univariado buscando aquellas variables significativamente asociadas a la presencia de adenomas metacrónicos. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se comparó la prevalencia de adenomas metacrónicos entre sujetos obesos y no obesos, así como su localización, tamaño y características histopatológicas. Se realizó un análisis multivariado siguiendo un modelo de tipo regresión

logística con todas las variables del análisis univariado que presentasen un valor de $p < 0.1$ para determinar variables independientes asociadas con la presencia de adenomas metacrónicos, así como para determinar variables propias de los adenomas vinculadas con la obesidad. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el período del estudio se realizaron 4.600 colonoscopías. Entre ellas, se enrolaron 825 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión. La mediana de tiempo de la colonoscopia de vigilancia fue de 38,9 meses (rango: 6-75). Por lo menos un adenoma metacrónico fue hallado en el 36,4% de los casos (IC 95%: 33,1-39,8%). En la Tabla 1 se describen por separado las características de los pacientes con y sin adenoma metacrónico. La obesidad fue significativamente más prevalente en sujetos con adenomas metacrónicos (40% vs 25,7%, $p < 0,001$). A su vez, se encontró en el grupo de pacientes con adenomas una tendencia a mayor edad

($p = 0,09$). En el análisis multivariado, tanto la obesidad [OR 1,7 (1,01-2,9)] como la edad [OR 1,02 (1-1,05)] estuvieron asociadas en forma significativa con la presencia de adenomas metacrónicos.

Al comparar los hallazgos endoscópicos entre obesos y no obesos, se encontró una mayor prevalencia de adenomas dentro del primer grupo (45,1% vs 32,45%, $p < 0,04$). Además, el grupo de pacientes obesos presentó una mayor proporción de adenomas avanzados y localizados en el colon derecho. La Tabla 2 resume la comparación de los hallazgos endoscópicos entre ambos grupos.

En el análisis multivariado, la obesidad se asoció en forma significativa a la presencia de adenomas de colon derecho [OR 1,7 (1,1-2,5)] y a la de adenomas avanzados [OR 1,65 (1,01-2,8)]. La mayor prevalencia de lesiones metacrónicas en obesos se vio influenciada por el sexo y el antecedente familiar de primer grado de CCR. Las Tablas 3 y 4 describen la proporción de adenomas metacrónicos en obesos versus no obesos, ajustada por sexo y antecedente familiar.

Tabla 1. Características de los pacientes con y sin adenomas metacrónicos en la colonoscopia de vigilancia.

	Pacientes con, por lo menos, un adenoma (n=300)	Pacientes sin adenomas (n=525)	OR (IC 95%)	p
Edad (años), mediana (rango)	61 (31-77)	59 (25-82)	N/A	0,09
Sexo (% M)	51,7	47,8	1,16 (0,87-1,55)	0,3
Obesidad (%)	40	25,7	1,92 (1,42-2,61)	0,001
Tabaquismo (%)	34,6	36,0	0,94 (0,56-1,57)	0,9
Uso de aspirina (%)	19,2	16,8	1,29 (0,68-2,43)	0,5
Adenoma avanzado en colonoscopia anterior (%)	32	26,7	1,29 (0,95-1,76)	0,1
Antecedentes familiares de 1er grado de CCR (%)	24,3	17,3	1,54 (0,85-2,77)	0,19
Intubación cecal (%)	97,8	98,2	0,9 (0,1-8,14)	1
Escala de Boston de preparación colónica*	7 (6-8)	7 (6-8)		1
Diverticulosis (%)	35,7	28,8	1,38 (0,82-2,32)	0,1

CCR, cáncer colorrectal; * Resultados expresados como mediana con rango intercuartilo 25-75%.

Tabla 2. Hallazgos endoscópicos en sujetos obesos y no obesos.

	Pacientes obesos (n=255)	Pacientes no obesos (n=570)	OR (CI 95%)	p
Pacientes con al menos un adenoma (%)	45,1	32,45	1,71 (1,26-2,31)	0,0004
Pacientes con > 1 adenoma (%)	20	15,44	1,37 (0,93-2,01)	0,1
Prevalencia de adenomas avanzados (%)*	17,2	9,47	1,99 (1,29-3,06)	0,001
Prevalencia de lesiones planas (Paris II) (%)	12,54	9,65	1,34 (0,84-2,13)	0,2
Tamaño de adenoma (mm)**	7,2±4,5	7,9±4,7	N/A	0,07
Localización de adenoma (% colon derecho)	47,0	27,01	2,4 (1,76-3,26)	< 0,0001

Mm, milímetros, *Sobre el número de pacientes con al menos un adenoma, **Resultados expresados como media ± desvío estándar.

Tabla 3. Asociación entre obesidad y adenomas metacrónicos estratificada por sexo.

	Mujeres con al menos 1 adenoma (n=145)	Mujeres sin adenomas (n=274)	OR (IC 95%)	p
Obesidad (%)	31,0	25,5	1,31(0,84-2,04)	0,23
	Hombres con al menos un adenoma (n=155)	Hombres sin adenomas (n=251)		
Obesidad (%)	48,4	25,9	2,68 (1,75-4,09)	<0,001

Tabla 4. Asociación entre obesidad y adenomas metacrónicos estratificada por antecedente familiar de cáncer colorrectal.

	Pacientes con al menos un adenoma y antecedentes familiares positivos (n=73)	Pacientes sin adenomas y antecedentes familiares positivos (n=91)	OR (IC 95%)	p
Obesidad (%)	52,1	26,3	3,03 (1,57-5,83)	0,007

Discusión

Como se mencionó anteriormente, la asociación entre la obesidad y los adenomas metacrónicos fue descripta por otros autores. Davidow y col reportaron un riesgo incrementado de encontrar un adenoma en sujetos obesos varones en colonoscopías de vigilancia.¹⁴ Almendingen y col describieron una asociación entre el grado de distribución corporal grasa e IMC con el crecimiento de adenomas *in situ* en un estudio de seguimiento de tres años.¹⁵

La resistencia a la insulina parece jugar un papel clave en el riesgo de desarrollar adenomas en sujetos obesos,¹⁰ al inducir incrementos en los niveles del factor de crecimiento similar-insulina tipo 1. Según Eddi y col la exposición a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se asoció a un riesgo incrementado de desarrollo de adenomas de colon.¹⁶ En un estudio chino publicado por Lui y col, la obesidad central y la dislipidemia se asociaron a un mayor riesgo de adenomas.¹⁷

Jacobs y col encontraron una asociación directa entre el IMC y el riesgo de adenomas no avanzados, mientras que la relación fue sólo marginal en el caso de adenomas avanzados.¹¹ Es necesario destacar que la mayoría de los estudios señalan que esta asociación es significativa solamente en varones, hecho que es concordante con nuestros hallazgos.²⁰ De acuerdo a Terry y col, existiría un riesgo incrementado de adenomas de colon en mujeres obesas pre-menopáusicas, no observándose en mujeres después de la menopausia; esto explicaría, al menos en parte, los hallazgos en relación al riesgo de adenomas metacrónicos en las mujeres obesas.²¹

Nuestro estudio confirma los hallazgos previamente publicados en relación a los adenomas metacrónicos.^{18, 19} De acuerdo a nuestros resultados, la obesidad se asocia en forma significativa con la presencia de adenomas metacrónicos, lo que queda establecido por la mayor prevalencia del desarrollo de adenomas en colon derecho, adenomas avanzados y lesiones planas comparado con pacientes no obesos. Creemos que este hallazgo es relevante, ya que las lesiones adenomatosas planas no polipoideas, especialmente localizadas en el colon derecho, son difíciles de identificar durante la colonoscopia. El hecho que puedan pasar desapercibidas ha sido propuesto como una de las razones por las que la colonoscopia no ha mostrado un efecto protector contundente contra el desarrollo de tumores de colon derecho en algunos estudios publicados.²² Estos hallazgos podrían tener implicancias relevantes en el seguimiento post-polipectomía de sujetos obesos. Tal vez estos pacientes deberían seguir un esquema individualizado con intervalos entre colonoscopías menores, y a su vez, prestar especial atención a la exploración del colon derecho.

Cabe mencionar algunas limitaciones metodológicas. Por un lado, no incluimos el valor del perímetro abdominal en el análisis. Sin embargo, dicha medida no ha demostrado tener una clara ventaja con respecto a la medición del IMC.²³ Tampoco analizamos a los sujetos con sobrepeso de forma separada. La razón por no haberlo hecho es que en experiencias previas el sobrepeso no mostró un riesgo significativo de presencia de adenomas con respecto a sujetos con peso normal.²⁰ Otra limitación relevante es que no tenemos los datos concernientes a los

hallazgos de la colonoscopia índice (es decir, número y tipo de adenomas encontrados que motivaron la colonoscopia de vigilancia).

En conclusión, la obesidad se asocia a una prevalencia incrementada de adenomas metacrónicos en colonoscopías de vigilancia post-polipectomía. Además, se observó un mayor número de lesiones adenomatosas de colon derecho y avanzadas en esta población. Estos hallazgos podrían fundamentar un intervalo de vigilancia endoscópica menor en este tipo de población.

Conflictos de interés. Ninguno.

Referencias

- Garborg K, Holme O, Løberg M, Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Current Status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1963-1972.
- Brenner H, Chang-Claude J, Rickert A, Seiler CM, Hoffmeister M. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2969-2976.
- Fernández A, Navarro M, Díez M, Sopena F, Roncalés P, Polotomas M, Sáinz R, Lanas A. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy* 2010; 42: 1071-1076.
- Hedley AOCL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2840-2846.
- Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kregger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-cause Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 921-925.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
- Boutron-Ruault MC, Senesse P, Méance S, Belghiti C, Faivre J. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer* 2001; 39: 50-57.
- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4199-4206.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-334.
- Gunter MJ, Leitzmann LF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 145-156.
- Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, Baron JA, Greenberg ER, Lance P, Lieberman DA, McKeown-Eyssen G, Schatzkin A, Thompson PA, Martínez ME. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 657-666.
- Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43.
- Davidow AL, Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, Wayne JD. Recurrent adenomatous polyps and body mass index. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 313-315.
- Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2238-2246.
- Eddi R, Karki A, Shah A, DeBari VA, DePasquale JR. Association of type 2 diabetes and colon adenomas. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 87-92.
- Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 51.
- Jacobs ET, Martínez ME, Alberts DS, Jiang R, Lance P, Lowe KA, Thompson PA. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 982-990.
- Laiyemo AO, Doubeni C, Badurdeen DS, Murphy G, Marcus PM, Schoen RE, Lanza E, Smoot DT, Cross AJ. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. *Endoscopy* 2012; 44: 813-818.
- Kitahara CM, Berndt SI, de González AB, Coleman HG, Schoen RE, Hayes RB, Huang WY. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2450-2459.
- Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51: 191-194.
- Hewett DG, Rex DK. Miss rate of right-sided colon examination during colonoscopy defined by retroflexion: an observational study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 246-252.
- Comstock SS, Hortos K, Kovan B, McCaskey S, Pathak DR, Fenton JI. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9: e85939.

Aldosterone increases oxygen consumption of rectal epithelia of normal, sodium-deprived and sodium-loaded rats

Fernando D Saraví, Karina A González Otárola, Graciela E Carra, Jorge E Ibáñez

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:203-211

Recibido: 10/03/2015 / Aprobado: 23/09/2015

Summary

Introduction. The colonic epithelium is a classical aldosterone target, but the effect of the hormone on the oxygen consumption rate (QO_2) of this tissue is unknown. **Objectives.** We aimed at assessing, in the rectal epithelium of rats fed with diets of different sodium content, the effect of epithelial sodium channel (ENaC) blockade on short-circuit current (I_{SC}) and QO_2 , and the acute effect of aldosterone incubation on I_{SC} and QO_2 . **Methods.** Adult male rats were fed with normal, low or high-sodium diets for 8 days. Plasma sodium and serum aldosterone were measured. Isolated mucosa preparations from the rectal portion of the colon were mounted in Ussing chambers modified to measure I_{SC} and QO_2 . **Results.** Baseline I_{SC} and QO_2 were highest in sodium-deprived rats. Both were proportionally reduced by amiloride (0.1 mM) in this group and in the normal sodium group, but not in sodium-loaded rats. In separate experiments, incubation with aldosterone (10 nM) for 7 h increased I_{SC} and QO_2 in all groups; increases were larger in the normal and sodium-loaded groups. Amiloride decreased both I_{SC} and QO_2 , abolishing the differences between groups. Linear regression of the decrease in QO_2 and I_{SC} after amiloride showed the steepest slope for the sodium-deprived group and the flattest one for the sodium-loaded group. **Conclu-**

sions. Baseline epithelial QO_2 of sodium-deprived and control rats is reduced by ENaC blockade. Aldosterone increased QO_2 proportionally to I_{SC} augmentation in all groups, but the coupling between aerobic metabolism and electrogenic transport seems more efficient in sodium-deprived animals.

Key words. Aldosterone, ENaC, oxygen consumption, rat rectal colon, short-circuit current, sodium intake.

La aldosterona aumenta el consumo de oxígeno del epitelio rectal de ratas normales, privadas de sodio y cargadas de sodio

Resumen

Introducción. El colon es un blanco clásico de la aldosterona, pero su efecto sobre el consumo de oxígeno (QO_2) del epitelio se desconoce. **Objetivos.** Evaluar el efecto del bloqueo de canales epiteliales de sodio (ENaC) sobre la corriente de cortocircuito (I_{SC}) y el QO_2 del epitelio rectal de ratas con diferentes ingestas de sodio, y el efecto agudo de la incubación con aldosterona sobre I_{SC} y QO_2 . **Métodos.** Ratas machos adultos recibieron dietas de contenido bajo, normal o elevado de sodio por 8 días. Se midió sodio plasmático y aldosterona sérica. Se montaron preparaciones de mucosa aislada en una cámara de Ussing modificada para medir I_{SC} y QO_2 . **Resultados.** Los valores basales de I_{SC} y QO_2 fueron máximos en las ratas privadas de sodio. En éstas y las normales, pero no en las cargadas con sodio, amilorida (0,1 mmol/L) redujo I_{SC} y QO_2 . En experimentos separados, la incubación con aldosterona (10 nmol/L) por 7 h aumentó I_{SC} y QO_2 en los tres grupos; los aumentos fueron mayores en las ratas normales y cargadas de sodio. La amilorida redujo I_{SC} y QO_2 , aboliendo las diferencias entre grupos. La disminución de QO_2 e I_{SC} luego de amilorida tuvo una pendiente máxima de regresión en

Correspondencia: Fernando D Saraví
Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo
Av del Libertador 50, Mendoza, MZ 5500, Argentina
Tel: (54 261) 413 5000 Extensión 2756
Cel: (54 261) 1530 56405
Fax: (54 261) 420 3288
Correo electrónico: fernando.saravi@hotmail.es / fsaravi@fcm.uncu.edu.ar

ratas privadas de sodio y mínima en ratas cargadas de sodio.

Conclusiones. El QO₂ basal de ratas normales y privadas de sodio disminuye por bloqueo de ENaC. La aldosterona incrementó proporcionalmente QO₂ e I_{SC} en todos los grupos, pero el acoplamiento entre metabolismo aerobio y transporte electrogénico parece más eficiente en los animales privados de sodio.

Palabras claves. Aldosterona, colon rectal de rata, consumo de oxígeno, corriente de cortocircuito, ENaC, ingesta de sodio.

Abreviaturas

QO₂: oxygen consumption rate.

ENaC: epithelial sodium channel.

I_{SC}: short-circuit current.

R_{TE}: transepithelial resistivity.

Two major functions of the colon are dehydration of luminal content and regulation of fecal electrolyte excretion. Net ion absorption provides the driving force for water absorption¹ and is dependent on aerobic metabolism.² Acute hypoxia reduces net ionic transfer.³ In the rat distal colon, decreases in chloride secretion are associated with reductions in oxygen consumption (QO₂),⁴ while stimulated chloride secretion is associated with increased QO₂.⁵

We have previously described the relationship between chloride secretion and QO₂ in rat distal colon under basal and stimulated conditions^{5,6} and between electrogenic sodium absorption and QO₂ in the human colon.⁷

Under normal conditions, electrogenic transport in distal human colon reflects mostly sodium absorption, while in rats it is due to chloride secretion, with sodium absorption occurring through an electroneutral, coupled NaCl process.¹ However, like other ion transporting epithelia, the colonic epithelium is a classic target tissue for the action of mineralocorticoids.⁸

In the rat distal colon, elevated mineralocorticoid levels switch the major sodium absorption mechanism from electroneutral NaCl absorption to electrogenic sodium absorption. This change may be caused by sodium deprivation, which increases aldosterone secretion,⁹ by administration of mineralocorticoids *in vivo*^{9,10} or by exposure of the epithelium to aldosterone *in vitro*.¹¹ The effect of incubation with aldosterone is maximal in the latest portion of the distal colon,¹² also called rectal colon, or simply rectum.

Sodium deprivation increases expression of both β and γ subunits of the epithelial sodium channel (ENaC) in rat distal colon.¹³ Interestingly, rat rectal epithelium shows amiloride-sensitive sodium transport even in rats

fed on a normal sodium diet, and its magnitude is increased by incubation with aldosterone.¹⁴ It is not clear whether changes in sodium intake that have an effect on endogenous aldosterone secretion can modify the epithelial response to exogenous aldosterone, and specifically if this response is depressed during sodium overload. However, it is known that ENaC function is disturbed in inflammatory bowel diseases, accounting in part for its diarrheal manifestation, which is mostly due to impaired sodium and water absorption.¹⁵ For example, in patients with Crohn's disease, sodium absorption in non-inflamed portions of the sigmoid colon is impaired due to a reduced expression of the ENaC γ subunit.¹⁶ Furthermore, in the colonic mucosa from patients with ulcerative colitis, aldosterone-stimulated sodium absorption in the sigmoid colon is strongly inhibited. This is associated with reduced expression of ENaC β and γ subunits, apparently caused by tumor necrosis factor alpha.¹⁷

We are not aware of reports on whether aldosterone-induced increases in amiloride-sensitive electrogenic transport modify epithelial QO₂. In the present study, we assessed the effects of aldosterone incubation on short-circuit current (I_{SC}) and QO₂ in rectal epithelia from rats submitted to control, low sodium and high sodium diets.

Material and methods

Ethics

The experimental protocol was designed according to the National Institutes of Health (USA) guidelines for animal research. It was reviewed and approved by the Committee for Animal Care and Biosafety of our Medical School.

Animals

Adult Wistar-Hokkaido male rats weighing 250 to 300 g were used. They were brought from the Medical School Animal Facility and housed at 24 °C, one animal per cage, with a 12/12 h light/dark cycle. Animals were randomly assigned to be fed for 8 days with a standard diet, a low-sodium diet or a high-sodium diet (n = 18 for each group). All rats ate food and drank fluids *ad libitum*.

Diets

The control group was fed with a standard pelleted diet with a sodium content of 220 μmol/g (Cargill Co). The low-sodium group was given a diet with a sodium content of 0.7 μmol/g (pelleted Sodium Deficient Diet, # 902902, ICN Biomedicals, Inc). The potassium content of both diets was 300 μmol/g. For the control group and the sodium-deprived group, the drinking fluid was dis-

tilled water. The high-sodium group received the same diet than the control group, but the drinking fluid was saline (0.9 g/dl sodium chloride; 154 µmol of sodium per milliliter). For each animal, food and fluid consumption were estimated by weighing the remaining pellets and drinking fluid each morning. These data were used to estimate daily sodium intake.

Gas, solution and drugs

A mixture of 95% O₂ and 5 % CO₂ (Air Liquide, Inc) was used. The Ringer solution had the following composition: 132.8 mM Na; 4.5 mM K; 1.25 mM Ca; 1.0 mM Mg; 114 mM Cl; 24 mM HCO₃; 0.8 mM HPO₄; 0.2 mM H₂PO₄; 10 mM D-glucose; 0.5 mM β-hydroxybutyrate; 2.5 mM glutamine and 10 mM D-mannose.¹² When gassed to saturation, the pH of the solution was 7.40. Aldosterone and amiloride were purchased from Sigma-Aldrich. Gentamicin (Schering-Plough) was added to the Ringer solution for a final concentration of 91 µg/mL to prevent bacterial overgrowth. Aldosterone was dissolved in absolute ethanol and amiloride in dimethyl sulfoxide to yield final chamber concentrations of 10 nmol/L and 0.1 mmol/L, respectively. At the added volumes, neither ethanol (10 µL) nor dimethyl sulfoxide (25 µL) had any effect on I_{SC} or QO₂.

Surgery, dissection and mounting

Under ether anesthesia, rats were killed by thoracotomy. The abdomen and the pelvic bones were cut open to remove the whole colon, from the cecum to the anus. Segments from the pelvic portion of the colon, beyond a lymph node located at the pelvic brim – also called “late distal colon” or “rectal colon” – were used. The microdissection technique has been described before.¹⁸ Isolated mucosa preparations were obtained, cut open, gently stretched, and mounted as flat sheets in Ussing chambers.

Ussing chamber

The modified Ussing chamber used in the present experiments has been previously described.⁶ It was airtight and had an opening of 1 cm². Each hemichamber had a bubble trap through which drugs may be injected, and a port for inserting a polarimetric oxygen probe (CellOx 325) connected to WTW Oxi 340 oxygen meter (WTW GmbH). The probes allowed continuous measurement of oxygen concentration and temperature. Each hemichamber had a small magnetic bar in its bottom for continuous mixing of contents when placed on a magnetic stirrer (HI 300N, Hannah Instruments). The temperature was kept at 37.0 ± 0.5 °C by an inbuilt water jacket.

Oxygen consumption and short-circuit current determination

Oxygen meters were calibrated according to the user's manual. Their slopes were checked before each experiment. QO₂ was calculated from the rate of change in oxygen concentration, chamber volume and oxygen solubility at 37 °C. Blankruns were performed after each experiment, to make sure that the rate of decrease in oxygen concentration was below 5% of baseline epithelial QO₂.

Calomel electrodes were connected to each hemichamber through 3% agar-in Ringer bridges to record transepithelial potential difference. An amplifier, with correction for bridge asymmetry and solution resistivity, allowed passing current through Ag/AgCl₂ electrodes for clamping the transepithelial potential difference at 0 mV. Experiments were performed under the short-circuit condition, except for brief releases to measure open circuit potential difference. Transepithelial resistivity (R_{TE}) was calculated according to Ohm's law.

Plasma sodium and serum aldosterone determination

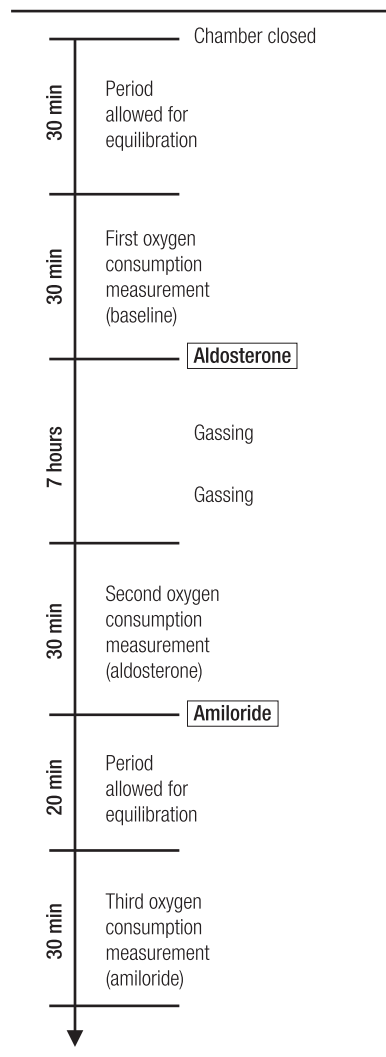
Trunk blood was withdrawn during surgery. An aliquot was treated with calcium heparine (Calciparine) and centrifuged at 1000 rpm for 30 min. Sodium concentration was measured with an 84-11 Orion Ross sodium electrode connected to a 720 A meter (Orion Research, Inc). The remaining blood was allowed to clot. Its serum was frozen for later determination of aldosterone concentration with a coated-tube radioimmunoassay (Diagnostic Products Corporation).

Experimental procedures

In a first set of experiments, the response of epithelial samples of the three groups to amiloride was assessed. The chamber was filled with Ringer, gassed to saturation, and closed. A 30-min period was allowed for stabilization of I_{SC}, after which baseline QO₂ was measured for 30 min. Amiloride was then added and, after I_{SC} plateaued at a lower level, a second QO₂ determination was performed.

A second set of experiments evaluated the response to incubation with aldosterone. The starting procedure was the same as that just described. However, after the first QO₂ measurement, aldosterone was added to both hemichambers. After 7 h, QO₂ was measured by a second 30-min period. Then amiloride was added to the mucosal hemichamber and 20 min later a third QO₂ measurement was performed (Figure 1).

During the aldosterone incubation period, the chamber was twice opened, gassed and closed again, to avoid excessive decreases in oxygen concentration at the end of the experiment, when two additional QO₂ measurements

Figure 1. Experimental procedure for incubation with aldosterone.

had to be performed. Preliminary experiments performed with vehicle (ethanol) showed that gassing *per se* had no effect on QO₂, provided that oxygen concentration in the chamber was not allowed to decrease below 5 ppm. Without aldosterone, I_{SC}, QO₂, and R_{TE} slowly decreased, respectively, to 45%, 85% and 73% of the baseline values at the end of the 7-h period (*data not shown*).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with Prism 5.04 for Windows (GraphPad Software, Inc). Student's *t* test for paired samples was used to assess the effect of amiloride on baseline I_{SC}, QO₂, and R_{TE}. One-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey's Multiple Com-

parison Test, was employed for comparing the data from the three groups. ANOVA for repeated measures was used for comparing the effect of treatments within each group. Kolmogorov-Smirnov normality test was performed to check for deviations from a Gaussian distribution. Linear regression analysis, with a check for significant deviation from linearity, was used for assessment of the relationship between I_{SC} and QO₂. Unless otherwise stated, results are expressed as mean ± SEM. Differences were deemed statistically significant at *p* < 0.05.

Results

Food, fluid and sodium intake

Data on food, fluid and calculated sodium intake are shown in Table 1. There was no significant difference in food intake. However, fluid intake was highest in sodium-loaded animals and lowest in sodium-deprived animals. Daily sodium intake of sodium-deprived rats (32.8 ± 0.6 mg/kg of body weight) was about 3% of sodium intake of control rats (1031.0 ± 19.2 mg/kg), while it was 214% of the latter in sodium-loaded rats (2204 ± 38.0 mg/kg).

Table 1. Daily food, fluid and sodium intake of the three groups of rats.

	Food intake (g/kg b.w.) ^{a,*}	Fluid intake (ml/kg b.w.) ^{a,**}	Sodium intake (mmol/kg b.w.) ^{a,**}
Normal sodium (<i>n</i> = 18)	80.1 ± 1.5	120.3 ± 2.2	17.62 ± 0.33
Sodium-deprived (<i>n</i> = 18)	80.0 ± 0.9	110.6 ± 2.5	0.56 ± 0.01
Sodium-loaded (<i>n</i> = 18)	79.7 ± 1.4	131.2 ± 2.4	37.86 ± 0.6

^a Values are mean ± SEM. ^{*} *p* = 0.978 by ANOVA. No additional test was performed. ^{**} *p* < 0.0001 by ANOVA. Differences between all three groups were significant (*p* < 0.05) by Tukey's Multiple Comparison Test.

Plasma sodium and serum aldosterone

The results of these measurements are shown in Table 2. Serum sodium was higher in sodium-loaded animals than in both the control and the sodium-deprived group. Although the mean value of the sodium-deprived group was lower than that of the control group, the difference was not significant. Serum levels of aldosterone were markedly different, with the sodium loaded group having about a five times lower concentration, and the sodium-deprived group having a more than five-fold higher concentration than the control group.

Table 2. Plasma sodium and serum aldosterone at the time of death of the animals.

Group	Plasma sodium ^a (mmol/L)*	Serum aldosterone ^a (nmol/L)**
Normal sodium (n = 18)	141.0 ± 1.2	1.47 ± 0.06
Sodium-deprived (n = 18)	138.3 ± 1.1	8.06 ± 0.22
Sodium-loaded (n = 18)	145.2 ± 1.0	0.30 ± 0.05

^a Values are mean ± SEM. * $p = 0.0003$ by ANOVA. Plasma sodium was significantly higher ($p < 0.05$) in the sodium loaded group than in the other two, which did not differ between them according to Tukey's Multiple Comparison Test. ** $p < 0.0001$ by ANOVA. The mean of each group is significantly different from that of the others ($p < 0.05$) by Tukey's Multiple Comparison Test.

Effect of amiloride

The effects of amiloride on non-stimulated epithelial samples from the three groups are shown in Table 3. Amiloride induced significant changes in I_{SC} , R_{TE} , and QO_2 , in both the control and the sodium-deprived groups. Baseline I_{SC} was highest in sodium-deprived rats, intermediate in control rats and lowest in sodium-loaded rats ($p < 0.0001$), although the difference between the two latter groups was not significant. After amiloride, the I_{SC} of the sodium-loaded group was higher than those of the other two groups ($p < 0.0001$), which did not significantly differ between them.

Table 3. Effects of amiloride on short-circuit current, transepithelial resistivity and oxygen consumption of rat rectal epithelium.

	Baseline	Amiloride ^{a,*}	p^b
Short-circuit current ($\mu\text{Eq/h/cm}^2$) ^c			
Control	2.56 ± 0.14	0.97 ± 0.11	0.0002
Sodium-deprived	6.74 ± 0.32	0.82 ± 0.08	< 0.0001
Sodium-loaded	1.70 ± 0.12	1.65 ± 0.13	0.5577
Transepithelial resistivity (Ωcm^2) ^c			
Control	77.7 ± 3.4	84.7 ± 3.2	< 0.0001
Sodium-deprived	68.5 ± 2.8	81.5 ± 2.3	0.0003
Sodium-loaded	88.2 ± 3.4	90.2 ± 2.8	0.1672
Oxygen consumption ($\mu\text{mol/h/cm}^2$) ^c			
Control	2.87 ± 0.08	2.44 ± 0.09	0.0012
Sodium-deprived	3.12 ± 0.10	2.21 ± 0.08	< 0.0001
Sodium-loaded	2.75 ± 0.12	2.70 ± 0.16	0.5357

^a $n = 6$ for each group. Values are mean ± SEM. ^b Student's t test for paired data.

^c Differences between groups (columns) were analyzed by ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test. * ANOVA's $p < 0.0001$ for the differences between groups at baseline and after amiloride. Compared with the control group, the changes in I_{SC} , R_{TE} and QO_2 were larger for the sodium-deprived group and smaller for the sodium-loaded group at $p < 0.05$.

Baseline R_{TE} was significantly different ($p = 0.0025$), with a lower value in tissues from sodium-deprived rats and a non-significant differences between the control group and the sodium-loaded one. After amiloride, R_{TE} was not different between groups ($p = 0.1192$). Also, baseline QO_2 was not significantly different between groups ($p = 0.0870$), although there was a significant linear trend ($p < 0.05$) for increasing values from sodium-loaded, to control to sodium-deficient rats. After amiloride, values of QO_2 were significantly different ($p = 0.030$) because sodium-deprived QO_2 was significantly lower than sodium-loaded QO_2 , while control QO_2 did not differ significantly from either.

While the difference in mean values of I_{SC} , R_{TE} , and QO_2 before amiloride and after it was not always significant, the changes in all three variables induced by amiloride were highly significant ($p < 0.0001$), with values for each group which were significantly different from the other two groups (Table 3).

Incubation with aldosterone

Data for I_{SC} and QO_2 under baseline condition, after a 7-h incubation with aldosterone and after addition of amiloride are shown in Table 4. As observed in the first set of experiments, baseline I_{SC} was higher in samples from sodium-deprived rats than in samples from control rats or sodium-loaded rats, but the latter two groups did not differ between them in either I_{SC} or QO_2 at the baseline measurement. At the end of the aldosterone exposure period, both I_{SC} and QO_2 were significantly raised in all three groups. However, the absolute and fractional increases in both variables were larger in the control and sodium-loaded groups. Amiloride addition abolished all differences in I_{SC} ($p = 0.6982$) and QO_2 ($p = 0.8979$).

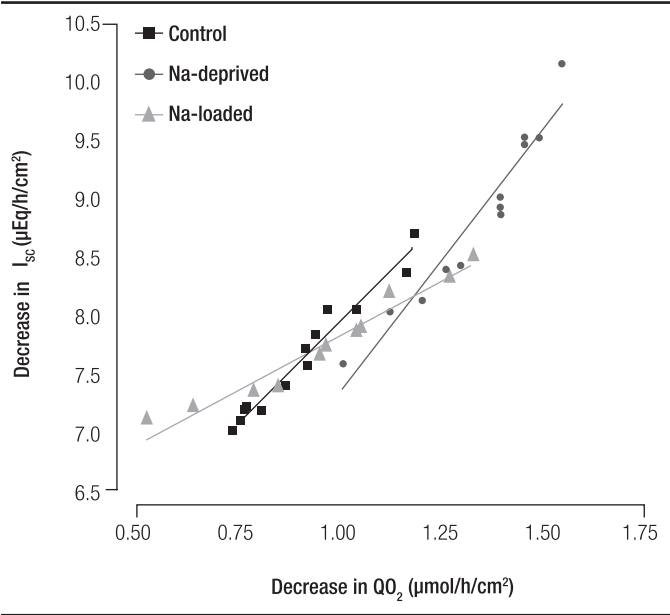
The decreases in I_{SC} and QO_2 recorded after adding amiloride to the mucosal side of the epithelia were significantly correlated in all three groups (all $p < 0.0001$; Figure 2). No significant deviation from linearity was found in any group. However, the slope of each line was significantly different from the other two ($p < 0.0001$). The line was steepest for samples from sodium-deprived rats, intermediate for samples from control rats and least steep in samples from sodium loaded rats. Thus, after amiloride addition at the end of the aldosterone incubation period, the mean absolute change in I_{SC} per unit of absolute change in QO_2 was $1.90 \mu\text{Eq/h/cm}^2$ ($51 \mu\text{A/cm}^2$) per $\mu\text{mol/h/cm}^2$ for samples from sodium-loaded rats, $3.56 \mu\text{Eq/h/cm}^2$ ($95 \mu\text{A/cm}^2$) per $\mu\text{mol/h/cm}^2$ for samples from control rats and $4.58 \mu\text{Eq/h/cm}^2$ ($123 \mu\text{A/cm}^2$) per $\mu\text{mol/h/cm}^2$ for samples from sodium-deprived rats.

Table 4. Short-circuit current and oxygen consumption rate at baseline, after incubation with aldosterone and after exposure to amiloride.

	Baseline ^a		Aldosterone ^a		Amiloride ^a	
	I _{sc} ^{c, **} (μEq/h/cm ²)	QO ₂ ^{c, ***} (μmol/h/cm ²)	I _{sc} ^{c, **} (μEq/h/cm ²)	QO ₂ ^{c, ****} (μmol/h/cm ²)	I _{sc} ^c (μEq/h/cm ²)	QO ₂ ^c (μmol/h/cm ²)
Controls ^{b, *}	2.83± 0.10	2.84± 0.08	7.93± 0.19	3.37± 0.08	0.27± 0.04	2.44± 0.07
Sodium-deprived ^{b, *}	7.44± 0.20	3.26± 0.12	9.10± 0.24	3.69± 0.08	0.28± 0.05	2.35± 0.08
Sodium-loaded ^{b, *}	2.76± 0.09	2.67± 0.07	7.95± 0.16	3.35± 0.09	0.26± 0.04	2.40± 0.07

^a Values are mean ± SEM. Differences between groups (columns) were analyzed by ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test. ^b n = 12 for each group. Changes within each group (rows) were analyzed by repeated measures ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test. ^c I_{sc} = short-circuit current; QO₂ = oxygen consumption rate. * For both I_{sc} and QO₂, ANOVA's p < 0.0001, with the mean of baseline and both treatments being significantly different between them at p < 0.05. ** ANOVA's p < 0.0001; Sodium-deprived group significantly different (p < 0.05) from the other two groups. *** ANOVA's p = 0.0002; Sodium-deprived group significantly different (p < 0.05) from the other two groups. **** ANOVA's p = 0.0101. Sodium-deprived group significantly different (p < 0.05) from the other two groups.

Figure 2. Regression analysis of the change in short circuit current (I_{sc}) and oxygen consumption rate (QO₂) after addition of amiloride (0.1 mM) in rectal epithelial samples incubated for 7 h with aldosterone. p < 0.0001 for all groups. Coefficients of determination (r²) were r² = 0.963 for controls, r² = 0.934 for sodium-deprived rats and r² = 0.941 for sodium-loaded rats.



Discussion

We have previously estimated the fraction of epithelial oxygen consumption associated with electrogenic sodium transport in the non-stimulated human colon.⁷ As far as we know, this is the first study reporting the change in oxygen consumption associated with aldosterone-stimulated sodium transport of the rectal epithelium. The three groups of rats differed markedly in calculated sodium intake. Co-

respondingly, compared to the standard diet, the low-sodium and high sodium diets were able to significantly increase and decrease, respectively, plasma aldosterone levels. Only the terminal portion of the colon was employed in our experiments, since more proximal portions of the rat distal colon do not show such large increases in sodium-dependent short-circuit current upon incubation with physiological aldosterone concentrations.¹²⁻¹⁴

Epithelial samples from control rats and sodium-loaded rats did not differ in baseline QO_2 or I_{SC} , although plasma aldosterone of sodium loaded rats was only about 20% of that of control rats. However, in the rectal epithelium of control rats, fed with a normal sodium diet, an amiloride-sensitive fraction of baseline I_{SC} was measured, as previously reported by others.¹⁴ This component of I_{SC} was absent in tissues from sodium-loaded rats. Considering the plasmatic concentration of aldosterone of each group (Table 2), these findings agree with a report stating that the threshold for an aldosterone effect *in vitro* – in the absence of plasmatic binding proteins – is 0.3 nM.¹²

On the other hand, epithelial samples from sodium deprived rats had a higher baseline I_{SC} than the other two groups. This current was sensitive to amiloride 0.1 mM, indicating electrogenic sodium transport.^{9, 12} Aldosterone was present in the bath throughout the incubation period, since it has been shown that the stimulating effect of aldosterone *in vitro* fades if the hormone is removed from the bathing solution.¹²

An aldosterone concentration of 3 nM has been found quite effective to induce electrogenic transport in the rat rectal colon *in vitro*.^{12, 13} However, for the experiments reported here we chose to incubate the tissues with aldosterone at 10 nM (as Inagaki *et al*¹⁴ did), a concentration that still is within the range of physiological response.^{9, 12}

One reason for this modification was that preliminary experiments showed that the response to incubation with 3 nM aldosterone was quite variable under our experimental conditions. A second and more important reason was that we wished to assess, in sodium-deprived rats, whether exposure to an aldosterone level above their plasma aldosterone concentration resulted in further stimulation of electrogenic sodium transport. This assessment could be done because plasma aldosterone in sodium-deprived rats was below 10 nM, also taking into account that free aldosterone is between 30% and 50% of total plasma concentration.¹⁹ Thus, epithelial samples from sodium-deprived rats were exposed to an aldosterone concentration up to three times higher than their free plasma level.

In fact, incubation with aldosterone significantly increased QO_2 and amiloride-sensitive I_{SC} in all three groups. The changes were least dramatic in the sodium-deprived group, whose values of both short-circuit current and QO_2 were already higher at baseline than those of the control and sodium-loaded groups.

As it could have been expected from previous reports,¹²⁻¹⁴ amiloride drastically decreased I_{SC} and QO_2 after incubation with aldosterone. In this case, the de-

creases were larger in the sodium-deprived group. As a result, after amiloride addition at the end of the aldosterone incubation period, there was no significant difference in either I_{SC} or QO_2 between samples from the three groups.

In all groups there was a highly significant linear correlation between the reductions in I_{SC} and QO_2 . We have previously shown that there are significant linear correlations between chloride secretion and I_{SC} in the rat distal colonic epithelium.^{5, 6} We have also found a significant linear relationship between short-circuit current and QO_2 in the unstimulated human sigmoid colon.²⁰

Previous works on the acute effect of aldosterone on electrogenic sodium transport of rat rectal epithelium *in vitro* studied only animals fed on a standard diet.¹²⁻¹⁴ Present results indicate that qualitatively similar effects are also observed in tissues from both sodium-loaded and sodium-deprived animals.

However, finding significantly different slopes for each experimental group of the relationship between changes in QO_2 and short-circuit current was an unexpected result. Currently, we do not have an obvious explanation for this fact, which deserves further research. The different slopes indicate that, in this epithelium, the ratio between net sodium absorption and QO_2 is not fixed. The metabolic cost of sodium transport was lowest in tissues from sodium-deprived animals and highest in tissues from sodium-loaded ones. This suggests that sodium deprivation induces an improvement in the efficacy of ion transport, while dietary sodium excess has the opposite effect. It is tempting to speculate that this is related to the different, chronically sustained, plasmatic aldosterone levels of each group. The relatively fast effect reported is totally or mostly non-genomic,^{12, 13, 21} but the differential effect for each group might depend on some complex interaction or “cross talk” between genomic and non-genomic pathways.²²

In the human distal colon, amiloride-sensitive sodium absorption is impaired in inflammatory bowel diseases, in which the response to aldosterone is also blunted.¹⁵⁻¹⁷ In sharp contrast, amiloride-sensitive sodium absorption is preserved in a non-inflammatory condition such as diverticulosis.²³ Present results suggest that the lack of electrogenic sodium absorption in epithelia from sodium-loaded rats may be entirely attributed to low endogenous serum aldosterone levels, since the response to exogenous aldosterone is preserved.

Interestingly, in the rat distal colon, aldosterone not only stimulates sodium absorption, but simultaneously decreases chloride secretion. Aldosterone activates ATP-dependent potassium channels while inhibiting Ca^{2+} -activated potas-

sium channels, which are, respectively, necessary for electrogenic sodium absorption and electrogenic chloride secretion.²⁴ These contrasting effects on potassium channels have also been demonstrated in the human colon.^{25, 26}

The concurrent stimulation of absorption and decrease in secretion makes sense as an energy-efficient mechanism to retain sodium chloride and water. In whole animals, its expected consequence is an increased dehydration of feces. Constipation is one of the symptoms of hyperaldosteronism. It is usually thought to be caused by hypokalemia, because of its inhibitory effect on intestinal transit.²⁷ However, excessive fecal desiccation induced by the direct action of aldosterone on the colonic epithelium might also play a role.

In summary, present results show first, that ENaC blockade proportionally lowers I_{SC} and QO₂ in rectal epithelia of both rats submitted to either a normal sodium diet or a low-sodium diet, with a larger effect in the latter. No such effects were noticed in epithelial samples from sodium-loaded rats. Second, aldosterone increases I_{SC} and QO₂ of the rat rectal epithelium from animals submitted to standard, low-sodium and high-sodium diets. Third, although aldosterone-induced increases in I_{SC} and QO₂ were smaller in the sodium-deprived group, which started at higher baseline levels, this group showed the steepest relationship between change in I_{SC} and change in QO₂, suggesting that chronic sodium deprivation might increase the efficiency of epithelial sodium absorption.

Conflict of interest. None.

Sostén Financiero. Estudio subsidiado por la Secretaría de Ciencia, Técnica e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional de Cuyo. La participación de Karina González Otárrula fue apoyada por una beca del Instituto de Ciencias Básicas de la Universidad Nacional de Cuyo.

Referencias

- Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: Mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 2002; 82: 345-389.
- Mandel LJ, Balaban RS. Stoichiometry and coupling of active transport to oxidative metabolism in epithelial tissues. *Am J Physiol* 1981; 240: F357-371.
- Saraví FD, Chirino DR, Saldeña TA, Cincunegui LM, Carra GE, Ituarte LME. Chronic hypobaric hypoxia effects on rat colon in vitro sensitivity to acute hypoxia and amiloride. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1086-1090.
- Saraví FD, Cincunegui LM, Saldeña TA, Carra GE, Ibáñez JE. Indomethacin reduces short-circuit current and oxygen consumption in normal and chronically hypoxic rat colon. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36: 113-124.
- Saraví FD, Cincunegui LM, Saldeña TA, Carra GE, Ibáñez JE. Increased oxygen consumption caused by cAMP- and Ca²⁺-mediated chloride secretion in rat distal colon. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: 13-18.
- Saraví FD, Saldeña TA, Carrera CA, Ibáñez JE, Cincunegui LM, Carra GE. Oxygen consumption and chloride secretion in rat distal colon isolated mucosa. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1767-1773.
- Carra GE, Ibáñez JE, Saraví FD. Electrogenic transport, oxygen consumption and sensitivity to acute hypoxia of human colonic epithelium. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1205-1210.
- Cornell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186: 1-20.
- Halevy J, Budinger ME, Hayslett JP, Binder HJ. Role of aldosterone in the regulation of sodium and chloride transport in the distal colon of sodium-deprived rats. *Gastroenterology* 1986; 91: 1227-1233.
- Perrone RD, Jenks SL. Suppression of coupled Na-Cl absorption by aldosterone and dexamethasone in rat distal colon in vitro. *Am J Physiol* 1984; 246: F785-793.
- Jorkasky D, Cox M, Feldman GM. Differential effects of corticosteroids on Na⁺ transport in rat distal colon in vitro. *Am J Physiol* 1985; 248: G424-431.
- Fromm M, Schulzke JD, Hegel U. Control of electrogenic Na⁺ absorption in rat late distal colon by nanomolar aldosterone added in vitro. *Am J Physiol* 1993; 264: E68-73.
- Epplé HJ, Amasheh S, Mankertz J, Goltz M, Schulzke JD, Fromm M. Early aldosterone effect in distal colon by transcriptional regulation of ENaC subunits. *Am J Physiol* 2000; 278: G718-24.
- Inagaki A, Yamaguchi S, Ishikawa T. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel currents in surface cells of rat distal colon. *Am J Physiol* 2004; 286: C380-390.
- Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 285-293.
- Zeissig S, Bergann T, Fromm A, Bojarski C, Heller F, Günther U, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Altered ENaC expression leads to impaired sodium absorption in the non-inflamed intestine in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1436-1447.
- Amasheh S, Barneyer C, Koch CS, Tavalali S, Mankertz J, Epplé HJ, Gehring MM, Florian P, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Cytokine-dependent transcriptional down-regulation of epithelial sodium channel in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1711-1720.
- Cincunegui LM, Ituarte LMI, Viera TB, Ibáñez JE, Carra GE, Saldeña TA, Saraví FD. Chronic hypoxia effects on electrogenic transport and transport-related oxygen consumption in rat distal colon. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1593-1600.
- Young WF Jr. Endocrine hypertension. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2011:545-580.
- Carra GE, Matus D, Ibáñez JE, Saraví FD. The effects of amiloride and age on oxygen consumption coupled to electrogenic sodium transport in the human sigmoid colon. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21, en prensa.
- Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8-20.
- Grossmann C, Gerkle M. New aspects of rapid aldosterone signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308: 53-62.
- Osbak PS, Bindsløv N, Poulsen SS, Kaltoft N, Tilotta MC, Hansen MB. Colonic epithelial ion transport is not affected in patients with diverticulosis. *BMC Gastroenterology* 2007; 7: 37.

24. Harvey BJ, Doolan CM, Condliffe SB, Renard C, Alzamora R, Urbach V. Non-genomic convergent and divergent signaling of rapid responses to aldosterone and estradiol in mammalian colon. *Steroids* 2002; 67: 483-491.
25. Maguire D, MacNamara B, Cuffe JE, Winter D, Doolan CM, Urbach V, O'Sullivan GC, Harvey BJ. Rapid responses to aldosterone in human distal colon. *Steroids* 1999; 64: 51-63.
26. Bowley KA, Morton MJ, Hunter M, Sandle GI. Non-genomic regulation of intermediate conductance potassium channels by aldosterone in human colonic crypt cells. *Gut* 2003; 52: 854-860.
27. Lee KW, Morsi A, Naga O. Endocrine disorders. In: Naga O, ed. *Pediatric Board Study Guide*. Cham: Springer, 2015: 403-433.

Total gastrectomy due to ferric chloride intoxication

José M Menéndez, Leonardo Abramson, Raúl A Vera, Guillermo E Duza, Mariano Palermo

General Surgery and Gastrointestinal Division, Hospital Nacional Prof Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:212-216

Recibido: 13/06/2014 / Aprobado: 20/04/2015

Summary

Introduction. The ferric chloride intoxication is frequently caused by accident. Its toxicity is generally underrated, which can lead to fatal evolution or irreversible consequences. In this case, the caustic condition of the substance is related to the toxic properties of iron. **Case presentation.** A 36-year-old male patient arrives by ambulance indicating sensory deterioration. He presents erosive injuries in the buccal cavity and in the oropharynx, brownish teeth and metabolic acidosis. Toxicology tests and ferritin blood dosage are requested, which show a result from 1400 mg/dl. The symptoms are interpreted as acute iron intoxication. Due to the unfavorable evolution of his condition, an abdominal and pelvic CT scan are performed, which show extensive pneumoperitoneum and free fluid in the abdominal cavity. An exploratory laparotomy, a total gastrectomy with esophagostomy and feeding jejunostomy, washing and drainage due to perforated gastric necrosis caused by caustic ingestion are performed. **Discussion.** In our country, there is a high rate of intoxication caused by iron compounds, although it is not statistically measured. Nevertheless, the ferric chloride intoxication is extremely infrequent. The ingestion of this product leads to complications, which are associated with the iron concentration and its condition as a caustic agent. **Conclusions.** The surgical indications in the presence of intoxication caused by iron compounds are: stomach evacuation of iron, gastric necrosis, perforation or peritonitis and stenosis. Early or prophylactic gastrectomy is contraindicated. However, if complications that require immediate surgical intervention arise, there should be no hesitation and the corresponding procedure should be performed.

Key words. Gastrectomy, ferric chloride, intoxication.

Gastrectomía total por intoxicación con cloruro férrico

Resumen

Introducción. La intoxicación por cloruro férrico es frecuentemente causada de modo accidental. Su toxicidad está generalmente subestimada y puede devenir en un desenlace fatal o en secuelas irreversibles debido a que a las propiedades tóxicas del hierro se le asocia su condición de cáustico. **Presentación del caso.** Hombre de 36 años que ingresa a emergencias en ambulancia con deterioro del sensorio, lesiones erosivas en la cavidad bucal y orofaríngea, dientes parduzcos y acidosis metabólica. Se solicitan determinaciones toxicológicas y dosaje de ferritina sérica (1.400 mg/dl). Se interpreta el cuadro clínico como intoxicación aguda por hierro. Acorde a su evolución desfavorable, se realiza TC de abdomen y pelvis que evidencia extenso neumoperitoneo y líquido libre en cavidad abdominal. Se realiza una laparotomía exploradora, gastrectomía total, esofagostoma, yeyunostomía de alimentación, lavado y drenaje por necrosis gástrica perforada por la ingestión del cáustico. **Discusión.** En nuestro país, a pesar de carecer de estadísticas precisas, existe una elevada tasa de intoxicación por productos férricos. Sin embargo, la intoxicación por cloruro férrico es extremadamente infrecuente. La ingesta de este producto produce complicaciones asociadas a la concentración de hierro y su condición como agente cáustico. **Conclusiones.** Las indicaciones quirúrgicas en el caso de intoxicación por productos férricos son: evacuación gástrica del hierro, necrosis gástrica, perforación o peritonitis o estenosis. La gastrectomía precoz o profiláctica está contraindicada. No obstante, si surgen complicaciones que requieren inmediata intervención quirúrgica, no se debería vacilar y realizar el correspondiente procedimiento.

Palabras claves. Gastrectomía, cloruro férrico, intoxicación.

Correspondencia: Mariano Palermo MAAC FACS
Av Pte Perón 10298, Ituzaingó, Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: palermomd@gmail.com

The iron intoxications (presented in its many forms) are frequently caused by accident. Its toxicity is underrated since it is a mineral supplement and its caustic action

is unknown. This can lead to fatal evolution or irreversible consequences. The toxic action from iron does not only depend on its concentration but also on its pharmacological presentation. It can be classified into: mild intoxication 300 mg/dl; moderate intoxication 300 - 500 mg/dl; severe intoxication > 500 mg/dl. In the case of ferric chloride, a substance used in electronics and at industrial level, the caustic condition of the substance is related to the toxic properties of iron. This is why the intoxication caused by ferric chloride produces erosion and corrosion of gastrointestinal mucosa, generating hemorrhagic gastroenteritis, which can lead to a perforation.

Clinical case presentation

A 36-year-old male patient with hypertension, DBT 2 and depression currently being treated arrives at the emergency room after suffering from sensory deterioration in a public space. According to the physical examination, the patient is hemodinamically stable, disoriented and afebrile. With nauseous and vomits and speaks incoherencies.

The patient presents positive bowel sounds, erosive injuries in the oral cavity and in the oropharynx, brownish teeth and oral mucosa. Blood test: HCT: 59, Hb 20, leukocytosis, hypertransaminasemia, hyperglycemia, acid-base status indicating normochloremic metabolic acidosis. The patient underwent with post-vomiting bronchoaspiration and black stools; for this reason, the patient is intubated and put on mechanical ventilation. Due to a consultation, the toxicology service requests regular toxicology tests, that shows negative results. Ferritin blood dosage is requested, which show a result from 1400 mg/dl. The symptoms are interpreted as acute iron intoxication. Chelation therapy with IV drip of deferoxamine 15mg/kg/hr during two hours is indicated. An abdominal x-ray is requested, which shows distended loops of bowel with no radiolucent images in the digestive tube; therefore, intoxication due to iron salts is dismissed. After interrogating patient's family members, it is concluded that he ingested about 500 ml of ferric chloride, which is interpreted as a suicide attempt.

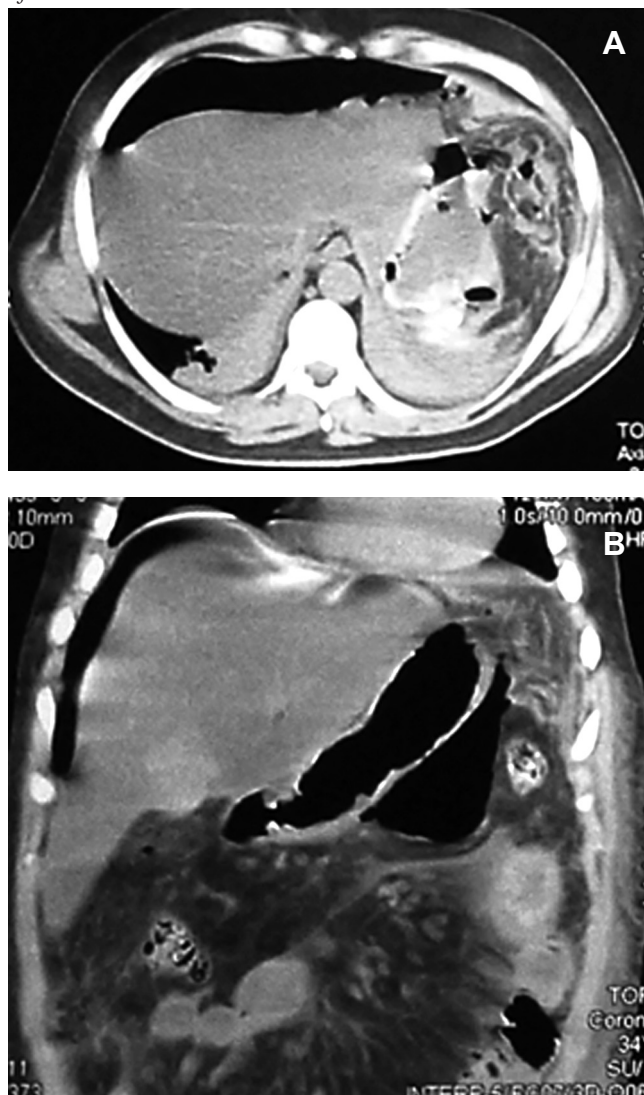
The patient underwent pre-renal acute renal failure; therefore, it is decided to perform a volume expansion with crystalloids, with further monitoring of the diuretic rhythm. The evolution of the patient is unfavorable, showing deterioration in regards of the initial symptoms, abdominal distension and intestinal paralysis; it is decided to transfer the patient to intermediate care unit. Ferritin blood test of 500 mg/dl.

During the evaluation, the patient still presents erosive injuries in the oral cavity and in the oropharynx, cervical

subcutaneous emphysema, and distended and depressible abdomen, showing neither defense nor peritoneal reaction.

The patient underwent an upper digestive video-endoscopy, which produces a result of small-caliber esophagus, preserved mucosa and stomach with brownish-black mucosa spread diffusively all over the surface. No exploration of the digestive tube beyond the pylorus is performed, since there is a risk of perforation. Diagnosis: severe secondary gastric necrosis caused by caustic ingestion. Due to unfavorable progression, a thoracic, abdominal and pelvic CT scan was performed. The results showed extensive pneumoperitoneum, free liquid in the abdominal cavity and peri-gastric fat with signs of necrosis (Figures 1 A and B). In the presence of this image signs, a

Figure 1. A y B. CT scan which demonstrates pneumoperitoneum, free fluid in the abdominal cavity and peri-gastric fat with signs of necrosis.



surgical approach is performed. The patient underwent a laparotomy, with total gastrectomy, esophagostomy and a jejunostomy for feeding, intensive wash and drainage of the abdominal cavity was done, due to perforated gastric necrosis caused by chloride ferric ingestion.

The intraoperative findings were localized necrosis observed in the lesser curvature and in the anterior wall of the stomach (Figure 2). Then, the stomach was opened and extense necrosis of the mucosa's stomach was demonstrated (Figure 3). The patient was taken to intensive care unit for immediate postoperative care. He underwent surgery 24 hours after the ingestion and presented a hemoperitoneum caused by bleeding. His follow up in the postoperative days was remarkable, with deterioration in his clinical parameters. On the fourth day after the total gastrectomy was performed, a reoperation was done in order to do a second look. The presence of a duodenal stump dehiscence associated with a purulent collection in the left upper quadrant was found. The dehiscence was sutured and the collection was drained. After tis reoperation, the patient's surgical follow up was unremarkable. On the 8th postoperative day, the patient died product of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) due to respiratory complications in intensive care unit.

The macroscopic and pathology results showed intense coagulating necrosis (Figure 4).

Figure 2. Intraoperative: Localized necrosis is observed in the lesser curvature and in the anterior wall of the stomach.

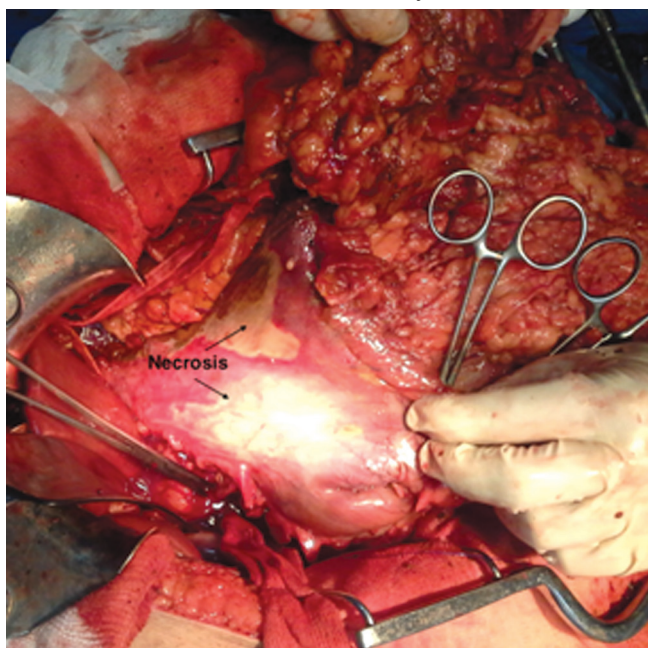


Figure 3. Necrosis of the mucosa's stomach.

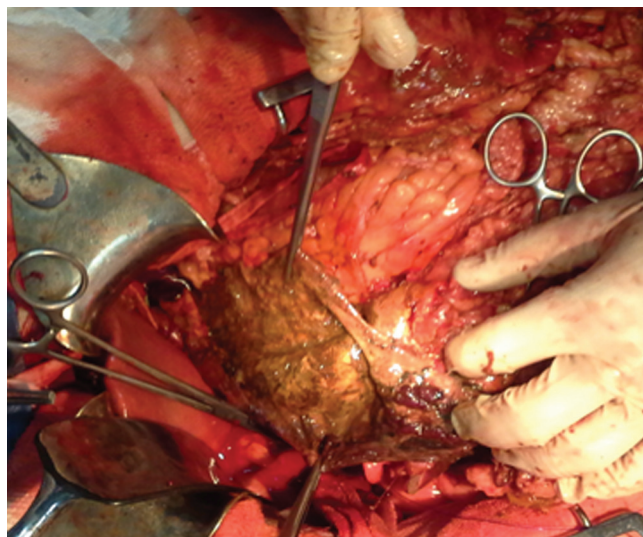


Figure 4. Specimen: Necrosis caused by ferric chloride.



Discussion

Ferric chloride (FeCl_3) is an acidic yellow-green or dark brown substance (pH 1.0). While iron salts toxicity is well documented, as regards to intoxication with ferric chloride the reported cases are rare.

Ferric chloride poisoning has high mortality risk. It is imperative for physicians to have clinical suspicion and

handle the case without delay with aggressive measures. Detailed clinical interview, clinical suspicion and early diagnosis are treatments. Despite being a rare entity, it may provoke devastating effects in intentional ingestions. Intake of about 20-60 mg / kg of elemental iron is toxic, superior to 60 mg / kg of elemental iron could be fatal.

Iron peak in blood is a sensitive and specific indicator of iron poisoning. The mortality associated with serum iron in blood, especially if > 1000 µg/dl.

Unlike iron salts in which the intake ratio of absorption is near 30%, ferric chloride produces direct endothelial damage and gastrointestinal mucosal damage and consequently increased iron absorption.

Due to its acidic corrosive nature and content of elemental iron, FeCl₃ causes both direct corrosive effect as well as cellular dysfunction resulting in severe gastrointestinal injury, metabolic acidosis, coagulopathy and shock. Moreover, it triggers thrombosis and protein binding and coagulation.

Iron and iron salts are erratically absorbed in the gastrointestinal tract mostly in ferrous state. Un-bound iron ion is unstable and toxic to vital tissues. The iron absorbed causes cellular dysfunction with resultant lactic acidosis and necrosis. The cellular mechanism is based on iron catalyst with production of free oxygen radicals that oxidize DNA, lipids, proteins and other biomolecules. It may cause endothelial damage and arterial thrombosis according to experimental studies in mice.

The ferric chloride toxicity results from direct corrosive effect and cellular dysfunction that may result in severe gastrointestinal damage, metabolic acidosis, CNS depression, liver dysfunction, coagulopathy, hypotension and shock. Vomiting is a sensitive but not specific sign. Severe vomiting associated with hematemesis are suggestive of intoxication.

The symptoms may induce severe alterations including severe hyperglycemia, metabolic acidosis, severe coagulopathy by consumption, liver failure, direct interference of Fe in coagulation cascade on vitamin K-dependent factors, decreased production of thrombin, inhibition of fibrinogen and even acute hemolysis.

The general treatment includes: immediate dilution, mouthwash, gastric lavage, advanced life support measures, management of acidosis and early endoscopy. Promptness of action is important to prevent iron absorption in the gastrointestinal tract. Induced vomit is not recommended and activated carbon has no effect on iron absorption.

Specific treatment consists in chelation with *deferoxamine* which is the gold-standard chelator in iron toxicity

eliminating potential iron binding sites. The recommendations for deferoxamine include: coma, shock, seizures, metabolic acidosis, CNS depression, hepatotoxicity, serum iron > 500 mg/dl or > 350 mg/dl symptomatic.

In our country, there is a high rate of intoxication caused by iron compounds (especially in pediatric population), but it is not statistically measured. Nevertheless, the ferric chloride intoxication is extremely infrequent since it is used exclusively for photoengraving, photography, and in the manufacture of other iron salts, pigments, and ink; as a catalyst in organic reactions; in purifying factory effluents and deodorizing sweat; in the chlorination of silver and copper ores; as a mordant in dyeing and printing textiles; as an oxidizing agent in dye manufacturing and as an etching agent for printed circuitry. There are few reports of cases around the world, not having established the corresponding toxic dose. The ingestion of this product leads to complications, which are associated with the iron concentration and its condition as a caustic agent.

The clinical case shows the following phases:

- 1) Phase I (first 2 hs): vomiting, abdominal pain, diarrhea, hematemesis, lethargy, shock, hematochezia, acidosis and coagulopathy.
- 2) Phase II (after phase I): apparent recovery may contribute to a false sense of security.
- 3) Phase III (2 to 12 hours after phase I): profound shock, severe acidosis, cyanosis and fever.
- 4) Phase IV (2 to 4 days): possible hepatotoxicity.
- 5) Phase V (days to weeks): gastro-intestinal scarring; strictures.

Oral ingestion may produce mild to moderately severe oral and esophageal burns with more severe burns occurring in the stomach. Perforations are rare but may occur. The pyloric end of the stomach is most severely affected and is the site of delayed stricture occurring generally at 3 weeks after the ingestion.

Conclusions

- The surgical indications in the presence of intoxication caused by iron compounds are: stomach evacuation of iron, gastric necrosis with subsequent stomach retraction, and perforation or peritonitis and stenosis, having the possibility of performing gastrostomy, gastrostomy and gastric washing, and total or partial gastrectomy, according to the circumstantial complication

- Early or prophylactic gastrectomy is contraindicated, since there is no immediate structural damage and there is high risk of morbi-mortality if the procedure is performed in the context of an acute clinical case. However,

as in this case, if complications that require immediate surgical intervention arise, there should be no hesitation and the corresponding procedure should be performed.

References

1. Wu ML, Yang CC, Ger J, Deng JF. A fatal case of acute ferric chloride poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1998; 40: 31-34.
2. Chen MR, Lin JL, Liaw SJ, Bullard MJ. Acute iron intoxication: a case report with ferric chloride ingestion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1993; 52: 269-272.
3. Mann KV, Picciotti MA, Spevack TA, Durbin DR. Management of acute iron overdose. *Clin Pharm* 1989; 8: 428-440.
4. Wu ML, Tsai WJ, Ger J, Deng JF. Clinical experience of acute ferric chloride poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 243-246.
5. McGuigan MA. Acute iron poisoning. *Pediatr Ann* 1996; 25: 33-38.
6. Barr JD, Chauhan AK, Schaeffer GV, Hansen JK, Motto DG. Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model. *Blood* 2013; 121: 3733-3741. doi: 10.1182/blood-2012-11-468983. Epub 2013 Jan 23.
7. Kurz KD, Main BW, Sandusky GE. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride. *Thromb Res* 1990; 60: 269-280.
8. Wang X, Xu L. An optimized murine model of ferric chloride-induced arterial thrombosis for thrombosis research. *Thromb Res* 2005; 115: 95-100.
9. Willhite CC, Ball GL, Bhat VS. Emergency do not consume/do not use concentrations for ferric chloride in drinking water. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 260-74. doi: 10.1177/0960327112459208. Epub 2012 Oct 30.

Fístula gastroduodenal por textiloma extraído endoscópicamente

Diego Daino,³ Guido Villa-Gómez Roig,¹ Gustavo Vidales Mostajo,² Geraldine Ramos Quisbert³

¹ Jefe de la Unidad de Endoscopia Digestiva, Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés, La Paz, Bolivia.

² Médico gastroenterólogo endoscopista, Unidad de Endoscopia Digestiva, Instituto de gastroenterología Boliviano Japonés, La Paz, Bolivia.

³ Fellow del curso individual de entrenamiento Hand-on de la Organización Mundial de Gastroenterología, Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés, La Paz, Bolivia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:217-220

Recibido: 07/09/2014 / Aprobado: 17/04/2015

Resumen

Reportamos un paciente con dolor abdominal crónico de un año de evolución que tres meses previos a la admisión hospitalaria presentó melena y anemia. Entre los antecedentes quirúrgicos se destacan cesárea hace 2 años y colecistectomía hace 1 año. En la endoscopia se observó un textiloma emergiendo de la cara posterior del antro, que luego de su extracción endoscópica, el control mostró una fístula gastroduodenal con un píloro no permeable.

Palabras claves. Textiloma, endoscopia, cuerpo extraño.

Gastroduodenal fistula due to textiloma taken endoscopically

Summary

In this case we present a patient with chronic abdominal pain of a year of evolution, three months before being admitted to hospital the patient presented melaena and anaemia. Within the surgery antecedents it appears a caesarean 2 years before and a cholecystectomy a year before. In the endoscopy study a textiloma was observed coming up from the posterior side of the antrum which, after its endoscopic removal, showed a gastro-duodenal fistula with a non-patent pylorus.

Key words. Textiloma, endoscopy, foreign body.

Cuando hablamos de la presencia de cuerpos extraños en el tubo digestivo se hace referencia a objetos alimentarios o no. La mayoría de las veces se ingieren en forma accidental y son susceptibles de producir lesiones o complicaciones, generalmente en el tracto digestivo superior. Aunque no siempre es necesaria la intervención del endoscopista ante la existencia de un cuerpo extraño en el tubo digestivo, esta patología supone la segunda causa de urgencia endoscópica. Aproximadamente el 80 al 90% de los cuerpos extraños, voluntaria o accidentalmente ingeridos, pasan espontáneamente y son expulsados con las heces, mientras que en el 10 al 20% de los casos es necesaria una intervención médica y solo aproximadamente el 1% de los casos precisan intervención quirúrgica.

Caso clínico

Paciente femenina de 27 años con cuadro clínico de un año de evolución aproximadamente caracterizado por dolor abdominal epigástrico inespecífico de predominio postprandial, tratada en otros centros médicos con respuesta parcial; en los últimos tres meses presentó exacerbación de los síntomas agregando deposiciones melénicas, halitosis y náuseas postprandiales.

Antecedentes quirúrgicos: colecistectomía convencional de urgencia por colecistitis aguda litiasica hace 12 meses y cesárea programada hace 2 años.

Se realizó endoscopia digestiva alta (EDA) que demostró la presencia de un cuerpo extraño con apariencia textil en la cavidad gástrica, no bien definido, motivo por el cual es transferida al Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés.

Se realizó una nueva EDA que mostró un cuerpo extraño textil (compresa) emergiendo de la cara posterior del antro, el cual se logró extraer hacia la cavidad gástrica (Figuras 1 A y B). Previa intubación orotraqueal con el propósito de proteger la vía aérea, se removió una compresa quirúrgica de 33x22 cm acompañada de abundante

Figura 1. A y B. Cuerpo extraño que emerge de la cara posterior del antro gástrico, el cual fue extraído hacia la cavidad gástrica.

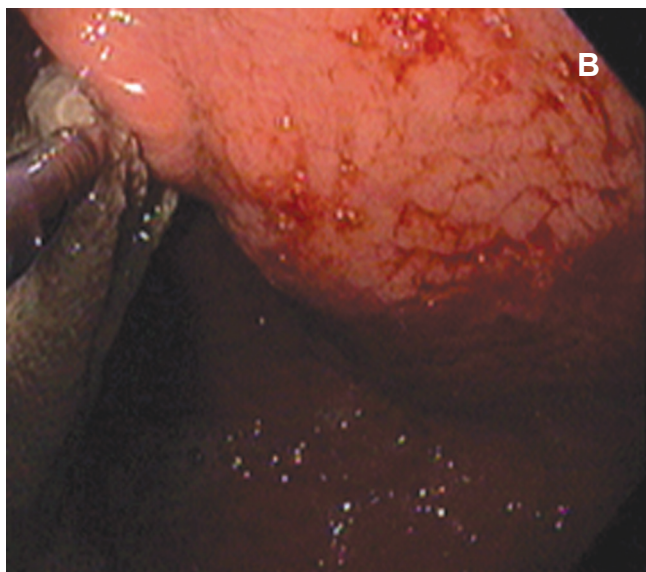
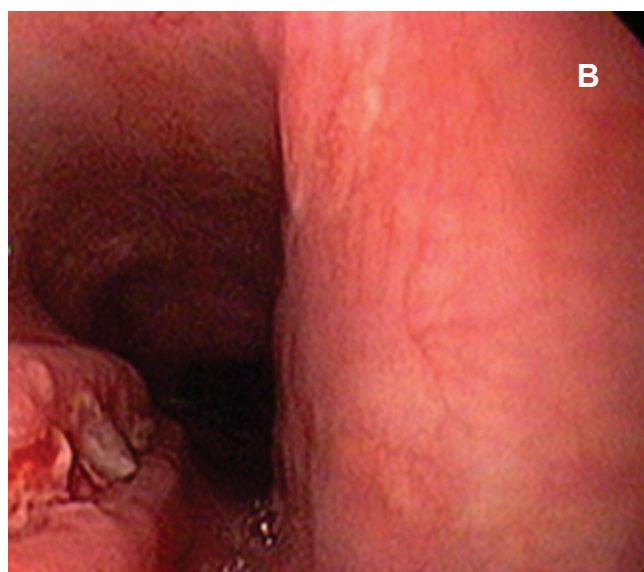
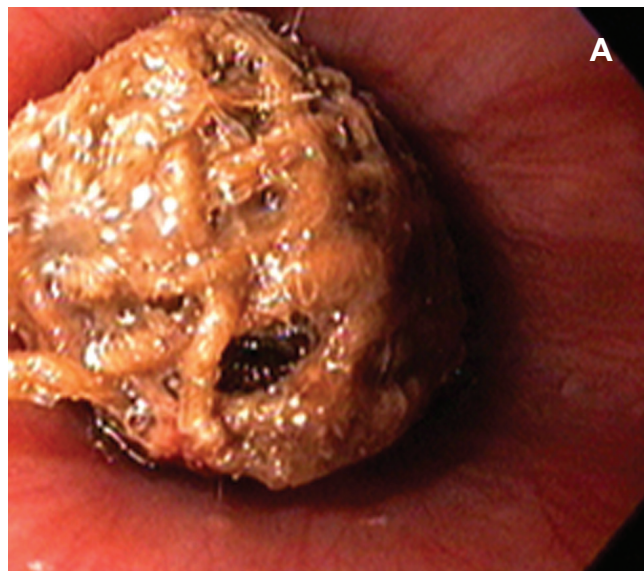


Figura 2. A y B. Extracción por esófago del textiloma, la maniobra produjo un desgarro mucoso no complicado.

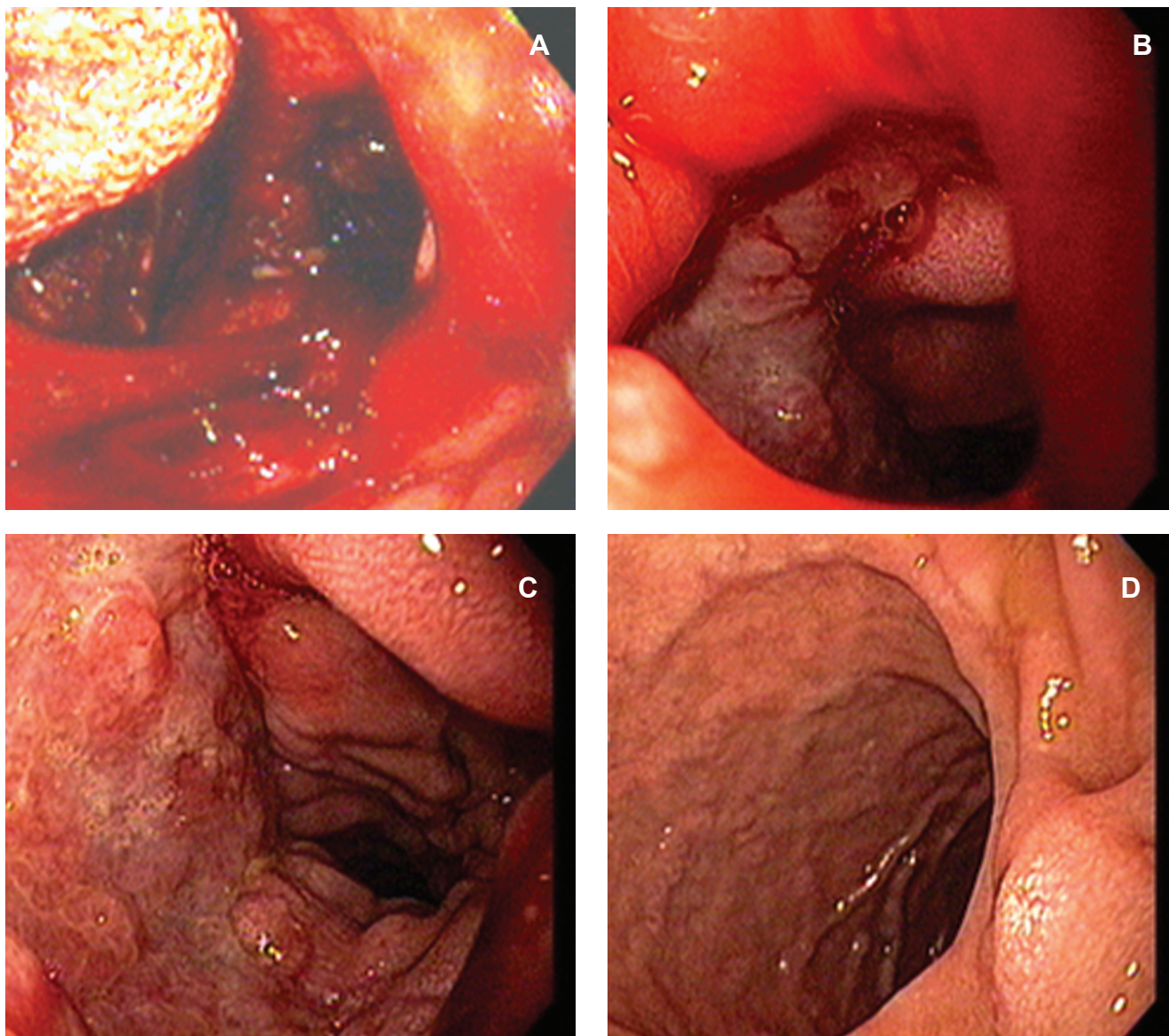


material purulento (Figuras 2 A y B). Inmediatamente se realizó otra EDA de control que mostró en la cara posterior del antro una fístula de 20 mm comunicada con la cara anterior del bulbo, la cual es permeable (Figuras 3 A, B, C, y D). Por el fenómeno de fibrosis y retracción por vecindad el píloro no era permeable. Además, se observó que al extraer el cuerpo extraño se produjo un desgarro mucoso en el tercio medio esofágico no complicado.

A los 15 días la paciente permanece asintomática con buena evolución. El control de EDA mostró permanencia de la fístula antrobulbar permeable, píloro cerrado y la mucosa del esófago normal.

Al año siguiente, la paciente se encontraba asintomática, tolerando dieta. El laboratorio de rutina resultó dentro de los parámetros normales. Se realizó una tomografía computada con contraste oral y endovenoso que evidenció una fístula gastroduodenal permeable con engrosamiento de la pared gástrica a predominio antral sin compromiso de los grandes vasos. Se realizó una colangiorresonancia con el objetivo de evidenciar una posible lesión de vías biliares, la cual fue normal. Ante estos hallazgos se decidió continuar con controles clínicos y no remitir a la paciente a cirugía para realizar la corrección quirúrgica de la fístula gastroduodenal.

Figura 3. A, B, C y D. Extracción de cuerpo extraño e ingreso con el endoscopio a través de la fístula gastroduodenal.



Discusión

Textiloma es el término usado para describir una masa de algodón que provoca una reacción en el interior del cuerpo luego de una cirugía. Combina la palabra “textil” (hechas de tela de esponja) y el sufijo “oma”, es decir, tumor o crecimiento.

Otra denominación encontrada en la literatura es el de *gossypiboma*, que históricamente deriva de la palabra latina *gossypium* para el algodón y la *boma swahili* para escondite. El término *gossypiboma* denota una masa de algodón que se retiene en el cuerpo después de la cirugía.¹

Los textilomas se producen posteriores a los procedimientos quirúrgicos abdominales, torácicos, cardiovasculares, ortopédicos e incluso intervenciones neuroquirúrgicas.¹

Aunque la prevalencia real es desconocida, se estima en 1:1.000-10.000 operaciones intra-abdominales.²

El diagnóstico puede ser difícil, pues puede simular un proceso maligno, abscesos o reacción granulosa exudativa. En este caso clínico presentamos las imágenes de los hallazgos endoscópicos de un textiloma que migró a la cavidad gástrica formando una fístula gastroduodenal.

La migración transmural de un textiloma es una complicación rara que puede ocurrir cuando el cuerpo extraño está adyacente al tracto gastrointestinal.

Un estudio experimental en animales evaluó los textilomas describiendo cuatro estadios en el proceso de mi-

gración, los cuales son: reacción a cuerpo extraño, infección secundaria, formación de masa y remodelación.²

Suceden además dos tipos de reacciones a cuerpo extraño: la primera, una respuesta fibrinosa aséptica que crea adhesión, encapsulación y la eventual formación de granuloma de varios tamaños, por lo general los pacientes permanecen asintomáticos o presentan síndrome de pseudotumor; la segunda respuesta es exudativa que lleva a la formación de abscesos con o sin invasión bacteriana secundaria y a la formación de una fístula interna o externa crónica.²⁻³ En nuestro caso la paciente presentó un estadio de migración completa del cuerpo extraño a la cavidad gástrica con la formación de una fístula interna.

El intestino es el sitio más comúnmente afectado debido a su extensión y porque su pared ofrece menor resistencia. El estómago es un sitio inusual de migración transmural porque es relativamente pequeño, de localización alta en el abdomen y paredes gruesas.²

Porque los síntomas del textiloma suelen ser inespecíficos y pueden aparecer años después de la cirugía, el diagnóstico por lo general proviene de los estudios por imágenes y por un alto índice de sospecha clínica.⁴ La radiografía abdominal, la ecografía, la tomografía y la resonancia son útiles para el diagnóstico.

Yildirim y col publicaron 14 pacientes que tenían entre 25 y 79 años de edad.⁵ En su grupo, los síntomas iniciales comenzaron entre 5 días y 40 años después de la operación. La mayoría de los pacientes fueron ingresados en el hospital con dolor abdominal u obstrucción intestinal.

Una vez que se diagnostica un textiloma, debe ser eliminado. La cirugía había sido el pilar de la terapia durante muchos años. Sin embargo, algunos informes que recomiendan métodos alternativos han aparecido recientemente en la literatura.⁶ Noshier y Siegel describen seis pacientes en quienes la extracción percutánea se realizó con éxito.⁷

Además de las dificultades diagnósticas y terapéuticas, el textiloma tiene implicancias médico-legales. La presencia de un cuerpo extraño en el interior del paciente se puede probar fácilmente y el paciente puede litigar al cirujano responsable porque se trata de un problema evitable. Evitar dejar los cuerpos extraños en el interior de los pacientes podría ser posible mediante la aplicación de tres medidas: el recuento minucioso de todos los materiales quirúrgicos, la exploración minuciosa del lugar de la cirugía en la conclusión de los procedimientos y el uso sistemático de material textil quirúrgico impregnado con un marcador radiopaco.

Gawande y col publicaron un artículo acerca de los factores de riesgo de los cuerpos extraños retenidos.⁸ Los factores de riesgo estadísticamente significativos fueron la cirugía de emergencia, el cambio no planificado en la operación y el índice de masa corporal.

En nuestro paciente, el caso se torna interesante desde el punto de vista pronóstico ya que presenta un píloro no permeable por la fibrosis que se genera debido a la vecindad con la fístula gastroduodenal. En este caso la fístula actúa como píloro sin la presencia de síntomas de retención gástrica. Actualmente en la literatura existen pocos datos acerca de la evolución que puede tener la fístula gastroduodenal que funciona actualmente como píloro, por este motivo creemos que realizar un seguimiento clínico antes de referir a la paciente a una corrección quirúrgica es la conducta indicada.

Conflicto de interés. Los autores no declaran ningún conflicto de interés. Los autores confirman que no hay ningún arreglo financiero.

Referencias

1. Ribalta T, McCutcheon I, Neto A, Gupta D, Kumar A, Biddle D, Langford L, Bruner J, Leeds N and Fuller G. Textiloma (Gossypiboma) Mimicking Recurrent Intracranial Tumor. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2004; 128: 749-758.
2. Erbay G, Koç Z, Çalifkan K, Araz F and Ulusan F. Imaging and clinical findings of a gossypibomamigrated into the stomach. Turkish Journal of Gastroenterology 2012; 23: 54-57.
3. Zantvoord Y, van der Weiden RM, van Hooff MH. Transmural migration of retained surgical sponges: a systemic review. Obstet Gynecol Surv 2008; 63: 465-471.
4. Mouhsine E, Halkic N, Garofalo R, Taylor S, Theumann N, Guillou L, et al. Textiloma tejidos blandos: una falla potencial de diagnóstico. Can J Surg 2005; 48: 495-496.
5. Yildirim S, Tarim A, Nursal TZ, Yildirim T, Caliskan K, Torer N, Karagülle E, Noyan T, Moray G, Haberal M. Retenidas esponja quirúrgica (gossypiboma) después de una cirugía intraabdominal o retroperitoneal: 14 casos tratados en un solo centro. Langenbecks Arch Surg 2006; 391: 390-395.
6. Alis H, Soyly A, Dolay K, Kalaycı M, Ciltas A. La intervención quirúrgica no siempre se requiere en gossypiboma con la migración intraluminal. Mundial J Gastroenterol 2007; 13 (48): 6605-6607.
7. Nocher JL, Siegel R. Percutaneous retrieval of nonvascular foreign bodies. Radiology 1993; 187: 649-651.
8. Gawande A, Studdert D, Oray J, Brennan T, Zinder M. Risk Factors for Retained Instruments and Sponges after Surgery. N Engl J Med 2003; 348: 229-235.

Manejo endoscópico de una fístula traqueoesofágica benigna secundaria a un cuerpo extraño

Guido Villa-Gómez,¹ Diego Federico Daino,² Geraldine Ramos²

¹ Jefe de la Unidad de Endoscopia Digestiva del Instituto Boliviano Japonés de La Paz (IGBJ), Bolivia.

² Fellow del curso individual de endoscopia terapéutica de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO).

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:221-224

Recibido: 07/09/2014 / Aprobado: 10/02/2015

Resumen

Presentamos un paciente varón de 48 años con antecedentes de la ingesta de un cuerpo extraño (tapa metálica de cerveza) hace 4 años, quien rechazó inicialmente la conducta quirúrgica previo al intento fallido de su extracción endoscópica. Cuatro años más tarde ingresó de emergencia al Instituto Nacional del Tórax por dificultad respiratoria aguda y signos de sepsis que fueron corregidos rápidamente, posteriormente tras intentos fallidos de corrección de la fístula traqueo-esofágica y la extracción del cuerpo extraño en forma quirúrgica, el paciente fue remitido al IGBJ donde se realizó la extracción endoscópica del cuerpo extraño ubicado en la tráquea y la corrección de la fístula traqueo-esofágica por medio de la implantación en el esófago de una prótesis autoexpandible cubierta.

Palabras claves. Fístula traqueoesofágica, cuerpo extraño, fístulas benignas esofagotraqueales.

Endoscopic handling of secondary benign tracheoesophageal fistula at foreign body

Summary

It is presented a 48 year-old male patient with antecedent of a foreign body intake (a beer metallic top) 4 years ago, who rejected surgery at first previous a failed attempt of endoscopic extraction. Four years later he was admitted in the Thorax National Institute in an emergency, with acute respiratory failure and sepsis signs that were corrected quickly; later on after failed surgical attempts of trachea-esophageal fistula correction and extraction of the foreign body, the patient was

sent to BJIJ where the endoscopic extraction of the foreign body located in the trachea was carried out together with the correction of the trachea-esophageal fistula by means of implantation, in esophagus, of covered self-expanding prosthesis.

Key words. Trachea-esophageal fistula, foreign body, esophageal-tracheal benign fistulas.

Las fístulas traqueo-esofágicas (FTE) adquiridas en el adulto son entidades raras, la causa más frecuente es por lesiones malignas. Las FTE benignas corresponden aproximadamente al 50% de las adquiridas y pueden tener múltiples etiologías. Por lejos las más prevalentes son las complicaciones de la ventilación mecánica prolongada y menos comunes son las lesiones iatrogénicas, traumáticas, por cirugía traqueal o esofágica, por infección granulomatosa, cuerpo extraño (CE) y por la migración de *stent*. Las FTE benignas presentan síntomas no específicos y pueden no diagnosticarse por mucho tiempo, con una significativa morbilidad y mortalidad.¹⁻⁵

Los objetos sin punta impactados en el esófago pueden generar una perforación debido a la presión prolongada que conlleva a una necrosis. El retraso en la extracción puede resultar en estenosis, perforación, daño en los grandes vasos e incluso FTE.⁶

Varios reportes han descripto métodos endoscópicos para el reparo de la FTE, evitando las complicaciones y las secuelas que conlleva la cirugía. Estos métodos incluyen aplicación de pegamento biológico de fibrina, *hemoclips* y la colocación de una prótesis autoexpandible totalmente cubierta.⁴⁻⁹

Caso clínico

Paciente varón de 48 años de edad, residente en La Paz, que ingresa de emergencia al Instituto Nacional del Tórax con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria secundaria a FTE por cuerpo extraño (tapa metálica de cerveza).

Correspondencia: Diego Federico Daino
Correo electrónico: dfdaino@hotmail.com

Como antecedente, en el año 2010 el paciente fue internado con diagnóstico en el IGBJ de una impactación intramural de un cuerpo extraño en el esófago proximal que no pudo ser extraído endoscópicamente, por lo que se optó por conducta quirúrgica, la cual fue rechazada por el paciente (Figura 1).

Figura 1. Radiografía de tórax realizada en el año 2010, con diagnóstico de un cuerpo extraño (tapa metálica de cerveza), en la cual se muestra una imagen radiopaca redondeada en el tercio superior del esófago (flecha).



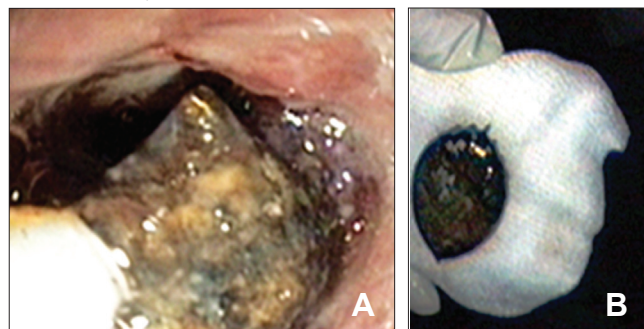
Consultó en el INT por cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por disnea a medianos esfuerzos y tos productiva. Seis días previos a la admisión, el cuadro se exacerbó asociado a deterioro del estado general con signos de sepsis. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos donde se realizaron medidas básicas: colocación de tubo endotraqueal (TET), apoyo ventilatorio, estabilización hemodinámica y antibioticoterapia. Posteriormente se le realizó una traqueoscopia de urgencia donde se evidenció la presencia de un cuerpo extraño en el lumen traqueal (tapa de cerveza) emergiendo del orificio fistuloso. No fue posible su extracción, por lo que se indicó toracotomía de urgencia que tampoco permitió la extracción del cuerpo

extraño y solo fue posible efectuar traqueotomía distal. En estas condiciones el paciente fue transferido al IGBJ para manejo sistémico y del cuerpo extraño. El paciente es admitido en mal estado general con ventilación asistida, afectado por sepsis e insuficiencia respiratoria posiblemente condicionada por la obstrucción y el secuestro de gas intraalveolar con retención de CO₂ traducido en acidosis respiratoria.

El día de la admisión se decide intentar la extracción endoscópica del cuerpo extraño ante la necesidad de desbloquear la vía aérea y procurar el cierre de la fistula como únicas alternativas frente a la situación crítica del paciente.

La videoesofagoscopia mostró una zona inflamada y estenosada en el esófago proximal. La videotraqueoscopia realizada a través del tubo endotraqueal con videogastroscoPIO de 7 mm permitió observar la migración completa del cuerpo extraño al lumen traqueal y un orificio de FTE de aproximadamente 17 mm de diámetro. Debido a las limitaciones del canal de trabajo, no fue posible la extracción instrumental (Figura 2A), por lo que se decide la extracción del TET, previa hiperoxigenación, para proceder a la traqueoscopia con videogastroscoPIO con lo que se logró de manera rápida y segura la extracción del cuerpo extraño (Figura 2B). A continuación se reinstaló el TET y se dejó pendiente el manejo de la fistula por la condición grave del paciente.

Figura 2. A y B. Extracción del cuerpo extraño (tapa de cerveza) del lumen traqueal con gastroscoPIO.



El paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos presentando *shock* séptico de foco pulmonar, con leucocitosis (14.800/mm³, 80% segmentados), actividad de protrombina 75%, glucemia 147 mg/dl, creatinina 1,1mg/dl, albúmina 3,7 gr/%, proteínas 6,8 gr/%, con requerimiento de vasopresores.

La situación clínica del paciente se mantuvo en estado crítico, sin mejoría de la infección pulmonar manifesta-

da por persistencia de secreciones purulentas y *shock* séptico. Con el objeto de disminuir el flujo de secreciones del esófago a la tráquea, al séptimo día se le realizó una nueva videoesndoscopia que permitió la observación del orificio fistuloso de 17 mm de diámetro, con bordes fibrosos, signos inflamatorios y la presencia de secreción purulenta (Figura 3). Se intentó el cierre de la brecha con *clips* metálicos sin éxito por la presencia de fibrosis (Figura 4). Se optó por implantar una prótesis esofágica autoexpandible completamente cubierta de 20 por 50 mm de longitud que quedó bien posicionada y para evitar su migración fue fijada de manera externa mediante un hilo engarzado en el segmento proximal de la prótesis (Figura 5 A y B). Finalmente, se colocó una sonda enteral para iniciar de manera inmediata la alimentación.

Figura 3. Orificio fistuloso de 17 mm, bordes con fibrosis y áreas con leves signos inflamatorios.

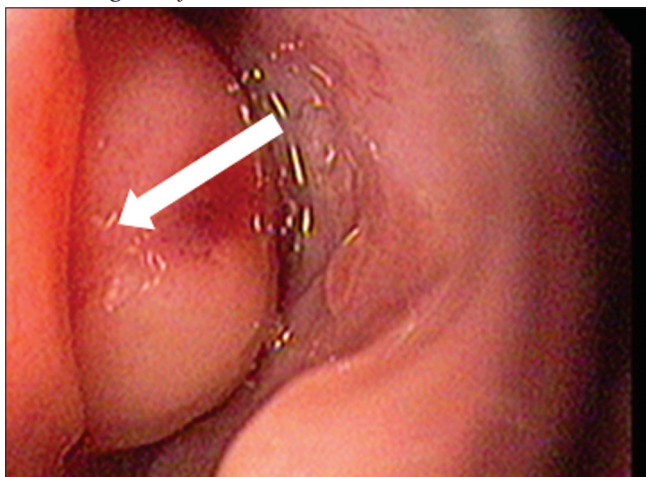


Figura 4. Intento fallido en la aproximación de los bordes del orificio fistuloso con *clips* metálicos, por la fibrosis y el edema inflamatorio.

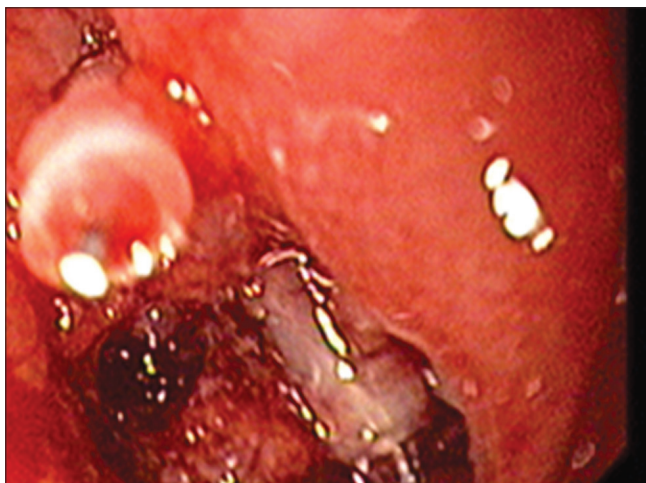
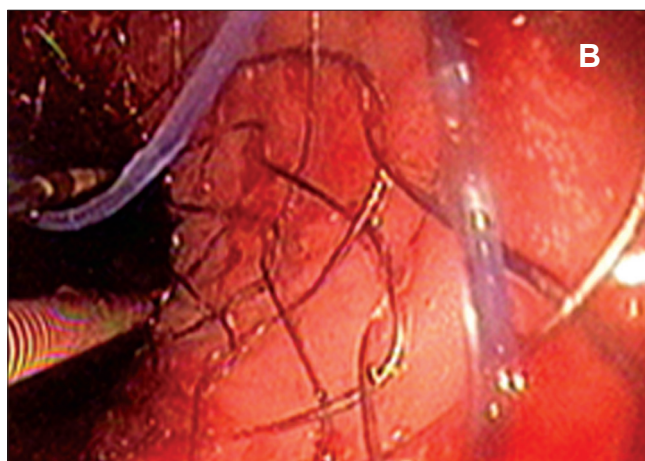
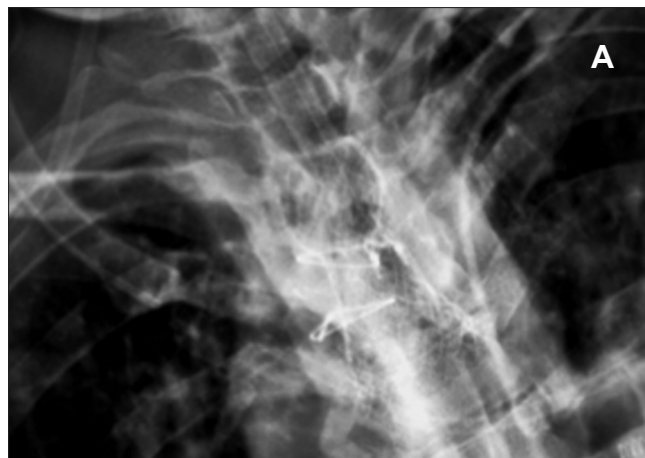


Figura 5. A. Radiografía que muestra la correcta colocación de la prótesis autoexpandible cubierta, la cual se fija de forma externa al hilo proximal de la prótesis que se muestra de color azul en la Figura 6 B.



Dos semanas posteriores a la admisión, el paciente fallece a consecuencia del compromiso respiratorio severo y el *shock* séptico asociado que no fueron superados con los tratamientos aplicados.

Discusión

El diagnóstico de cualquier cuerpo extraño puede ser difícil cuando el paciente se presenta tarde, frecuentemente con síntomas clínicos inespecíficos. En nuestro paciente se destaca la larga permanencia del cuerpo extraño en el esófago, la negativa del tratamiento quirúrgico en una primera oportunidad y la lenta progresión hacia la FTE que en la fase final de la enfermedad determinó severas complicaciones locales, broncopulmonares y sistémicas que a

pesar del manejo en la unidad de cuidados intensivos y los tratamientos endoscópicos, que incluyeron la resolución de la causa de la enfermedad, el paciente fallece cuatro años y cuatro meses posterior de haber ingerido el cuerpo extraño.

El diagnóstico de FTE se puede hacer por videobroncoscopía, videoesofoscopia o esofagografía. Cuando las FTE quedan constituidas y el cuerpo extraño ocupa un espacio en las vías aéreas, los manejos anestésicos y endoscópicos son complejos porque al mismo tiempo de sostener adecuada ventilación se requiere permitir acceso instrumental como única manera de desobstruir la tráquea. Asimismo, se debe asegurar una ventilación asistida por debajo del orificio fistuloso.

La mayoría de las FTE se presentan en los dos tercios superiores.^{10,11} En nuestro paciente fue necesario el retiro del TET, durante un período de tiempo mínimamente necesario para permitir la extracción instrumental del cuerpo extraño.

El tratamiento de esta complicación exige un manejo multidisciplinario porque estos pacientes desarrollan sepsis, severas complicaciones respiratorias y un deterioro del estado nutricional, siendo vital la asistencia ventilatoria, antibioticoterapia específica y el mantenimiento de un adecuado soporte nutricional.

La cirugía es considerada la primera y definitiva terapia para las FTE benignas. Sin embargo, la tasa de mortalidad intrahospitalaria reportada es alta, cercana al 15%. Esto llevó a desarrollar tratamientos menos invasivos como los endoscópicos, que de acuerdo con distintas publicaciones, tienen una tasa de éxito baja y cuando es resolutoria requiere de técnicas combinadas. El éxito está en directa relación con el momento de aplicación del tratamiento endoscópico, tamaño de la brecha fistulosa, la ubicación de la misma y las características del trayecto. Ji Yong Ahn y col destacan que el fracaso del cierre de las fistulas se produce en aquellas que tenían una longitud mayor a 18 mm y 3,4 mm de ancho en hallazgos de esofagografía.¹²

El método endoscópico de oclusión con pegamento biológico de fibrina ha sido reportado, pero la técnica de aplicación no está adecuadamente estandarizada. Se recomienda la aplicación del pegamento en tres direcciones, la primera dentro de la fistula para lograr un adecuado cierre del trayecto, la segunda y tercera alrededor de la fistula para provocar el cierre por efecto compresivo.

El cierre de las fistulas con *clips* metálicos requiere de valoración previa de las características de los bordes. Cuando éstos son fibróticos se dificulta la aproximación de los mismos.

Las prótesis metálicas autoexpandibles cubiertas sirven para desfuncionalizar la brecha fistulosa mientras se produce el cierre espontáneo de la misma. Por no tener puntos naturales de fijación es posible su migración, por lo que se deben procurar fijaciones externas como la aplicada en nuestro paciente.

Recientemente, la aparición del NOTES (cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales) ha contribuido de una manera notable a la investigación de nuevas tecnologías que consiguen el cierre endoscópico de las perforaciones del tracto digestivo. Entre ellas el sistema OVESCO (acrónimo del inglés, *over the scope clip*) constituye, por su eficacia, seguridad y rapidez, uno de los sistemas más prometedores para el cierre de las fistulas del tracto digestivo.

No se cuenta en la actualidad con estudios randomizados y controlados que comparen distintos métodos quirúrgicos y endoscópicos.

Conflicto de interés. Los autores no declaran ningún conflicto de interés. Los autores confirman que no hay ningún arreglo financiero.

Referencias

1. Woods D, Franic S, Lighter M, Bennett WF. Benign, atraumatic, bronchoesophageal fistulae. *Can Assoc Radiol J* 1988; 39: 68-71.
2. Lado Lado FL, Golpe Gómez A, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Antunez Lopez JR. Bronchoesophageal fistulae secondary to tuberculosis. *Respiration* 2002; 69: 362-365.
3. Mangi AA, Gaissert HA, Wright CD, Mangi AA1, Gaissert HA, Wright CD, Allan JS, Wain JC, Grillo HC, Mathisen DJ. Benign bronchoesophageal fistula in the adult. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 911-915.
4. Murdock A, Moorehead RJ, Tham TC. Closure of a benign bronchoesophageal fistula with endoscopic clips. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 635-638.
5. Griffo S, Stassano P, Iannelli G, Griffo S1, Stassano P, Iannelli G, Di Tommaso L, Cicalese M, Monaco M, Ferrante G. Benign bronchoesophageal fistula: report of four cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1378-1379.
6. Smith DC. A congenital broncho-oesophageal fistula presenting in adult life without pulmonary infection. *Br J Surg* 1970; 57: 398-400.
7. Kohler B, Kohler G, Riemann JF. Spontaneous esophagotracheal fistula resulting from ulcer in heterotopic gastric mucosa. *Gastroenterology* 1988; 95: 828-830.
8. Ogunmola N, Wyllie R, McDowell K, Kay M, Mahajan L. Endoscopic closure of esophagobronchial fistula with fibrin glue. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 539-541.
9. Scappaticci E, Ardisson F, Baldi S, Scappaticci E1, Ardisson F, Baldi S, Coni F, Revello F, Filosso PL, Ruffini E. Closure of an iatrogenic tracheo-esophageal fistula with bronchoscopic glue in a mechanically ventilated adult patient. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 328-329.
10. Andropoulos DB, Rowe RW and Betts JM. Anaesthetic and surgical airway management during tracheo-oesophageal fistula repair. *Paediatric Anaesthesia* 1998; 8: 313-319.
11. Morray JP, Krane EJ, and Geiduschek JM. Anesthesia for thoracic surgery in Gregory GA. *Pediatric Anesthesia* 1994; 38: 442. Churchill Livingstone, New York, NY, USA, 3rd edition.
12. Ji Yong Ahn, Hwoon-Yong Jung, Ji Young Choi, Mi-Young Kim. Benign Bronchoesophageal Fistula in Adults: Endoscopic Closures Primary Treatment. Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. *Gut and Liver* 2010; 4: 508-513.

Neumatosis intestinal

Néstor Gómez Cuesta,^{1, 2, 3} Jorge Ayón Ho,⁴ Jama Stanley,⁵ Alba María Caviedes Merchán⁶

¹ Jefe del Departamento de Cirugía, Hospital Clínica Kennedy Policentro.

² Jefe del Departamento de Gastroenterología, Hospital León Becerra.

³ Profesor de Postgrado de Cirugía, Universidad de Guayaquil.

⁴ Jefe del Departamento de Imágenes, Hospital Clínica Kennedy Policentro.

⁵ Coordinador del Departamento de Gastroenterología, Hospital León Becerra.

⁶ Médico Residente del Departamento de Imágenes, Hospital Clínica Kennedy Policentro. Guayaquil, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:225-229

Recibido: 07/10/2014 / Aprobado: 18/09/2015

Resumen

La neumatosis intestinal es una entidad clínica que se describe como la presencia de gas en el interior de la pared intestinal y en el complejo venoso portomesentérico a modo de quistes aéreos sin revestimiento epitelial (rodeados o no por un infiltrado granulomatoso) con células gigantes multinucleadas.¹ Es una situación clínica extremadamente rara que ha sido característicamente relacionada con la isquemia intestinal y con alta mortalidad. Presentamos dos casos con reportes tomográficos de neumatosis intestinal, que ingresaron con cuadro clínico de obstrucción intestinal. Los avances recientes en técnicas de imagen, principalmente en tomografía computarizada multicorte (TCMC), permiten un diagnóstico preciso fiable y precoz de estos hallazgos.

Palabras claves. Neumatosis intestinal, isquemia intestinal, TC multicorte.

Intestinal pneumatosis

Summary

The intestinal pneumatosis is a clinical entity that is described as the presence of gas within the intestinal wall and portomesenteric venous complex as air cysts without surrounded or no epithelial lining by a granulomatous infiltrate with giant cells multinucleic.¹ It is a extremely rare clinical entity that has been characteristically associated with

intestinal ischemia and high mortality. We present two cases of intestinal pneumatosis tomographic reports, admitted with clinical symptoms of intestinal obstruction. Recent advances in imaging techniques, mainly in multislice computed tomography (MSCT), allow a reliable and accurate early diagnosis of these findings.

Key words. Intestinal pneumatosis, intestinal ischemia, multislice CT.

La neumatosis intestinal (NI) fue descrita por primera vez en 1730 por Du Vernoi, aunque recién en el año 1835 Mayer fue quien le adjudicó el nombre actual.² Es una patología que se define como la presencia de gas entre las capas de la pared intestinal o en el complejo venoso portomesentérico. Es una entidad clínica poco frecuente y poco entendida aún, que ha sido característicamente relacionada con la isquemia intestinal con consecuencias graves. En un 85% este trastorno es secundario y en un 15% se la considera de carácter idiopático con una mortalidad que varía de acuerdo a los estudios referidos. Sin embargo, hay coincidencia: la NI es un signo y no un diagnóstico que puede comprometer cualquier zona del intestino, ser localizada o extensa e instalarse en la submucosa como en la subserosa parietal. Puede presentarse tanto en adultos como en niños, en pacientes neonatológicos con cuadros de enterocolitis necrotizante, enfermedad asociada a una alta mortalidad.^{5, 6}

El hallazgo de gas portomesentérico parece estar asociado con varias causas además de la isquemia intestinal. En algunos casos se encuentra relacionado con enfermedades intestinales infecciosas e inflamatorias, procedimientos

Correspondencia: Jama Stanley

Correo electrónico: stanleyjama@hotmail.com

intervencionistas, traumatismos, trasplante de órganos; el pronóstico es favorable y no requieren cirugía.^{7,8}

Una complicación infrecuente de este cuadro se puede observar ante la presencia de gas en la vena porta, condición clínica asociada a una mortalidad de hasta 50%. Los avances recientes en técnicas de imagen, sobre todo en lo referente a tomografía computarizada (TC), han permitido aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de estos hallazgos aun cuando son incipientes. La realización de radiografías convencionales no ayudaría al diagnóstico precoz.^{9,10}

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de sexo masculino, de 55 años de edad, que acude al Servicio de Cirugía Digestiva con un cuadro clínico de dos días de evolución caracterizado por dolor abdominal generalizado tipo cólico, estreñimiento y distensión abdominal luego de haber ingerido mariscos y vísceras. Se automedica aplicándose un enema *fleet*, metronidazol 500 mg y dextropropoxifeno una sola dosis en 24 horas. El dolor no cedió, se decide realizar TC de abdomen helicoidal multicorte 64, la cual reporta dilatación de asas intestinales y la presencia de gas en la pared intestinal. Ante el examen físico, el paciente presenta buenas condiciones clínicas. Es ingresado y durante su hospitalización fue tratado con hidratación parenteral, metronidazol 500 mg intravenoso cada 8 hs, ranitidina 50 mg intravenosa cada 8 hs y metoclopramida 10 mg intravenoso cada 8 hs. A las 24 horas disminuye el dolor abdominal, con deposiciones y presencia de flatos. Evolucionó en forma favorable con regresión total de su sintomatología gastrointestinal, motivo por el cual es dado de alta después de tres días de hospitalización. Desde esa fecha en los controles ambulatorios no ha presentado evidencias de recidiva del cuadro clínico.

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 58 años de edad, que ingresó por el servicio de emergencia por agudización de su EPOC secundaria a un proceso infeccioso bronquial agregado, que no ha cedido con antibioticoterapia por vía oral. Al examen físico la paciente ingresó disneica, pálida pero colaboradora. *Examen físico*: tórax asimétrico, con roncus y sibilancias en ambos hemitórax y ruidos cardíacos disminuidos; abdomen globuloso, blando, depresible, con ruidos hidroaéreos disminuidos. A las 48 horas de su ingreso la paciente presentó aumento de la distensión abdominal, por lo que se le realizó tomografía computarizada de abdomen, la cual revela dilatación de asas intestinales y presencia de líquido libre en cavidad pélvica. Se

decide manejo conservador con hidratación, oxigenoterapia y el uso empírico de antibioticoterapia, pero por su antecedente pulmonar la paciente sufre una descompensación y fallece.

Discusión

Se define la NI como la presencia de gas en el espesor de la pared intestinal. Esta definición correspondería a un hallazgo radiológico y no a un diagnóstico etiológico, ya que el origen de esta entidad puede variar desde procesos benignos hasta situaciones intestinales fulminantes. Otros términos que se han empleado para designar a esta entidad son: neumatosis intestinal coli, neumatosis cistoides intestinorum, neumatosis intestinales cistoides y neumatosis intestinorum hominous.

La presencia de gas en el espesor de la pared intestinal y en el territorio portomesentérico suele relacionarse con la isquemia mesentérica, sin embargo, corresponde a la causa menos frecuente.¹²⁻¹⁵

Este cuadro clínico puede presentarse tanto en adultos como en pacientes pediátricos. La mayoría de estos últimos casos corresponde a pacientes neonatológicos que presentan el cuadro de enterocolitis necrotizante, enfermedad asociada a una alta mortalidad.^{16,17} En primera instancia, Du Vernois la consideró como una enfermedad primaria, o sea, no asociada a otra patología subyacente; no obstante, hoy sabemos que existen formas secundarias.^{2,3}

La presencia de gas intramural es variable y depende de la etiología; entre los mecanismos descritos se destacan los asociados a: 1) origen intraluminal del gas (secundario a fenómenos mecánicos); 2) producción bacteriana, 3) un 15% de los casos se consideran idiopáticos, habiéndose observado su coexistencia con trasplantes de órganos, enfermedades pulmonares, convulsiones y tratamientos con esteroides o citostáticos.^{18,19}

En los adultos, la edad media de presentación es a los 56 años y la relación hombre/mujer muestra datos contravertidos, pero generalmente se cita una mayor frecuencia en el sexo masculino, cuya relación varía de 3/1 a 5/1. Se ha descrito asociada a esclerodermia, apendicitis, colitis pseudomembranosa, diverticulosis, enfermedad celíaca, vólvulos y malrotaciones intestinales, uso de glucocorticoides, quimioterapia, como complicación de nutrición parenteral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y secundaria a diferentes neoplasias. Los corticoides disminuirían el tejido linfóide de las placas de Peyer, debilitando la pared intestinal y permitiendo el paso de gas a la submucosa.

La isquemia intestinal es una entidad característicamente relacionada con la neumatosis intestinal; repre-

senta una situación cuyas manifestaciones tanto clínicas como analíticas y radiológicas tienen un amplio espectro de presentación. De manera también variable, la isquemia intestinal puede afectar al intestino delgado o al intestino grueso, de forma segmentaria o difusa. Frecuentemente, se relaciona la etiopatogenia con la oclusión arterial de las principales ramas de aporte sanguíneo del intestino (tronco

celíaco, arteria mesentérica superior y arteria mesentérica inferior). Sin embargo, otras entidades pueden ser causa tanto de isquemia intestinal como de colitis isquémica.^{20, 21}

Según el estudio de Jamart J, la localización más frecuente es el intestino delgado (42%), seguido por el intestino grueso (36%).¹¹ De acuerdo a la literatura, también pueden verse afectadas otras zonas como el estómago, duodeno, mesenterio, ganglios linfáticos, el omento y el peritoneo. Muchos de los casos son asintomáticos y, si presentan síntomas, éstos son muy inespecíficos; los más comunes son la diarrea (68%), la secreción de moco (68%) y el sangrado rectal (60%). El 3% de los pacientes desarrollan síntomas debidos a una complicación, sobre todo son obstructivos o derivados de un neumoperitoneo secundario. Otras complicaciones raras son la invaginación, los vólvulos y la perforación intestinal. En la Tabla 1 se describen las causas.²⁶

La etiopatogenia de esta entidad es controvertida y se han propuesto varias teorías. Así, hay una teoría mecánica que sugiere que el gas penetra en la pared intestinal debido a un daño producido en la mucosa por diferentes causas (tumores, obstrucciones, úlceras, erosiones, etc.), se acumularía en la submucosa y la serosa, generando los

Tabla 1. Causas de neumatosis intestinal.

I. Causas benignas

Pulmonares

- Asma
- Bronquitis
- Neumonía
- Enfisema
- Fibrosis
- Fibrosis quística

Enfermedades sistémicas

- Esclerodermia
- Lupus
- SIDA

Intestinales

- Estenosis pilórica
- Seudoobstrucción intestinal
- Úlcera péptica
- Obstrucción intestinal
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Leucemia
- Diverticulitis

Iatrogenia

- Enema baritado
- Bypass yeyunoileal
- Sonda nasointestinal
- Tubo yeyunostomía
- Endoscopia
- Secundario a anastomosis quirúrgica

Medicamentos

- Drogas de quimioterapia
- Lactulosa - sorbitol

Transplante de órganos

- Médula ósea
- Riñón
- Hígado
- Corazón
- Pulmón
- Enfermedad injerto vs huésped

Neumatosis primaria

- Idiopática (colon principalmente)
- Neumatosis "cistoide" intestinal

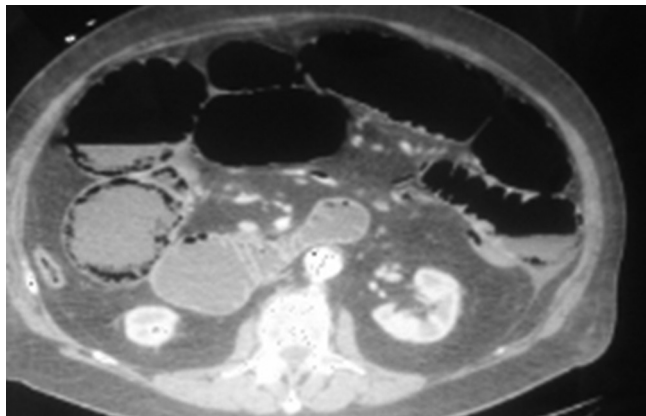
II. Causas con riesgo vital

- Isquemia intestinal
- Accidente vascular mesentérico
- Obstrucción intestinal (principalmente con estrangulación)
- Ingestión de sustancias corrosivas
- Megacolon tóxico
- Trauma
- Trasplante de órganos (principalmente médula ósea)

Figura 1. Corte coronal tomográfico: se observa aire en las paredes del colon.



Figura 2. Corte axial tomográfico: se observa gas en las paredes del colon.



característicos quistes. Esta teoría explicaría bien los casos expuestos, ya que los quistes se habrían originado a partir de una lesión en la mucosa intestinal debida a los tumores y las úlceras; también explicaría otros casos asociados a colitis ulcerosa, diverticulosis, etc. No obstante, hay autores que niegan esta teoría argumentando que no explica los elevados índices de hidrógeno que se observan en los quistes. Otra hipótesis se basa en la presencia de bacterias productoras de hidrógeno en la pared intestinal, que se habrían introducido igualmente a través de una alteración en la mucosa, lo que explicaría los altos porcentajes de este gas. Una tercera teoría aboga por la presencia de una situación en la que se produciría un aumento en la fermentación de hidratos de carbono con presión luminal alta que favorecería la difusión del gas a los tejidos. Aunque todas las teorías expuestas pueden ser válidas, lo más probable, según nuestra opinión, es que se trate de una asociación de las tres anteriores, es decir, inclusión de gas y de bacterias a través de una solución de continuidad o alteración de la mucosa, asociada a un aumento de presión intraluminal. Otras teorías, como la pulmonar, en la que el gas procedería de la rotura de alvéolos pulmonares, están menos aceptadas.¹

El cuadro clínico de la NI es inespecífico y sus manifestaciones dependen principalmente de la etiología asociada. Se han descrito preferentemente dolor, distensión abdominal difusa y diarrea.²²

El diagnóstico de NI es en la actualidad fundamentalmente imagenológico, centrado principalmente en la tomografía, con hallazgos que incluyen el engrosamiento de la pared intestinal con presencia de áreas de disminución o aumento de la densidad de manera homogénea o hete-

rogénea. Pueden encontrarse otros signos asociados como distensión intestinal, estriación de la grasa mesentérica, ingurgitación vascular mesentérica, ascitis y presencia de NI y gas en ramas venosas portomesentéricas.

La NI es entonces fácilmente reconocible en los estudios de TC, aun cuando la cantidad de gas sea pequeña. Asimismo, la TC puede orientar a la etiología del proceso e incluso mostrar posibles complicaciones existentes.^{23, 25}

En nuestros casos, la sintomatología fue inespecífica, dolor abdominal difuso, distensión y estreñimiento. Debido a la clínica poco específica, el diagnóstico reposa fundamentalmente en los exámenes complementarios. La radiografía simple de abdomen es la prueba que comúnmente identifica la NI, la presencia de doble pared o pneumoperitoneo son las imágenes características. Sin embargo, el examen de confirmación diagnóstica es la endoscopia y la TC, que permiten, además, precisar la localización y la extensión de la enfermedad. Las opciones terapéuticas para la NI dependen del estado clínico del paciente y de las enfermedades asociadas. El tratamiento quirúrgico podrá evitarse en la mayoría de los casos, únicamente se debe plantear en aquellos pacientes con abdomen agudo no tratable médicamente en los que se objetive una causa digestiva y cuyo tratamiento será quirúrgico lo antes posible.

En nuestro primer caso el paciente presentaba un buen estado general, sin signos de actividad de la enfermedad de base y con ausencia de signos de peritonitis, por lo que se optó por un tratamiento conservador evolucionando favorablemente sin tener que recurrir a la cirugía. En el segundo caso clínico descrito la etiología infecciosa aguda aparece como la más probable, no existiendo fundamentos para plantear por ahora un cuadro crónico como sería una enfermedad inflamatoria intestinal, pero presentó insuficiencia respiratoria aguda que complicó el cuadro clínico.

Referencias

1. Muñoz G, Moros M, Ortego F. Neumatosis quística intestinal: presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* 2012; 45: 100-104.
2. Koss LG. Abdominal gas cysts (pneumatosis cystoides intestinum hominis), an analysis with a report of a case and a critical review of the literature. *AMA Archives Pathol* 1952; 53: 523-549.
3. Du Vernoi JG. Anatomische Beobachtungen der Unter der Aussen und Innern Haut der Gedarme Eingeschlossenen Luft. *Phys Med Abhandl Acad Wissenschin Petersb* 1783; 2: 182.
4. Heng Y, Schuffler M D, Haggitt R C, Rohrmann C A. Pneumatosis intestinalis: a review. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1747-1758.

5. Knechtle SJ, Davidoff AM, Rice RP. Pneumatosis intestinalis. Surgical management and clinical outcome. *Ann Surg* 1990; 212: 160-164.
6. Pear BL. Pneumatosis intestinalis: a review. *Radiology* 1998; 207: 13-19.
7. Wolf JN, Evans WA. Gas in the portal vein of the liver in infants: a roentgenographic demonstration with postmortem anatomical correlation. *Am J Roentgenol* 1955; 74: 486-489.
8. Fenton LZ, Buonomo C. Benign pneumatosis in children. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 786-793.
9. Grasland A, Pouchot J, Lepout J, Barge J, Vinceneux P. Pneumatoze kystique intestinale. *Presse Med* 1998; 27: 1804-1812.
10. Heng Y, Schuffler MD, Haggitt RC, Rohrmann CA. Pneumatosis intestinalis: a review. *Am J Gastroenterol* 1995; 30: 1747-1758.
11. Jamart J. Pneumatosis cystoides intestinalis. A statistical study of 919 cases. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979; 26: 419-422.
12. Pasquier E, Wattiaux MT, Peigney N. First case of pneumatosis cystoides intestinalis in adult dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993; 20: 499-503.
13. Höer J, Truong S, Virnich N, Füzesi L, Schumpelick V. Pneumatosis cystoides intestinalis: confirmation of diagnosis by endoscopic puncture. A review of pathogenesis, associated disease and therapy and a new theory of cyst formation. *Endoscopy* 1998; 30: 793-799.
14. Ha HK, Rha SE, Kim AY, Auh YH. CT and MR diagnosis of intestinal ischemia. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 40-55.
15. Horton KM, Corl FM, Fishman EK. CT of nonneoplastic diseases of the small bowel: spectrum of disease. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 417-428.
16. Horton KM, Corl FM, Fishman EK. CT evaluation of the colon: inflammatory disease. *Radio Graphics* 2000; 20: 399-418.
17. Simon AM, Birnbaum BA, Jacobs JE. Isolated infarction of the cecum: CT findings in two patients. *Radiology* 2000; 214: 513-516.
18. Sebastià C, Quiroga S, Espin E, Boyé R, Álvarez-Castells A, Armengol M. Portomesenteric vein gas: pathologic mechanisms, CT findings, and prognosis. *Radiographics* 2000; 20: 1213-1224.
19. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum on pneumatosis intestinalis. *Arch Surg* 2003; 138: 68-75.
20. Iannitti DA, Gregg SC, Mayo-Smith WW, Tomolonis RJ, Cioffi WG, Pricolo VE. Portal venous gas detected by computed tomography: is surgery imperative? *Dig Surg* 2003; 20: 306-315.
21. Wiesner W, Mortelé KJ, Glickman JN, Ji H, Ros PR. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric venous gas in intestinal ischemia: correlation of CT findings with severity of ischemia and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 1319-1323.
22. Hawn MT, Canon CL, Lockhart ME, González QH, Shore G, Bondora A, Vickers SM. Serum lactic acid determines the outcomes of CT diagnosis of pneumatosis of the gastrointestinal tract. *Am Surgeon* 2004; 70: 19-23.
23. Shawn D, Maher A, Keith A. The spectrum of Pneumatosis Intestinalis. *Arch Surg* 2003; 138: 68-75.
24. Peloponissios N, Halkic N, Pugnale M, Jornod P, Nordback P, Meyer A, Gillet M. Hepatic portal gas in adults. *Arch Surg* 2003; 138: 1367-1370.
25. Monneuse O, Gruner L, Henry L, Barth X, Olagne E, Beatrix O, Tissot E. Hepatic portal venous gas. *Ann Chir* 2000; 125: 435-438.
26. Zúñiga J, Orellana F, Castro M. *Rev Chilena de Cirugía* 2009; 61: 78-82.

Hepatitis aguda como única manifestación de sífilis en un paciente inmunocompetente

Ana García García de Paredes, Luis Téllez Villajos, Lara Aguilera Castro, Enrique Rodríguez de Santiago, Carlos Ferre Aracil, Víctor Moreira Vicente

Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:230-232

Recibido: 15/10/2014 / Aprobado: 05/01/2015

Resumen

La sífilis es una infección crónica transmitida fundamentalmente por vía sexual que se caracteriza por presentar gran variedad de manifestaciones clínicas. La afectación hepática es poco habitual y suele acontecer en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Presentamos el caso de un varón de 42 años inmunocompetente con un cuadro clínico de hepatitis aguda colestásica por sífilis. La hepatitis aguda fue la única manifestación que presentó el paciente de secundarismo luético dificultando el diagnóstico. Consideramos importante incluir a la sífilis en el diagnóstico diferencial de la alteración del perfil hepático especialmente en pacientes con factores de riesgo dada su reversibilidad con tratamiento antibiótico adecuado.

Palabras claves. Hepatitis, sífilis, inmunocompetente.

Acute hepatitis as the sole manifestation of secondary syphilis in immunocompetent patient

Summary

Syphilis is a chronic systemic infection mainly transmitted through sexual contact that shows a great variety of clinical

manifestations. Liver involvement is an unusual complication mainly reported in HIV patients. In this case report we present a case of a 42-year-old immunocompetent man with acute cholestatic hepatitis who was finally diagnosed of luetic hepatitis. Liver disease was the only manifestation of syphilis infection difficulty it's diagnostic. We emphasize the importance of including syphilis in the differential diagnosis of abnormal liver function tests in patients at risk of sexually transmitted diseases due to its resolution with appropriate antibiotic treatment.

Key words. Hepatitis, syphilis, immunocompetent.

La sífilis es una infección crónica producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* cuyas vías de transmisión son la sexual y la vertical. Conocida clásicamente como “la gran simuladora” por su capacidad de afectar prácticamente a cualquier órgano, puede presentarse con una gran variedad de manifestaciones clínicas entre ellas la hepatitis. La afectación hepática tiene lugar durante el período de sífilis secundaria en el que existe una diseminación hematogena de las espiroquetas que llegan al hígado originando una hepatitis generalmente de tipo colestásico.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 42 años con antecedente de hepatitis aguda por virus de la hepatitis A, enfermedad gonocócica, condilomas acuminados anales, displasia anal de bajo grado en relación con el virus del papiloma humano y consumidor habitual de cocaína. Acudió al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro de siete días de evolución de prurito, coluria, fiebre, diarrea, sensación nauseosa y molestias abdominales difusas. Negaba la ingesta de fármacos nuevos o productos de her-

Correspondencia: Ana García García de Paredes
Hospital Ramón y Cajal.

Carretera de Colmenar km 9, 100 28034, Madrid, España
Teléfono móvil: +34 606578982; Fax: +34 913368402

Correo electrónico: anagparedes@gmail.com

boristería y como único factor de riesgo refería relaciones sexuales anales receptivas sin protección. En la analítica de sangre se destacaba una alteración del perfil hepático: bilirrubina total 2,52 mg/dL (valor normal < 1,20); AST: 168 UI/L (valor normal < 50); ALT: 432 UI/L (valor normal < 40); GGT: 713 UI/L (valor normal < 50); fosfatasa alcalina: 1.044 UI/L (valor normal < 128); LDH: 255 UI/L (valor normal < 240) con leucocitos, plaquetas y actividad de protrombina normales. Ante la sospecha clínica de hepatitis aguda se solicitó un estudio serológico de virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B y E), así como la determinación del RNA del virus de la hepatitis C, con resultado negativo para infección aguda. Las serologías para HIV y virus de la familia *herpesviridae* también descartaron un proceso viral agudo. El estudio de autoinmunidad y de enfermedades por depósito resultó igualmente negativo. La ecografía *doppler* abdominal tampoco reveló alteraciones en el parénquima ni en la vasculatura hepática. En las analíticas realizadas a las dos, cuatro y seis semanas posteriores persistía la alteración en el perfil hepático. A pesar de la ausencia de datos clínicos sugestivos de secundarismo luético o de antecedente de chancro, teniendo en cuenta los factores de riesgo para infección de transmisión sexual que presentaba el paciente, se decidió ampliar el estudio con una serología para sífilis. Las pruebas treponémicas MHA-TP (*Microhemagglutination Assay for Treponema pallidum* "prueba de microhemaglutinación para *Treponema pallidum*") y las no treponémicas RPR (*Rapid Plasma Reagin test* "prueba de la reagina plasmática rápida") fueron positivas a títulos de 1/2.560 y 1/32 respectivamente. El diagnóstico de hepatitis aguda por sífilis se realizó en base a la alteración de las enzimas hepáticas y la serología luética positiva, descartándose razonablemente otras causas de daño hepático, como hepatitis virales, autoinmune, por depósito, tóxica o farmacológica. Se inició tratamiento con penicilina G benzatínica a dosis de 2,4 MU por vía intramuscular en dosis única con posterior normalización de las pruebas de función hepática y de la serología de sífilis no treponémica (RPR). El paciente no desarrolló reacción de Jarisch-Herxheimer.

Discusión

La hepatitis aguda por sífilis es una entidad poco común habiéndose descrito aproximadamente 50 casos en la literatura desde 1960,¹ de modo que la serie más larga publicada consta de siete pacientes.² Generalmente acontece en pacientes con infección por HIV y es poco habitual en pacientes inmunocompetentes.¹ La afectación hepática tiene lugar en el 0,2% de los casos y puede manifestarse meses después de la primoinfección.³ Se produce

como consecuencia de la multiplicación y diseminación hematogena de la bacteria *Treponema pallidum* en la fase secundaria de la infección. Las relaciones sexuales anales receptivas se han propuesto como un factor de riesgo: permitir el paso del microorganismo a la circulación portal desde donde alcanza directamente el hígado.^{4,5} Puede presentarse como una alteración mínima de las pruebas analíticas hepáticas en pacientes con secundarismo luético y exantema palmoplantar o bien como auténticos cuadros clínicos de hepatitis aguda sin otra clínica acompañante, como en el caso presentado.⁶ Es característica la alteración de los parámetros de colestasis con una elevación significativa de los niveles de fosfatasa alcalina.⁷ No obstante, también puede presentarse con daño hepatocelular con predominio de citolisis e incluso en forma de hepatitis fulminante llegando a requerir trasplante hepático.⁸ Siguiendo lo propuesto por Mullick y col en el 2004 para diagnosticar una hepatitis por sífilis, deben darse los siguientes criterios: 1) alteración de los parámetros analíticos de la función hepática; 2) evidencia serológica de infección por sífilis con pruebas treponémicas y no treponémicas positivas; 3) exclusión de otras causas de daño hepático y 4) confirmación de la completa normalización clínica y analítica tras el tratamiento antibiótico adecuado.² La biopsia hepática no es imprescindible para alcanzar el diagnóstico, y en caso de realizarse, mostrará alteraciones histológicas inespecíficas como necrosis periportal, endotelitis, colangitis y pericolangitis; el único hallazgo patognomónico es la detección del *Treponema pallidum* con el microscopio de campo oscuro en el parénquima hepático.¹ La presencia de lesiones cutáneas típicas como el exantema palmoplantar facilita el diagnóstico. El caso presentado tiene como particularidad la afectación hepática como única manifestación de la infección luética en un paciente no HIV, hecho que puede dificultar su diagnóstico.

En conclusión, la afectación hepática por sífilis es poco habitual y puede ser la única manifestación de la enfermedad. Por ello, es importante considerar a esta entidad en el diagnóstico diferencial de la alteración del perfil hepático especialmente en pacientes con prácticas sexuales de riesgo, dado su diagnóstico sencillo y su eficaz tratamiento con penicilina.

Referencias

1. Mandache C, Coca C, Caro-Sampara F, Haberstezer F, Coumaros D, Blicklé F, Andrès E. A forgotten aetiology of acute hepatitis in immunocompetent patient: syphilitic infection. *Journal of Internal Medicine* 2006; 259: 214-215.

2. Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, Roberts AD, Parenti DM, Simon GL. Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: a report of 7 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 100-105.
3. Lee M, Wang C, Dorer R, Ferguson L. A great masquerader: acute syphilitic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 923-925.
4. Kim GH, Kim BU, Lee JH, Choi YH, Chae HB, Park SM, Youn SJ, Lee JY, Yoon TY, Sung R. Cholestatic hepatitis and thrombocytosis in a secondary syphilis patient. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1661-1664.
5. Adachi E, Koibuchi T, Okame M, Sato H, Imai K, Shimizu S, Tsurita G, Oyaizu N, Iwamoto A, Fujii T. Case of secondary syphilis presenting with unusual complications: syphilitic proctitis, gastritis, and hepatitis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 4394-4396.
6. Adachi E, Koibuchi T, Okame M, Sato H, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Iwamoto A, Fujii T. Liver dysfunction in patients with early syphilis: a retrospective study. *J Infect Chemother* 2013; 19: 180-182.
7. Ridruejo E, Mordoh A, Herrera F, Avagnina A, Mando OO. Severe cholestatic hepatitis as the first symptom of secondary syphilis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1401-1404.
8. Lo JO, Harrison RA, Hunter AJ. Syphilitic hepatitis resulting in fulminant hepatic failure requiring liver transplantation. *J Infect* 2007; 54: e115-7.

Avances en Gastroenterología

Trasplante intestinal desde la clínica a la investigación traslacional: contribuciones de una unidad integral de insuficiencia intestinal, rehabilitación y trasplante*

Seguimiento biomédico del proceso de trasplante intestinal y su correlación con los distintos eventos fisiopatológicos que atraviesa el paciente.

Gabriel E Gondolesi,¹⁻⁵ Dominik Meier,¹⁻³ Carolina Rumbo,¹⁻³ Diego Ramisch,¹ Constanza Echevarría,¹ Fabio Nachman,¹ Melisa Pucci Molineris,^{1,3} María Inés Martínez,¹ Pablo Barros Schelotto,¹ Ana Cabanne,¹ Héctor Solar,¹ Martín Rumbo^{1,3,6}

¹ Unidad de Soporte Nutricional, Rehabilitación y Trasplante Intestinal. Hospital Universitario Fundación Favaloro.

² Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Fundación Favaloro.

³ Unidad de Investigación Traslacional e Inmunología Asociada al Trasplante. Universidad Favaloro.

⁴ Adjunct Associate Professor of Surgery, Recanati/Miller Transplantation Institute, Mount Sinai Hospital, New York.

⁵ Investigador Clínico del CONICET.

⁶ Investigador del CONICET.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:233-251

Recibido: 26/12/2014 / Aprobado: 03/08/2015

* Trabajo que obtuvo la 1ra Mención al Mérito, Premio Anual Florencio Fiorini año 2014 en el tema: "Avances en Gastroenterología".

Resumen

Uno de los mayores avances de la gastroenterología y la cirugía de los últimos 50 años ha sido el poder trasplantar los distintos órganos del aparato digestivo abdominal por separado o en su conjunto. La complejidad del trasplante intestinal llevó a la necesidad de crear equipos multidisciplinarios dedicados al manejo de pacientes con insuficiencia intestinal para definir la necesidad de soporte nutricional, rehabilitación o trasplante intestinal. Asimismo, cabe agregar que como parte de este núcleo se debe contar con áreas de investigación básica que permitan dar respuestas a problemas de la clínica aún no resueltos. El objetivo del siguiente trabajo es el de establecer la situación actual del trasplante intestinal, presentar los avan-

ces y resultados alcanzados en nuestro centro, enfatizando el desarrollo logrado en el área clínica y las contribuciones hechas como producto de estudios de investigación traslacional y de la inmunología de mucosas en una unidad integral de insuficiencia intestinal, rehabilitación y trasplante. Lo reportado en el mismo permitirá mostrar que el trasplante intestinal se ha establecido como una opción terapéutica en nuestro país y Latinoamérica con resultados a largo plazo que ubican a nuestro servicio al nivel de los mejores centros del mundo con publicaciones clínicas, básicas y traslacionales que nos han permitido constituirnos como referentes en la especialidad.

Palabras claves. Intestino, trasplante, mucosa, inmunología, investigación traslacional.

Intestinal transplantation from the clinic to translational research

Summary

One of the greatest achievements in gastroenterology and surgery of the last 50 years has been the capability to transplant different abdominal organs of the digestive system separately or as a whole. The complexity of the intestinal transplantation demands a multidisciplinary team engaged in the ma-

Correspondencia: Gabriel E Gondolesi MAAC, FACS
Av Belgrano 1782, 1er piso (CP: AAS-1093),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: 54-11-43781366
Fax: 54-11-43781392
Correo electrónico: ggondolesi@ffavaloro.org

nagement of patients with intestinal failure responsible for defining the need for nutritional support, rehabilitation, or intestinal transplantation. This team should include a basic research area to provide answers to unresolved clinical problems. The aim of this work is to update the current status of intestinal transplantation, and to show the progress and results of our center; emphasizing our achievements in the clinical area, and the contributions of the translational research and mucosal immunology studies as part of the integral unit of intestinal failure, rehabilitation and transplantation. The data reported here demonstrate that the intestinal transplantation has been established as a therapeutic option in our country and Latin America, with long term results that have ranked our service at the level of the best centers in the world positioning us as referent in the specialty.

Key words. Intestine, transplantation, mucosa, immunology, translational research.

Abreviaturas

TxI: trasplante intestinal.

II: insuficiencia intestinal.

NPT: nutrición parenteral total.

TIA: trasplante de intestino aislado.

TMV: trasplante multivisceral.

TMVm: trasplante multivisceral modificado.

TC: trasplante combinado hígado-intestino.

Uno de los mayores avances de la gastroenterología y la cirugía de los últimos 50 años ha sido el de poder trasplantar los distintos órganos del aparato digestivo abdominal por separado o en su conjunto. Desde su descripción inicial, la experiencia mundial ha ido creciendo en un número limitado de centros con resultados que comienzan a compararse al de los trasplantes de otros órganos sólidos.¹⁻⁴ A pesar de los recientes avances, las indicaciones, el momento oportuno de la derivación, la morbilidad asociada al procedimiento y el seguimiento post-trasplante continúan siendo una incógnita para muchos profesionales de la salud que se encuentran al cuidado de posibles candidatos. De la misma manera, términos como insuficiencia intestinal (II) o falla a la nutrición parenteral total (NPT), no son parte del conocimiento básico durante la formación médica; como tampoco se ha establecido aún la necesidad de integrar la NPT, la rehabilitación intestinal y el trasplante como el trípode básico para la evaluación pronóstica, la atención primaria y el planeamiento estratégico de las opciones terapéuticas a corto, mediano y largo plazo en pacientes con II.

El objetivo del siguiente trabajo es establecer la situación actual del trasplante intestinal (TxI) y presentar los avances y resultados alcanzados en nuestro centro, enfatizando el desarrollo logrado en el área clínica y las contribuciones hechas como producto de estudios de investigación traslacional y de la inmunología de las mucosas, en una unidad integral de II, rehabilitación y trasplante.

Reseña histórica

Los primeros trabajos experimentales sobre TxI se remontan a principios del siglo pasado (1901) como parte de las experiencias realizadas por Alexis Carrel con anastomosis vasculares.^{5, 6} Recién más de medio siglo después, en 1959, Richard Lillehei en la Universidad de Minnesota, desarrolló el primer modelo canino de trasplante de intestino aislado (TIA), seguido al poco tiempo por Thomas Starzl, quien concibió el primer trasplante multivisceral (TMV) incluyendo como parte del injerto no sólo el intestino, sino también hígado, estómago, páncreas, duodeno y colon.⁷ Si bien ambos logran demostrar su factibilidad técnica, la sobrevida alejada se vio comprometida por la falta de inmunosupresión adecuada. Simultáneamente, la NPT se encontraba en sus inicios y los pacientes con catástrofes intestinales eran tratados sólo con medidas de soporte hasta que se compensaban o morían de desnutrición en cuidados paliativos. A pesar de los resultados obtenidos, rápidamente se pasó del laboratorio a la clínica y en 1964 Ralph Deterling en Boston realiza el primer TIA en humanos (caso no publicado), seguido nuevamente por Lillehei, quien en 1967 publica el primer TIA en humanos. A esta experiencia inicial le siguieron siete casos más, los cuales tuvieron las mismas causas de fracaso observadas en el laboratorio: rechazo y sepsis.⁸ Estas vivencias fueron repetidas por Starzl en Pittsburgh con las mismas causas de fracaso.⁵⁻⁷ En 1968, Okumura y colaboradores realizan en San Pablo, Brasil, las primeras dos experiencias clínicas en Latinoamérica en receptores adultos, quienes fallecen en el post-trasplante inmediato.⁹

La carrera por el desarrollo de este trasplante se detuvo hasta la década del '80 con la aparición de la ciclosporina llevando a reiniciar la experiencia clínica, la cual fue entonces necesaria no sólo por el hecho de mostrar la factibilidad del procedimiento sino porque se empezaron a observar, con frecuencia progresiva, las complicaciones asociadas a la NPT:¹⁰ la pérdida de accesos vasculares, la sepsis recurrente del catéter y la colestasis asociada a la NPT; esto generó la incógnita de qué ofrecerles después a estos pacientes, quienes fueron considerados como portadores de "falla" al soporte parenteral y eran derivados para trasplante, en condiciones extremadamente críticas y en

general como candidatos a trasplante de hígado e intestino. En esta década Delta and Kiel en Alemania, David Grant en Canadá¹¹ y nuevamente el grupo de Thomas Starzl publicaron los primeros casos y series de TIA, trasplante combinado (TC) en bloque y TMV con sobrevida alejada (57% y 50% a 1 y 3 años respectivamente). En la década del '90 la aparición del FK-506 o tacrolimus, el desarrollo de diferentes innovaciones técnicas y la experiencia alcanzada por centros dedicados hicieron que el TxI sea aceptado como una opción terapéutica válida para pacientes con II e imposibilidad de continuar en soporte parenteral, estimulándose además la derivación precoz que llevaría finalmente a la mejoría de los resultados.⁵⁻⁶ Finalmente, en octubre del año 2000 el TxI deja de ser una práctica experimental para ser considerado una práctica clínica estándar y aprobada para su financiamiento por el *Health Care Financial Administration* en Estados Unidos, sólo en centros con una experiencia mayor a diez trasplantes y sobrevida mínima del paciente de 65% al año. Sólo cuatro centros calificaron para esta aprobación, *Mount Sinai Medical Center* (Nueva York) y los centros médicos de las Universidades de Pittsburgh, Miami y Nebraska.⁴ El último reporte del registro mundial de trasplante intestinal presentado en Oxford en junio de 2013 mostró que desde enero de 1985 a febrero del 2013, un total de 2.887 trasplantes intestinales han sido realizados, 1.309 fueron TIA (45,3%), 898 TC (31,2%) y 539 TMV (23,5%), observándose desde el año 2007 una reducción en el número de procedimientos anuales realizados, como resultado de la mejoría en el manejo del soporte nutricional y de las técnicas de rehabilitación intestinal.¹²

Insuficiencia intestinal

Se define a la II como la incapacidad del tracto gastrointestinal para digerir y absorber suficientes nutrientes para mantener un balance hidroelectrolítico normal, permitir el crecimiento y garantizar el estado de salud.¹³ Estos individuos requieren de soporte nutricional parenteral para mantener el equilibrio calórico, hídrico y/o electrolítico, además de permitir el crecimiento en los niños.^{12, 13} Según la duración, la II puede ser aguda (menor a 6 meses) o crónica (mayor a ese lapso) y, de acuerdo a la reversibilidad del cuadro, puede dividirse en transitoria (reversible) o permanente (irreversible). Desde el punto de vista fisiopatológico hay dos tipos de II: la primera es consecuencia de una reducción de la masa o longitud intestinal total, cuyo principal exponente es el síndrome de intestino corto secundario a una resección masiva del intestino delgado (se define a su vez como masiva la resección cuando el remanente de intestino delgado medido desde el ángulo de

Treitz es menor a 150 cm en adultos y 40 cm en niños). En el segundo tipo de II, la longitud intestinal es normal pero existe un trastorno en la función motora (pseudo-obstrucción crónica intestinal, la enfermedad de Hirschsprung de segmento extendido, miopatías viscerales) o absorptiva epitelial (enteropatía *tuffing*, displasia intestinal o la enfermedad por inclusión por microvellosidades) que determina la existencia de la insuficiencia.² Las etiologías más frecuentes de la II son sin duda las responsables del síndrome de intestino corto.¹⁴⁻¹⁶

Todo paciente portador de II, independientemente de su causa, deberá ser evaluado en forma multidisciplinaria con el objetivo de estimar las posibilidades de rehabilitación intestinal. La premisa actual de las unidades especializadas en el tratamiento de la II es que "todo paciente que ingresa para evaluación a una unidad de trasplante debe ser primero un potencial candidato a rehabilitación". La mejor manera de favorecer la rehabilitación intestinal es incrementar en forma progresiva el aporte enteral de nutrientes, prevenir y tratar el déficit de vitaminas y oligoelementos como así también el sobrecrecimiento bacteriano. La cirugía puede tener lugar en aquellos que tengan fístulas, ostomías terminales o existan segmentos de intestino abandonados en el abdomen (cirugía de reconstrucción autóloga) o bien la dilatación intestinal en el contexto de un síndrome de intestino corto los convierta en candidatos a cirugía de elongación intestinal (Bianchi o STEP).^{17, 18} Existen predictores anatómo-clínicos de dependencia a la NPT (es decir, que la II sea irreversible), habiéndose identificado que pacientes adultos con < 100 cm de intestino delgado o pediátricos con < 30 cm, que presentan una yeyunostomía terminal o la falta de la válvula ileocecal y > 2 años en NPT, tendrán > 90% de posibilidades de necesitar soporte nutricional parenteral permanente. Se ha estimado que del grupo de pacientes a permanecer indefinidamente en NPT sólo 15 a 20% podrán ser candidatos a TxI. Los pacientes portadores de II irreversible requerirán de NPT, para mantener el equilibrio hídrico, calórico y electrolítico; la NPT en su forma domiciliaria ha permitido extender la sobrevida de estos pacientes constituyéndose como la alternativa terapéutica primaria.^{19, 20}

Indicaciones actuales del trasplante intestinal y tipos de trasplante a indicar

Las indicaciones para el TxI son aquellas complicaciones que llevan a la imposibilidad de continuar con la NPT. De ellas la insuficiencia hepática asociada a la NPT, la pérdida de accesos vasculares y la sepsis recurrente a punto de partida del acceso vascular han sido acep-

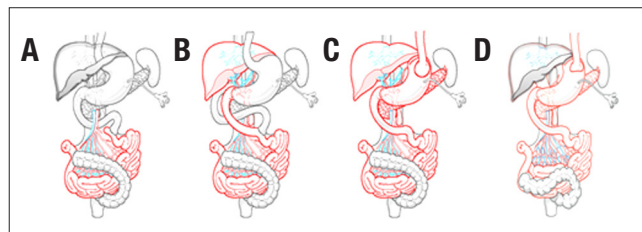
tadas internacionalmente como las principales causas que llevan a indicar el trasplante.²¹ La tasa de complicaciones asociadas a la NPT es de 0,9/paciente/año; otra forma de expresarlo es decir que los pacientes en NPT desarrollarán uno a cuatro infecciones del catéter/1.000 días de soporte, 5 al 28% de ellos desarrollarán trombosis de sus accesos y que en general el 47% desarrollarán alteraciones bioquímicas o histológicas hepáticas a cinco años de iniciado el soporte.^{22, 23} Si un paciente es portador de II y falló la NPT pero con función hepática normal, deberá indicarse un TIA, de igual forma si dentro de los signos de falla al soporte parenteral presenta colestasis pero con biopsia hepática con fibrosis leve (< a grado 3) ya que se ha podido demostrar la regresión de la misma luego del TIA.²⁴ Si por el contrario la biopsia excede este criterio, debemos indicar un TC. La indicación del TMV actualmente se encuentra limitada a aquellos pacientes portadores de trombosis porto-mesentérica difusa o tumores que comprometen el mismo eje y que sólo serán resecables con el reemplazo de los órganos involucrados; en estos casos los pacientes serán beneficiarios de esta opción quirúrgica sin ser portadores de criterios de II. Otras indicaciones están dadas por existir alguna necesidad técnica agregada a la II y hepática. El último tipo de trasplante multivisceral desarrollado es el denominado TMV modificado (TMVm) y consiste en implantar todo el tubo digestivo, es decir, estómago, páncreas, intestino y colon derecho de un donante cadavérico, pero preservando el hígado del receptor, éste ha sido uno de los mayores avances técnicos y tiene indicaciones muy precisas como son tumores de la raíz del mesenterio o el síndrome de Peutz-Jegher.²⁵⁻²⁹

Aspectos técnicos del trasplante intestinal

Como fuera descripto en sus comienzos hace más de 50 años, el trasplante de intestino consiste en la utilización del yeyuno-íleon como parte de un injerto único o como parte de un injerto multiorgánico, existiendo tres procedimientos básicos: TIA, TC y TMV (Figura 1) con claras indicaciones ya expuestas y cuyos detalles quirúrgicos se mencionarán en esta sección.

-Trasplante de intestino aislado (TIA): Este tipo de trasplante tiene dos variantes de acuerdo al territorio venoso de drenaje de la vena mesentérica superior del injerto, con drenaje venoso mesentérico o con drenaje sistémico (a vena cava inferior). En aquellos receptores que cuentan con dominio abdominal, como los pacientes portadores de pseudoobstrucción crónica intestinal, el implante se realiza sobre los vasos mesentéricos. Este procedimiento es el más fisiológico ya que

Figura 1. Tipos de trasplante intestinal. A. Trasplante de intestino aislado (TIA). B. Trasplante combinado hepato-intestinal (TC). C. Trasplante multivisceral (TMV). D. TMV modificado (TMVm). En colores se destacan los órganos trasplantados en cada tipo de procedimiento y en gris los órganos remanentes del receptor.



conserva el pasaje hepático, pero el 80% de los potenciales receptores son pacientes con síndrome de intestino corto, motivo por el cual no será posible proceder con el implante propuesto previamente. En estos casos, una vez completa la enterectomía del intestino insuficiente residual, se procede a exponer la arteria aorta y la vena cava infrarrenal, donde se colocan injertos de interposición libres utilizando la arteria y la vena ilíaca cadavérica del mismo donante para luego sobre ellos implantar los vasos mesentéricos del injerto. El restablecimiento de la continuidad intestinal se inicia colocando un tubo de gastro-yeyunostomía para luego realizar la anastomosis proximal yeyuno-yeyunal, y finalmente realizar la reconstrucción distal mediante una anastomosis latero-terminal íleo-cólica, aproximadamente a 20 cm proximal al extremo del íleon, el cual se exteriorizará mediante una ileostomía terminal necesaria para el monitoreo del injerto con ileoscopías y biopsias de protocolo. Los conductos linfáticos no son reconstituidos; este punto tendrá importancia en las líneas de investigación traslacional.^{1, 7, 8, 27, 31}

-Trasplante combinado hepato-intestinal (TC): Este procedimiento es quizá el más laborioso de los tres tipos básicos de TxI, sobre todo en la población pediátrica. Como se explicó previamente está indicado en aquellos pacientes con II que han desarrollado además cirrosis hepática asociada a la NPT. En líneas generales, el procedimiento combina la hepatectomía con preservación de la vena cava, como se hace en el trasplante hepático, y la enterectomía descripta para el TIA. Cuando el procedimiento se hace en bloque, se debe agregar un paso extra a lo ya explicado, que es la confección de un *shunt* porto-cava término-lateral o término terminal a la vena cava infra-hepática del hígado del donante, para asegurar el drenaje venoso del

estómago, el duodeno-páncreas y el bazo nativos. En los pacientes adultos se puede realizar el trasplante en forma no compuesta, es decir, el hígado se implanta como si fuese un trasplante hepático clásico, no siendo necesaria la confección del *shunt* porto-cava; y el injerto intestinal se implanta como un TIA. La continuidad intestinal se establecerá en forma similar a la descrita en el trasplante aislado.³²⁻³⁶

-Trasplante multivisceral (TMV): Esta denominación ha sido utilizada clásicamente para la variante de trasplante que incluye estómago-duodeno-páncreas-yeyuno-íleon e hígado en bloque. Este procedimiento es el llamado clásico para diferenciarlo de aquel en el que el hígado no es utilizado por lo que se lo ha denominado: "multivisceral modificado" (TMVm). La diferencia con el trasplante combinado radica en que durante la exenteración abdominal se remueven también el estómago, el duodeno-páncreas y el bazo por lo que no se debe realizar el *shunt* porto-cava para asegurar el drenaje venoso. Se realiza en bloque una anastomosis venosa suprahepática-cava, implantándose un conducto arterial de la aorta del donante a la aorta infrarrenal del receptor. La continuidad intestinal se restablece proximalmente mediante la realización de una anastomosis esófago-gástrica, se realiza una piloromiotomía y piloroplastia, además de la colocación de un tubo de gastro-yeyunostomía a nivel proximal, y distalmente, de igual forma que en los procedimientos anteriores, se realiza una anastomosis íleo-colónica con ileostomía en chimenea. Como se mencionó previamente, en la actualidad se tiende a dejar el bazo como parte de este procedimiento y no es poco frecuente la necesidad de incluir un injerto renal, el cual se deja en continuidad con la vena cava inferior.^{15, 16, 27, 29-31, 34}

Material y métodos

En marzo de 2006 se inicia la actividad de la Unidad de Soporte Nutricional, Rehabilitación y Trasplante Intestinal de nuestra institución; la misma fue creada siguiendo las normas del INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, resolución no 151/01), bajo el modelo de trabajo multidisciplinario (gastroenterólogos, nutricionistas, cirujanos, radiólogos, enfermeros, trabajadores sociales, psicólogos, infectólogos, terapeutas, pediatras) en el que los diferentes expertos participan en la atención de cada paciente con el objetivo de brindar a cada uno la mejor alternativa que permita devolverle la suficiencia nutricional, considerando al trasplante como la última de ellas.

Paralelamente y con el objetivo de cumplimentar la tarea asistencial con docencia e investigación se crea en la Universidad la Unidad de Investigación Traslacional e Inmunología Asociada al Trasplante. En la misma, investigadores básicos se suman al área clínica con el objetivo de interactuar y establecer líneas de investigación que contribuyan al seguimiento biomédico del paciente trasplantado y permitan devolver al área clínica respuestas sobre dudas que se presentan en la actividad diaria de disciplinas de alta complejidad.

Sobre esta base de trabajo clínico y básico integral, y luego de la aprobación por parte del Comité de Ética y de Docencia e Investigación de nuestra institución [DDI (1125)-511; n° 408/11; Acta N° 308], se realizó el presente trabajo que tendrá como objetivos:

- 1) Presentar el análisis retrospectivo y descriptivo actualizado de los pacientes trasplantados de intestino desde el inicio de las actividades del programa, que incluye variables demográficas, indicaciones, evolución y resultados de nuestro programa.
- 2) Análisis de las células inmunes drenantes de la cavidad abdominal, descripción de una nueva técnica para evaluar el tráfico linfocitario y su correlación con la evolución clínica inmediata post-trasplante intestinal.
- 3) Reporte de efecto de la inmunosupresión primaria en la constitución y función de las estructuras linfoides en el seguimiento alejado post-trasplante intestinal.

El reporte de los mismos se efectuará en tres módulos. Los estudios estadísticos realizados se describirán en cada uno de los reportes de resultados y fueron realizados utilizando SPSS versión 17 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Los estudios de investigación traslacional fueron financiados por fondos obtenidos PICT-2007, PICT-2012 de la Agencia (Ministerio de Ciencia y Tecnología).

Resultados

1) Análisis retrospectivo y descriptivo de los pacientes trasplantados de intestino

Entre marzo de 2006 y abril de 2014, el grupo médico registró los datos del seguimiento clínico de cada paciente en forma prospectiva incluyendo toda variable necesaria para el trasplante y junto a los investigadores de ciencias básicas se tomaron las muestras y procesó toda determinación específica para cada proyecto de investigación original, centralizado en lo que se dio a llamar: seguimiento biomédico del proceso de TxI y su correlación con los distintos eventos fisiopatológicos que atraviesa el paciente.

En el período de estudio recibimos 252 consultas de pacientes con II crónica irreversible y 4 consultas por pacientes sin II pero con la necesidad de evaluación para TxI; 147 pacientes adultos (adul) y 109 pacientes menores de 18 años (ped), (mediana: 33,8 años; rango: 0,3-85,4). De ellos, 88 fueron evaluados para trasplante: 26 adul, 62 ped (mediana: 4,7 años; rango: 0,1- 68,5). Del total de los pacientes evaluados, 8 están activos en lista de espera, 2 recibieron trasplante hepático aislado y 40 recibieron algún tipo de trasplante que incluyó el intestino (13 adul y 27 ped) y constituirán el grupo de estudio aquí presentado.

Del total de pacientes evaluados primariamente con II, solo en el 19% se ofreció el trasplante como alternativa para devolver la suficiencia intestinal; a 32% se le ofreció algún tipo de cirugía de rehabilitación y 49% continúan en soporte nutricional. La mediana de edad a la evaluación fue de 41,2 años (rango: 20,8-68,5) en los pacientes adul y de 1,4 años en los receptores ped (rango: 0,1-19,6). Los diagnósticos que causaron la II fueron: vólvulo intestinal (n: 10), enfermedad de Hirschsprung (n:6), isquemia intestinal (n: 3), atresia intestinal (n: 3), gastrosquisis (n: 2), trauma (n: 4), pseudoobstrucción crónica intestinal (POCI) (n: 2), enteritis necrotizante (n: 2), enfermedad por inclusión de microvellosidades (n: 2), complicaciones post-operatorias (n: 1), linfangioma quístico de la raíz del mesenterio (n: 1), trombosis porto-mesentérica difusa (n: 1) y síndrome de Peutz-Jeghers (n: 1); recientemente dos nuevas indicaciones asociadas al propio trasplante como son el re-trasplante por rechazo celular agudo en un caso o por rechazo crónico en otro. El 79% fueron portadores de síndrome de intestino corto al momento de la evaluación para el trasplante.

Los motivos que llevaron a la necesidad de la evaluación para el trasplante fueron: falta de accesos vasculares en 16 casos (40%); enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral e II en 9 casos (22,5%); sepsis recurrente del acceso central en 6 casos; alteraciones hidroelectrolíticas severas en 3 casos; trombosis porto-mesentérica difusa y sangrados digestivos recurrentes en 1 caso; tumor con compromiso del eje hepatoespleno-portal en 1 caso y otras en 5 casos. Debemos destacar que en los casos de trombosis porto-mesentérica difusa y el paciente con síndrome de Peutz-Jeghers el trasplante se indicó por la condición primaria no encontrándose los mismos en soporte parenteral.

El tiempo promedio en lista de espera fue de 179 ± 190 meses, fue significativamente menor en pacientes adul ($53 \pm 43,3$ meses) vs ped ($226 \pm 176,4$ meses) ($p < 0,006$). Cuatro pacientes se encontraban hospitalizados al momento del trasplante y 36 (90%) en su domicilio.

Del total de trasplantes realizados, 13 fueron adultos, todos trasplantes primarios y 27 trasplantes fueron realizados en 25 receptores ped (2 fueron re-trasplantes, 1 TIA y el segundo TMV).

De los 13 adultos, 10 recibieron TIA, 2 fueron TMV y 1 fue TMVm. De los trasplantes ped, 21 pacientes recibieron TIA, 3 fueron TC y 3 TMV. De los 31 TIA, 26 (84%) fueron realizados con drenaje venoso a la vena cava y 5 a la vena mesentérica superior. En 4 casos se implantó el colon derecho y 11 pacientes recibieron además un trasplante de la vaina del músculo recto anterior del abdomen del mismo donante para poder completar el cierre de la pared abdominal, debido a la pérdida del dominio abdominal.

Treinta y cinco trasplantes fueron realizados con donante isogrupo y 5 con heterogrupo compatibles. Todos los trasplantes se realizaron con pruebas de compatibilidad cruzada negativa prospectiva.

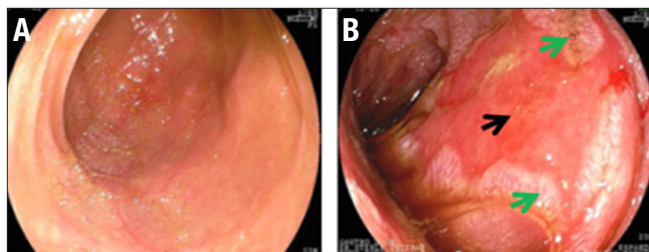
La longitud promedio del intestino implantado medido desde el ángulo de Treitz hasta la válvula íleo-cecal al final de la reperusión fue de $324,7 \pm 63,6$ cm. El tiempo de isquemia total promedio fue de 7 hs 55 m $\pm$ 2 hs 3 min; el tiempo de isquemia caliente fue de $40 \pm 10,8$ min; no existiendo diferencias entre receptores adul y ped, ni por el tipo de trasplante.

El tiempo promedio de internación post-trasplante fue de 43 ± 40 días (48 ± 64 días adul y de 40 ± 21 días ped; $p = \text{NS}$). La permanencia en la unidad de cuidados intensivos fue menor en receptores adul ($8,4 \pm 9,5$ días) comparado con el grupo de pacientes ped (18 ± 17 días), pero no fue estadísticamente significativa ($p = \text{NS}$).

Catorce pacientes recibieron como terapia inmunosupresora inducción con globulina anti-linfocítica: 5 TMV, 1 TMVm, 2 TC y 6 TIA (por cumplir condiciones de alto riesgo inmunológico pre-trasplante: recibir órganos heterogrupo o por estar hipersensibilizados y haber recibido tratamiento de desensibilización pre-trasplante) según protocolo. El resto recibió inducción con anticuerpos anti-receptor de interleucina 2, por ser considerados de bajo riesgo inmunológico pre-trasplante. La terapia inicial de mantenimiento se realizó con tacrolimus y corticoides en todos los casos, y como tercer droga se indicó sirolimus en el grupo de alto riesgo y micofenolato en los de bajo riesgo.

La prevalencia de rechazo celular agudo durante los primeros tres meses post-trasplante fue del 51% (18/35 pacientes que sobrevivieron > de 30 días); de ellos 11 fueron leves, 3 moderados y 4 severos (Figura 2). Ningún paciente con rechazo severo temprano perdió el injerto. No se observaron diferencias en el número de eventos de

Figura 2. Visión endoscópica del injerto. A. Intestino normal. B. Intestino con rechazo severo. La flecha negra indica ulceración. La flecha verde señala islotes de reparación



rechazo entre los grupos de alto o bajo riesgo inmunológico ($p = \text{NS}$). Dos pacientes con rechazo severo exfoliativo tardío (> 1.000 días post-trasplante) perdieron el injerto. Dos pacientes evolucionaron con rechazo crónico en el seguimiento alejado, ambos fueron pacientes hipersensibilizados del grupo de alto riesgo inmunológico; hasta el momento ningún paciente del grupo de bajo riesgo presentó esta complicación.

El tiempo promedio en NPT pre-trasplante fue de 1.571 ± 1.839 días (mediana: 913 días, rango: 213-6.570), en 38/40 pacientes trasplantados con II. El tiempo promedio de suspensión de la NPT de los pacientes con sobrevida alejada fue de 71 ± 59 días (mediana: 47 días; rango: 9-232) ($p = 0,001$, comparado al tiempo de soporte pre-trasplante); fue mayor en pacientes ped 77 ± 62 comparado con los pacientes adul 52 ± 49 días, aunque no estadísticamente diferente ($p = 0,4$).

Nueve pacientes fallecieron en NPT durante el post-operatorio temprano y cuatro volvieron a NPT en seguimiento alejado, 2 por rechazo celular agudo exfoliativo, que requirieron enterectomía (luego 1 de ellos fue re-trasplantado); 2 por desarrollo de rechazo crónico (1 fue re-trasplantado y el último se encuentra en lista para re-trasplante).

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 29 meses, con un promedio de 37 ± 33 meses (rango: 0-94,5). La sobrevida actuarial global del paciente a 1, 3 y 5 años es de 72%, 67% y 63%, respectivamente; la supervivencia del injerto a igual período es de 72%, 65% y 62%, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia alejada (5 años) del paciente o del injerto entre población adul (61%) y ped (64,5%) (*Log Rank*; $p = 0,65$). Sí se observaron diferencias significativas entre las supervivencias a 5 años de los TIA (75%) vs los TC+TMV (22%) ($p = 0,001$).

2) Análisis de las células inmunes drenantes de la cavidad abdominal, descripción de una nueva técnica para evaluar el tráfico linfocitario y su correlación con la evolución clínica inmediata post-trasplante intestinal

El seguimiento clínico del paciente se realiza mediante la evaluación clínica diaria que incluye las características de la ostomía, del débito de la misma y de los estudios en sangre periférica; por otra parte, durante los días inmediatos posteriores al trasplante se controla el volumen y aspecto del líquido recogido por el drenaje de la cavidad abdominal, el cual es en general removido al cabo de las dos a tres primeras semanas. De la integración del grupo de trabajo y basados en el concepto mencionado que los linfáticos del injerto no son reconstruidos, siendo ellos la vía principal de egreso de las células inmunes de la mucosa intestinal hacia el compartimento sistémico, surgió la hipótesis de estudiar el líquido recogido por el drenaje y valorar si era posible aislar linfocitos, poder discernir su origen (donante vs receptor) y ponderar el valor predictivo de sus cambios ante distintas condiciones clínicas del receptor.

Como fue descripto, la metodología de este procedimiento original permite evaluar, por consiguiente, el tráfico celular que emigraría del intestino delgado al compartimento sistémico, lo que permite un análisis detallado de poblaciones celulares y marcadores en forma no invasiva para el paciente.³⁷ De este primer análisis y mediante la técnica de *DNA finger printing* de células T CD8 positivo sorteadas del líquido de la cavidad abdominal hemos demostrado que el 50% de estas células tienen el origen del donante, al primero y segundo día post-trasplante; mientras que por el contrario el día once post-trasplante esta proporción disminuyó a menos del 1%, lo cual demostró que existe un recambio y repoblación de las estructuras linfoides del intestino por células del receptor luego del trasplante.

Aquí presentaremos la segunda fase de nuestro estudio que tiene como objetivo evaluar la correlación entre el cambio de la composición de células aisladas en el efluente abdominal con los eventos clínicos post-trasplante.

Materiales y métodos

Veintitrés pacientes trasplantados de intestino entre 2007 y 2013 fueron incluidos en el estudio (19 TIA, 3 TMV, y 1 TC). En cada uno de ellos se analizaron en forma diaria muestras de sangre periférica y del drenaje por contador hematológico. A su vez se registró el volumen de drenaje diario, así como los cambios físicos del mismo. Todo evento clínico adverso fue registrado y correlacionado con cambios en la constitución celular en sangre y en efluente.

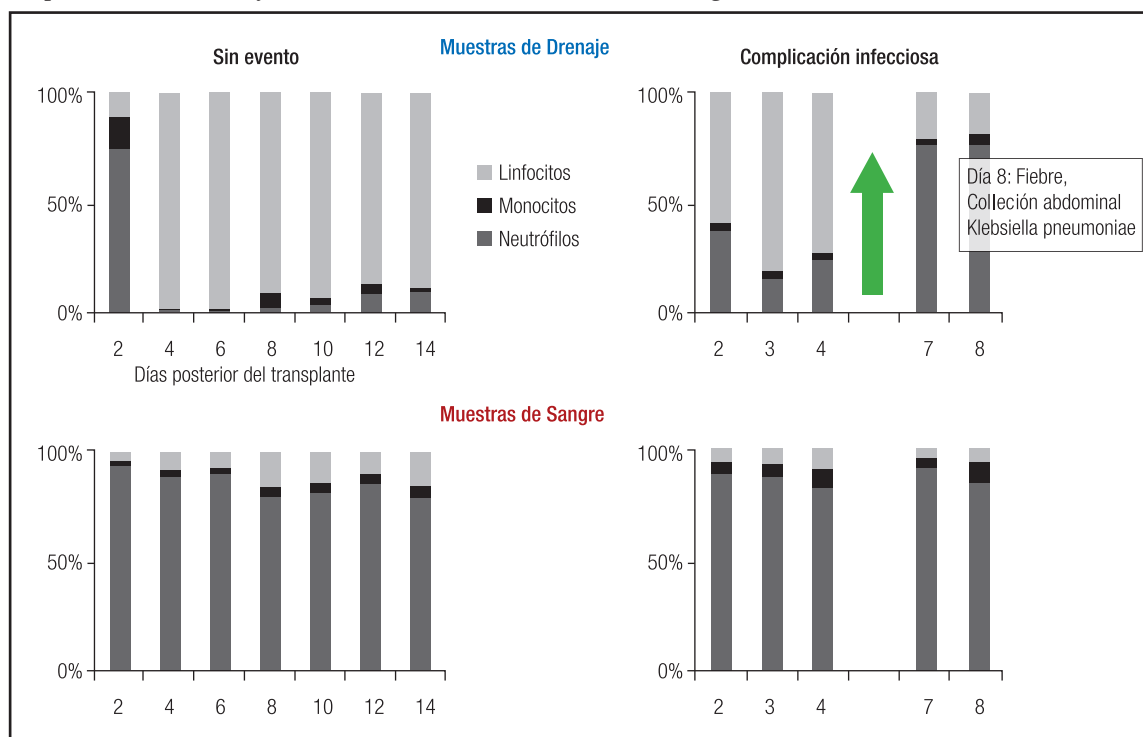
Citometría de flujo: después de filtrar y lavar las células con solución *buffer* de fosfato (PBS), 500.000 células por tinción fueron incubadas con anticuerpos monoclonales específicos por 30 minutos, luego las células fueron lavadas con PBS y analizadas en un citómetro de flujo modelo FACS Calibur de BD Biosciences. Los marcadores de superficie celular CD3, CD4 y CD69 fueron utilizados en el estudio.

Resultados

En 14 de los 23 pacientes trasplantados se pudieron observar complicaciones post-operatorias que se clasificaron como: infecciones bacterianas (3 pacientes), rechazo (3 pacientes) o eventos inflamatorios no infecciosos (8 pacientes; pancreatitis, ascitis quillosa, diarrea, hematoma en la pared abdominal). En los 9 pacientes que no presenta-

ron eventos clínicos, la constitución del líquido drenante mantuvo las características descriptas en nuestra publicación original del método, es decir, hubo un predominio linfocitario (más del 80% del total de células) a partir del cuarto día post-trasplante, mientras que en los pacientes con eventos clínicos infecciosos o no infecciosos se produjo una modificación en la constitución de las células del líquido drenante, con la aparición de granulocitos (neutrófilos) en el drenaje abdominal. Estos cambios en la composición celular no fueron reflejados en los análisis hematológicos realizados en paralelo (Figura 3). En todos los casos el cambio observado en la composición del líquido drenante fue concomitante con la aparición de los síntomas clínicos, o incluso anterior, lo que indica la utilidad del análisis para anticipar cambios en el estado clínico del paciente.

Figura 3. Cambio de celularidad en la muestra de drenaje en paciente con complicación infecciosa. Comparación de muestras de drenaje con muestras de sangre de un paciente sin eventos clínicos y un paciente con una complicación infecciosa (fiebre, colección abdominal, positivo por *Klebsiella pneumoniae*) diagnosticada al día ocho post-trasplante. Las muestras fueron analizadas con un contador hematológico.



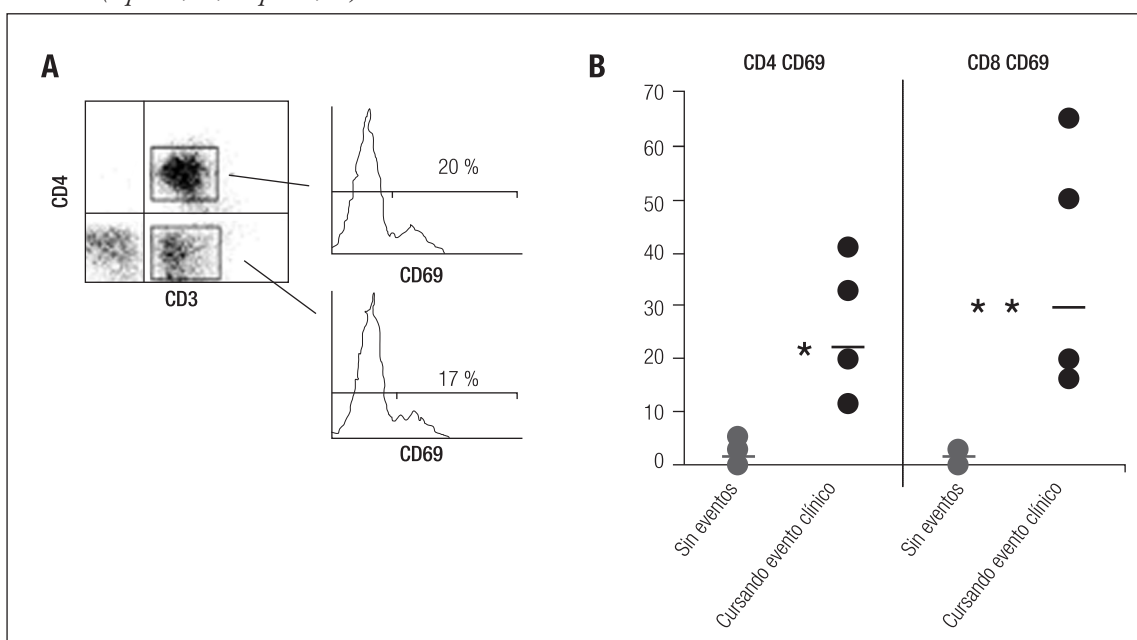
Por otra parte, a fin de determinar la factibilidad del uso de la activación linfocitaria como predictor de eventos de rechazo o de otra sintomatología clínica, analizamos los niveles de expresión de CD69 mediante citome-

tría de flujo en poblaciones linfocitarias. Este marcador indica la activación de la población linfocitaria en cuestión. Si bien el número de casos analizados no permite concluir respecto a la correlación de este parámetro con

distintas situaciones clínicas, en todos los casos en que el paciente cursaba un evento clínico se notó un aumento en el porcentaje de la población linfocitaria que expresa este marcador (Figura 4).

Estos estudios indican que mediante un sencillo análisis de recuento diferencial leucocitario sobre una muestra hasta ahora ignorada por los programas de trasplante intestinal, se puede obtener información relevante para el

Figura 4. Correlación de la expresión de CD69 en linfocitos con el curso de eventos clínicos. A. Las células drenantes fueron analizadas mediante citometría de flujo empleando distintos marcadores. Las poblaciones CD3⁺ CD4⁺ y CD3⁺ CD8⁺ fueron a su vez discriminadas de acuerdo a su expresión del marcador CD69. B. Porcentaje de expresión de CD69 en las distintas poblaciones linfocitarias en presencia o ausencia de eventos infecciosos o rechazo. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).



monitoreo del status del paciente en el post-trasplante inmediato, etapa que resulta la de mayor incidencia de complicaciones, tanto infecciosas como no infecciosas. Por otra parte, los estudios sobre las poblaciones celulares drenantes indican que esta muestra es una fuente invaluable de células inmunes provenientes directamente del injerto para estudios de inmunobiología del trasplante intestinal.

3) Reporte de efecto de la inmunosupresión primaria en la constitución y función de las estructuras linfoides en el seguimiento alejado post-trasplante intestinal

A diferencia de cualquier otro órgano trasplantado, el TxI ofrece la oportunidad de contar con un acceso directo al órgano trasplantado a través de la ileostomía o colostomía creada al momento de la cirugía y nos per-

mite el monitoreo endoscópico posterior, ya que la endoscopia y la biopsia son la única forma de monitorear el injerto para valorar el desarrollo de rechazo.³⁸ En el caso particular del intestino humano, existe aún hoy, un gran desconocimiento respecto a las estructuras histológicas y las funciones propias del sistema inmune de las mucosas, tales como los folículos linfoides aislados y las poblaciones celulares de distintos compartimentos como el intraepitelial o el de la lámina propia. El intestino natural o el injerto trasplantado tienen que cumplir con su función de barrera, es decir, mantener el equilibrio inmunológico que le permita al individuo tolerar bacterias comensales y neutralizar patógenos en la mucosa intestinal.³⁹ Recientemente se ha mostrado en modelos de ratones, que los folículos linfoides aislados (FLA) tienen como función

importante, este equilibrio homeostático.⁴⁰ Pero esto aún no se ha demostrado en humanos ni se ha descrito si funcionalmente las estructuras linfoides post-trasplante son comparables a las normales o cuál es el efecto del uso crónico de inmunosupresión sobre las mismas. Por lo que hemos planteado la presente hipótesis. Desarrollar metodologías originales para la identificación, aislamiento y análisis celular de estructuras linfoides en tejido intestinal, como los FLA, evaluar la funcionalidad de las mismas, y por último, analizar el efecto de las distintas terapias inmunosupresoras sobre los circuitos homeostáticos que mantienen estas estructuras.

Material y métodos

Las biopsias de íleon distal de 8 pacientes trasplantados al momento del cierre de la ileostomía y de 10 controles no trasplantados fueron obtenidas al momento de la realización de procedimientos quirúrgicos de cirugía general (Tablas 1 a y b). El consentimiento informado fue obtenido previo al procedimiento. El análisis histo-

lógico de las muestras fue realizado por dos anatomopatólogos entrenados en la lectura de biopsias de intestino trasplantado. Posteriormente se compararon los folículos linfoides del íleon distal de pacientes trasplantados con folículos de pacientes no trasplantados vía citometría de flujo, PCR en tiempo real e inmunohistología.

Aislamiento de folículos linfoides aislados: Luego de la resección del íleon terminal, la pieza quirúrgica fue lavada empleando *Hank's Balanced Salt Solution (HBSS; Life Technologies, Carlsbad, CA)*. Las capas serosa y muscular fueron removidas por disección mecánica a partir de la capa submucosa. La capa mucosa remanente fue incubada en HBSS suplementado con 20 mM de ácido etilendiaminotetracético (*EDTA; Sigma, St Louis, MO*) y 100 U/mL penicilina-estreptomicina (*Sigma*) durante 20 minutos en agitación a temperatura ambiente. Luego el tejido fue lavado en HBSS con agitación enérgica cinco veces durante 30 segundos cada vez. El tejido remanente fue examinado en una lupa estereoscópica a fin de identificar, contar y disecar los FLAs. Los FLAs así aislados fue-

Tabla 1. A. Datos de pacientes trasplantados, B. Pacientes no trasplantados

A									
Paciente	Edad / Sexo	Edad donante / Sexo	Tiempo hasta cierre (Días)	Inmunosupresión					
				Inducción	Mantenimiento		Cambios mayores		
1	23 / M	18 / M	417	Basiliximab	Fk506	Cort	MMF	No	
2	12 / M	14 / M	454	Basiliximab	Fk506	Cort	MMF	MMF <i>wo</i> , 272 dpic	
3	1.4 / M	4 / F	429	Basiliximab	Fk506	Cort	MMF	MMF <i>wo</i> , 366 dpic	
4	2 / M	14 / F	396	Basiliximab	Fk506	Cort	MMF	MMF <i>wo</i> , 392 dpic; Rapa <i>wo</i> , 196 dpic	
5	10 / F	8 / F	582	Timo	Fk506	Cort	No	No	
6	9 / M	5 / F	1085	Timo	Fk506	Cort	MMF	MMF <i>wo</i> , 909 dpic	
7	55 / F	29 / F	370	Basiliximab	Fk506	Cort	MMF	MMF <i>wo</i> , 33 dpic; Rapa <i>wo</i> , 280 dpic	
8	21 / M	18 / F	269	Basiliximab	Fk506	Cort	MMF	MMF <i>wo</i> , 57 dpic	

Cort. corticosteroide, **dpic.** días pre-cierre de ileostomía, **FK506.** tacrolimus, **MMF.** micofenolato mofetilo, **Rapa.** Rapamicina, **Timo.** timoglobulina, **wo.** discontinuación de esta inmunosupresión

Paciente	Tipo	Enfermedad	Episodios de RCA al dpic		Infecciones virales a dpic	
1	Aislado	Sepsis abdominal	Leve 1 : 360	Leve 2 : 233	No	
2	Aislado	Gastrosquisis	No		Citomegalovirus: 406	
3	Combinado	Enterocol. Necros.	Leve: 418		No	
4	Aislado	Volvulos	Severo: 376	Leve: 360	No	
5	Aislado	Volvulos	Severo: 552	Leve 1 : 556	Leve 2: 327	Rotavirus: 298; Noro: 182
6	Aislado	Volvulos	Leve 519			Adenovirus: 180
7	Aislado	Isquemia	Leve 264		No	
8	Aislado	Trauma	No		No	

RCA. rechazo celular agudo, **dpic.** días pre-cierre de ileostomía.

B

Paciente	Edad	Sexo	Origen del tejido
9	Adulto	F	Transplante (donante)
10	7	F	Linfangioma quístico
11	59	F	Hemicolectomía derecha
12	20	M	Transplante (donante)
13	22	M	Transplante (donante)
14	18	M	Transplante (donante)
15	Adulto	M	Transplante (donante)
16	15	M	Transplante (donante)
17	55	M	Reconstrucción Aut TGI
18	52	M	Hemicolectomía derecha

ron homogeneizados mecánicamente y resuspendidos en 0,5 mL solución *buffer* salina-fosfato de (DPBS; Sigma) suplementado con 2% suero fetal bovino (PAA, Pasching, Austria) y procesados para tinción y análisis por citometría o procesados para aislamiento de ARN en *buffer* de lisis RA1 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK).

Citometría de flujo: Las tinciones fueron realizadas con distintos anticuerpos monoclonales en oscuridad durante 20 minutos y luego las células fueron lavadas y resuspendidas en DPBS para su análisis por citometría de flujo (FACS Calibur, BD Biosciences). Los datos fueron analizados empleando el programa Flow Jo (Tree Star, Ashland, OR).

Inmunohistología: El tejido fue fijado en formalina neutra al 10% y luego embebido en parafina para su corte en micrótomos. Cortes de 4 µm fueron montados en portaobjetos Superfrost Plus (BioGenex, Fremont, CA). La deparafinización fue realizada luego de preincubar las muestras a 60°C durante una hora. La recuperación de epítomos fue realizada luego de la rehidratación de las muestras empleando *buffer* citrato pH 6,0 (BioGenex) por calentamiento en microondas durante 15 minutos. Luego se realizó la inactivación de peroxidasa endógena por incubación en reactivo bloqueante comercial (BioGenex) y a posteriori se realizó un bloqueo contra el pegado inespecífico empleando solución bloqueante comercial (BioGenex) mediante incubaciones de 15 minutos en ambos casos. Los anticuerpos primarios se incubaron una hora a temperatura ambiente y luego se empleó el sistema comercial de detección multilink-HRP (BioGenex) y 3-amino-9-ethylcarbazol (AEC) como sustrato. La contra coloración fue realizada con hematoxilina y a posteriori se realizó el montaje empleando soluciones de montaje acuosas comerciales (BioGenex).

Resultados

Hemos establecido una técnica para identificar y aislar FLA en tejido humano del intestino delgado (Figuras 5 A y B). El procedimiento incluye el procesamiento por disección manual y una serie de etapas de incubación/lavados con EDTA a fin de remover el mucus y la capa epitelial, lo que permite una clara visualización de las estructuras foliculares (Figuras 5 C y D). Encontramos que leucocitos repueblan rápidamente los folículos linfoides en el injerto y que la terapia inmunosupresora (tacrolimus y corticosteroides) no tiene efecto sobre la composición celular y la función de estas estructuras (Figura 6).

Contrariamente a lo pensado, hemos analizado que estos folículos linfoides tienen un estado de maduración y activación más alto en los pacientes trasplantados que los pertenecientes a pacientes no trasplantados. Usamos dos anticuerpos monoclonales diferentes, el anti-Ki-67, que marca proliferación y el anti-AICDA (*Activation-induced cytidine deaminase*) que marca actividad en el centro germinal (Figura 7).

Figura 5. Identificación y aislamiento de folículos linfoides aislados (FLA) a partir del injerto. A. Imagen representativa de la vista de la superficie mucosa desde la cara luminal mediante esteoreomicroscopio. B. Identificación de los FLA luego de la remoción de la capa epitelial y el mucus. El inset muestra a menor magnificación la distribución de los FLAs en un fragmento de tejido una vez removidas las capas muscular y serosa. C. H&E de una sección de tejido conteniendo un FLA luego de la disección manual de capas. D. FLA en una muestra de tejido disecada a posteriori de los lavados con EDTA que remueven la capa epitelial.

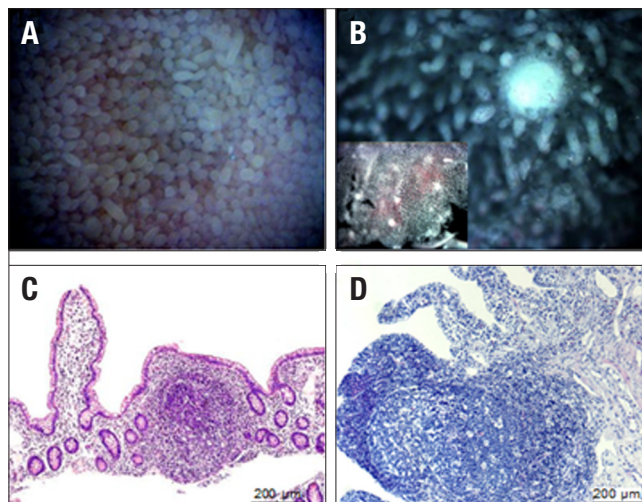


Figura 6. El régimen inmunosupresor no afecta la composición de los compartimentos linfocitarios B y T en los FLA. Se ilustra el porcentaje relativo de distintas poblaciones linfocitarias en pacientes trasplantados y casos control ($n = 7$). (Non Tx: pacientes no trasplantados; Tx: pacientes trasplantados).

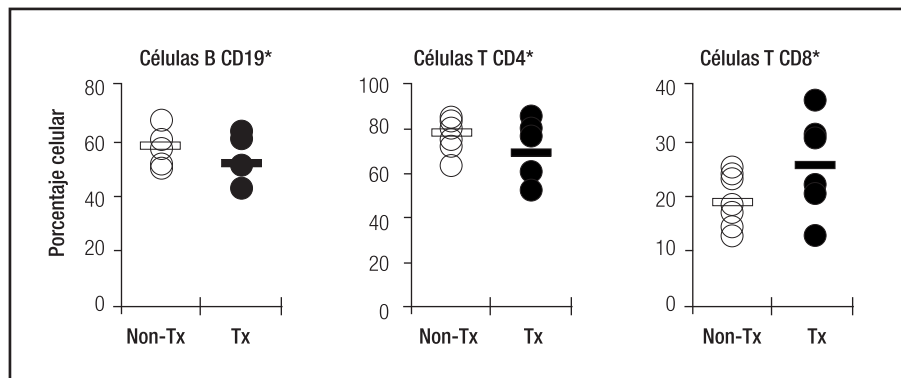
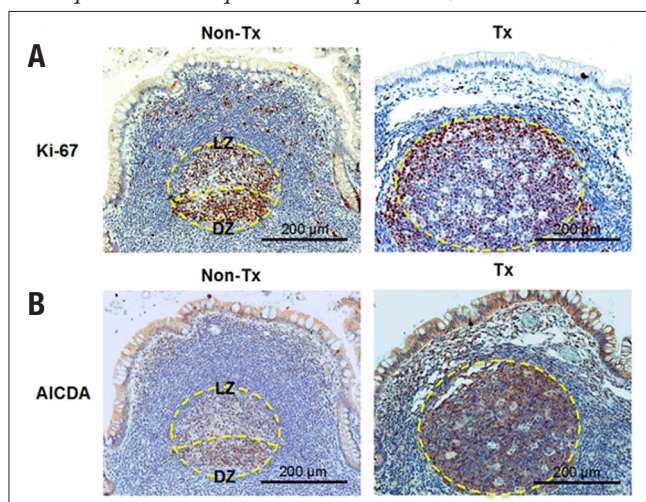


Figura 7. Comparación de estructuras de centro germinal en FLA en pacientes trasplantados y no trasplantados. (A) Tinción con el marcador de proliferación Ki-67 en cortes en parafina. Se observa el típico cuadro de distribución de células Ki-67+ formando centoblastos en la zona oscura (DZ) y una menor proporción de células B Ki-67+ en la zona clara (LZ) (panel izquierdo). En las muestras de trasplante la separación en zonas LZ y DZ es menos notable (panel derecho). (B) Tinción inmunohistoquímica empleando anticuerpos anti-AICDA en secciones de íleon. Se observa tinción positiva en todo el centro germinal, especialmente en las muestras trasplantadas. La distribución asimétrica en LZ y DZ es notable en las muestras control y menos notable en las muestras del intestino trasplantado. Se muestran imágenes representativas del análisis de ocho casos de trasplante intestinal y seis controles apareados por sexo y edad. Magnificación 200x (Non Tx: pacientes no trasplantados; Tx: pacientes trasplantados).



Discusión

La creación de la Unidad de Soporte Nutricional, Rehabilitación y Trasplante Intestinal de nuestra institución en marzo de 2006 se realizó sobre la base de un grupo multidisciplinario constituido por gastroenterólogos, nutricionistas, cirujanos, enfermeros, terapeutas, radiólogos, patólogos, psicólogos y trabajadores sociales especializados en la evaluación y tratamiento de pacientes con diferentes grados de II con la capacidad para definir la mejor opción terapéutica en cada caso e iniciar la actividad de trasplante, que al igual que en todo el mundo, fue la última en concretarse por su complejidad: el TxI.^{1, 12, 14, 41}

Los objetivos, al igual que en programas similares en el mundo, son: 1) asistir a pacientes con II aguda y crónica, como así también a portadores de complicaciones asociadas a la NPT, en un proceso que se inicia con la confirmación del diagnóstico de II crónica e irreversible y la determinación de qué pacientes pueden ser candidatos a rehabilitación médica, quirúrgica o combinada para devolverles la suficiencia nutricional e independizarlos del soporte nutricional, y solo de no ser posible, indicarles el trasplante;^{18, 42} 2) sus miembros debemos volcarnos a realizar tareas de educación a la comunidad y a los profesionales tanto en el pre como en el post-grado, ya que la II es aún la única insuficiencia orgánica que no forma parte del cuerpo educativo, ni de la literatura médica en el pregrado, como tampoco existía una favorable opinión respecto a la existencia y los resultados del este tipo de trasplante; y 3) desde el inicio, y conociendo que el número de procedimientos es de menor volumen compa-

rado con el de otros órganos, para terminar de integrar la experiencia clínica y educativa debemos desarrollar un área de investigación clínica y básica, que nos permitirá dar respuestas a situaciones observadas en forma cotidiana y en las cuales aún no se ha trabajado y devolver a la atención del paciente lo aprendido, es decir, realizar investigación traslacional. Para concretar este último objetivo se desarrollaron en nuestra universidad dos áreas de investigación y un laboratorio de microcirugía experimental donde se replicaron los modelos de trasplante en roedores y la Unidad de Investigación Traslacional e Inmunología Asociada al Trasplante, con la incorporación de investigadores especialistas en microcirugía, inmunología y biología molecular.

Los frutos del trabajo conjunto de una unidad que puede integralmente concretar asistencia, docencia e investigación se pueden ver reflejados en este trabajo. El poder concretar en forma exitosa esta especialidad ha permitido poner en práctica en nuestro medio uno de los mayores y más difíciles avances de la gastroenterología y la cirugía, es decir, el poder concretar el TxI aislado y el de todos los órganos digestivos del abdomen en su conjunto.

La dificultad de realizarlo puede valorarse si revisamos la historia del mismo. Latinoamérica inició la experiencia solo un año después que se realizara el primer procedimiento en el mundo y fue en el programa del Hospital Das Clínicas de Sao Pablo, Brasil, en 1968, con experiencias aisladas y negativas; varias experiencias aisladas posteriores no lograron resultados positivos, incluyendo los primeros intentos en Argentina (1999) y México (1999). En el año 2000, en el Hospital de la Santa Casa de San Pablo se realizó el primer TIA pediátrico que alcanzó una sobrevida mayor a 100 días, pero recién en el año 2004, el grupo de la Clínica las Condes de Chile alcanzó sobrevida mayor al año en una receptora adulta que hoy se convirtió en la paciente con mayor sobrevida en Latinoamérica. Ese mismo año en el Hospital de la Universidad de São José do Rio Preto, de San Pablo, Brasil, se inició el tercer intento de desarrollo para ese país de un programa de TxI, realizando tres TIA en receptores adultos, los 2 primeros pacientes fallecieron al día cinco y diez del post-operatorio y el tercer receptor perdió el injerto en el post-operatorio inmediato por trombosis arterial, pero sobrevivió y continúa en NPT. El programa del Hospital Pablo Tobon Uribe, de Colombia, inició sus actividades en febrero de 2006, concretó 26 procedimientos, que junto a nuestro programa con cuarenta casos son los de mayor experiencia en este continente. Como se expresa en este párrafo, casi cuarenta años después del primer procedimiento y

solo con la constitución de equipos multidisciplinarios se alcanzó el objetivo de concretarlo.^{5, 6, 9, 42, 43}

La indicación del trasplante a un paciente requiere analizar la extensión de la enfermedad estimada por el compromiso de más de un órgano. Asimismo, se deben analizar aspectos fundamentales como son: la condición psicológica y social, la permeabilidad vascular, la función e histología hepática, y la situación inmunológica. Con esta información se podrá definir la posibilidad de ser candidato a trasplante y el tipo de trasplante a indicar como se precisó en la introducción de este manuscrito. El proceso de evaluación debe establecer la suficiencia del resto de los parénquimas y sistemas, pues no es infrecuente que esta población tenga alteraciones de la función respiratoria, cardíaca, renal o hepática, así como alteraciones neurológicas que puedan condicionar su evolución posterior incrementando el riesgo del procedimiento.^{1, 4, 18, 25-28} El conocer el grado de afectación hepática, incluso en aquellos pacientes con alteración crónica del hepatograma es mandatorio, con biopsia hepática para determinar si fuera necesario realizar un TC. Otro factor de alta relevancia es conocer la presencia de anticuerpos preformados contra un potencial donante, por lo que muchos centros recomiendan la realización prospectiva y periódica de "cross match" o prueba cruzada de compatibilidad contra panel en aquellos receptores de TIA, no siendo necesario en los candidatos de TC o TMV que incluya el hígado.⁴⁴ En aquellos candidatos que tengan elevados títulos de anticuerpos contra panel se recomienda la utilización de alguna estrategia de inmunomodulación previa al trasplante.⁴⁵

La derivación oportuna a un centro multidisciplinario dedicado al soporte nutricional y al TxI ha permitido además innovar en terapias como son la de ofrecer TMVm a un paciente con suficiencia intestinal pero con una enfermedad de Puetz-Jegher extensa con pólipos de más de 6 centímetros y biopsias con displasia severa;^{25, 26} o evaluar a pacientes con trombosis porto-mesentérica difusa para TMV⁴⁶ y así asignarles los órganos, pero favorecer en el intraoperatorio la realización de un trasplante hepático (como en 2 de nuestros pacientes evaluados), redistribuyendo en ese momento el resto de los órganos a otros pacientes en lista, es decir, desarrollar nuevas estrategias que nos permitan dar una solución en la condición más adversa pero pensando en realizar aquel procedimiento que más beneficie al paciente.

El establecer la condición del paciente en la evaluación permitirá categorizarlo en lista de espera. Actualmente en la Argentina existen dos categorías en lista de espera para el TIA: categoría de urgencia y categoría electiva.⁴⁷ Los criterios para poder ser inscripto en categoría de *urgen-*

cia son: la presencia de enfermedad hepática progresiva asociada a la II y a la NPT, y la pérdida de accesos vasculares. La intención para que exista esta categoría es la de trasplantar precozmente a algunos candidatos antes del desarrollo de enfermedad hepática terminal, y por lo tanto, antes de necesitar un doble trasplante (TC). Por otro lado, la pérdida de accesos centrales (el otro grupo dentro de esta categoría) con el trasplante precoz se debería evitar la pérdida total de los mismos y así la contraindicación al TxI. Por último, integran la categoría *electiva* todos aquellos candidatos a trasplante de intestino aislado que tienen indicación de trasplante pero que no cumplen con los criterios enunciados anteriormente para ingresar en urgencia. Los candidatos a TC o TMV que incluyen el hígado como parte del injerto son inscriptos en lista de espera para trasplante hepático y compiten a través del valor del MELD o PELD con los candidatos a hígado aislado. Como estos pacientes tienen una elevada mortalidad en lista de espera, de las más altas observadas en órganos sólidos (cuatro a seis veces más que el receptor de trasplante de hígado aislado y sin contar con opciones como el donante vivo relacionado o la bipartición hepática), y ésta es a su vez significativamente mayor que la esperada por su valor numérico de MELD o PELD, en Argentina como en otros países del mundo,² actualmente se les adjudica un puntaje suplementario de 25 puntos sobre el MELD o PELD real luego de ser evaluado cada caso por el comité de expertos del INCUCAI. El impacto de esta norma sobre la mortalidad en lista aún no se ha reportado. La Argentina ha sido el primer país de Latinoamérica en el que se ha legislado cada etapa de este procedimiento desde el año 2006.⁴⁷⁻⁵¹

Previo al trasplante un punto no menor en el resultado final es la adecuada selección del donante: este criterio ha evolucionado junto con el desarrollo de la especialidad.⁵² Sigue prefiriéndose la utilización de donantes cadavéricos a corazón batiente. En un principio sólo se consideraban como donantes aquellos que fueran isogrupo, sin antecedente de paro cardiorrespiratorio y en lo posible que no necesitaran inotrópicos para su mantenimiento. Actualmente se aceptan todos aquellos donantes que cumplan con criterios de muerte encefálica, mayores a 1 mes de edad hasta aproximadamente los 50 años, que sean isogrupo o heterogrupo compatible para ABO, como hemos reportado en esta serie, cuya serología sea negativa para HIV, HTLV I y II, Chagas, VHB, VHC, VDRL y brucelosis. La positividad para CMV ha dejado de ser una contraindicación.³⁴ Se eligen donantes en los que haya sido posible optimizar el mantenimiento, que tengan valores bioquímicos de función hepática normales o con tenden-

cia a normalizarse y en los que se haya podido estabilizar su situación hemodinámica con bajas dosis de inotrópicos ($\leq$ a 10 $\mu\text{g/kg/min}$ de dopamina).³⁴⁻⁵³ A diferencia de otros órganos, el factor clave en la buena selección de un donante es la valoración antropométrica del mismo, sobre todo si el receptor es pediátrico y más si es portador de intestino ultracorto con pérdida asociada del dominio abdominal. En estos casos se recomienda que las medidas del donante sean entre un 25 y 50% menores que las del receptor. La gran dificultad en nuestros receptores es la pérdida del dominio abdominal. Para resolver esta problemática recientemente se han propuesto diversas técnicas como la ablación de la pared abdominal del donante, ya sea para trasplante como injerto vascularizado o para utilización de la vaina anterior o posterior del músculo recto del abdomen, como injerto no vascularizado.⁵⁴⁻⁵⁷

Terminado el procedimiento quirúrgico, el manejo post-trasplante es altamente demandante y requiere un minucioso monitoreo endoscópico y ajuste de la terapia inmunosupresora, detección precoz y tratamiento agresivo de los posibles episodios de rechazo y/o de complicaciones quirúrgicas o infecciosas, sobre todo en pacientes pediátricos, como así también, de una meticulosa optimización de la nutrición enteral, para lograr la discontinuación del soporte parenteral.^{1, 4, 14, 18, 25, 27, 41, 42, 58, 59}

Como se ha mencionado, el intestino es el más inmunogénico de los órganos que se trasplantan. La evolución en esta terapia ha sido uno de los pilares en la mejoría de los resultados.^{44, 52, 61, 62} Los principios generales de la terapia inmunosupresora aprendidos con otros órganos han sido aplicados al intestino, pero en sus inicios los elevados niveles propuestos impactaron en forma negativa en los resultados tempranos y alejados debido a una mayor incidencia de síndrome linfoproliferativo post-trasplante, enfermedad de injerto contra huésped y enfermedades infecciosas; es por esto que durante la última década se concluyó que la terapia inmunosupresora en el TxI debe ser adecuada a cada paciente y al monitoreo del rechazo, como al seguimiento de posibles enfermedades infecciosas.^{52, 61, 62} Resultados obtenidos a través del registro internacional de TxI (*International Intestinal Transplant Registry*) (*datos aún no publicados*) han mostrado la utilidad de la terapia de inducción, es decir, la administración de anticuerpos anti-linfocíticos mono o policlonales en un período corto durante el procedimiento y en el post-trasplante inmediato. Esta terapia agresiva inicial busca reducir la respuesta inmune del huésped al injerto, induciendo el efecto de condicionamiento en el receptor, repletando la carga linfocitaria del mismo, además de brindar una ventana terapéutica para la introducción progresiva de in-

hibidores de calcineurina (tacrolimus).⁶² El uso de esta terapia y la aplicación de un protocolo original presentado por nuestro grupo y basado en la condición inmunológica pre-trasplante como se mencionó previamente nos permitió reducir significativamente la incidencia de rechazo celular agudo temprano de valores históricos reportados del 100% en los primeros tres meses a valores próximos al 50%, pero con reducción asociada en la severidad del rechazo, lo cual nos permitió también maximizar la posibilidad de respuesta al tratamiento.^{4, 43, 61}

Es importante mencionar que el tratamiento de los episodios de rechazo debe ser agresivo, ya que la evolución de rechazo leve a severo puede ser muy rápida si no es bien monitorizada. El desarrollo de rechazo severo es causa no sólo de la pérdida del injerto sino de mortalidad para el receptor y su manejo requiere de experiencia ya que la pérdida de la barrera mucosa lleva a desarrollar traslocación bacteriana y sepsis que sólo mejorará en la medida en que se recupere la barrera mucosa para lo cual se necesita agresiva terapia inmunosupresora y adecuada cobertura antibiótica durante el tratamiento del mismo. Los rechazos severos requieren tratamiento de siete a catorce días con anticuerpos anti-linfocíticos. De acuerdo al grupo de Pittsburgh, 8% de los pacientes sufrirán rechazo crónico, el cual se manifiesta generalmente con desarrollo progresivo de II paralelo a atrofia vellositaria en las biopsias, y es motivo de pérdida alejada del injerto, sobre todo en pacientes con TIA; en esta serie la prevalencia ha sido del 5%, observándose en los pacientes hipersensibilizados pre-trasplante, por lo que desde hace un año estamos monitoreando los títulos de anticuerpos específicos contra donante como parte del seguimiento de rutina en nuestros pacientes.^{1, 4, 44, 45, 48, 52, 62}

El rechazo sigue siendo la primera causa de pérdida del injerto y la presencia de rechazo subclínico ha llevado a todos los programas a instituir la utilización de la visión endoscópica y la biopsia ileal dirigida por endoscopia (incluso con magnificación endoscópica con zoom), como los métodos de elección para el diagnóstico precoz de disfunción del injerto, ya sea por rechazo o por intercurencia viral o tumoral.¹ Debemos agregar que no existe aún un marcador serológico de disfunción del injerto intestinal como la creatinina en el caso del trasplante renal o el hepatograma en el caso del trasplante hepático.⁶³ La frecuencia de las biopsias de protocolo varía de acuerdo al programa. En nuestra unidad se efectúan dos endoscopías con biopsias (al menos cinco tomas) por semana las primeras seis semanas, una por semana las siguientes seis semanas, una cada dos semanas hasta el sexto mes post-trasplante y luego mensualmente hasta el final del primer

año. La presencia de clínica con hallazgos negativos en el íleon obliga a realizar endoscopia y biopsias del yeyuno y del duodeno nativo, ya que hasta en un 20% de los casos se puede observar rechazo yeyunal.¹

El objetivo primario del TxI es devolver la suficiencia intestinal al receptor y por ende la autonomía nutricional y la calidad de vida. No existiendo ninguna complicación quirúrgica, de injuria por preservación o inmunológica, al quinto día post-operatorio se efectuará una seriada gastrointestinal y la primera endoscopia con biopsia, que de ser normal, permitirán iniciar la nutrición enteral. La misma se inicia con sales de hidratación para pasar posteriormente a fórmulas semi-elementales e hipograsas y paralelamente dieta oral progresiva, eligiendo alimentos con bajo contenido en grasas, debido al riesgo de desarrollar ascitis quillosa en las primeras semanas post-trasplante, por no realizarse reconstrucción de la red linfática mesentérica durante el TxI. Una vez alcanzado el 75% de aporte enteral se comenzará a reducir el aporte parenteral. La progresión de las fórmulas enterales iniciales se realiza en primera instancia a expensas del volumen y luego en la concentración, llegando en corto plazo a incorporar fórmulas poliméricas. En general se espera que entre treinta a sesenta días post-trasplante se logre discontinuar el soporte parenteral, objetivo último del procedimiento como lo mencionamos en nuestros resultados.⁶⁴⁻⁶⁶

De la alta demanda diaria en el seguimiento de estos pacientes y producto de la interacción entre las distintas especialidades ha surgido la hipótesis de trabajo que nos ha llevado a investigar o revisar conceptos que en la gastroenterología y la medicina habían quedado como resueltos. Uno de ellos fue el de estudiar la longitud real del intestino humano, cuyo valor real es de aproximadamente el 60% de lo reportado por la literatura clásica. El conocerlo y empezar a valorar los cambios ocurridos en la longitud con el crecimiento antropométrico del individuo nos permitió explicar por qué nacemos con una longitud intestinal que es aproximadamente cuatro veces mayor que la altura del recién nacido y esta proporción baja a menos de dos en la adultez como también lo hace la necesidad del aporte calórico con la edad, hallazgo que tiene implicancias directas en el manejo pre y post-trasplante de nuestros pacientes.^{37, 67} De la misma manera, el evaluar en forma diaria algo tan simple como el volumen del débito de un drenaje abdominal, acto común y diario en la actividad quirúrgica, del cual habitualmente se espera nos muestre la presencia de sangre, bilis, orina, quilo,⁶⁵ contenido intestinal o material purulento. Pero en el contexto de pacientes en los que se colocan sobre la superficie del mesenterio, luego de un procedimiento

en el que los conductos linfáticos no son re-canalizados, nos llevó a plantear la posibilidad de medir en el efluente la existencia de células linfáticas, ver si existía correlación con la clínica del paciente y tratar de describir si las mismas provenían del donante o del receptor.⁶⁷ Los resultados de este estudio son parte del segundo componente del presente manuscrito, el cual motivó la publicación de este nuevo método. El mismo nos permitió en forma sencilla demostrar que el líquido recogido por el drenaje, a diferencia de la sangre, es rico en células linfáticas y que permite analizar en forma directa el origen de las mismas del donante o del receptor, avance que abre una nueva perspectiva de estudio y valoración inmunológica para éste y otros órganos, no solo en la inmunología sino en el seguimiento del paciente.^{37, 67-70} En el post-operatorio temprano observamos que el volumen recogido es mayor en el TIA comparado con el TC; en el segundo la sección de la raíz del mesenterio es menor, ya que se preserva la continuidad del eje mesentérico, seccionándose solo el mesocolon ascendente. También observamos que los linfocitos (CD4, CD8 y B en menor proporción) constituyen la principal población celular que abandona los canales linfáticos a la cavidad abdominal para ser recogidos por el drenaje y que pertenecen primariamente al donante (día 1 y 2 post-operatorio) y que con el correr de los días los mismos pasan a ser casi en su totalidad del receptor. Este cambio observado demostró por primera vez en humanos el tráfico linfocitario y la repoblación sospechada de la población linfóide por células del receptor y su pasaje linfático a la cavidad abdominal hasta que la red linfática sea reconstituida. El tiempo en lograrlo no es conocido aún en humanos pero en animales se inicia a las dos semanas y se requieren seis semanas para su constitución.^{68, 69} Aquí también reportamos que existe un cambio en la composición del líquido a monocitos y/o granulocitos en los pacientes que desarrollan complicaciones post-operatorias infecciosas o inflamatorias con antelación a la existencia de cambios en el recuento celular en sangre periférica o la presentación clínica, lo cual devuelve a la práctica médica un nuevo armamento diagnóstico a considerar en el seguimiento de estos pacientes. Para validar estos hallazgos actualmente estamos dirigiendo un nuevo estudio multicéntrico internacional.

El poder contar con material adecuado en términos de pacientes en seguimiento y con especialistas en inmunología nos llevó a tratar de profundizar el conocimiento aún muy básico sobre las estructuras linfoides humanas.⁷²⁻⁷⁴ Para ello, se desarrolló la metodología para poder aislarlas en biopsias endoscópicas y quirúrgicas, y para poder estudiar no solo su constitución, sino también la capacidad

funcional.⁷⁵ El poder hacerlo nos permitiría evaluar el impacto del uso crónico de la terapia de inmunosupresión en las mismas y en su función de barrera. Los resultados reportados en el tercer componente de este manuscrito reflejan los avances realizados y resultados obtenidos. En primer lugar, se logró poner a punto la técnica de aislamiento de las principales estructuras linfoides humanas, pudiendo discriminar aquellas que son Placas de Peyer, encontradas en el 20% de los especímenes estudiados, y las que más frecuentemente estén, que son los FLA, en el 95% de los examinados. Este estudio confirmó los hallazgos mencionados previamente, es decir, que los FLA son re-poblados con más del 80% de linfocitos del receptor al momento del cierre de la ostomía, entre el sexto mes y el año post-trasplante, pero ya en biopsias del sexto día las células eran del receptor, por lo que la re-población se inicia en forma temprana, como se mostró en el trabajo de tráfico a través del drenaje. Este estudio además muestra por primera vez, que la proporcionalidad de células que los constituyen no difiere de la de los pacientes sanos; ni que las drogas inmunosupresoras afecten la composición celular, lo cual también fue visto por Junker.⁷⁶ Pero avanzando un paso más pudimos ver que la funcionalidad de los FLA tampoco se ve afectada por la terapia inmunosupresora de mantenimiento.

Estos avances realizados sobre muestras de trasplante humano abren nuevas líneas de trabajo y estudios futuros sobre el efecto de diferentes regímenes inmunosupresores en el sistema inmune de mucosas del injerto, incluyendo el potencial efecto de terapias de inmunomodulación local sobre el intestino y la inmunidad a nivel sistémico, en busca del tan deseado efecto de tolerancia,⁷⁷ demostrando que es posible realizar un seguimiento biomédico del proceso de TxI y correlacionarlo con los distintos eventos fisiopatológicos que atraviesa el paciente en la práctica médica actual y en nuestro país.

El Registro Internacional de Trasplante Intestinal a cargo del Dr David Grant, permite acceder a la información voluntariamente reportada por la mayoría de los centros del mundo involucrados en esta especialidad.² Este reporte se actualiza cada dos años y los resultados son presentados durante el congreso mundial de la Asociación de Trasplante Intestinal (*Intestinal Transplant Association*). El último reporte fue presentado en el 2013, en el encuentro realizado en Oxford, Reino Unido (aún no publicado), el que informó: hoy en el mundo hay 87 centros registrados, de los cuales solo 47 reportan actividad de trasplante. En Latinoamérica solo cuatro centros han mostrado actividad (dos en Argentina y dos en Colombia) desde el año 2006, y la producción lograda por dos de estos programas ha hecho

que nuestro continente haya sido el de mayor desarrollo proporcional en los últimos cinco años. Menos del diez por ciento del total de los programas activos han podido desarrollar el complemento aquí presentado de actividad clínica, asistencia e investigación básica.

El resultado final de este trabajo se ve en las supervivencias alejadas de los pacientes, las cuales son comparables a las de los mejores centros del mundo, por lo que para concluir, queremos expresar que el TxI se ha instalado como una opción terapéutica en nuestro país y en Latinoamérica, al igual que en el resto del mundo. Debe empezar a ser considerado como una opción a futuro para todos aquellos pacientes ped y adu que desarrollen II, como para aquellos que sin poseerla tengan alguna indicación por la que la puedan requerir; debe promoverse en cada país de nuestro continente el desarrollo del soporte nutricional, ya que así como no hay trasplante renal sin pacientes en diálisis, no habrá TxI sin pacientes en soporte, pero además debe extenderse a otras indicaciones.^{78, 79} Se debe estimular el desarrollo de unidades especializadas en soporte nutricional, esto favorecerá la sobrevida de los pacientes con mejores resultados a largo plazo y menor morbimortalidad asociada. De la misma manera, y debido al escaso número de candidatos por país, pocos centros deben concentrar la experiencia inicial del trasplante hasta que la cantidad de potenciales receptores permita que los resultados internacionalmente aceptados puedan reproducirse en más de un centro por país.

Sostén Financiero. *Agencia Nacional de Promoción de la Ciencia y la Tecnología ANPCYT (PICT 01799, PICT2530), Subsidio Fundación Florencio Fiorini para la Investigación en Ciencias Biomédicas (2006) y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET PIP 5241).*

Referencias

1. Fishbein T, Gondolesi G, Kaufman S. Intestinal Transplantation for Gut Failure. *Gastroenterology* 2003; 124: 1615-1628.
2. Intestinal Transplant Registry, disponible en www.intestinaltransplant.org.
3. Pomphret E, Fryer J, Sima CS. Liver and intestine transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007; 7: 1376-1389.
4. Fishbein TM, Kaufman SS, Florman SS, Gondolesi GE, Schiano T, Kim-Schluger L, Magid M, Harpaz N, Tschernia A, Leibowitz A, LeLeiko NS. Isolated Intestinal Transplantation: Proof of clinical efficacy. *Transplantation* 2003; 76: 636-640.
5. Kuss R, Bourget P. El Intestino. En: Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. 1ra ed. Copyright Studio, Laboratorio Sandoz, 1992:100-103.
6. Langnas A. The History of Intestinal Failure and Transplantation. En: Langnas A, Goulet O, Quigley M, and Tappenden K. *Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation*. 1ra Ed. Blackwell Publishing, 2008: 245-253.
7. Starzl TE, Kaupp HA Jr., Brock DR, Butz GW Jr., Linman JW. Homotransplantation of multiple visceral organs. *Am J Surg* 1962; 103: 219-229.
8. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. Homografts of the small bowel. *Surg Forum* 1959; 10: 197-199.
9. da Silva R, de Paula A, Arroyo Jr P, Gonzales A, Marchini J, Duca W, de Faria W, Rocha M, de Felicio H, Abbud-Filho M and da Silva RC. Report of Initial Experience in Small Bowel Transplantation at São José do Rio Preto Medical School Hospital. *Transplant P* 2008; 40: 827-829.
10. Dudrick Sj, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in the adult? An affirmative answer. *Ann Surg* 1969; 169: 974-984.
11. Grant D, Wall W, Mimeault R. Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet* 1990; 335: 181-184.
12. Beath S, Pironi L, Gobe S. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 2008; 1378-1384.
13. Milla P. Intestinal failure in children. En: Nightingale J. *Intestinal Failure*. Ed. Greenwich Medical Media, 2001: 109-122.
14. Abu-Elmaghd K. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: Current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology* 2006; 130: S132-S137.
15. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg* 2008; 42: 129-150.
16. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, Defaria W, Selvaggi G, Wepler D, Nishida S, Moon J, Madariaga JR, David AI, Gaynor JJ, Thompson J, Hernández E, Martínez E, Cantwell GP, Augenstein JS, Gyamfi A, Pretto EA, Dowdy L, Tryphonopoulos P, Ruiz P. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg* 2005; 242: 480-490.
17. Thompson JS. Surgical approach to the short bowel syndrome, procedures to slow intestinal transit. *Eur J Ped Surg* 1999; 9: 263-266.
18. Sudan D, Di Baise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, Horslen S, Grant W, Botha J, Langnas A. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastroint Surg* 2005; 9: 165-177.
19. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117: 1043-1050.
20. Wilmore DW. Factors correlating with successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr* 1972; 80: 88-95.
21. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-532.
22. Mims T, Fishbein T, Fierman D. Management of small bowel transplant with complicated central venous access in a patient with asymptomatic superior and inferior vena cava obstruction. *Transplantation Proc* 2004; 36: 388-391.

23. OASIS, Home Nutritional Support Patient Registry. Annual Report, 1989 Data. The Oley Foundation, Albany, New York, and A.S.P.E.N., Silver Spring, Md.
24. Fiel MI, Sauter B, Wu HS, Rodríguez-Laiz G, Gondolesi G, Iyer K, Schiano TD. Regression of hepatic fibrosis after intestinal transplantation in total parenteral nutrition liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 926-933.
25. Pironi L, Spinucci G, Paganelli F, Merli C, Masetti M, Miglioli M, Pinna AD. Italian guidelines for intestinal transplantation: potential candidates among the adult patients managed by a medical referral center for chronic intestinal failure. *Transplant Proc* 2004; 36: 659-661.
26. Pironi L, Hébuterne X, Van Gossum A, Messing B, Lyszkowska M, Colomb V, Forbes A, Mickelwright A, Villares JM, Thul P, Bozzetti F, Goulet O, Staun M. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1633-1643.
27. Abu-Elmagd K. Intestinal transplantation: Indications and patients selection. En: Langnas A, Goulet O, Quigley M, and Tappenden K. *Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation*. 1ra ed. Blackwell Publishing, 2008; 245-253.
28. Martin D, Ezzelarab M, Bond G, Reyes J, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Patient profile and candidacy for intestinal transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc* 2002; 34: 1897-1898.
29. Matsumoto CS, Fishbein T. Modified multivisceral transplantation with splenopancreatic preservation. *Transplantation* 2007; 83: 234-236.
30. Kato T, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Nishida S, Moon J, Levi D, Smith L, Hernandez E, Ruiz P, Tzakis A. Inclusion of Donor Colon and Ileocecal Valve in Intestinal Transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 293-297.
31. Abu-Elmagd KM. Preservation of the native spleen, duodenum, and pancreas in patients with multivisceral transplantation: nomenclature, dispute of origin, and proof of premise. *Transplantation* 2007; 84: 1208-1209.
32. Sudan DL, Iyer KR, Deroover A, Chinnakotla S, Fox IJ Jr, Shaw BW Jr, Langnas AN. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1846-1848.
33. Fishbein T, Florman S, Gondolesi G, Decker R. Non composites simultaneous liver and intestinal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 564-565.
34. Gondolesi G, Fauda M. Technical refinements in small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 259-265.
35. Langnas A, Chinnakotla S, Sudan D, Horslen S, Mc Cashland T, Schafer D, Sorrell M, Vanderhoof J, Iyer K, Fox I, Shaw B. Intestinal transplantation at the University of Nebraska Medical Center: 1990 to 2001. *Transplant Proc* 2002; 3: 958-960.
36. Gondolesi GE, Rodríguez-Davalos M, Soltys K, Florman S, Kaufman S, Fishbein T. End-to-end portocaval shunt for venous drainage of the native foregut in combined liver-intestinal transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 98-100.
37. Meier D, Cagnola H, Ramisch D, Rumbo C, Chirido F, Docena G, Gondolesi GE, Rumbo M. Analysis of immune cells draining from the abdominal cavity as a novel tool to study intestinal transplant immunobiology. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 138-145.
38. Ruiz P, Bagni A, Brown R, Cortina G, Harpaz N, Magid MS, Reyes J. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: results of the pathology workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplant Proc* 2004; 36: 335-337.
39. Newberry RD, Lorenz RG. Organizing a mucosal defense. *Immunol Rev* 2005; 206: 6-21.
40. Lorenz RG, Newberry RD. Isolated lymphoid follicles can function as sites for induction of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 44-57.
41. Nucci A, Burns RC, Armah T, Lowery K, Yaworski JA, Strohm S, Bond G, Mazariegos G, Squires R. Interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 10-year review of rehabilitation and transplantation. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 429-443.
42. Trentadue J, Rumbo C, García Hervás MD, Saá G, Martínez MI, Orce G, Fernández A, Gondolesi G. Intestinal transplantation in pediatrics. Analysis of the first recipient series in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109: 135-141.
43. Gondolesi GE, Rumbo C, Fernández A, Mauriño E, Ruf A. Intestinal transplant. Review and description of its evolution in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 63-80.
44. Bond G, Reyes J, Mazariegos G, Wu T, Schaefer N, Demetris J, Fung JJ, Starzl TE, Abu-Elmagd K. The impact of positive T-cell lymphocytotoxic crossmatch on intestinal allograft rejection and survival. *Transplant Proc* 2000; 32: 1197-1198.
45. Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, Hoppenhauer L, Rodríguez-Laiz G, Schiano T, Boros P, Bromberg J, Akalin E, Sauter B. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. *Transplantation* 2006; 81: 1743-1746.
46. Vianna R, Giovanardi RO, Fridell JA, Tector AJ. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis in a patient with life-threatening esophagogastrroduodenal bleeding. *Transplantation* 2005; 80: 534-535.
47. Criterios de inclusión en lista de espera para Tx de Intestino, INCUCAI, disponible en: <http://cresi.incucai.gov.ar/cresi/>.
48. Freeman RB Jr, Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008; 8: 958-976.
49. Horslen S. Organ allocation for liver-intestine candidates. *Liver Transpl* 2004; 10: S86-S89.
50. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl* 2003; 9: 748-753.
51. Desschans B, Van Gelder F, Van Hees D, de Rocy J, Monbaliu D, Aerts R, Coosemans W, Pirenne J. Evolution in allocation rules for renal, hepatic, pancreatic and intestinal grafts. *Acta Chir Belg* 2008; 108: 31-34.
52. Kaufman SS. Small bowel transplantation: selection criteria, operative techniques, advances in specific immunosuppression, prognosis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 425-428.
53. Matsumoto CS, Kaufman SS, Giralda R, Little CM, Rekhman Y, Raofi V, Laurin JM, Shetty K, Fennelly EM, Johnson LB, Fishbein TM. Utilization of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in intestinal transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 941-946.
54. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, Nishida S, Ruiz P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361: 2173-2176.
55. Gondolesi G, Selvaggi G, Tzakis A, Rodríguez-Laiz G, González-Campaña A, Fauda M, Angelis M, Levi D, Nishida S, Iyer K, Sauter B, Podesta L, Kato T. Use of the abdominal rectus fascia as a nonvascularized allograft for abdominal wall closure after liver, intestinal, and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1884-1888.

56. Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno J, Martin D, Madariaga JR, Mazariegos G, Bond G, Molmenti E, Corry RJ, Starzl TE, Reyes J. Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann Surg* 2000; 232: 680-687.
57. Carlsen BT, Farmer DG, Busuttil RW, Miller TA, Rudkin GH. Incidence and management of abdominal wall defects after intestinal and multivisceral transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 1247-1255.
58. Grant W. Surgical complications of intestinal transplant. En: Langnas A, Goulet O, Quigley M, and Tappenden K. *Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation*. 1ra ed. Blackwell Publishing, 2008: 3-9.
59. Hauser GJ, Kaufman SS, Matsumoto CS, Fishbein TM. Pediatric intestinal and multivisceral transplantation: a new challenge for the pediatric intensivist. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1570-1579.
60. Fryer JP. Intestinal transplantation: current status. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 145-519.
61. Fishbein TM, Florman S, Gondolesi G, Schiano T, LeLeiko N, Tschernia A, Kaufman S. Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation* 2002; 73: 1538-1542.
62. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A, Simmons R, Soltys K, Sindhi R, Stein W, Demetris A, Mazariegos G. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int* 2009; 22: 96-109.
63. Gondolesi G, Ghirardo S, Raymond K, Hoppenhauer L, Surillo D, Rumbo C, Fishbein T, Sansaricq C, Sauter B. The value of plasma citrulline to predict mucosal injury in intestinal allografts. *Am J Transplant* 2006; 6: 2786-2790.
64. Matarese LE, Costa G, Bond G, Stamos J, Koritsky D, O'Keefe SJ, Abu-Elmagd K. Therapeutic efficacy of intestinal and multivisceral transplantation: survival and nutrition outcome. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 474-481.
65. Weseman RA. Review of incidence and management of chylous ascites after small bowel transplantation. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 482-484.
66. O'Keefe SJ, Emerling M, Koritsky D, Martin D, Stamos J, Kandil H, Matarese L, Bond G, Abu-Elmagd K. Nutrition and quality of life following small intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1093-1100.
67. Rothkotter HJ, Hriesik C, Pabst R. Many newly formed T lymphocytes leave the small intestinal mucosa via lymphatics. *Adv Exp Med Biol* 1994; 355: 261-263.
68. Schmid T, Korozsi G, Oberhuber G, Klima G, Margreiter R. Lymphatic regeneration after small-bowel transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2446.
69. Kiyozaki H, Kobayashi E, Toyama N, Miyata M. Segmental small bowel transplantation in the rat: comparison of lipid absorption between jejunal and ileal grafts. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 67-70.
70. Rothkotter HJ, Hriesik C, Pabst R. More newly formed T than B lymphocytes leave the intestinal mucosa via lymphatics. *Eur J Immunol* 1995; 25: 866-869.
71. Rothkotter HJ, Hriesik C, Barman NN, Pabst R. B and also T lymphocytes migrate via gut lymph to all lymphoid organs and the gut wall, but only IgA+ cells accumulate in the lamina propria of the intestinal mucosa. *Eur J Immunol* 1999; 29: 327-333.
72. Herbrand H, Bernhardt G, Forster R, Pabst O. Dynamics and function of solitary intestinal lymphoid tissue. *Crit Rev Immunol* 2008; 28: 1-13.
73. Pabst O, Herbrand H, Worbs T, Friedrichsen M, Yan S, Hoffmann MW, Körner H, Bernhardt G, Pabst R, Förster R. Cryptopatches and isolated lymphoid follicles: Dynamic lymphoid tissues dispensable for the generation of intraepithelial lymphocytes. *Eur J Immunol* 2005; 35: 98-107.
74. Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: Nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 31-37.
75. Meier D, Docena H, Ramisch D, Toscanini U, Berardi G, Gondolesi G, Rumbo M. Immunological Status of Isolated Lymphoid Follicles alter Intestinal Transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 2148-2158.
76. Junker Y, Bode H, Wahnschaffe U, Kroesen A, Loddenkemper C, Duchmann R, Zeitz M, Ullrich R. Comparative analysis of mononuclear cells isolated from mucosal lymphoid follicles of the human ileum and colon. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 232-237.
77. Meier D, Rumbo M, Gondolesi GE. Current status of allograft tolerance in intestinal transplantation. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 245-260.
78. Mangus RS, Tector AJ, Kubal CA, Fridell JA, Vianna RM. Multivisceral transplantation: expanding indications and improving outcomes. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 179-186.
79. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, Zenati M, Martin L, Koritsky DA, Emerling M, Murase N, Bond GJ, Soltys K, Sogawa H, Lunz J, Al Samman M, Shaefer N, Sindhi R, Mazariegos GV. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2012; 256: 494-508.

Pruebas neurofisiológicas en trastornos anorrectales

Mercedes Amieva-Balmori, José María Remes Troche

Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:252-262

Recibido: 06/04/2015 / Aprobado: 03/08/2015

Resumen

Los estudios neurofisiológicos de la función anorrectal proveen información útil acerca de la integridad de la innervación y la función neuromuscular. Esta información nos ayuda a conocer los mecanismos fisiopatológicos que llevan a trastornos severos de la función anorrectal como la incontinencia fecal, los trastornos del piso pélvico y la defecación disinérgica. Estas pruebas son comúnmente realizadas en pacientes referidos a centros de atención médica de tercer nivel los cuales frecuentemente tienen evaluaciones negativas o falta de respuesta a la terapia convencional. El uso adecuado de estas pruebas puede revelar conocimientos nuevos y significativos de los mecanismos subyacentes que pueden llevar a un mejor manejo de estos trastornos. Estas técnicas son complementarias a otras modalidades de investigación como los estudios de la imagen del piso pélvico. En esta revisión se analizan los estudios neurofisiológicos que con mayor frecuencia se realizan, así como sus indicaciones y utilidad clínica. Varias técnicas están emergiendo y nos proporcionan un mejor entendimiento de las interacciones cerebro-intestino.

Palabras claves. Anorrecto, fisiología, manometría, estreñimiento, incontinencia.

Neurophysiological test in anorectal disorders

Summary

Neurophysiological studies of anorectal function provide useful information about the integrity of innervation and neuromuscular function. This information helps to understand

the pathophysiological mechanisms leading to severe anorectal disorders function, such as fecal incontinence, pelvic floor disorders and dyssynergic defecation. These tests are commonly performed in patients referred to third level medical centers having negative evaluations or no response to conventional therapy. Proper use of these tests may reveal significant new knowledge of the underlying mechanisms that can lead to better management of these disorders. These techniques are complementary to other types of research such as imaging of the pelvic floor. In this review, the most accomplished neurophysiological studies, indications and clinical utility are analyzed. Several techniques are emerging and provide us with a better understanding of the brain-gut interactions.

Key words. Anorectum, physiology, manometry, constipation, incontinence.

Los trastornos anorrectales afectan al 15-20% de la población, y la mayoría de éstos son consecuencia de alteraciones neuromusculares del piso pélvico y sus estructuras adyacentes.^{1,2} Las pruebas neurofisiológicas que evalúan la funcionalidad del anorrecto proveen información muy importante respecto de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de la incontinencia fecal, la disinergia del piso pélvico, la hipo o hipersensibilidad rectal y la neuropatía pélvica.³

En la actualidad existen múltiples pruebas para estudiar la neurofisiología anorrectal (Tabla 1), y si bien no existe una única prueba en el estudio de estos pacientes y más bien se deben considerar como pruebas complementarias, la manometría anorrectal (MAR) es la prueba más utilizada.³⁻⁵ Esta prueba, que la mayoría de las veces es realizada solo en centros especializados o de referencia, es la que globalmente proporciona más información, al menos en el manejo de los pacientes que sufren incontinencia fecal (IF) y constipación secundaria a disinergia del piso pélvico.

Correspondencia: José María Remes Troche
Iturbide s/n entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre Col Flores Magon
(CP 91.700), Veracruz, México
Tel: +52 (229) 9322292
Correo electrónico: joremes@uv.mx

Tabla 1. Pruebas neurofisiológicas para la evaluación de los trastornos anorrectales.

Pruebas comúnmente utilizadas con trascendencia clínica
• Manometría anorrectal convencional • Manometría anorrectal de alta resolución • Manometría anorrectal de alta definición • Prueba de expulsión con balón • Ultrasonografía endoanal • Tránsito colónico con marcadores radiopacos • Tránsito colónico con Smart Pill
Pruebas comúnmente utilizadas con significado clínico incierto
• Defecografía • Electromiografía • Latencia terminal de nervios pudendos • Prueba de continencia con solución salina
Pruebas utilizadas para investigación
• Análisis vectorial • Baróstato • Defecografía por IRM • Manometría anorrectal ambulatoria de 24 horas • Potenciales corticales evocados

En esta revisión analizamos detenidamente las pruebas tradicionales y los avances tecnológicos en el estudio de la fisiología anorrectal.

Importancia de la evaluación clínica

Si bien esta revisión detalla la utilidad de las pruebas neurofisiológicas anorrectales, hay que destacar que una apropiada evaluación clínica es fundamental; muchas veces la decisión de cuál prueba utilizar primero depende de los hallazgos encontrados en el interrogatorio y la exploración física. Por ejemplo, el interrogatorio en un paciente con estreñimiento debe dirigirse a evaluar la duración, gravedad, naturaleza del problema y eventos precipitantes.⁶ La presencia de estreñimiento desde el nacimiento y/o la infancia sugiere que existe un problema congénito como la enfermedad de Hirschprung. Una historia de estreñimiento crónico (EC), recurrente y refractario a tratamiento dietético en una mujer joven, debe orientar a un problema funcional, mientras que la presencia de estreñimiento de reciente aparición en un paciente de edad avanzada debe considerarse una señal de alarma y excluirse la patología orgánica como son las neoplasias colorrectales. Algunas características asociadas a la evacuación pueden ser útiles, como por ejemplo, la sensación de bloqueo anal con esfuerzo excesivo, que mejora con la realización de maniobras como presionar el ano o

la vagina, y en casos extremos la extracción digital de las heces, sugiere la existencia de disinergia del piso pélvico.⁷

Un examen detallado de la región anorrectal es indispensable en la evaluación de los sujetos con estreñimiento. Rutinariamente este examen no se realiza, aun cuando aporta información muy valiosa, debido a lo incómodo que resulta para el paciente. Primero, debe revisarse el área perianal en búsqueda de cicatrices, fisuras, fístulas y/o hemorroides externas. Después, se debe observar el periné con el paciente en reposo y luego pedirle que puje para poder así determinar la magnitud del descenso perineal. Normalmente el periné desciende entre 1 y 2,5 cm por debajo del plano de las tuberosidades isquiáticas. Si el descenso es menor a 1 cm, indica que hay una incapacidad para relajar los músculos del piso pélvico durante la defecación. Por otra parte, si el descenso es excesivo (mayor a 3,5 cm), indica laxitud del periné; esto usualmente se observa después de múltiples partos y se acompaña de rectocele. Finalmente, debe realizarse el examen digital ya que éste nos permite determinar la presión y el tono basal del esfínter, la presencia de impactación fecal, estenosis o masas. Si durante el examen rectal se dificulta la introducción digital a través del esfínter, debemos pensar que existe un aumento de la presión basal, la cual es anormal. Si por el contrario, el esfínter se encuentra semiabierto e hipotónico, la búsqueda de alteraciones anatómicas importantes o lesiones neurológicas es indispensable. El reflejo cutáneo anal (o de “rascado”) se produce estimulando táctilmente de manera sutil la región perianal y normalmente debe haber una contracción involuntaria del esfínter anal externo; la ausencia de este reflejo implica alteraciones neuropáticas. Una maniobra que puede ser muy útil cuando se realiza el tacto rectal es buscar la cintilla o haz puborrectal que se encuentra localizada en la región póstero-lateral del ampulla rectal; una vez localizada esta estructura se le pide al paciente que puje y normalmente debemos sentir que esta estructura se relaja; si por el contrario se percibe un aumento del tono en este haz (espasmo), debemos considerar la existencia de disfunción del piso pélvico (contracción paradójica del esfínter anal). En manos de expertos el tacto rectal tiene una sensibilidad y especificidad para diagnosticar disinergia del piso pélvico de 75% y 82% respectivamente.⁸

Manometría anorrectal convencional (MAR)

La MAR provee información de la función del esfínter anal en reposo, así como los cambios que ocurren durante la contracción voluntaria, el descenso y la activación refleja del piso pélvico. Las medidas adecuadas de las respuestas del esfínter anal pueden ser obtenidas con catéteres

de perfusión de agua, con catéteres con micro-transductores en estado sólido o con balones inflados con agua o aire.^{9, 10} Las presiones normales del esfínter anal varían de acuerdo al género, edad y metodología de la medición. En general, las presiones son mayores en hombres adultos y personas jóvenes, pero existe una considerable variación en los valores.¹⁰

Es el método preferido para definir la debilidad funcional del esfínter anal externo (EAE), el esfínter anal interno (EAI) y para detectar reflejos recto-anales anormales. Esta prueba puede también facilitar el entrenamiento de biorretroalimentación.

Las indicaciones para realizar una MAR son:

1. Evaluación de la incontinencia fecal.
2. Evaluación del estreñimiento (sospecha de disinergia).
3. Para realizar terapia de biorretroalimentación en pacientes con estreñimiento y/o incontinencia fecal.
4. Evaluación pre y postoperatoria de las anastomosis ileorrectales.
5. Proctalgia.

a) Utilidad clínica de la MAR en la incontinencia fecal

Los pacientes con IF tienen diversas anomalías neurofisiológicas como disrupción o debilidad del EAE y el EAI. Adicionalmente, la capacidad del EAE para contraerse de manera refleja durante los incrementos abruptos de la presión intraabdominal, como al toser o estornudar, se encuentra alterada. Esto puede ser demostrado al indicar a los pacientes el inflar un globo.¹⁰⁻¹² Esta respuesta refleja causa que la presión del esfínter anal aumente por encima de la presión rectal para preservar la continencia. La respuesta es disparada por receptores en el piso pélvico y mediada a través de un arco reflejo espinal. En pacientes con lesión de la médula espinal, por arriba del cono medular, esta respuesta refleja se encuentra presente pero la respuesta al esfuerzo voluntario puede estar ausente, mientras que en pacientes con lesiones que afectan la cauda equina o el plexo sacro, tanto la respuesta refleja como la respuesta al esfuerzo voluntario se encuentran ausentes.^{13, 14} En la Tabla 2 se mencionan las maniobras sugeridas durante la realización de una MAR en pacientes con IF.

En un estudio prospectivo, la MAR con pruebas sensoriales no solo confirmó la impresión clínica sino que proveyó de nueva información que no fue detectada clínicamente.⁹ Más aún, la información diagnóstica obtenida por este estudio, influyó tanto en el manejo como en la evolución de los pacientes con incontinencia.⁴ El estándar de oro para detectar anomalías estructurales son los estudios de imagen como la endosonografía anal o la resonancia

Tabla 2. Maniobras sugeridas a realizarse durante la manometría anorrectal de acuerdo a la indicación.

Maniobra	Indicación		
	Incontinencia	Estreñimiento	Preoperatorio
Presión basal	Sí	Sí	Sí
Contracción voluntaria	Sí	Opcional	Sí
Reflejo de la tos	Sí	No	Opcional
Pujo defecatorio	No	Sí	Opcional
Reflejo recto anal inhibitorio	No	Sí	Sí
Sensibilidad rectal	Sí	Sí	Sí
Distensibilidad rectal	Opcional	Opcional	Opcional
Prueba de expulsión con balón	No	Sí	Opcional

magnética pélvica. Estas pruebas no se encuentran en el contexto de esta revisión pero son descritas en otros textos.¹⁵

b) Utilidad clínica de la MAR en el estreñimiento crónico (EC)

La MAR detecta anomalías que facilitan el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung y la defecación disinérgica.¹⁶ La ausencia del reflejo recto anal inhibitorio es considerada patognomónica de la enfermedad de Hirschsprung.¹³ En un estudio prospectivo de 111 niños, la MAR tuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% cuando se comparó con la biopsia rectal por succión (sensibilidad del 93%, especificidad del 100%) para la detección de enfermedad de Hirschsprung.¹⁷

Cuando una persona intenta defecar, existe usualmente un aumento en la presión intrarrectal, la cual es sincronizada con una caída en la presión del esfínter anal, debido a una relajación del músculo puborrectal y del EAE.^{17, 18} Esta maniobra se desarrolla bajo control voluntario y es principalmente una respuesta aprendida. La incapacidad para llevar a cabo esta maniobra coordinada representa la principal anomalía fisiopatológica en pacientes con defecación disinérgica.¹⁸⁻²⁰ Esta incapacidad puede estar relacionada a fuerzas de expulsión alteradas, contracción anal paradójica, relajación anal alterada, o bien una combinación de estos mecanismos. Sin embargo, durante el intento de defecación, algunos sujetos no tienen relajación normal debido a las condiciones del laboratorio. Por ejemplo, en un estudio reciente de veinticinco voluntarios sanos, la MAR en posición acostada reveló que un tercio de los sujetos tenían disinergia y la mitad fueron incapaces de expulsar las heces artificiales.²¹ Mientras que sentados, con el recto distendido, la mayoría de los voluntarios mostró un patrón de defecación normal y con capacidad para expulsar las heces. Así, la posición corporal, la

sensación y las características de las heces son factores que pueden influir en la defecación. Sin embargo, la presencia aislada de este patrón no es diagnóstica de defecación disinérgica. Adicionalmente, las pruebas sensoriales rectales han revelado que el umbral para la primera sensación y el deseo de defecar se encuentra alterado en el 60% de los pacientes con defecación disinérgica.⁹ Además, un estudio de casos y controles demostró que la MAR reveló un patrón de defecación disinérgica en el 82% de los pacientes con síndrome de úlcera rectal solitaria.²²

Manometría anorrectal de alta resolución (MAAR) y de alta definición (MAAD)

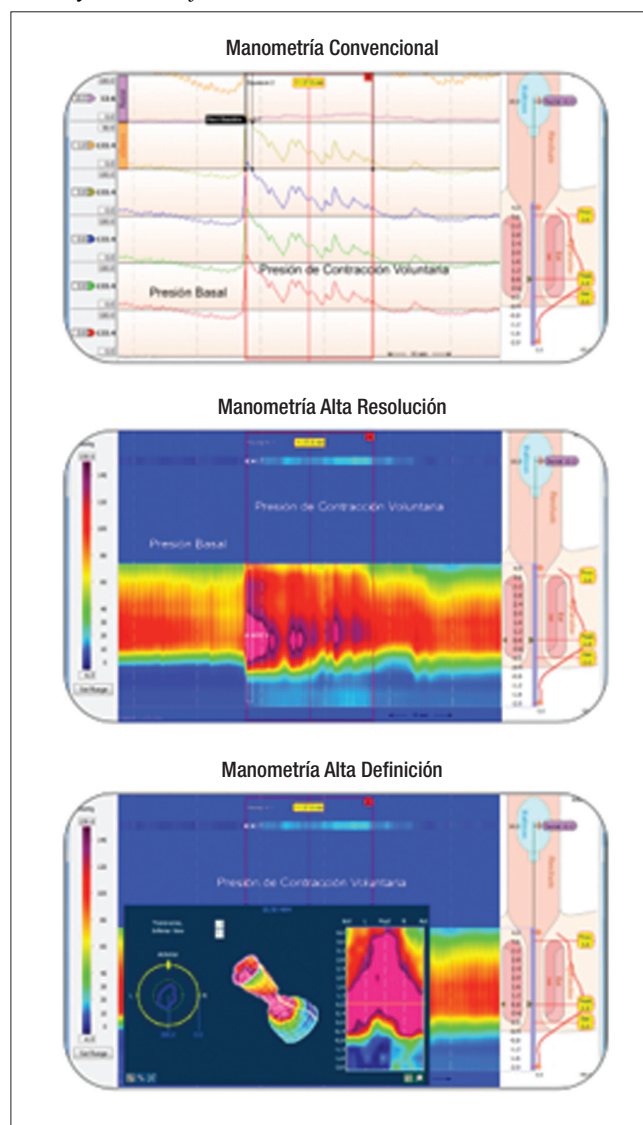
Recientemente se ha desarrollado un nuevo catéter manométrico en estado sólido con 36 sensores circunferenciales a intervalos de 1 cm (4,2 mm de diámetro) para manometría anorrectal de alta resolución ([MAAR o HRM], *Sierra Scientific Instruments*, CA, EE.UU.).²³ Este dispositivo utiliza una novedosa tecnología de transducción de presión (Tact Array) que permite a cada uno de los 36 elementos sensibles de presión, detectar la presión a lo largo de una longitud de 2,5 mm y en cada uno de los doce sectores radiales. Esta MAAR provee gran resolución fisiológica y minimiza los artefactos de movimiento. Los datos pueden ser desplegados en contornos isobáricos que pueden proveer una representación dinámica continua de los cambios de presión. En un estudio piloto Jones y col reportaron buena correlación, a pesar de que las presiones del esfínter anal fueron más altas con la MAAR que aquellas obtenidas con catéter de manometría perfusorio.²³

En una evaluación prospectiva, Lee JE y col compararon los resultados obtenidos con MAAR contra la MAR convencional en 14 pacientes (7 mujeres, edad mediana: 59 años, rango: 35-77), 6 con IF y 8 con EC.²⁴ Las presiones en reposo y después de la contracción fueron significativamente más altas con la MAR convencional que con la MAAR (mediana de 69 y 239 mmHg comparado con 41 y 110 mmHg, respectivamente, ($p = 0,001$), aunque la proporción de contracción/reposo fue similar entre ambos métodos (2,1 vs 2,4). En el caso de las maniobras de pujo, la MAR convencional dio un resultado falso positivo mientras que la MAAR estableció el diagnóstico en todos los casos. La realización del estudio con MAAR se realizó en menos tiempo que con la técnica convencional ($p = 0,001$). Los autores concluyen que la MAAR es un mejor método para el diagnóstico de los trastornos anorrectales cuando se la compara con el método tradicional.

Un paso evolutivo en el desarrollo de la MAAR es la MAAD. Esta innovación tecnológica consiste en utilizar una sonda con 256 sensores radiales montados en un ca-

téter de aprox 10 cm de longitud y que da un análisis radial de todo el segmento anorrectal. En teoría, este método ofrecería la ventaja de reconstruir topográficamente el canal anal y aportar información que en la actualidad solo es obtenida mediante el USG endoanal. El grupo de Rao SS y col presentó un trabajo pionero al respecto en donde se evaluaron 10 pacientes con IF (8 mujeres, edad mediana: 58 años, rango: xx-xx), 10 con EC (9 mujeres, edad mediana: 48 años, rango:xx-xx) y 10 controles sanos (4 mujeres, edad mediana: 35 años, rango: xx-xx) utilizando MAAD y ultrasonografía endoanal (USG), con la finali-

Figura 1. Presión basal en reposo del esfínter anal y en contracción voluntaria mediante manometría convencional, de alta resolución y de alta definición.



dad de evaluar las ventajas de esta novedosa técnica.²⁵ En este estudio se demostró que la correlación en la evaluación de los componentes musculares del ano es alta entre las dos técnicas, pero que evidentemente la MAAD ofrece la ventaja de detectar las características de disiner-gia en los pacientes con EC. La concordancia entre el USG y la MAAD para defectos del esfínter fue alta (coeficiente kappa de 0,72). Los autores concluyen que la MAAD es un método, seguro, tolerable y efectivo que puede aportar datos comparables a la USG, además de que permite una evaluación fisiológica de ano recto.

Recientemente, nuestro grupo ha establecido los valores de normalidad con esta nueva técnica y se demuestra que al igual que con otros sistemas de MAR la presión basal es mayor en los hombres que en las mujeres y que la edad es un factor determinante en la presión de los esfínteres. Por otro lado, ésta representa ser una técnica muy reproducible y cuya medición es poco variable.²⁶

En la Figura 1 se muestran los trazos manométricos que ilustran las diferencias entre la MAR, la MAAR y la MAAD.

Tránsito colónico con marcadores radiopacos y Smart Pill®

La evaluación del tiempo de tránsito colónico (TTC) permite un mejor entendimiento de cómo se mueve la materia fecal a lo largo del colon, y de forma inicial nos permite situar a qué nivel se encuentra la alteración que está condicionando la baja frecuencia de evacuaciones.¹² La medición del TTC total con marcadores radiopacos es una prueba indispensable en la evaluación del paciente con estreñimiento grave y se basa en medir el tiempo que tarda una sustancia radiopaca en migrar de un segmento intestinal a otro o en desaparecer del cuerpo. Así, el seguimiento del trayecto que realizan los marcadores a través del colon es una manera objetiva de medir el tránsito segmentario o colónico total. Aunque se han descrito varias técnicas, las más utilizadas son: la de la cápsula única y la de múltiples cápsulas (bolos múltiples) en días consecutivos.^{12, 27, 28} Se ha propuesto que como escrutinio la prueba de una sola cápsula puede llegar a ser suficiente.

En la técnica de cápsula única el paciente ingiere una cápsula que contiene 24 marcadores radiopacos que tienen forma anular (*Sitzmarks*®, *Konsyl Pharmaceuticals*, Forth Worth, Texas) y 120 horas después se toma una placa simple de abdomen (PSA) que debe incluir los hemidiafragmas y el pubis para poder visualizar adecuadamente los marcadores. En la PSA, se van a contar cuántos marcadores quedan y su localización. Para determinar la localización de los marcadores se trazan 3 líneas: 1) una línea vertical sobre las apófisis espinosas de las vértebras

torácicas hasta llegar a la 5ta vértebra lumbar (L5); 2) una línea horizontal que va desde L5 hasta la espina ilíaca anterosuperior derecha; y 3) una línea horizontal que va desde L5 hasta la espina ilíaca anterosuperior izquierda. Normalmente al quinto día el sujeto debió expulsar al menos el 80% (19 o más) de los marcadores radiopacos; en otras palabras, tener más de cinco marcadores al quinto día se considera anormal. Si la mayoría de estos marcadores se localizan a lo largo del colon derecho e izquierdo, debe considerarse que el problema se trata de inercia colónica, por otra parte, si se localizan en recto sigmoides, el estreñimiento debe clasificarse como obstructivo. Sin embargo, hasta 2/3 de los pacientes con estreñimiento obstructivo pueden tener un patrón mixto consistente en inercia colónica y disfunción del piso pélvico.

En la técnica de múltiples bolos el paciente ingiere durante tres días consecutivos una cápsula con 24 marcadores por la mañana y se obtienen PSA al cuarto y séptimo día. La cuenta y localización de los marcadores por segmento se hace en ambas placas y se realiza una suma por segmentos y una suma total. Para calcular los resultados se usa una fórmula basada en el principio de curvas de dilución. El método más utilizado es el descrito por Metcalf y modificado por Arhan en donde el tránsito colónico total = $(T/N) (n1 + n2)$ donde T es una constante representando las 24 horas de intervalo entre la ingesta de la última cápsula y la primera placa de abdomen, y N es el número de marcadores por cápsula [24] y $n1 + n2$ es la suma de marcadores en ambas placas.³⁴ Se considera que normalmente el TTC es de 43 a 72 horas, el tránsito en colon derecho es de 20 a 38 horas, en el colon izquierdo de 14 a 37 horas y en recto sigmoides de 25 a 45 horas.^{26, 27} Si en la sumatoria total el paciente tiene más de 72 marcadores, el estudio se considera anormal, y de acuerdo al segmento afectado se clasifica a los pacientes en inercia colónica o estreñimiento obstructivo.

Recientemente, se ha desarrollado un dispositivo inalámbrico denominado "Smart Pill" o "cápsula inteligente" para la medición del tránsito gastrointestinal de forma integral. Consiste en un dispositivo que mediante telemetría es capaz de registrar los cambios de temperatura, pH y presión en todo el tracto digestivo. Dicha cápsula ha demostrado, por ejemplo, ser casi comparable con la gammagrafía gástrica para determinar el tiempo de vaciamiento gástrico (Figuras 2 y 3). El grupo de Rao S y col, utilizando la cápsula inteligente, evaluó los patrones de motilidad en el colon en 32 sujetos con EC (8 con tránsito colónico normal por marcadores radiopacos, 20 con disiner-gia del piso pélvico y 4 con inercia colónica).²⁹ Con esta tecnología se demostró que los pacientes con

Figura 2. Sistema de "Smart Pill" o cápsula inteligente para la evaluación del tránsito intestinal. A. Sistema que consiste en un programa de cómputo y una grabadora inalámbrica que mediante telemetría registra el pH, la temperatura y la presión a lo largo del tracto digestivo posterior a la ingesta de una cápsula. La cápsula B tiene una longitud de 2,8 cm y en su interior tiene sensores de temperatura, pH y presión.

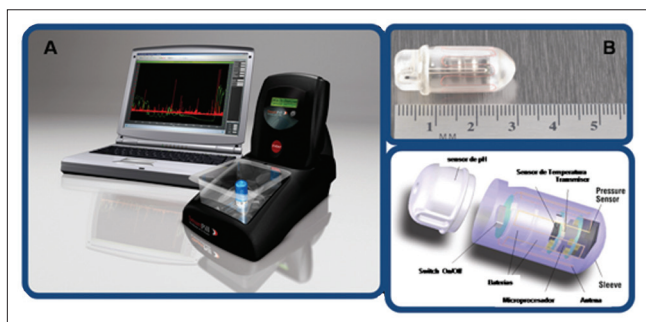
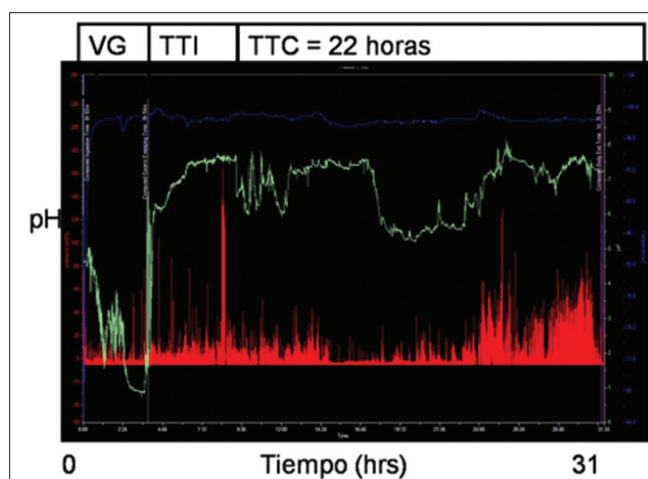


Figura 3. Trazo de un sujeto con gastroparesia posterior a la ingesta de "Smart Pill" o cápsula inteligente. En este trazo se obtuvo un total de 31 horas de registro. La línea verde representa el pH a lo largo de todo el estudio, la línea roja la actividad motora (registro de presión) y la línea azul el registro de la temperatura. Posterior a la ingesta la línea verde registra pH < menor de 4 durante un período cercano a las 3 horas donde se ve un abrupto incremento del pH que representa la salida del estómago al duodeno. El tiempo transcurrido en este período es el tiempo de vaciamiento gástrico (VG). Posteriormente el pH se mantiene entre 8 y 7, y después de 4 horas hay una caída de pH entre 6 y 5, lo que representa el tiempo de tránsito intestinal (TTI). Finalmente el tiempo que permanece en colon hasta antes de la pérdida del registro (expulsión) representa el tiempo de tránsito colónico (TTC).



inercia colónica tienen menor amplitud de contracciones y un índice de motilidad de 24 horas significativamente menor que los otros subgrupos de estreñimiento. Los pacientes con disineria tuvieron menor motilidad postprandial comparado con sujetos sanos y con los pacientes estreñidos con tránsito colónico normal.

Mucho se ha cuestionado si la frecuencia de las evacuaciones debe ser el mejor indicador en la definición de estreñimiento. Utilizando la técnica de la *Smart Pill*, el grupo multicéntrico que ha desarrollado esta técnica demuestra que una frecuencia de evacuaciones < a tres veces por semana no correlaciona con el tiempo de TTC total.³⁰ En 78 pacientes adultos con EC se realizó en forma simultánea la medición del tránsito intestinal y el tránsito colónico con *Smart Pill* y el estudio de marcadores radiopacos con el método de Hinton (cinco días), y se demostró que el tiempo de tránsito intestinal promedio en los pacientes con EC es de 72,2 horas con un TTC de 62 horas; la correlación con la técnica de marcadores radiopacos fue muy baja ($r = -0,10$; $p = 0,47$).

Pruebas de sensibilidad rectal

Esta prueba es usualmente realizada mediante distensión del recto con un globo inflado, ya sea con agua o aire. Típicamente es usada para la determinación de las respuestas sensoriales rectales que comprenden las mediciones del umbral para la primera percepción, el deseo o la necesidad urgente de defecar y el volumen máximo tolerable.^{10, 12} Algunos investigadores miden los umbrales sensoriales mediante la inyección rápida de aire al globo, aunque algunos usan infusiones continuas.^{31, 32} La manera de inflar el globo (fásica vs continua) y la velocidad del inflado puede afectar los umbrales sensoriales.³³ En la técnica del baróstato un globo de PVC es colocado dentro del recto llevando a cabo insuflaciones continuas del globo.³⁴ El baróstato consiste en una bomba, usualmente un pistón localizado dentro de un cilindro hueco, un motor y unos transductores de presión.³⁴ A presiones preestablecidas, el pistón lleva aire fuera del cilindro hacia un globo, el cual distiende su volumen.

La sensibilidad rectal es típicamente establecida con la distensión del globo, esto también puede realizarse usando estímulos eléctricos aplicados en la mucosa rectal. Esta técnica no solo es viable, sino reproducible y provee información comparable a las distensiones con globo.^{34, 35} Adicionalmente, permite la caracterización neurofisiológica de las vías aferentes viscerales entre el intestino y el cerebro a través del registro de los potenciales evocados sensoriales corticales.

Las pruebas de sensibilidad son comúnmente utilizadas en pacientes con estreñimiento, incontinencia, sín-

drome de intestino irritable (SII) y dolor anorrectal. El volumen máximo tolerable o el umbral al dolor pueden encontrarse disminuidos en pacientes que tienen un recto no distensible: intervenciones abdomino-perineales, proctitis, isquemia rectal.³³ El umbral al dolor puede también ser menor en pacientes con SII.³³⁻³⁵ En contraste, un umbral de percepción sensorial alto sugiere sensaciones rectales alteradas o hiposensibilidad rectal.^{17, 30}

Con el uso del baróstato, se ha demostrado que los pacientes con SII tienen umbrales sensoriales rectales menores.^{34, 35} Los sujetos con IF pueden demostrar un recto hipersensible y con poca distensión o hiposensibilidad rectal.³⁶ En contraste, aquellos sujetos con defecación disinérgica, tienen un incremento en el tono rectal, percepción sensorial anormal y/o contractilidad alterada de la pared rectal.³⁷ Las alteraciones en la distensibilidad rectal pueden resultar en disminución o incremento de la capacidad rectal, habilidad alterada para la percepción de la distensión rectal y alteración en el umbral para la inhibición refleja del EAI. Las condiciones que disminuyen la distensibilidad rectal incluyen la colitis ulcerativa,³⁸ la radioterapia,³⁹ y el reemplazo quirúrgico del recto con colon sigmoides (procedimiento de Koch).³¹

Electromiografía

El registro eléctrico de la actividad muscular del esfínter anal, electromiografía (EMG), es una técnica útil para identificar las lesiones del esfínter, así como potenciales de denervación-reinervación que pueden indicar neuropatías.¹² A pesar de que la actividad electromiográfica del esfínter anal es variable y sujeta a artefactos significantes, estudios recientes muestran que la EMG concéntrica provee datos más sólidos sin artefactos significantes.^{40, 41} Sin embargo, continúa considerándose como una herramienta de investigación y no es rutinariamente utilizada en la práctica clínica para propósitos diagnósticos. La EMG puede ser realizada utilizando un electrodo de aguja de alambre fino o un electrodo de superficie.⁴²⁻⁴⁴

La actividad electromiográfica anormal, como los potenciales de fibrilación y las descargas espontáneas de alta frecuencia, provee evidencia de denervación crónica.^{12, 41} Por ejemplo, el hallazgo de potenciales motores polifásicos es indicativo de denervación y reinervación. La denervación del esfínter anal se observa comúnmente en pacientes con IF secundaria a lesiones del nervio pudendo o síndrome de cauda equina.⁴⁵ El EAE puede estar afectado en atrofia multisistémica.^{46, 47} Sin embargo, la interpretación de los hallazgos de la EMG requiere entrenamiento especializado y experiencia.

La EMG de superficie puede ser combinada con MAR para revelar patrones anormales de activación muscular

en pacientes con defecación disinérgica porque pueden determinar la presencia de relajación inapropiada del esfínter durante la defecación.⁴⁸ En un estudio la incapacidad para relajar el esfínter anal detectada con EMG correlacionó con la incapacidad para expulsar el globo en el 82% de los pacientes (defecación disinérgica).⁴⁹ Finalmente, la activación insuficiente del esfínter anal durante los intentos para retener un globo manométrico en el anorrecto, puede observarse en la IF.⁴²

Latencia de nervios pudendos

La latencia de los nervios pudendos (LNP) mide la integridad neuromuscular entre la porción terminal del nervio pudendo y el esfínter anal. La LNP puede ser útil en la valoración de pacientes con IF previo a la reparación del esfínter anal y es particularmente útil en predecir la evolución quirúrgica.^{12, 42, 50} Sin embargo, estudios recientes muestran que esta técnica puede ser útil en la evaluación del descenso perineal^{51, 52} y el estreñimiento.⁵³ Una lesión del nervio pudendo lleva a la denervación del músculo del esfínter anal y a debilidad muscular. Por esto, la medición de la LNP puede identificar si la debilidad del músculo del esfínter es debida a lesión muscular o a lesión neurológica. Un electrodo desechable (electrodo de *St Mark*; *Dantec-Medtronic*, MN, EE.UU.) es comúnmente utilizado.¹²

Una LNP prolongada sugiere neuropatía pudenda. Las mujeres que tienen partos vaginales y tienen un tiempo prolongado de labor o tienen parto asistido con fórceps son más propensas a tener una LNP prolongada comparadas con mujeres que dieron a luz por cesárea.⁵⁴ De igual manera, después de una lesión obstétrica las mujeres que desarrollan IF han mostrado que tienen tanto neuropatía pudenda como defectos del esfínter anal. La IF es comúnmente el resultado final de ambas lesiones: musculares y nerviosas. En un estudio las mujeres con lesiones obstétricas desarrollaron IF sólo cuando se encontraba asociada con alguna neuropatía pudenda.⁵⁵ De esta manera, la LNP por sí sola no puede identificar el mecanismo subyacente de la IF. Sin embargo, en conjunto con la MAR y/o la USG endoanal, puede proveer información completa.

La revisión técnica de la Asociación Americana de Gastroenterología no recomienda la LNP para la evaluación de pacientes con IF porque ésta correlaciona poco con los síntomas clínicos y los hallazgos histológicos, no discrimina la debilidad muscular causada por la lesión muscular o neurológica, tiene poca sensibilidad y especificidad, es operador dependiente (por ejemplo, una latencia corta puede estar relacionada a estimulación más distal del nervio) y no predice la evolución quirúrgica.¹²

Sin embargo, revisiones de ocho estudios no controlados reportaron que pacientes con neuropatía pudenda generalmente tienen una evolución quirúrgica mala cuando fueron comparados con aquellos sin neuropatía.^{12, 56} Una LNP normal no excluye la neuropatía pudenda, debido a que la presencia de algunas fibras nerviosas intactas pueden dar resultados normales, mientras que un tiempo de latencia anormal es más significativo. De esta manera, cuando se interpretan los resultados de LNP es importante considerar si un paciente tiene lesión muscular, lesión neurológica o ambas.

Pruebas neurofisiológicas emergentes

Potenciales evocados somatosensoriales corticales

Las vías neuronales aferentes y eferentes entre el cerebro y el intestino están íntimamente involucradas en mediar sensaciones y reflejos que gobiernan la función anal y rectal. De esta manera, la disfunción de las vías eferentes y aferentes provenientes del recto o el piso pélvico pueden llevar a trastornos de la defecación tales como estreñimiento o IF.⁵⁷ A la fecha, podemos investigar las vías neuronales bidireccionales entre el canal anal, el recto, la médula espinal y el cerebro utilizando estimulación mecánica, eléctrica o magnética.⁵⁸⁻⁶¹

El circuito neuronal aferente puede ser estudiado usando potenciales evocados corticales (PEC), tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética funcional (RMF) o encefalografía magnética (EM).

Los PEC proveen información objetiva y cuantificable para la evaluación de los trastornos sensitivos que afectan los tractos aferentes, la médula espinal y la corteza cerebral. Los neurofisiólogos han usado los PEC de las vías somatosensoriales, visuales, auditivas y de dolor por más de 50 años. Esta técnica involucra una estimulación sensorial breve, que es localizada en tiempo y lugar en el electroencefalograma (EEG) a través de electrodos. La señal relacionada a los eventos es pequeña en amplitud pero ocurre en el mismo tiempo posterior a cada estímulo, mientras que las señales de gran amplitud ocurren aleatoriamente. En un intento de obtener la señal deseada, se llevan a cabo estímulos repetidos para promediar la subsecuente actividad cerebral. La gráfica resultante representa la respuesta cerebral al estímulo y su cambio en cada milisegundo.

Las respuestas de los PEC son reproducibles y son registrados en respuesta al estímulo de varias regiones del tracto gastrointestinal.⁵⁸⁻⁶¹ Un estudio reciente describió una "respuesta visceral" al dolor por potenciales evocados eléctricos en el esófago, estómago, duodeno, colon y anorrecto.⁵⁹

Las ventajas de los PEC sobre otros estudios de imagen cerebral incluyen bajo costo del equipamiento, dis-

ponibilidad amplia y capacidad de incorporarse en laboratorios fisiológicos. Sin embargo, los PEC representan la suma de la actividad cortical, lo que hace difícil precisar la localización neural de la respuesta evocada.

Dos estudios han concluido que las respuestas de los PEC a la estimulación rectal pueden proveer información fisiopatológica útil en pacientes con SII.^{60, 61} Chan y col registraron PEC en respuesta a distensiones rectales rítmicas en 22 pares de mujeres sanas de edad similar y en pacientes con SII.⁶⁰ Los pacientes con SII demostraron mayor prevalencia de picos tempranos de PEC postprandiales (latencia: 100ms) y uniformemente latencias cortas de PEC, ambos antes y después del alimento. En otro estudio los pacientes con SII tuvieron latencia corta y amplitud aumentada comparada con controles.⁶¹ Estos hallazgos proveen evidencia sustentable sobre la hipersensibilidad aferente visceral.

Loening-Baucke y col estudiaron las respuestas a los PEC anorrectales en niños con estreñimiento y encopresis, y encontraron que las latencias de los potenciales evocados de instalación temprana eran prolongadas.⁶² Recientemente, se ha observado que los pacientes adultos con defecación disinérgica tienen latencias prolongadas así como amplitudes significativamente atenuadas de las respuestas a los PEC tanto rectales como anales cuando se compararon con sujetos control. Esto muestra que la transmisión neuronal aferente entre el intestino y el cerebro se encuentra alterada en pacientes con defecación disinérgica.⁶³

La integridad de las vías motoras eferentes que controlan la función anorrectal puede establecerse mediante el registro de potenciales evocados motores (PEM) de las respuestas del esfínter anal y del recto a la estimulación magnética de la corteza motora [estimulación magnética transcranial (EMT)].^{12, 61-64} La EMT es una técnica nueva no invasiva de estimulación magnética de las neuronas corticales con molestias mínimas.⁶⁴ Está basada en el principio de Faraday, el cual establece que en la presencia de un campo eléctrico cambiante, un campo magnético es generado. En consecuencia, cuando una corriente es rápidamente descargada a través de un conductor, se produce un flujo magnético alrededor de éste. El flujo magnético causa estimulación del tejido neural. Recientemente, la EMT ha sido usada para mapear la localización cortical de la musculatura anorrectal.⁶⁵

Adicionalmente, el componente periférico de las vías eferentes puede establecerse con la estimulación de las raíces nerviosas lumbosacras y la estimulación magnética transsacra. La estimulación eléctrica de las raíces lumbosacras y la estimulación eléctrica transsacra permiten una localización más precisa de las vías motoras entre el cerebro

y el esfínter anal, así como el análisis del sistema nervioso eferente entre el cerebro y el órgano blanco.⁶⁶⁻⁶⁹

La estimulación eléctrica o magnética de las raíces nerviosas lumbosacras facilita la medición del tiempo de conducción en la cauda equina y diagnostica la radiculopatía motora sacra como una posible causa de la IF.^{70,71} Recientemente, una técnica combinada de PEC y PEM ha sido descrita y utilizada en sujetos sanos.⁶⁹ Esta técnica combinada provee un método nuevo, integrado, comprensible y objetivo para establecer interacciones intestino-cerebro-intestino, pero se esperan nuevos estudios prospectivos.

Conclusiones

- Las pruebas neurofisiológicas proveen información fisiopatológica relevante en los trastornos anorrectales. Los resultados de éstas deben interpretarse en el contexto de una orientación clínica y exploración física adecuada.
- La MAR (en cualquiera de sus modalidades) es el método preferido para evaluar la funcionalidad del esfínter anorrectal e incluso la sensibilidad rectal. Esto ha permitido que a través de esta prueba se realice terapia de biorretroalimentación.
- La MAAR y la MAAD proveen mayor detalle topográfico del esfínter anal, pero su utilidad clínica y el costo/beneficio debe evaluarse con nuevos estudios y utilizando probablemente nuevos criterios diagnósticos.
- La medición del tránsito colónico es indispensable en la evaluación del estreñimiento crónico. Aunque los protocolos descritos con el uso de marcadores radiopacos son sencillos y poco costosos, estas pruebas están subutilizadas. La píldora inteligente provee mayor información, pero son necesarios más estudios para determinar su real utilidad clínica en el contexto de las enfermedades anorrectales.
- Las pruebas de sensibilidad con baróstato han demostrado alteraciones sensitivas en diversas condiciones, pero son pruebas de difícil realización por lo que su uso y disponibilidad es limitada.
- Existen múltiples pruebas novedosas de imagen que demuestran que existe una compleja conexión entre el sistema nervioso central y el anorrecto.

Referencias

1. Remes-Troche JM, Rao SS. Defecation disorders: neuromuscular aspects and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:291-299.
2. Whitehead WE, Wald A, Diamant NE, Enck P, Pemberton JH, Wald A, Rao SSC. Functional disorders of the anus and rectum. International Working Party Consensus. Rome Criteria II. *Gut* 1999; 45 (Supl. II): 55-59.

3. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999; 116: 735-760.
4. Rao SSC, Patel RS. How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 469-475.
5. Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE. Anorectal functional testing. Review of a collective experience. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 232-240.
6. Talley NJ. Management of chronic constipation. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 18-24.
7. Harewood GC, Coulie B, Camillero M, Rath-Harvey D, Pemberton JH. Descending perineum syndrome: audit of clinical and laboratory features and outcome of pelvic floor retraining. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 126-130.
8. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 955-960.
9. Rao SSC, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605-1615.
10. Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, Enck P, Tougas G, Wald A. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Mot* 2002; 14: 553-559.
11. Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: A simultaneous comparison with water perfused manometry. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 850-855.
12. Diamant ND, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999; 116: 735-760.
13. Sun W, MacDonagh R, Forster D, Thomas DG, Smallwood R, Read NW. Anorectal function in patients with complete spinal transection before and after sacral posterior rhizotomy. *Gastroenterology* 1998; 108: 990-998.
14. Kumar D, Waldron D, Williams NS, Browning C, Hutton MR, Wingate DL. Prolonged anorectal manometry and external anal sphincter electromyography in ambulant human subjects. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 641-648.
15. Khaikin N, Wexner SD R. Treatment strategies in obstructed defecation and fecal incontinence. *World J Gastroenterol* 2006; 20: 3168-3173.
16. Reid JR, Buonomo C, Moreira C, Kozakevich H, Nurko SJ. The barium enema in constipation: Comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung's disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol* 2001; 30: 681-684.
17. De Lorijn, Reitsma JB, Voskuijk WP, Aronson DC, Ten Kate FJ, Smets AM, Taminiau JA, Benninga MA. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr* 2005; 146: 787-792.
18. Rao SS, Mudipalli RS, Stessman M, Zimmerman B. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (Anismus). *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 1-8.
19. Rao SSC. Dyssynergic defecation: disorders of the anorectum. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 31: 97-114.
20. Rao SSC, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1042-1050.

21. Rao SS, Kavlock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2790-2796.
22. Rao SS, Ozturk R, De Ocampo S, Stessman M. Pathophysiology and role of biofeedback therapy in solitary rectal ulcer syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 613-618.
23. Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: A simultaneous comparison with water perfused manometry. *Am J Gastro* 2007; 102: 850-855.
24. Lee JE, Lee JS, Im HH. Comparison of high resolution anorectal manometry with convencional anorectal manometry in the diagnosis of defecatory disorder caused by pelvic floor dysfunction. *Gastroenterology* 2010; 138: (Suppl 1): S-543.
25. Nguyen M, Cheeney G, Tantiphlachiva K, Valestin J, Attaluri A, Rao SS. Investigation of high-definition anorectal pressure topography (HDM) in patients with constipation and fecal incontinente. *Gastroenterology* 2010; 138: (Suppl 1): S-30-31.
26. Coss-Adame E, Rao SS, Valestin J, Ali-Azamar A, Remes-Troche JM. Accuracy and reproducibility of high-definition anorectal manometry and pressure topography analyses in healthy subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1143-1150.
27. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmesiter AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987; 92: 40-47.
28. Ehrenpreis ED, Jorge JMN, Schiano TD, Zaitman D, Kane SV. Why colonic marker studies don't measure transit time. *Gastroenterology* 1997; 110A: 728.
29. Rao SS, Paulson JA, Donahoe R. Can assessment of colonic motility with wireless pH/pressure capsule (SmartPill) distinguish subtypes of chronic constipation. *Gastroenterology* 2009; 139 (Suppl 1):S1258.
30. Saad RJ, Chey WD, Rao SS, Hasler WL, Katz LA, Koch KL, Kuo B. Reduced stool frequency does not predict colonic and whole gut transit in constipated patients. *Gastroenterology* 2009; 139 (Suppl 1):M1209.
31. Whitehead WE, Schuster MM. Anorectal physiology and pathophysiology. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 487-497.
32. Sun WM, Read NW, Prior A, Daly J, Chea SK, Grundy D. Sensory and motor responses to rectal distension vary according to rate and pattern of balloon inflation. *Gastroenterology* 1999; 99: 1008-1015.
33. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. The Working Team of Glaxo-Wellcome Research, UK. *Dig Dis Sci* 1997; 42:223-241.
34. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Relationship of underlying abnormalities in rectal sensitivity and compliance to distension with symptoms in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2006; 73:133-141.
35. Steens J, Van Der Schaar PJ, Penning C, Brussee J, Masclee AA. Compliance, tone and sensitivity of the rectum in different subtypes of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 41-47.
36. Sproudhis L, El Abkari M, El Aloui M, Juquet F, Bretagne JF. Low rectal volumes in patients suffering from fecal incontinence: what does it mean? *Aliment Pharmacol Therp* 2006; 23: 989-996.
37. Schouten WR, Gosselink MJ, Boerma MO, Ginai AZ. Rectal wall contractility in response to an evoked urge to defecate in patients with obstructed defecation. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 473-479.
38. Rao SS, Read NW, Davison PA, Bannister JJ, Holdsworth CD. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 93: 1270-1275.
39. Yeoh EE, Halloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Moore JW, Schoeman MN, Bartholomeuz FD. Anorectal dysfunction increases with time following radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 361-369.
40. Podnar S, Rodi Z, Lukanovic A, Trsinar B, Vodusek DB. Standardization of anal sphincter EMG: technique of leedle examination. *Muscle Nerve* 1999; 22: 400-403.
41. Podnar S. Wich patients need referral for anal sphincter electromyography? *Muscle Nerve* 2006; 33:278-282.
42. Lefaucher JP. Neurophysiological testing in anorectal disorders. *Muscle Nerve* 2006; 33:324-333.
43. Sorensen M, Nielsen MB, Pedersen JF, Christiansen J. Electromyography of the internal anal sphincter performed under endosonographic guidance. Description of a new method. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:138-143.
44. Lopez A, Nilsson BY, Mellgren A, Zetterstrom J, Holmstrom B. Electromyography of the external anal sphincter: comparison between needle and surface electrodes. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 482-485.
45. Infantino A, Melega E, Negrin P, Masin A, Carnio S, Lise D. Striated anal sphincter electromyography in idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 27-31.
46. Gilad R, Giladi N, Korczyn AD, Gurevich T, Sadeh M. Quantitative anal sphincter EMG in multisystem atrophy and 100 controls. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 596-599.
47. Remes-Troche JM, Rao SS. Neurophysiological testing in anorectal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2:323-335.
48. Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve* 1997; 20:1396-1403.
49. Pfeifer J, Teoh TA, Salanga VD, Agachan F, Wexner SD. Comparative study between intra-anal sponge and needle electrode for electromyographic evaluation of constipated patients. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1153-1157.
50. Rao SS. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. Diagnosis and management of fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1585-1604.
51. Jones PN, Lubowski DZ, Swash M, Henry MM. Relation between perineal descent and pudendal nerve damage in idiopathic faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 1987; 2: 93-95.
52. Snooks SJ, Henry MM, Swash M. Anorectal incontinence and rectal prolapse: differential assessment of the innervation to puborectalis and external anal sphincter muscles. *Gut* 1985; 26: 470-476.
53. Vaccaro CA, Cheong DM, Wexner SD, Nogueras JJ, Salanga VD, Hanson MR, Phillips RC. Pudendal neuropathy in evacuatory disorders. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 166-171.
54. Olsen AL, Rao SSC. Clinical neurophysiology and electrodiagnostic testing of the pelvic floor. In: Rao SSC, ed. *Disorders of anorectum*. *Gastroenterol. Clin North Am*, 2001; 30:33-54.
55. Tetzschner T, Sorensen M, Lose G, Christiansen J. Anal and urinary incontinence in women with obstetric anal sphincter rupture. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:1034-1040.
56. Felt-Bersma RJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. Investigation of anorectal function. *Br J Surg* 1988; 75: 53-55.
57. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 559-578.

58. Hobday DI, Hobson AR, Sarkar S, Furlong PL, Thompson DG, Aziz Qz. Cortical processing of human gut sensation: an evoked potential study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: 335-339.
59. Drewes AM, Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, Huynh KD, Le Pera D, Arendt-Nielsen L, Valerian M. The "human visceral homunculus" to pain evoked in the oesophagus, stomach, duodenum and sigmoid colon. *Exp Brain Res* 2006; 174: 443-452.
60. Chan YK, Herkes GK, Badcock C, Evans PR, Bennett E, Kellow JE. Alterations in cerebral potentials evoked by rectal distension in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2413-2417.
61. Sinhamahapatra P, Saha SP, Chowdhury A, Chakrabarti SK, Ghosh A, Maiti B. Visceral afferent hypersensitivity in irritable bowel syndrome--evaluation by cerebral evoked potential after rectal stimulation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2150-2157.
62. Loening-Baucke V, Yamada T. Is the afferent pathway from the rectum impaired in children with chronic constipation and encopresis. *Gastroenterology* 1991; 109: 397-403.
63. Remes-Troche JM, Paulson J, Yamada T, Hamdy S, Rao SSC. Anorectal-cortical function is impaired in patients with dyssynergic defecation. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 1): A-558.
64. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
65. Turnbull G, Hamdy S, Aziz Q, Singh K, Thompson DG. The cortical topography of human anorectal musculature. *Gastroenterology* 1999; 117: 32-39.
66. Herdmann J, Bielefeldt K, Enck P. Quantifications of motor pathways to the pelvic floor in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: G720-G723.
67. Pelliccioni G, Scarpino O, Piloni V. Motor evoked potentials recorded from external anal sphincter by cortical and lumbo-sacral stimulation: normative data. *J Neurol Sci* 1997; 149: 69-72.
68. Hamdy S, Enck P, Aziz Q, Rothwell JC, Uengoergil S, Hobson A, Thompson DG. Spinal and pudendal nerve modulation of human corticoanal motor pathways. *Am J Physiol* 1998; 274: G419-G423.
69. Remes-Troche JM, Paulson J, Attaluri A, Yamada T, Hamdy S, Rao SSC. A comprehensive assessment of the efferent motor pathways to the anorectum in humans. *Neuorgastroenterol Motil* 2007; 9: A330.
70. Maccabee PJ, Lipitz ME, Desudshit T, Golub RW, Nitti VW, Bania JP, Willer JA, Cracco RQ, Cadwell J, Hotson GC, Eberle LP, Amassian VE. A new method using neuromagnetic stimulation to measure conduction time within the caudaequina. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 153-166.
71. Morren GL, Walter S, Lindehammar H, Hallbook O, Sjodahl R. Evaluation of the sacroanal motor pathway by magnetic and electric stimulation in patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 167-172.

Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (SLAGHNP)

Reinaldo Pierre,¹ Andreina Guisande,² Leida Sifontes,³ Patricia Sosa,⁴ Inés Ninomiya,⁵ Lucio González,⁶ Domingo Jaen,⁷ Mónica Del Compare,⁸ Luis A Vives,⁹ Dianora Navarro,¹⁰ Claudia Rojo,¹¹ Jorge A Días,¹² Roberto Zablah,¹³ Fernando Medina,¹⁴ Otto Calderón,¹⁵ Claudio Iglesias,² María del Carmen Toca,¹⁶ María N Tanzi,² María E Arancibia,¹⁷ Keira León,¹⁸ Viviana Bernedo,¹⁹ Judith Cohen,⁵ Federico Ussher,⁵ Delia Becker,²⁰ Credy Figuereo²¹

¹ Clínica Razetti de Barquisimeto. Barquisimeto, Venezuela.

² Centro Hospitalario Pereira Rossel. Montevideo, Uruguay.

³ Centro Médico El Valle. Isla de Margarita, Venezuela.

⁴ Hospital Nacional Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina.

⁵ Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

⁶ Hospital de Niños de San Justo. Buenos Aires, Argentina.

⁷ Centro Médico de Caracas. Caracas, Venezuela.

⁸ Hospital Municipal de Pediatría Federico Falcón. Buenos Aires, Argentina.

⁹ Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

¹⁰ Hospital Miguel Pérez Carreño. Caracas, Venezuela.

¹¹ Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

¹² Centro Hospitalario S Joao. Porto, Portugal.

¹³ Hospital de Niños Benjamin Bloom. San Salvador, El Salvador.

¹⁴ Unidad de Gastroenterología, Nutrición y Endoscopia Pediátrica. Bucaramanga, Colombia.

¹⁵ Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia.

¹⁶ Hospital Nacional Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina.

¹⁷ Clínica Alemana. Santiago, Chile.

¹⁸ Hospital Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

¹⁹ Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Argentina.

²⁰ Universidad Nacional de Asunción, Hospital de Clínicas. Asunción, Paraguay.

²¹ Clínica Oriental de Ginecología y Obstetricia. República Dominicana.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:263-271

Recibido: 03/08/2015 / Aprobado: 16/09/2015

Resumen

En las últimas dos décadas la esofagitis eosinofílica se ha posicionado como una de las causas más importantes de disfunción esofágica en niños, de impactación de alimentos en adolescentes y adultos jóvenes, de falla terapéutica en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, y es la patología eosinofílica más frecuente del tracto digestivo. Presentamos

Correspondencia: Reinaldo Pierre
Clínica Razetti de Barquisimeto, Barquisimeto, Venezuela
Correo electrónico: repierre@yahoo.com

recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad basadas en la revisión sistemática de la literatura.

Palabras claves. *Esofagitis eosinofílica, medicina basada en evidencia, revisión de la literatura, recomendaciones.*

Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children. Review and evidence-based recommendations. Working Group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)

Summary

During the last twenty years Eosinophilic Esophagitis has become one the most important causes of esophageal dysfunction in children, food impaction in adolescents and young adults, therapeutic failure in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and the most frequent eosinophilic disease of the gastrointestinal tract. We present recommendations for the diagnosis and treatment of the disease based in a systematic review of the literature.

Key words. *Eosinophilic esophagitis, evidence based medicine, review, recommendations.*

Abreviaturas

EEo: esofagitis eosinofílica.

MBE: medicina basada en evidencia.

Eos: eosinófilo.

CAM: campo de aumento mayor.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Durante los últimos años la aplicación de una metodología estadística basada en el metanálisis ha mejorado aún más el acercamiento a una determinada patología, su diagnóstico o tratamiento. La llamada “medicina basada en la evidencia” es una herramienta sistematizadora que ofrece una perspectiva integral y actualizada para la toma de decisiones relacionadas con el ejercicio clínico. Aplicar la medicina basada en la evidencia no elimina la práctica clínica, pero sí brinda un apoyo imparcial a las conductas médicas usuales. El presente trabajo de grupo reúne a un equipo de expertos que basados en su conocimiento clínico y la aplicación de esta herramienta hacen un aporte al diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica (EEo) en niños.

Metodología

Como una iniciativa de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) se constituyó el “Grupo de Trabajo Latinoamericano para el Estudio de la Esofagitis Eosinofílica en el Niño”. Lo integran veinticinco especialistas en gastroenterología y nutrición pediátrica de diez países diferentes. El objetivo fue realizar una revisión sistemática de la literatura más importante publicada en los últimos cinco años, analizarla, categorizarla de acuerdo a diseño de investigación y metodología estadística, y posteriormente redactar una guía para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en la población pediátrica. Fueron aplicados los criterios del Centro de Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford para establecer niveles de evidencia y grados de recomendación que resulten útiles para el clínico.^{1,2} La búsqueda de la evidencia científica se realizó con la asesoría del Departamento de Estadística Médica y Epidemiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado en Barquisimeto, Venezuela. Se revisaron las principales publicaciones científicas clasificándolas de acuerdo al diseño experimental (estudios experimentales, descriptivos, de cohorte, revisiones sistemáticas, meta-análisis) y de acuerdo a subtemas específicos (fisiopatología, clínica, diagnóstico, tratamiento, etc.), con preferencia en artículos publicados en los últimos cinco años en idioma español o inglés. Los buscadores utilizados fueron *Bireme, MedLine, Pubmed, Lilacs, Scielo y la Red Cochrane*. La búsqueda se hizo mediante el procedimiento de preguntas clínicamente estructuradas y palabras clave (esofagitis, eosinofílica, diseño experimental, niños).

Definición

A lo largo de los años, y en la medida en que nuestro conocimiento sobre la enfermedad ha avanzado, también lo ha hecho la forma como definimos cada caso de EEo. Todos los expertos y grupos de investigación coinciden en que se trata de una patología crónica, inmunomediada, predominantemente inflamatoria durante la infancia (fenotipo inflamatorio) y con progresión a la fibrosis en la edad adulta (fenotipo fibro-estenotante), caracterizada por signos y síntomas de disfunción esofágica relacionados con inflamación eosinofílica limitada al esófago, con un conteo de 15 o más eosinófilos por campo de aumento mayor o “*high power field*” (CAM o HPF). La definición actual comprende también el descarte de otras causas de eosinofilia esofágica que incluyen a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con eosinofilia esofágica y a la llamada eosinofilia esofágica no-ERGE sensible a in-

hibidores de la bomba de protones (EE-RIBP). Alcanzar este criterio diagnóstico requiere de al menos una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la subsecuente evaluación clínica, endoscópica e histológica. La persistencia de la eosinofilia esofágica a pesar del tratamiento sugiere fuertemente el diagnóstico de EEO (*Nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*).³⁻⁹

Eosinofilia esofágica: ¿es siempre EEO?

Los eosinófilos pueden estar presentes en otras condiciones además de la EEO, especialmente la ERGE, aunque el recuento de eosinófilos en estos casos raras veces supera los siete eosinófilos/CAM (campo de aumento mayor).⁸

Las patologías que deben formar parte del diagnóstico diferencial de un paciente con eosinofilia esofágica son: enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, síndrome hipereosinofílico, acalasia, hipersensibilidad a medicamentos, vasculitis, enfermedades del tejido conectivo, reacción injerto contra huésped, reflujo gastroesofágico, gastroenteropatía eosinofílica, esofagitis infecciosa (herpes, cándida). Cada una de estas patologías debe ser considerada y el hallazgo de eosinófilos en el esófago debe interpretarse en el contexto clínico en el que se obtuvo la biopsia con el fin de determinar su causa (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación B*).^{8, 10-12}

Postulados sobre la relación entre ERGE y EEO: aspectos fisiopatológicos. ¿Qué es la eosinofilia esofágica sensible a IBP? El espectro de la eosinofilia esofágica¹³⁻¹⁵

1) *Eosinofilia esofágica*: el hallazgo de eosinofilia esofágica en el epitelio escamoso esofágico es anormal y su etiología debe ser identificada (*Nivel de evidencia 3, grado de recomendación B*).

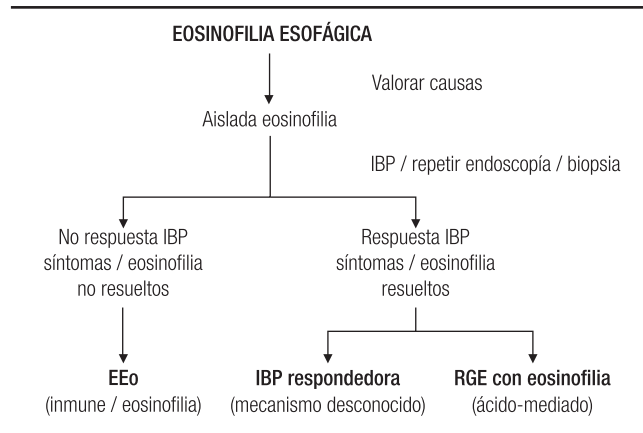
2) En niños con alergias alimentarias y EEO se observa disfunción esofágica, dismotilidad, relajación del esfínter esofágico inferior y alteraciones en el *clearance* esofágico, lo cual puede conllevar a ERGE (*Nivel de evidencia 3a, grado de recomendación B*).

3) La mejoría observada en pacientes con eosinofilia esofágica tratados con IBP se debe no solamente a la respuesta terapéutica sobre el reflujo ácido sino también al efecto antiinflamatorio de los IBP (*Nivel de evidencia 1c, grado de recomendación A*).

4) La EE-RIBP es diagnosticada en pacientes con síntomas esofágicos y hallazgos de infiltrado eosinofílico con respuesta histológica demostrada al tratamiento con IBP y sin evidencia de ERGE. Para ser considerada EE-RIBP la respuesta a los IBP deberá ser clínica, endoscópica e histológica (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C*).

La ERGE con eosinofilia esofágica, la EE-RIBP y la EEO constituyen el llamado espectro de la eosinofilia esofágica (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo: evaluación de la eosinofilia esofágica.^{7,11}



Manifestaciones clínicas

La EEO puede manifestarse mediante diversos signos y síntomas. La expresión sintomática y la forma de presentación clínica de la enfermedad varían de acuerdo a la edad del paciente. Los síntomas más comunes son los siguientes:

En el *lactante menor* el rechazo al alimento suele ser un síntoma frecuente. En *pre-escolares* y *escolares* predominan los síntomas de reflujo y esofagitis, es decir: náuseas, vómitos, pirosis, dolor retroesternal y dolor torácico.¹⁶ La disfagia aparece generalmente tardíamente y es propia de *adolescentes* y *adultos*.^{17, 18} Suele ser intermitente y su presentación depende también de la edad. En *pre-escolares* y *escolares* la disfagia suele ser de comienzo insidioso, por ejemplo, para evitar los síntomas los pacientes se habitúan a ingerir líquidos posterior a la introducción del alimento, lo cual hace que el síntoma tienda a pasar desapercibido. Además, esto les ayuda a evitar la sintomatología y facilitar el paso del bolo alimentario. Igualmente los pacientes desarrollan un hábito de alimentación pausado con masticación lenta y deglución forzada.¹⁹ Entre el 20 y el 30% de los pacientes con EEO manifiestan pirosis. Debe plantearse siempre el diagnóstico diferencial con ERGE.¹⁹

Más allá de los síntomas gastrointestinales, puede existir también la expresión clínica del fenómeno inmunoalérgico en la forma de rinosinusitis, asma, alergia alimentaria, estigmas de atopía en piel, etc. La eosinofilia periférica y los antecedentes de alergia en relación con

los alimentos (50%) o alérgenos del ambiente (33%) han sido reportados con mayor frecuencia en niños que en adultos, aunque existen controversias al respecto.²⁰⁻²²

En *adolescentes*: dolor abdominal, dolor torácico, impacción alimentaria, reflujo gastroesofágico refractario, alergias respiratorias, escaso apetito, insomnio. La impacción de alimentos manifestada como disfagia aguda suele ser más frecuente en adolescentes y en adultos jóvenes.²²

Diagnóstico endoscópico

Desde que se ha reconocido a la entidad EEO, se han descrito una variedad de características morfológicas en el esófago en pacientes sometidos a endoscopia. Se han propuesto esquemas de clasificación de estos hallazgos; sin embargo, el aspecto endoscópico sólo constituye una parte del diagnóstico de la EEO.

El metanálisis de 2012 que comparó 4.678 pacientes con EEO y 2.742 controles, la revisión sistemática de pacientes diagnosticados entre 1997 y 2006, y el estudio retrospectivo publicado en 2005 en pacientes pediátricos estimaron la frecuencia de las siguientes características endoscópicas (*Nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*).²³⁻²⁵

1. *Surcos lineales*: 33-48%. Erosiones lineales con aspecto de surco, ubicados en una mucosa edematosa, ensanchada hacia la luz (Figura 2).
2. *Anillos circulares apilados (esófago "felino")*: 44-55%. Anillos múltiples presentes en el esófago proximal a medial dándole la apariencia de una tráquea. Pápulas blanquecinas pequeñas también pueden ser visibles como representación de abscesos eosinófilos en la histología.
3. *Atenuación del patrón vascular*: 41%. En la endoscopia normal se transparentan los vasos subepiteliales. En la EEO, dicho patrón se ve atenuado, con pérdida de la definición de dichos vasos.
4. *Pápulas blanquecinas*: 27%. Pápulas blanquecinas pequeñas también pueden ser visibles como representación de abscesos eosinófilos en la histología (Figura 3).
5. *Estenosis (particularmente estenosis proximales)*: 10-38%. Estrechamiento de la luz, único o múltiple, con dificultad para el paso del endoscopio.
6. *Estenosis completa*: 9%. Esófago de mínimo calibre, debido a estenosis completa, con imposibilidad del paso del endoscopio y peligro de ruptura, asociado a fibrosis histológica.
7. *Esófago normal*: 7-32%. Este dato debe ser muy tenido en cuenta. Se recomienda la toma de biopsias en

todos los pacientes sometidos a endoscopia, ya que la aparente normalidad de la visión macroscópica puede contrastar con eosinofilia histológica severa.

8. *Fragilidad de la mucosa*: En una serie de escasos pacientes, todos mostraron friabilidad extrema de la mucosa, con sangrado ante el menor trauma. Dicho aspecto se designó como "mucosa en papel creppé" (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C*).²³

Figura 2. Surcos lineales, edema, atenuación del patrón vascular y exudado en un paciente con esofagitis eosinofílica (imagen cortesía del Dr Reinaldo Pierre Álvarez-Venezuela).

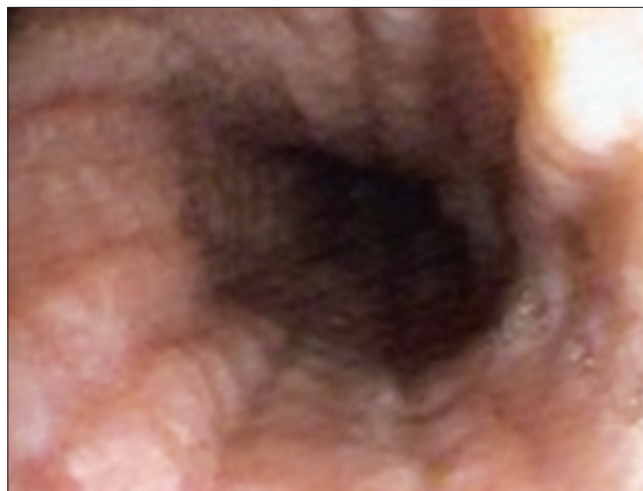
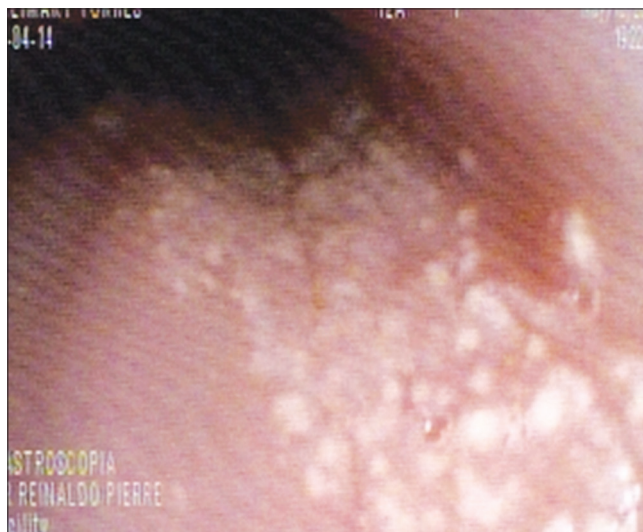


Figura 3. Exudado esofágico (pápulas blanquecinas) en paciente con esofagitis eosinofílica (imagen cortesía de Dr Reinaldo Pierre Álvarez-Venezuela).



Aunque estos hallazgos endoscópicos parecen ser absolutamente característicos de EEO, no todos los endoscopistas los reconocen.^{27,28} Sin embargo, aunque la prevalencia de cualquier hallazgo individual puede ser variable, hasta el 83% de los individuos reportados en la literatura como portadores de EEO tienen al menos una característica endoscópica de las arriba mencionadas. La sensibilidad de los hallazgos endoscópicos individuales es moderada y aunque los valores de especificidad son más altos, los valores predictivos positivo y negativo resultan variables (Tabla 1). Basado en esto se recomienda la obtención de biopsias esofágicas de todos los pacientes que presentan síntomas de EEO, independientemente de la apariencia endoscópica del esófago.

En conclusión, y de acuerdo a la clasificación propuesta por Hirano y col, se pueden definir como *criterios mayores endoscópicos* en el diagnóstico de EEO la presencia de edema, surcos longitudinales, anillos concéntricos, pápulas blanquecinas (exudado) y estenosis. Se consideran *criterios menores* la presencia de estrechamientos focales de la luz esofágica, la friabilidad de la mucosa (mucosa en papel creppé) y el signo de “pull”. Esta clasificación incluye además para cada criterio mayor y menor la posibilidad de establecer grados de severidad.²⁹

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la endoscopia en el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica.

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
15-48%	90-95%	51-73%	74-83%

Tratamiento

El rol de la dieta en el tratamiento del paciente con EEO

La terapia dietética debe ser considerada como una terapia eficaz y de primera línea en todos los niños diagnosticados con EEO (*Nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B*).³⁰⁻³² Las tres modalidades de terapia nutricional recomendadas en EEO se definen de la siguiente manera:

1) Dieta elemental: incluye el uso exclusivo de fórmulas que contienen aminoácidos cristalinos libres.¹²

2) SFED (“*six-food elimination diet*” o dieta de los seis alimentos): abarca dos variantes. La clásica en la cual los pacientes evitan empíricamente los seis alimentos aler-

génicos más comunes (leche, soja, trigo, huevo, maní/nueces y pescado/mariscos), independientemente de los resultados de las pruebas de alergia; y la variante modificada, en la cual se recomienda a los pacientes evitar aquellos alimentos que dieron positivo en los *test* de alergia en combinación con la indicación de evitar los seis alimentos alérgicos más comunes.¹²

3) Dieta dirigida (en función de los resultados del *test* de alergia).¹² La eliminación de los alérgenos alimentarios más ofensivos se implementa mediante una de las opciones antes mencionadas por un período de 4-8 semanas seguido de endoscopia y biopsias esofágicas de control.³³ Si bien las pruebas cutáneas pueden orientar el tratamiento dietético, la reintroducción posterior y las pruebas de provocación se hacen en base a criterios clínicos.¹²

Los resultados exitosos dependerán de la adherencia al tratamiento, lo cual a su vez está determinado por la palatabilidad, el costo, la cobertura de terceros y el efecto del tratamiento sobre la calidad de vida.³³ Una respuesta clínica satisfactoria y la remisión de la enfermedad, definida como un descenso en el conteo de los eosinófilos < 15 eosinófilos/CAM se alcanzó en el 96% de los pacientes con dieta elemental, en el 81% de los pacientes con SFED clásica, en el 80% de los pacientes con SFED modificada y en el 65% de los pacientes con dieta dirigida.¹²

De los tres enfoques dietéticos, y a pesar de los buenos resultados de la dieta elemental, un metanálisis reciente sugiere que la SFED puede considerarse como el mejor enfoque dietético para el tratamiento de pacientes con EEO, tanto niños como en adultos y jóvenes motivados.^{12, 33}

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

El uso de IBP, como monoterapia, en pacientes con eosinofilia esofágica puede contribuir al descarte de la ERGE como causa del infiltrado eosinofílico y permite en muchos casos confirmar el diagnóstico de EEO.^{8, 34} La dosis recomendada es de 1 mg/kg por dosis, dos veces al día, durante ocho a doce semanas (máximo 40 mg al día). Una segunda endoscopia digestiva alta bajo terapia con IBP debe realizarse aunque los síntomas hayan mejorado para evaluar la respuesta endoscópica e histológica. Si el infiltrado eosinofílico persiste y otras causas de eosinofilia son improbables, el diagnóstico de EEO es confirmado.

Esteroides sistémicos

El uso de esteroides sistémicos en el tratamiento de la EEO fue evaluado por primera vez en 1998 en 20 niños que recibieron metilprednisolona a razón de 1,5 mg/kg/día en dos dosis durante cuatro semanas. El descenso de la dosis fue paulatino hasta alcanzar las seis semanas.

Todos menos un paciente presentaron mejoría clínica a la semana de tratamiento y mejoría histológica completa en cuatro semanas. A los doce meses de seguimiento el 50% de los pacientes estaba asintomático. Dos pacientes recibieron un segundo pulso de metilprednisolona, siete continuaron con tratamiento dietético con buena respuesta.^{35, 36} Los esteroides sistémicos son muy eficaces para el control de síntomas y la remisión histológica de la EEO,^{35, 37} sin embargo, su uso presenta importantes efectos adversos por lo que se reserva para pacientes que presentan síntomas severos: disfagia severa con intolerancia a la vía oral, pérdida rápida de peso o previo a la dilatación esofágica. La dosis es de 1-2 mg/kg de prednisona (máximo 60mg/día). Los síntomas mejoran luego de siete a diez días de tratamiento (*Nivel de evidencia: 2a, grado de recomendación: B*).³⁵

Esteroides tópicos

Múltiples estudios clínicos han evaluado la eficacia terapéutica de los esteroides tópicos (deglutidos): budesonida (viscosa y oral) y fluticasona (Tabla 2); (*Niveles de evidencia 1 y 2*).

Budesonida en la inducción de la remisión

Gupta y col evaluaron setenta y un pacientes pediátricos en un estudio randomizado, prospectivo, comparando con placebo vs 0,35-4mg/día (una a dos dosis diarias) de BUD viscosa. Fueron evaluados al menos tres esquemas de tratamiento (dosis alta, media y baja).³⁸ La respuesta combinada (clínica + histológica) (*endpoint primario*) fue mayor en los grupos que recibieron dosis medias o altas en comparación con el grupo placebo o aquellos que recibieron dosis bajas. La respuesta histológica fue significativamente mayor en los grupos de dosis media (52%) y alta (94%), pero no en el grupo de dosis baja (23,5 vs 5,6%

en el grupo placebo). Las dosis altas promueven una mayor reducción de la densidad de eosinófilos que las dosis medias. No hubo diferencias significativas en la evolución y en el registro de los síntomas en los diferentes grupos estudiados. Hubo remisión histológica en el 42,1% y en el 76,5% de los pacientes (dosis medias y altas).

Budesonida viscosa vs. budesonida oral

Diversos estudios avalan la seguridad y la eficacia de la BUD viscosa.³⁹⁻⁴¹ Dellon y col compararon mediante un estudio pequeño y abierto, con objetivos bien definidos, el uso de BUD viscosa vs BUD oral (presentación para nebulización deglutida) en veintidós pacientes adultos. Fueron evaluadas la distribución del fármaco y su eficacia terapéutica. La BUD viscosa demostró una mayor presencia del fármaco a nivel del esófago y una mayor reducción del conteo de eosinófilos. La respuesta sintomática fue semejante y equiparable en ambos grupos.

Fluticasona en la inducción de la remisión

Konikoff y col llevaron a cabo un estudio randomizado, prospectivo, doble ciego, utilizando FLU 440 µgx2/día (n = 21) vs placebo (n = 15) durante tres meses.⁴² Se definió la remisión histológica como la presencia de < 1 Eos/CAM luego del tratamiento. Completaron el estudio 31 pacientes (veinte en el grupo FLU y once en el grupo placebo). Se alcanzó la remisión total en el 50% de los pacientes del grupo FLU vs 9% del grupo placebo. Otros parámetros como mejoría parcial o simplemente reducción de la eosinofilia esofágica también fueron registrados en el grupo FLU, con una mejoría significativa de los vómitos y un caso de candidiasis. Los pacientes considerados respondedores fueron siempre más jóvenes y de menor estatura. Los autores especulan que una dosis única pudiese resultar insuficiente en los pacientes más altos que tienden a poseer esófagos más largos.

Tabla 2. Esteroides tópicos en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

Autor	Año	Tipo de estudio	Adult /Pediatr	n	Tipo de estudio	Fármaco
Gupta	2014	Prospectivo, placebo, doble dosis	Ped	71	1b	BUD
Dohil	2010	Prospectivo, placebo, doble ciego	Ped	24	1b	BUD
Dellon	2012	Prospectivo, randomizado abierto	Ad	22	1b (2b?)	BUD
Straumann	2010	Prospectivo, randomizado, doble ciego	Ad + Ped	36	1b	BUD
Konikoff	2006	Prospectivo, randomizado, doble ciego	Ped	31	1b	FLU
Straumann	2011	Prospectivo, randomizado, doble ciego, mtto.	Ad	28	1b	BUD
Alexander	2012	Prospectivo, randomizado, doble ciego	Ad	42	1b	FLU
Schaefer	2008	Prospectivo, randomizado abierto	Ped	80	1b	FLU vs PRED

BUD: budesonida; FLU: fluticasona; PRED: prednisona.

Fluticasona vs esteroide sistémico

Schaefer y col compararon el efecto de FLU vs PREDN en pacientes pediátricos a través de un estudio prospectivo, abierto y randomizado.⁴³ Fueron evaluados cuarenta pacientes en cada grupo. Los del grupo PREDN recibieron una dosis de 1mg/kg (máximo 30 mg) y los del grupo FLU (220µg, cuatro veces por día si la edad era de 1-10 años o 440 µg, cuatro veces por día si era de 10-18 años) durante cuatro semanas, seguidos de una reducción progresiva de la dosis a lo largo de doce semanas. Dieciocho pacientes del grupo PREDN y veintiuno del grupo FLU completaron el estudio: 81% y 50% respectivamente, presentaron remisión histológica a las 4 semanas de tratamiento ($p < 0,0001$). Hubo una mejoría sintomática a las cuatro semanas del 100% en el grupo PREDN y del 97% en el grupo FLU. El 40% de los pacientes del grupo PREDN presentaron efectos secundarios sistémicos relacionados con la terapia esteroidea y el 15% del grupo FLU presentó esofagitis por candida.

Budesonida en el mantenimiento de la remisión

Straumann y col evaluaron el efecto de la BUD en el mantenimiento de la remisión en un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego. Veintiocho pacientes fueron tratados con BUD (250 µg x 2/d) vs placebo durante cincuenta semanas. En ambos grupos hubo aumento del número de eosinófilos, pero éste fue más acentuado en el grupo placebo. No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica entre ambos grupos.⁴⁴

Postulados

Los esteroides tópicos son efectivos en el control de la inflamación y la infiltración eosinofílica esofágica en pacientes con EEO; asimismo, tienen un buen perfil de seguridad y no interfieren con los niveles de cortisol sérico (*Grado de recomendación A*).

La BUD viscosa preparada mezclando BUD líquida (presentación para nebulización) con sucralosa garantiza mayor deposición y contacto del fármaco con la mucosa esofágica que la presentación para inhalación deglutida (*Grado de recomendación B*).

No existe una buena correlación entre la mejoría sintomática y la remisión histológica por lo que la evaluación post-tratamiento siempre debe incluir endoscopia + biopsia de control (*Grado de recomendación A*).

Puntos prácticos

La presentación líquida para nebulización de BUD ofrece la posibilidad de preparar una solución viscosa muy efectiva (BUD + sucralosa). Ya se encuentra disponible, en algunos países, la BUD en tabletas masticables especialmente diseñada para pacientes con EEO. La FLU sólo se presenta en preparados para nebulización que de-

ben ser deglutidos. No se han realizado estudios comparativos entre BUD y FLU.

En cuanto a la duración del tratamiento, la mayoría de los estudios sugiere una duración promedio de doce semanas. Si la respuesta clínica, endoscópica e histológica es satisfactoria, se recomienda iniciar terapia de mantenimiento que puede llevarse a cabo con dieta o disminuyendo progresivamente la dosis del esteroide hasta alcanzar y mantener en el tiempo una dosis mínima capaz de garantizar una remisión sostenida.

La dosis del esteroide tópico deberá tener en cuenta la talla del paciente, la cual está en relación a la longitud del esófago; 150 cm de talla es el valor de referencia para establecer las dosis. El único estudio que comparó diferentes dosificaciones concluyó que una dosis de 1,4 mg de BUD sería adecuada hasta los 9 años (o 150 cm de talla) y 2 mg sería la dosis para pacientes mayores y con talla por encima de los 150 cm. Otro estudio con FLU a dosis única de 880 microgramos demostró que los pacientes de menor estatura tienen una mejor respuesta histológica, lo cual sugiere la importancia de tomar en cuenta la talla del paciente al momento de establecer la dosis.

Por lo menos, 15-20% de los pacientes que reciben esteroides tópicos desarrollan candidiasis esofágica, que responde fácilmente al tratamiento médico.

Anticuerpos monoclonales

Aunque parecen ser una terapia prometedora, es necesario realizar estudios más amplios para evaluar sus efectos a largo plazo y su perfil de seguridad (*Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C*).⁴⁵

Reslizumab: es un anticuerpo anti-IL-5 que ha sido evaluado en pacientes con EEO. La IL-5 es una citoquina de tipo Th2 que juega un papel fundamental en la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación de los eosinófilos en condiciones alérgicas crónicas, como así también en el reclutamiento de los mismos hacia tejidos en respuestas inflamatorias.

En el estudio doble ciego controlado con placebo, un grupo de niños y adolescentes con diagnóstico de EEO fueron tratados con infusiones de reslizumab a dosis de 1 a 3 mg/kg y distribuidos en cuatro grupos. Se observó una significativa reducción del recuento de eosinófilos en todos los grupos tratados en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, la evaluación global final de los resultados fue similar en todos los grupos. Los efectos adversos observados fueron similares a todos los agentes biológicos: cefaleas, congestión nasal, tos e infecciones de vías aéreas superiores.⁴⁶

Mepolizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-5 que tiene un papel similar en el trata-

miento de la EEO. Straumann y col⁴⁷ realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego (piloto) en once adultos con EEO comparando mepolizumab vs placebo sin obtener una diferencia significativa en la mejoría sintomática entre ambos grupos. No obstante, se observó una mayor reducción en el recuento eosinofílico esofágico con mepolizumab vs placebo (67% vs 25%). Por otro lado, Garrett y col⁴⁸ desarrollaron un estudio en cuatro pacientes con síndrome hipereosinofílico demostrando los efectos benéficos del mepolizumab (10 mg/kg con intervalos de cuatro semanas) tanto en la mejoría sintomática y endoscópica como en la disminución del infiltrado eosinofílico, resultados que fueron corroborados por Stein y col.⁴⁹

Otras alternativas terapéuticas que han sido evaluadas en pacientes con EEO son las siguientes: ciclesonide, omalizumab, infliximab, montelukast, cromoglicato, 6-mercaptopurina, azathioprina, anticuerpos monoclonales anti-IL-13 y anti-eotaxina, etc. No existen hasta la fecha estudios controlados o evidencia suficiente que permita hacer recomendaciones formales en relación al uso de estos fármacos en pacientes con EEO.⁵⁰

Agradecimientos. Agradecemos al Dr Claudio Morera (Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Boston Medical Center – Centro de Trastornos Motores y Funcionales Gastrointestinales, Boston Children's Hospital) por su labor como revisor del presente manuscrito y sus valiosas recomendaciones.

Referencias

- Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Philips B, Thornton H. The 2011 Oxford CEbm Levels of Evidence (Introductory document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir* 2009; 61: 582-595.
- Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, McGovern T, Gleich G. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998; 252: 418-425.
- Winter HS, Madara JL, Stoddard RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 818-823.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-116.
- Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-1512.
- Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, Furuta G, Liacouras C, Katzka D. ACG Clinical Guideline: Evidence Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-692.
- Liacouras C, Furuta G, Hirano I, Atkins D, Attwood S, Bonis P, Burks AW, Chehade M, Collins M, Dellon E, Dohil R, Falk G, Gonsalves N, Gupta S, Katzka D, Lucendo A, Markowitz J, Noel R, Odze R, Putnam P, Richter J, Romero Y, Ruchelli E, Sampson H, Schoepfer A, Shaheen N, Sicherer S, Spechler S, Spergel J, Straumann A, Wershil B, Rothenberg M, Aceves S. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.
- Dellon E. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2014; 43: 201-218.
- Beltrán C, García R, Espino A, Silva C. Esfagitis Eosinofílica: Una entidad emergente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2009; 69: 287-298.
- López Rodríguez MJ. Tratamiento, complicaciones y seguimiento de la esofagitis eosinofílica. *Vox Paediatrica* 2014; XXI: 37-45.
- Henderson C, Abonia JP, King E, Putnam P, Collins M, Franciosi J, Rothenberg M. Comparative Dietary Therapy Effectiveness in Remission of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1570-1578.
- Spechler SJ, Genta R, Souza R. Thoughts on the Complex Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1301-1306.
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schappi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandenplas Y. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee: Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *JPGN* 2014; 58: 107-118.
- Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernández-Alonso M, Mateos JM, Fernández-Bermejo M, Dueñas C, Fernández-González N, Quintana EM, González-Núñez MA. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110-117.
- Soon S, Butzner J, Kaplan G, de Bruyn J. Incidence and prevalence of Eosinophilic Esophagitis in children. *JPGN* 2013; 57: 72-80.
- Yan B, Shaffer. Eosinophilic Esophagitis: a newly established cause of dysphagia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2328-2334.
- Rojas Calderón, I. Esfagitis Eosinofílica en niños (Revisión bibliográfica). *Rev Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2009; LXVII: 383-387.
- González C, Torres J, Molina R, Harris P. Esfagitis Eosinofílica en niños: características clínicas y endoscópicas. *Rev Med Chile* 2009; 137: 666-671.
- Lai AL, Girgis S, Liang Y, Carr S, Huyng H. Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: A 5-Year Retrospective Review in a Pediatric Population. *JPGN* 2009; 49: 63-70.
- Lucendo A, González-Castillo S, Guagnozzi D, Yague-Compadre JL, Arias A. Eosinophilic Esophagitis: current aspects of a recently recognized disease. *Gastroenterol Res* 2010; 3: 52-64.
- de Sá C, Kishi H, Silva-Werneck A, Pinto de Moraes-Filho J, Natan J, Correa R, Hashimoto C, Navarro-Rodríguez T. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 557-561.
- Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 988.

24. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, Sharma VK. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus* 2007; 20: 311.
25. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E. Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-1206.
26. Guerra MAR, Vahabnezhad E, Swanson E, Naini BV, Wozniak LJ. Esophagitis dissecans associated with eosinophilic esophagitis in a adolescent. *Adv Pediatr Res* 2015; 2:8. doi:10.12715/apr.2015.2.8.
27. Peery AF, Cao H, Dominik R, Shaheen NJ, Dellon ES. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 475-80.
28. Moy N, Heckman MG, Gonsalves N, Achem SR, Hirano I. Inter-Observer Agreement on Endoscopic Esophageal Findings in Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Gastroenterology* 2011; 140: S-236.
29. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; 62: 489-495.
30. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothemberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363.
31. Straumann, A. La esofagitis eosinofílica: Terapias emergentes y futuras perspectivas. *Gastroenterol Clin N Am* 2014; 43: 385-394.
32. Arias A, González-Cervera J, Tenias J, Lucendo A. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639-1648.
33. Richter J, Gonsalves N. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 11: 267-269.
34. Dellon E, Liacouras C. Advances in Clinical Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1238-1254.
35. Schroeder S, Atkins D, Furuta G. Recent advances in the treatment of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 929-937.
36. Seema K. Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. Update. *Pediatr Drugs* 2012; 14: 23-33.
37. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1013-1021.
38. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 66-76.
39. Aceves SS, Bastian J, Newbury R, Dohil R. Oral viscous budesonide: A potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-9.
40. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 139: 418-429.
41. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, Ivanovic M, Chau A, Woosley JT, Madanick RD, Orlando RC, Shaheen NJ. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 321-324.
42. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, Akers R, Cohen MB, Collins MH, Assa'ad AH, Aceves SS, Putnam PE, Rothemberg ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1381-1391.
43. Schaefer ETP, Fitzgerald JF, Molleston J, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, Lim JD, Steiner SJ, Gupta SK. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 165-173.
44. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussman C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 400-409.
45. Rahimi E, Ertan A. Eosinophilic esophagitis: More than two decades of progress. *Gastroenterol Pancreatol Liver* 2015; 2: 1-9.
46. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, Perschy TL, Jurgesen CH, Ortega HG, Aceves SS. An Antibody Against IL-5 Reduces Numbers of Esophageal Intraepithelial Eosinophils in Children With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1593-1604.
47. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussman C, Beglinger C, Smith DA, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010; 59: 21-30.
48. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, Sutton SA, Assa'ad AH, Rothemberg ME. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 115-119.
49. Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, Yamada T, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothemberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1473-83.
50. Gori H, Tovar A, Ruiz M, Madrid Y, Weber W, Olza M. Hallazgos endoscópicos-morfológicos en la esofagitis eosinofílica. *GEN* 2010; 64: 332-334.

Solución del caso: Ascitis en un paciente con HIV

Viene de la página 188

El informe histológico de las biopsias gástricas y de la médula ósea fue: linfoma plasmablastico (LPB) (Figuras 4 y 5). Es un linfoma no Hodgkin de células B descripto

Figura 4. Mucosa gástrica de tipo fúndica, infiltrada por una proliferación neoplásica constituida por células monomorfas con núcleos irregulares (Hematoxilina y eosina 400x).

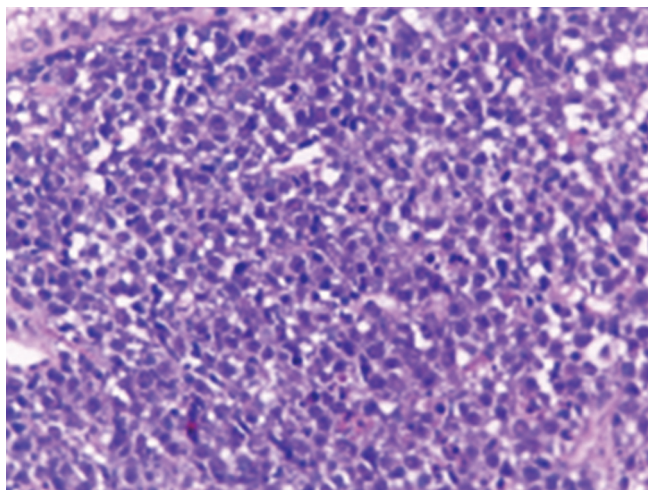
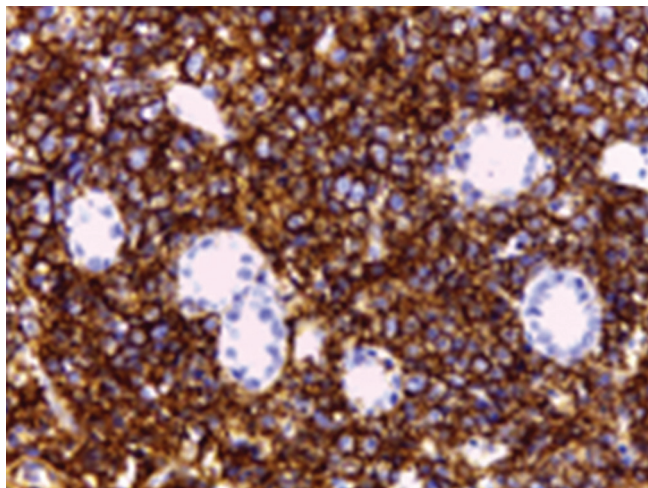


Figura 5. Con técnicas de inmunomarcación, resulta positivo para CD 138 (Ki67 cercano al 100%, positivo para CD45 y negativo para CD20, CD3, CD138, CD45, CD79a, CD56 y PAX5).



en 1997, su localización extranodal más frecuente es el tubo digestivo y generalmente localizado en la cavidad oral de pacientes con HIV.^{1,2} Hasta el año 2014 sólo hay 18 casos de LPB descriptos en el tubo digestivo.³ Puede verse en otros órganos y también en pacientes inmunodeprimidos no HIV.⁴ Se desconoce su patogenia, pero se la asocia a la infección con el Epstein-Barr y al gen MYC. La sobrevida es menor a los 2 años y no está establecido un tratamiento específico. El 57% de los LPB extraoral se los detecta en un estadio IV, como nuestro paciente que consultó por el aumento del diámetro abdominal y disnea, lo que constituye una presentación infrecuente, ya que el LPB manifiesta síntomas digestivos como dolor abdominal, dispepsia y/o hemorragia digestiva y menos frecuentemente por síntomas B.^{4,5}

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Sostén Financiero. No se recibió financiación para la realización de este manuscrito.

Referencias

1. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, Huhn D, Schmidt-Westhausen A, Reichart PA, Gross U, Stein H. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-1420.
2. Hansra D, Montague N, Stefanovic A, Akunyili I, Harzand A, Naktunam Y, de la Ossa M, Byrne GE, Lossos IS. Oral and extraoral plasmablastic lymphoma: similarities and differences in clinicopathologic characteristics. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 710-719.
3. Luria L, Nguyen J, Zhou J, Jaglal M, Sokol L, Messina JL, Coppola D, Zhang L. Manifestations of gastrointestinal plasmablastic lymphoma: a case series with literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11894-11903.
4. Stein H, Harris NL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe, ES, Pileri, SA, Stein, H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008: 256-257.
5. Wang HW, Yang W, Sun JZ, Lu JY, Li M, Sun L. Plasmablastic lymphoma of the small intestine: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6677-6681.

Solución del caso: Imagen tomográfica infrecuente en patología biliar

Viene de la página 189

La TC nos muestra la vesícula biliar distendida, algo acodada, con contenido heterogéneo, con múltiples imágenes en su interior de aspecto litiásico. Algunas de ellas presentan densidad de “aire” en su interior, interpretándose como litiasis con contenido gaseoso. Se realizó una videocolecistectomía laparoscópica y se rescataron cálculos vesiculares enteros.

Los cálculos poseen hendiduras centrales en su matriz en las que existe gas. El gas de dichas hendiduras aparece como fisuras de baja densidad con distintos patrones que producen los llamados signos “Mercedes-Benz”, de “Pata de Cuervo” o “de Gaviota”. Es probable que este gas se

forme después de la retracción de la matriz del cálculo y en su mayor parte corresponde a nitrógeno. El significado del gas es escaso o nulo, salvo por el hecho de que puede contribuir a los cálculos flotantes y a ayudar a la detección en la TC de una litiasis que, de otro modo, mostraría una densidad igual a la de la bilis.

Cabe destacar que debe establecerse el diagnóstico diferencial con neumobilia y neumatosis vesicular. El cuadro clínico es claramente definitorio y las imágenes tomográficas concluyentes, con los signos de gas entre las hendiduras de los cálculos vesiculares.

Figura 2. Se realizó una Rx simple de los cálculos a las 24 hs evidenciándose trama radiolúcida en el interior de los mismos compatible con gas.

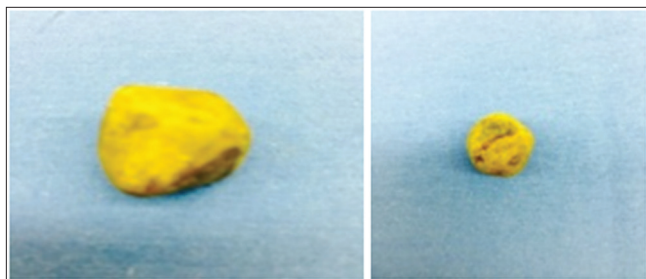
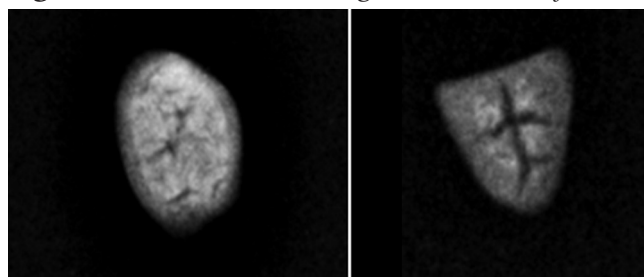


Figura 3. La litiasis vesicular con gas es sumamente infrecuente.



Referencias

1. Zavala Ruiz C, Espinosa Astiazaran J, Luna Espinoza A, García Rubio A, Zuno Coronado T. Signo tomográfico de la “pata de cuervo” y “Mercedes Benz” en cálculos biliares. Acta Med Son XI; 4: 21-24.
2. Alves N, Sousa M, Herédia V. The “Mercedes-Benz sign”. (Online). 2009, Aug. 31. EURORAD.
3. Meyers MA, O'Donohue N. The Mercedes-Benz sign: insight into the dynamics of formation and disappearance of gallstones. Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med 1973; 119: 63-70.
4. Hinkel CL. Fissures in biliary calculi. Am J Roentgen 1954; 71: 979-987.
5. Kommerell B, Wolpers C. Gashaltige gallensteine. Fortschr Geb Rontgenstrahlen 1938; 58: 156-174.
6. Akerlund A. Über transparent gashaltige spaitbildungen in gallensteinen und ihre rontgendianos-tische bedeutung. Actaradiol 1938; 19: 215-229.
7. Ferraina P, Oria A. Vesícula y vías biliares: cirugía de Michans, 5ta ed. El Ateneo 2002; 573.
8. Delabrousse E, Bartholomot B, Narboux Y, Barrali E, Chirouze C, Kastler B. Gaz au sein de calculs biliaires: intérêt tdm du signe de “Mercedes-Benz”. J Radiol 2000; 81: 1639-1641.