ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 48 Nº3 año 2018
ISSN: 2469-1119

IM 152 Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (HHP)
Karen Mena, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Jairo Hernández, María Bastianello, Shigeru Kozima

153 Hemorragia digestiva alta y tumor submucoso
Guillermo Rossini, Ignacio Solari, Juan Solé, Florencia Morilla, Otto Ritondale, Hugo Daniel Ruiz

CC 154 Gastritis hemorrágica inducida por radiación (gastritis actínica). Reporte de caso
Hugo Guillermo Cedrón Cheng, Paúl Gómez Hinojosa, Omar Ibarra Chirinos, Yolanda Scavino Levy

159 Colitis eosinofílica: reporte de un caso clínico
Rodrigo Sánchez, Gabriela Zavala, Bolívar Lee, Nelson Molina

163 Enfermedad celíaca, síndrome antifosfolipídico y deficiencia de la hormona de crecimiento: rara asociación en la población infanto juvenil
Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, Simone Rocha Araújo, Isa Lyra, Crésio Alves, Dantas Cibele Ferreira

MO 168 Rafia colónica primaria por laparoscopía luego de perforación durante videocolonoscopía
Mauro Acosta, Mariano Palermo, Leonardo Abramson, Guillermo Duza, Guillermo Rossini, Olivieri Fabián, Carlos Zorraquín

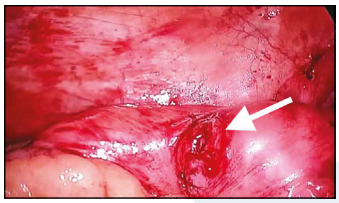


Figura 1. *Laparoscopía de la perforación en colon sigmoide.*

175 Conversiones en colecistectomía laparoscópica: experiencia en un hospital con residencia luego de dos décadas 175 de curva de aprendizaje
Maximiliano Falcioni, Rafael Maurette, Diego Bogetti, Daniel Pirchi

181 Incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en el departamento de Boyacá-Colombia
Luis Alejandro Arias-Sosa, Andrés Felipe Cuspoca-Orduz, Jonathan Alexander Siabato-Barrios, Johan Sebastian Eslava-Roa

190 La obesidad y el riesgo de pancreatitis aguda grave
Daniela Caamaño, Carlos Ocampo, Facundo Alonso, Hugo Zandalazini, Adelina Coturel, Vanina Leyton, Silvia Gutiérrez, Fabio Leiro

197 Enfermedad por reflujo gastresofágico: prevalencia y calidad de vida en estudiantes universitarios del área de la salud
Alexandre L Cardoso, Ana G A Figueiredo, Lara G D Sales, Adozina M Souza Neta, Íkaro D C Barreto, Leda M D F Trindade

206 Uso de la cromoendoscopía digestiva con magnificación en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal
Carmen Aguiar, Sylvia Jaumandreu, Carmen Álvarez, María Carmen Rodríguez

CO 213 I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina
Sandra Basso, Marisa Canicoba, Pablo Capitanich, Marcela Carballido, Javier Crisci, Federico Della Giustina, Lucas Granero, Silvia C Gutiérrez, Hui Jer Hwang, Ignacio Jerez, Gustavo Kohan, María Eugenia Linares, Laura Marchi, Giselle Martini, Oscar Mazza, Mariano Moro, Martín Palavecino, Analía Pasqua, Graciela Uranga

RE 226 Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)
Mónica González Y, Juan Cristóbal Ossa, Francisco Alliende G, Paulina Canales R, Colomba Cofré D, Rossana Faúndez, Marcela Toledo, Verónica Busoni, Mónica Contreras, Marcela Fabeiro, Raquel Furnes, Marta Wagener,Silvia Bravo, Marina Orsi, Mabel Zacur de Jiménez, Lidia Ortiz, Magaly Rodríguez, Lucía Vivar, José Mayen, Nelson Ramírez Rodríguez, Claudio Iglesias, María Noel Tanzi, Laura Delgado

242 Actualización terapéutica en esofagitis eosinofílica
Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Alfredo J Lucendo

Órgano oficial

SAGE Sociedad Argentina de Gastroenterología

SGU Sociedad de Gastroenterología del Uruguay

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Órgano oficial

Sociedad Argentina de Gastroenterología
SAGE

SGU Sociedad de Gastroenterología del Uruguay

Edita: Sociedad Argentina de Gastroenterología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. ISSN 2469-1119

EDITOR EN JEFE

Horacio Vázquez
Hospital de Gastroenterología
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

COMITÉ EDITORIAL

Carolina Bolino
Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica (GEDyT), CABA.

Josefina Etchevers
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Jorge Olmos
Hospital de Clínicas General San Martín, Universidad de Buenos Aires, CABA.

María Marta Piskorz
Hospital de Clínicas General San Martín, Universidad de Buenos Aires, CABA.

Lisandro Pereyra
Hospital Alemán, CABA.

CONSULTOR

Julio César Bai
Hospital de Gastroenterología
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

SECCIÓN IMÁGENES

Roberto Mazure

PÁGINA WEB

Gabriela Longarini

SECRETARIA

Mariela García Muñoz

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Marcelo Romanello

CORRECTOR

María Nochteff Avendaño

REVISORES NACIONALES

Ana Adet
Sandra Basso
Claudia Bestani
Roman Bigliardi
Maximiliano Bun
Fernando Cairo
María Cristina Cañero Velasco
Marcela Carballido
Sebastián Augusto Carrica
Mariano Cartier
Fernando Chirdo
Karina Collia
Luis Colombato
Rodolfo Corti
Alejandro Costaguta
Federico Cuenca Abente
Cecilia Curvale
Jorge Daruich
Juan Andrés De Paula
Martín De Santibañez
Judith Doweck
Luis Durand
Nora Fernández
José L. Fernández
Luis Flores
Alfredo García
Anibal Genna
Mariano Giménez
Andrea González
Nicolás González
Carlos González del Solar
Estanislao Gómez
Verónica Gorodner
Ubaldo Gualdrini
Martín Guidi
Silvia Gutiérrez
Hui Jer Hwang
Nadia Kujta
Juan Lasa
María Eugenia Linares
Carlos Miguel Lumi
Pablo Luna
Fernando Man
Mariano Marcolongo
Ricardo Mastai
Eduardo Mauriño
Alejandra Maynat
Roberto Mazure
Guillermo Mendez
Alberto Muñoz
Fabio Nachman
Alejandro Nieponice
Juan Manuel O'connor
Marina Orsi
Silvia Pedreira
Ramiro Perea
María Marta Piskorz
Margarita Ramonet
Judith Sabban
Graciela Salis
Alicia Sambuelli
Fran Schlottmann
Edgardo Smecuol
Luis Soifer
Laura Sole
Silvia Susana Soler
Gabriel Solzi
Eduardo Sosa
Hugo Tanno
María del Carmen Toca
Lucio Uranga
Carlos Vaccaro
María Inés Vaccaro
Amanda Varela
Walter Vasen
Federico Villamil
Luis Viola
Marta Wagener
Daniel Wainstein
David Zagalsky
Hugo Zandalazini

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos
Henry Cohen
Angel Lanas
Xavier Llor
Natalie Nabon
Carolina Olano
Julio Carlos Pereira Lima
Mario Reis Alvares da Silva
José M. Remes-Troche
Roque Saenz
Asadur Jorge Tchekmedyian
Marcelo Vela
Elena Verdú

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Sociedad Argentina de Gastroenterología
SAGE

COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2018

PRESIDENTE
Ubaldo Gualdrini

VICEPRESIDENTE
Jorge Olmos

SECRETARIO
Nicolás Panigadi

PROSECRETARIO
Adrián Sambresqui

TESORERO
Omar Rubén Miravalle

PROTESORERO
Fabio Nachman

VOCALES TITULARES
Claudia Fuxman
Juan Manuel Romeo
Guadalupe Rodríguez Núñez

VOCALES SUPLENTES
Daniela Milito
María Dolores Matoso
Sebastián Yasuda

CONSULTOR EX-PRESIDENTE
Silvia C. Pedreira

CONSEJO ASESOR DE SAGE
Silvia C. Pedreira
Ángel Nadales
Luis M. Bustos Fernández
Alfredo García
Claudio Bilder

SGU Sociedad de Gastroenterología del Uruguay

COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2017-2018

PRESIDENTE
María Rosa Cruells

1er VICEPRESIDENTE
Horacio Gutiérrez Galiana

2do VICEPRESIDENTE
Javier San Martín

SECRETARIA
Inés Gardill

TESORERO
Magdalena De Souza

SECRETARIA DE ACTAS
Fabiana Troncone

VOCALES
Ana Laura Rodríguez
Claudia Stefanoli

Suplentes preferenciales
Carlos Batalla
Rosario Terra
Alicia Pérez Medeiros

PROGRAMACIÓN NACIONAL
José Pedro Ibargoyen

PROGRAMACIÓN INTERNACIONAL
Eduardo Gutiérrez Galiana

COMISIÓN FISCAL
Miembros titulares
Cecilia Torres
Ethel Szafer
Leticia Pagani

Suplentes preferenciales
Leticia Suárez
Ana Brito
Guido Annuiti

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual Nº 231736.

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores. Ni el Comité Editorial de la publicación ni la Sociedad Argentina de Gastroenterología se hacen cargo de ellas.

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

IMÁGEN DEL NÚMERO

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (HHP) 152
Karen Mena, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Jairo Hernández, María Bastianello, Shigeru Kozima

Hemorragia digestiva alta y tumor submucoso 153
Guillermo Rossini, Ignacio Solari, Juan Solé, Florencia Morilla, Otto Ritondale, Hugo Daniel Ruiz

CASOS CLÍNICOS

Gastritis hemorrágica inducida por radiación (gastritis actínica). Reporte de caso 154
Hugo Guillermo Cedrón Cheng, Paúl Gómez Hinojosa, Omar Ibarra Chirinos, Yolanda Scavino Levy

Colitis eosinofílica: reporte de un caso clínico 159
Rodrigo Sánchez, Gabriela Zavala, Bolívar Lee, Nelson Molina

Enfermedad celíaca, síndrome antifosfolipídico y deficiencia de la hormona de crecimiento: rara asociación en la población infanto juvenil 163
Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, Simone Rocha Araújo, Isa Lyra, Crésio Alves, Dantas Cibele Ferreira

MANUSCRITO ORIGINAL

Rafia colónica primaria por laparoscopía luego de perforación durante videocolonoscopía 168
Mauro Acosta, Mariano Palermo, Leonardo Abramson, Guillermo Duza, Guillermo Rossini, Olivieri Fabián, Carlos Zorraquín

Conversiones en colecistectomía laparoscópica: experiencia en un hospital con residencia luego de dos décadas de curva de aprendizaje 175
Maximiliano Falcioni, Rafael Maurette, Diego Bogetti, Daniel Pirchi

Incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en el departamento de Boyacá-Colombia 181
Luis Alejandro Arias-Sosa, Andrés Felipe Cuspoca-Orduz, Jonathan Alexander Siabato-Barrios, Johan Sebastian Eslava-Roa

La obesidad y el riesgo de pancreatitis aguda grave 190
Daniela Caamaño, Carlos Ocampo, Facundo Alonso, Hugo Zandalazini, Adelina Coturel, Vanina Leyton, Silvia Gutiérrez, Fabio Leiro

Enfermedad por reflujo gastresofágico: prevalencia y calidad de vida en estudiantes universitarios del área de la salud 197
Alexandre L Cardoso, Ana G A Figueiredo, Lara G D Sales, Adozina M Souza Neta, Íkaro D C Barreto, Leda M D F Trindade

Uso de la cromoendoscopía digestiva con magnificación en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal 206
Carmen Aguiar, Sylvia Jaumandreu, Carmen Álvarez, María Carmen Rodríguez

◆ ÍNDICE

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

CONSENSO

I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina **213**
Sandra Basso, Marisa Canicoba, Pablo Capitanich, Marcela Carballido, Javier Crisci, Federico Della Giustina, Lucas Granero, Silvia C Gutiérrez, Hui Jer Hwang, Ignacio Jerez, Gustavo Kohan, María Eugenia Linares, Laura Marchi, Giselle Martini, Oscar Mazza, Mariano Moro, Martín Palavecino, Analía Pasqua, Graciela Uranga

REVISIÓN

Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) **226**
Mónica González Y, Juan Cristóbal Ossa, Francisco Alliende G, Paulina Canales R, Colomba Cofré D, Rossana Faúndez, Marcela Toledo, Verónica Busoni, Mónica Contreras, Marcela Fabeiro, Raquel Furnes, Marta Wagener,Silvia Bravo, Marina Orsi, Mabel Zacur de Jiménez, Lidia Ortiz, Magaly Rodríguez, Lucía Vivar, José Mayen, Nelson Ramírez Rodríguez, Claudio Iglesias, María Noel Tanzi, Laura Delgado

Actualización terapéutica en esofagitis eosinofílica **242**
Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Alfredo J Lucendo

◆ INDEX

IMAGES OF THE NUMBER

Hipoglucemia Hiperinsulinémica Persistente (HHP) **152**
Karen Mena, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Jairo Hernández, María Bastianello, Shigeru Kozima

High intestinal hemorrhage, submucosal tumor **153**
Guillermo Rossini, Ignacio Solari, Juan Solé, Florencia Morilla, Otto Ritondale, Hugo Daniel Ruiz

CASE REPORTS

Hemorrhagic radiation gastritis: A case report **154**
Hugo Guillermo Cedrón Cheng, Paúl Gómez Hinojosa, Omar Ibarra Chirinos, Yolanda Scavino Levy

Eosinophilic colitis: a clinical report **159**
Rodrigo Sánchez, Gabriela Zavala, Bolívar Lee, Nelson Molina

ACTA GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

CASE REPORTS

Celiac disease, antiphospholipid syndrome and growth hormone deficiency: rare association in juvenile population 163
Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, Simone Rocha Araújo, Isa Lyra, Crésio Alves, Dantas Cibele Ferreira

ORIGINAL ARTICLES

Laparoscopic primary colonic suture following perforation during colonoscopy 168
Mauro Acosta, Mariano Palermo, Leonardo Abramson, Guillermo Duza, Guillermo Rossini, Olivieri Fabián, Carlos Zorraquín

Conversions in laparoscopic cholecystectomy: experience in a hospital with residence after two decades of learning curve 175
Maximiliano Falcioni, Rafael Maurette, Diego Bogetti, Daniel Pirchi

Incidence and mortality of gastric cancer in the department of Boyacá-Colombia 181
Luis Alejandro Arias-Sosa, Andrés Felipe Cuspoca-Orduz, Jonathan Alexander Siabato-Barrios, Johan Sebastian Eslava-Roa

Obesity and the risk of severe acute pancreatitis 190
Daniela Caamaño, Carlos Ocampo, Facundo Alonso, Hugo Zandalazini, Adelina Coturel, Vanina Leyton, Silvia Gutiérrez, Fabio Leiro

Gastroesophageal reflux disease: prevalence and quality of life of health science undergraduate students 197
Alexandre L Cardoso, Ana G A Figueiredo, Lara G D Sales, Adozina M Souza Neta, Íkaro D C Barreto, Leda M D F Trindade

Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia 206
Carmen Aguiar, Sylvia Jaumandreu, Carmen Álvarez, María Carmen Rodríguez

CONSENSUS

I Argentine Consensus for Diagnosis and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency 213
Sandra Basso, Marisa Canicoba, Pablo Capitanich, Marcela Carballido, Javier Crisci, Federico Della Giustina, Lucas Granero, Silvia C Gutiérrez, Hui Jer Hwang, Ignacio Jerez, Gustavo Kohan, María Eugenia Linares, Laura Marchi, Giselle Martini, Oscar Mazza, Mariano Moro, Martín Palavecino, Analía Pasqua, Graciela Uranga

REVIEW

Pediatric Inflammatory Bowel Disease (IBD): review and update. Working group of Latin American Society of Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (LASPGHAN) 226
Mónica González Y, Juan Cristóbal Ossa, Francisco Alliende G, Paulina Canales R, Colomba Cofré D, Rossana Faúndez, Marcela Toledo, Verónica Busoni, Mónica Contreras, Marcela Fabeiro, Raquel Furnes, Marta Wagener,Silvia Bravo, Marina Orsi, Mabel Zacur de Jiménez, Lidia Ortiz, Magaly Rodríguez, Lucía Vivar, José Mayen, Nelson Ramírez Rodríguez, Claudio Iglesias, María Noel Tanzi, Laura Delgado

Update on therapeutic strategies for eosinophilic esophagitis 242
Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Alfredo J Lucendo

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (HHP)

Karen Mena,[1] Nebil Larrañaga,[1] Germán Espil,[1] Jairo Hernández,[1] María Bastianello,[2] Shigeru Kozima[1]

[1]Departamento de diagnóstico por imágenes CEMIC.
[2]Departamento de medicina nuclear CEMIC.
Buenos Aires, Argentina.

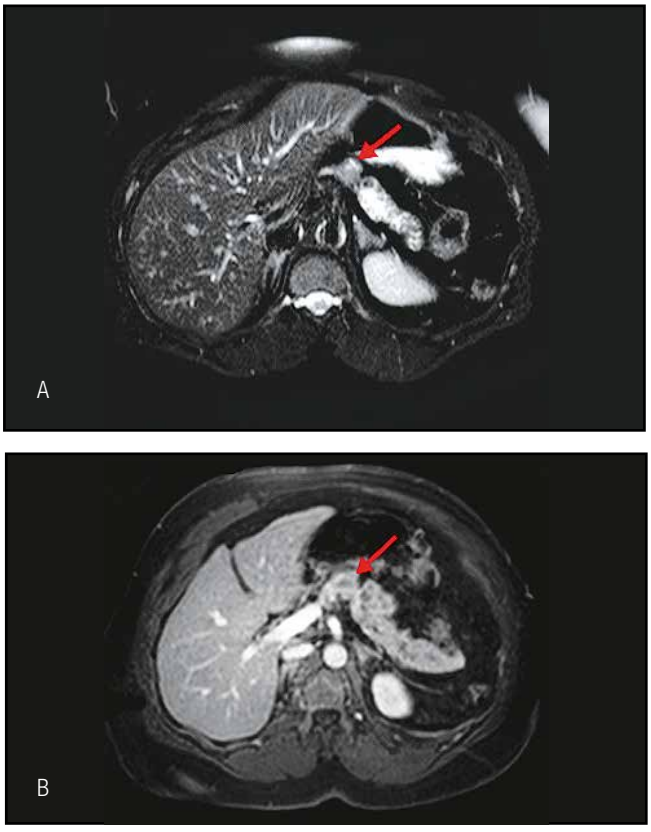
Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):152

Recibido: 31/07/2017 / Aceptado: 09/10/2017 / Publicado online: 17/09/2018

Caso clínico

Mujer de 51 años con antecedente de insulinoma tratado con pancreatectomía subtotal de cuerpo y cola. Acude a la guardia por presentar síntomas de neuroglucopenia e hipoglucemia (25 mg/dl) resistente al plan terapéutico convencional. Se realiza resonancia magnética (RM) de abdomen, evidenciándose a nivel del páncreas, adyacente a la herida quirúrgica, una imagen focal de 16 mm con tenue hiperintensidad en T2 con saturación grasa (FAT SAT) y sin realce tras la administración de contraste paramagnético (Figura 1), sugiriéndose evaluar con métodos complementarios. Se realiza PET-TC con 18F-DOPA (18-fluoro-L-3,4-dihidroxifenilalanina), observándose dos focos hipermetabólicos, el mayor de ellos en la cabeza pancreática con SUV MAX 5,1 (valor de captación estandarizado máximo) y otro a nivel del lodge quirúrgico, coincidiendo con la imagen descrita por RM, con SUV MAX 5,3.

Figura 1. A) *RM planos axiales, se evidencia imagen focal adyacente a la herida quirúrgica de señal hiperintensa en FAT SAT;* ***B)*** *sin realce tras la administración de contraste paramagnético.*



Correspondencia: *Karen Mena*
Av. Santa Fe 5030. Palermo, Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: karen_mena90@hotmail.com

¿Qué diagnóstico le sugieren estas imágenes?

Resolución del caso en la página 253

Hemorragia digestiva alta y tumor submucoso

Guillermo Rossini, Ignacio Solari, Juan Solé, Florencia Morilla, Otto Ritondale, Hugo Daniel Ruiz

Servicio de Cirugía General. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):153

Recibido: 29/08/2017 / Aceptado: 23/05/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Caso clínico

Se presenta una paciente de 70 años, oriunda de Bolivia, que vive hace 45 años en Argentina. Cinco gestas y cinco partos. Antecedentes de DBT tipo 2 e hipertensión arterial medicada con enalapril, con un índice de masa corporal de 38,3 kg/cm^2 y en buen estado general.

En septiembre de 2016 consulta por epigastralgia y dolores cólicos. Palidez cutánea mucosa, episodios de melena y Hto de 21% que se transfunde por guardia. Se realiza videoendoscopía digestiva alta de urgencia que informa en fornix lesión redondeada de 20 mm con mucosa conservada; en antro, pólipo de 3 mm sin sangrado activo.

Se realiza una tomografía computada (Figura 1 y 2) que informa: a nivel del techo gástrico, en su pared posterior, se observa una lesión submucosa que mide 43 x 36 mm y que refuerza de forma irregular luego de la administración de contraste.

Videocolonoscopía: normal hasta ciego con hemorroides internas, sin evidencia de sangrado. Ecoendoscopía: a nivel subcardial una lesión redondeada de 45 x 23 mm, bien definida e hipoecoica, homogénea, que nace de la muscular propia, respetando las demás capas y nódulo de 12 mm de diámetro en el tronco celíaco. Resto sin particularidades.

Laboratorio: marcadores tumorales, proteínas y albúmina dentro de los valores habituales. Sin signos de hemorragia digestiva activa, persiste con síndrome anémico: Hto: 27% y Hgb: 8,5 gr%. Se indica terapia con sulfato ferroso por vía IM y suplementación oral.

Figura 1.

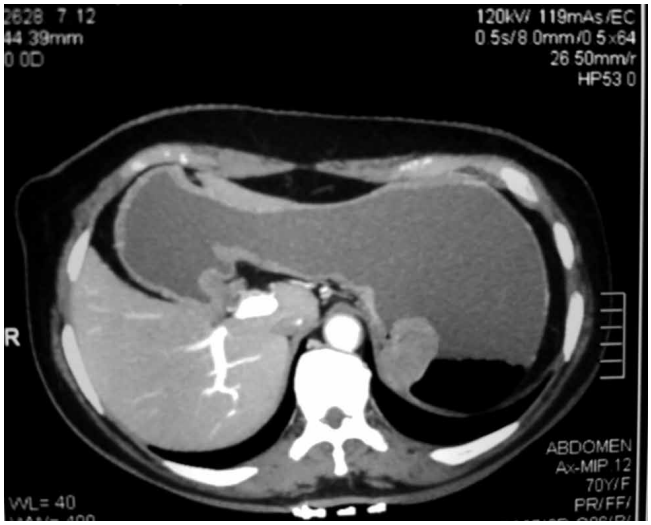


Figura 2.

¿En qué diagnóstico piensa usted y que tratamiento indicaría?

Resolución del caso en la página 254

Correspondencia: *Hugo Daniel Ruiz*
Santos Dumont 2719, piso 8 C (CP: 1426). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: drhugoruiz@hotmail.com

Gastritis hemorrágica inducida por radiación (gastritis actínica). Reporte de caso

Hugo Guillermo Cedrón Cheng,[1] Paúl Gómez Hinojosa,[2] Omar Ibarra Chirinos,[3] Yolanda Scavino Levy[4]

[1]Servicio de Gastroenterología, Clínica Anglo Americana.
[2]Hospital Nacional Cayetano Heredia.
[3]Servicio de Cirugía, Clínica Anglo Americana.
[4]Servicio de Laboratorio y Patología, Clínica Anglo Americana.
Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):154-158

Recibido: 25/04/2017 / Aceptado: 03/04/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La gastritis hemorrágica inducida por radiación (gastritis actínica) es una causa muy poco frecuente de hemorragia digestiva masiva. Presentamos el caso de una mujer de 78 años que 1 año antes de su ingreso había sido sometida a una hepatectomía parcial por un colangiocarcinoma, y 6 meses antes había recibido quimioterapia y radioterapia por sospecha de recidiva, con una dosis total de radiación de 50 Gy en 25 sesiones. Un mes antes del ingreso, la paciente presentó melena y anemia severa sintomática, con necesidad de transfusiones; se le realizó una endoscopia digestiva alta y se observó a nivel del antro gástrico colindante al ángulo y curvatura menor un área con múltiples angiodisplasias con sangrado en napa, sugerentes de daño por radiación. Se realizó tratamiento endoscópico con argón plasma. En su ingreso actual, la paciente cursó nuevamente con anemia severa sintomática y melena. En la nueva endoscopía evidenció en antro un área mayor de lesión con múltiples angiodisplasias con sangrado en napa, y se realizaron nuevamente dos sesiones de argón plasma, la evolución sin embargo fue tórpida con persistencia del sangrado gástrico, mayor necesidad de transfusiones e inestabilidad hemodinámica, por lo cual se decidió realizar una gastrectomía subtotal, con lo cual se controló el sangrado.

Palabras claves. *Gastritis hemorrágica inducida por radiación, gastritis actínica, coagulación con argón plasma, gastrectomía.*

Hemorrhagic radiation gastritis: A case report

Summary

Radiation-induced hemorrhagic gastritis (actinic gastritis) is a very rare cause of massive digestive hemorrhage. We report the case of a 78-year-old female who had undergone a partial hepatectomy for a cholangiocarcinoma 1 year before admission, and 6 months before had received chemotherapy and radiotherapy on suspicion of relapse, with a total radiation dose of 50 Gy in 25 sessions. 1 month before admission, the patient presented melena and symptomatic severe anemia, with need of transfusions; a high digestive endoscopy was performed, and was observed at the level of the gastric antrum adjacent to the angle and minor curvature an area with multiple angiodysplasias with oozing bleed, suggestive of radiation damage. Endoscopic management with argon plasma was performed. In her current admission, the patient returns with severe symptomatic anemia and melena. Was given transfusional support to stabilize her and in the new endoscopy a greater area of multiple angiodysplastic lesions

Correspondencia: *Hugo Guillermo Cedrón Cheng*
Calle Alfredo Salazar 350, San Isidro. Lima, Perú
Tel.: 01 301 0315
Correo electrónico: hcedron@gmail.com

with oozing bleed was evidenced in antrum, again two sessions of argon plasma, the evolution, however, was torpid with persistence of gastrointestinal losses, greater need for transfusions and hemodynamic instability, which was why a subtotal gastrectomy was decided to perform, which was the bleeding controlled.

Key words. *Radiation-induced hemorrhagic gastritis, actinic gastritis, argon plasma clotting, gastrectomy.*

La gastritis inducida por radiación (gastritis actínica) es una complicación grave de la radioterapia, que se presenta generalmente dentro de los 12 meses posteriores al término del tratamiento y puede causar sangrado gastrointestinal masivo que puede comprometer la vida.[1, 2]

La gastritis actínica es una vasculopatía aguda secundaria a irradiación que puede progresar desde edema de la mucosa a endarteritis obliterante, vasculitis y proliferación endotelial, que conduce a la isquemia de la mucosa, zonas friables, telangiectasias y ulceración, lo que conlleva a una lesión crónica sangrante.[3, 4]

Hasta el momento, no existe tratamiento estándar definido, su manejo es desafiante y puede poner en juego la vida, al grado que se debe considerar el manejo quirúrgico ante la falta de respuesta al manejo conservador.[3, 4]

Caso clínico

Mujer de 78 años, natural y procedente de Lima, portadora de una arritmia cardíaca en tratamiento con amiodarona y apixaban. Doce meses antes del primer ingreso por la especialidad había sido sometida a una hepatectomía izquierda con quimioterapia adyuvante por un colangiocarcinoma. Seis meses antes del ingreso, se identificó una lesión sugerente de recidiva por lo cual recibió un nuevo ciclo de quimioterapia complementado con radioterapia 5000 cGy en 25 aplicaciones mediante múltiples campos de entrada, utilizando la técnica tridimensional, en el lapso de 1 mes.

Un mes antes del ingreso, la paciente desarrolló melena en dos oportunidades, al examen físico se notaba pálida y con hemoglobina de 7 gr/dl, y se le realizó la transfusión de dos unidades de sangre y una videoendoscopía digestiva alta (VEDA) que demostró múltiples lesiones angiodisplásicas en el antro, por lo cual recibió coagulación con argón plasma y se suspendió el apixaban.

En su ingreso actual por emergencia, la paciente presentó melena y un cuadro de síncope, presentaba palidez marcada, con una hemoglobina de ingreso de 4 gr/dl y el resto de los análisis, que incluían pruebas de coagulación, se encontraban en límites normales. Recibió transfusión de 4 unidades de sangre y fluidoterapia, y se realizó una nueva VEDA: en la zona antral colindante al ángulo gástrico se observó la presencia de múltiples lesiones angiodisplásicas de diversos tamaños, que presentan sangrado espontáneo en napa, sumamente friables al roce (Figura 1), de mayor número que las vistas cuatro semanas antes; se realizó una nueva sesión de coagulación con argón plasma a 2 lt/min y 50W, con control del sangrado.

Durante las siguientes 48 horas, la paciente continuó presentando melena y se presentó mayor descenso de la hemoglobina, se le transfundieron dos paquetes globulares más, se realizó una nueva VEDA que evidenció múltiples angiodisplasias en toda la zona antral, sangrado en napa y friabilidad, y se le aplicó nuevamente terapia con argón plasma (Figura 2). La respuesta en las siguientes 48 horas fue desfavorable, con dolor abdominal, nauseas, vómitos y finalmente hematemesis y melena, con caída de la hemoglobina e inestabilidad hemodinámica, por lo que se realizó gastrectomía subtotal (Figura 3). La evolución posquirúrgica fue favorable, no presentó sangrado digestivo, la paciente salió de la unidad de cuidados intensivos a la semana y fue dada de alta a las 2 semanas con buena tolerancia oral.

El informe anatomopatológico de la pieza operatoria mostró la mucosa y la submucosa con intensas áreas de hemorragia, congestión de la submucosa con numerosas arterias y venas con marcada dilatación (Figura 4 y 5).

Figura 1. *Endoscopia inicial: se puede observar a nivel del antro la lesión erosiva sangrante en napa, con edema de mucosa.*

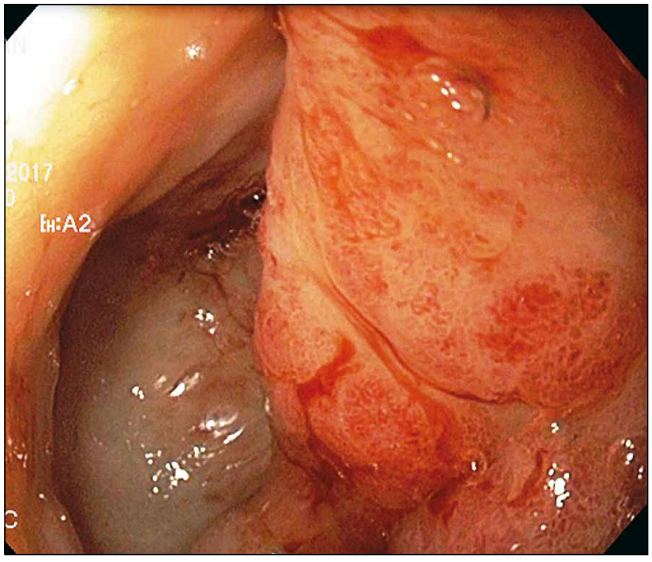


Figura 2. *Imagen endoscópica post sesión de termocoagulación con argón plasma. Obsérvese la capa cicatricial posterapia de coagulación.*

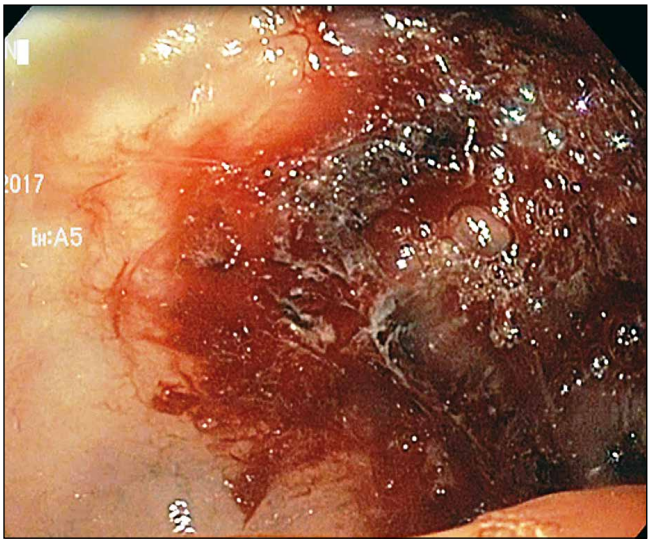


Figura 3. *Pieza operatoria de la gastrectomía subtotal. Se observa en la imagen la región antral con edema de la mucosa, la lesión erosiva sangrante y el tejido retráctil posterapia de coagulación con argón plasma.*

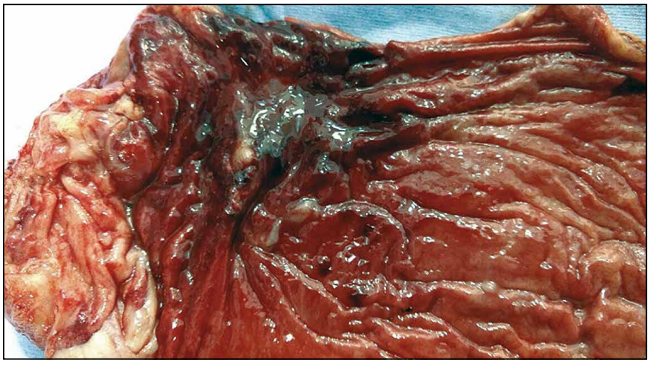


Figura 4. *Imagen de anatomía patológica. Obsérvese la congestión de los vasos, el edema de submucosa y el infiltrado inflamatorio.*

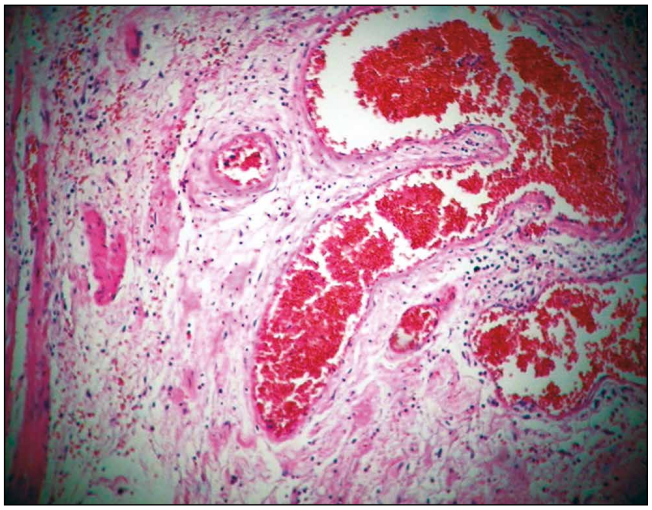
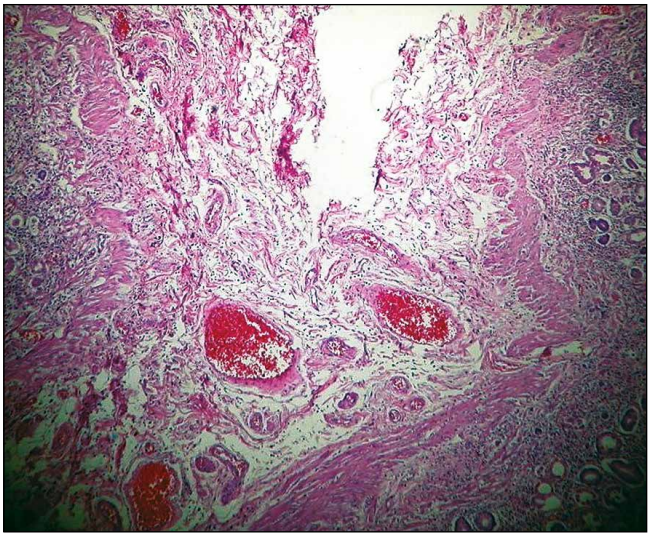


Figura 5. *Imagen de anatomía patológica. Obsérvese congestión de vasos, edema de submucosa e infiltrado inflamatorio en todas las capas de la pared gástrica.*



Discusión

La gastritis hemorrágica inducida por radiación es una entidad poco frecuente, y su presentación como causa de hemorragia digestiva masiva es aún menor. Sin embargo, la gastritis inducida por radiación es una entidad subdiagnosticada, debido a la variedad de hallazgos endoscópicos, la falta de sospecha diagnóstica por parte del evaluador y que la mayoría de los casos leves de gastritis actínica pasan desapercibidos en el contexto de la enfermedad oncológica de fondo. En la actualidad, no existe ningún esquema definido para el diagnóstico y manejo de la gastritis hemorrágica inducida por radiación. Los casos severos de la enfermedad son un desafío diagnóstico y terapéutico, que sin el manejo oportuno puede precipitar la muerte del paciente.[5]

No existen datos de incidencia ni prevalencia, sin embargo, en un estudio realizado por Chon y col. en pacientes con hepatocarcinoma no resecable tratados con quimioterapia y radioterapia, a quienes se les realizó una VEDA antes del tratamiento y un mes después de completar el esquema, con el objetivo de investigar toxicidad

gastrointestinal posterior a la radioterapia, los investigadores encontraron complicaciones gastroduodenales endoscópicas asociadas a radiación en el 52,8% de los pacientes, y solo el 14,6% presentó complicaciones severas que necesitaron manejo endoscópico o quirúrgico.[1]

La fisiopatología de la gastritis por radiación no se conoce completamente; se presume que existe una respuesta inflamatoria incrementada, con migración celular, producción de citoquinas y diversos factores de crecimiento que incluyen factores endoteliales.[4, 5] La radiación genera daño del epitelio columnar secretor de moco, edema, hemorragia microscópica y exudados en células parietales y principales. El daño por radiación puede progresar a endarteritis obliterante, vasculitis y proliferación endotelial. Estos cambios de la microvasculatura generan isquemia de la mucosa, telangiectasias, zonas friables y en algunos casos ulceración.[3-5, 9]

La dosis de tolerancia de radiación en el estómago es de 45 Gy, con una prevalencia de hasta el 10% de complicaciones con dosis de 45 a 55 Gy, siendo más alta con mayores dosis de radiación.[1, 4, 5] En nuestro caso, la paciente fue tratada con 50 Gy de dosis acumulada de radiación, y con ello desarrolló un cuadro severo de gastritis hemorrágica.

La gastritis actínica ocurre dentro de los 12 meses posteriores al término de la radioterapia, siendo más frecuente entre los 2 y 9 meses; en el caso de nuestra paciente el lapso fue de 5 meses.[1] Sin embargo, hay reportes de daños hasta 3 años despues del término de la radioterapia.[4] La mayoría de los casos reportados de gastritis actínica comprometen el antro, como en el caso presentado; esto se puede explicar por mayor sensibilidad de la zona antral prepilórica a la radiación.[7]

Existen ciertos factores de riesgo asociados con el desarrollo de gastritis por radiación, como la dosis diaria y acumulada de radioterapia; muy pocos reportes han demostrado ulceración con menos de 45 Gy. Otros factores son: cirugías abdominales previas, la presencia de cirrosis hepática y el tratamiento combinado con quimioterapia.[1, 4] En nuestro caso, la paciente tenía antecedentes de cirugía abdominal, tratamiento con quimioterapia y dosis de radiación mayores a 45 Gy.

El cuadro clínico se relaciona con el grado de injuria de la mucosa gástrica, que varía desde inflamación de la mucosa, que genera síntomas de dispepsia y vómitos, hasta sangrado y ulceraciones.[4] Esta variabilidad de manifestaciones clínicas hace que el diagnóstico de gastritis inducida por radiación no se registre.

El diagnóstico de gastritis inducida por radiación no tiene una prueba definitiva, se basa en correlacionar la presencia de hallazgos endoscópicos con el antecedente de radiación y los hallazgos histopatológicos.[6, 11] Los hallazgos endoscópicos incluyen eritema de la mucosa, erosiones, úlceras, cicatrices y, lo más característico, la telangiectasia.[7] El diagnóstico diferencial incluye gastritis erosiva, gastropatía por AINES, ectasia vascular antral, *watermelon stomach.*

No existe un tratamiento definitivo para la gastritis hemorrágica inducida por radiación, ni menos aún un algoritmo terapéutico claro, dada la poca casuística. La mayoría de los tratamientos se basan en reportes de casos. Sin embargo, la mayoría de los reportes considera a la terapia endoscópica de coagulación con argón plasma y las transfusiones sanguíneas como la primera línea de tratamiento a las angiodisplasias de la gastritis hemorrágica inducida por radiación.[8, 9, 12-14] La terapia de coagulación con argón plasma es un método termo ablativo, monopolar de electrocoagulación sin contacto, que permite la aplicación de energía eléctrica de alta frecuencia por medio de gas argón ionizado a los tejidos, lo que genera desde una zona de retracción superficial hasta una zona de desvitalización profunda y con ello destrucción del tejido o hemostasia por coagulación. La seguridad de la aplicación de argón depende del tiempo de exposición al tejido y la intensidad de la energía utilizada, con una profundidad de quemadura entre 0,5 y 3 mm, lo cual la convierte en una técnica con bajo riesgo de perforación.[12] La intensidad de argón reportada es variable, nosotros utilizamos en la última sesión un flujo de argón de 2 l/min y un poder de coagulación de 60 W. Existen reportes de casos de terapias alternativas exitosas muy variables como manejo con prednisolona oral,[2, 3] prednisolona intraarterial (arteria gastroepiploica y gástrica derecha),[8] terapias con hormona de crecimiento,[5] y tratamiento endoscópico con ligadura en banda[10] o ablación por radiofrecuencia. En el caso de nuestra paciente, se realizó inicialmente manejo conservador con tres sesiones de coagulación con argón plasma a dosis máximas. Sin embargo, la pobre respuesta clínica, determinada por la severidad del sangrado y la presencia de inestabilidad hemodinámica con alto requerimiento de transfusiones, determinó que se realice una gastrectomía subtotal. La opción quirúrgica es una buena opción en los casos de gastritis hemorrágica severa inducida por radiación que fracasan al manejo conservador.[4] La evolución de nuestra paciente fue favorable, no presentó nuevos episodios de sangrado, y fue dada de alta tres semanas después.

Conflictos de interés. *Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.*

Referencias

1. Chon YE, Seong J, Kim BK, Cha J, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Shin SK, Kim DY. Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 1343-1351.
2. Yun HG, Kim HY, Do Yeun K, Yun JL. Successful treatment of intractable bleeding caused by radiation-induced hemorrhagic gastritis using oral prednisolone: A Case Report. Cancer Res Treat 2015; 47: 334-338.
3. Zhang L, Xie XY, Wang Y, Wang YH, Chen Y, Ren ZG. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with prednisolone: A case report. World J Gastroenterol 2012; 18: 7402-7404.
4. Tatsis V, Peponi E, Papadopoulos G, Tsekeris P, Fatouros M, Glantzounis G. Subtotal gastrectomy for diffused hemorrhagic gastritis induced by radiation, following liver resection for hilar cholangiocarcinoma. A case report. Int J Surg Case Rep 2016; 18: 30-32.
5. Zhang L, Xia WJ, Zhang Z-S, Liang X. Growth hormone used to control intractable bleeding caused by radiation-induced gastritis. World J Gastroenterol 2012; 18: 7402-7404.
6. Palacios F, Cervera Z, Vidal P, Ichiyanagui C, Mayorga R. Gastritis hemorrágica actínica tratada con probeta caliente. Enferm Apar Dig 2003; 6: 34-35.
7. Chao CJ, Shin JS, Hsu WC, Wang PM. Endoscopic features of radiation gastritis after irradiation of hepatocellular carcinoma. Endoscopy 2013; 45: E280-E281.
8. Kawata K, Kobayashi Y, Souda K, Kawamura K, Takahashi Y, Noritake H, Watanabe S, Suehiro T, Kamiya M, Yamashita S, Ushio T, Nakamura H. Hemorrhagic radiation gastritis successfully treated with repeated intra-arterial steroid infusions. Clin J Gastroenterol 2011; 4: 34-38.
9. Shukuwa K, Kume K, Yamasaki M, Yoshikawa I, Otsuki M. Argon plasma coagulation therapy for a hemorrhagic radiation induced gastritis in patient with pancreatic cancer. Intern Med 2007; 46: 975-977.
10. Staiano T, Grassia R, Iiritano E, Bianchi G, Dizioli P, Buffoli F. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with endoscopic band ligation. Gastrointest Endosc 2010; 72: 452-453.
11. De Sagher LI, Van den Heule B, Van Houtte P, Engelholm L, Balikdjan D, Bleiberg H. Endoscopic appearance of irradiated gastric mucosa. Endoscopy 1979; 11: 163-165.
12. Cañadas R, Serrano C, Hani A, Galiano M, Vargas R, Alvarado J, Rodríguez A, Suárez Y, Torres D, Rincón R, Valle F, Casasbuenas P, Zuleta J. Experiencia con argón plasma en lesiones del tracto gastrointestinal en dos instituciones de Bogotá. Rev Col Gastroenterol 2010; 25: 44-51.
13. Corbinais S, Garín L, Pagenault M, Bretagne JF. Successful treatment by argon plasma coagulation of bleeding radiation-induced gastroduodenal vasculopathy. Endoscopy 2002; 34: 593.
14. Wada S, Tamada K, Tomiyama T, Yamamoto H, Nakazawa K, Sugano K. Endoscopic hemostasis for radiation-induced gastritis using argon plasma coagulation. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 1215-1218.

Colitis eosinofílica: reporte de un caso clínico

Rodrigo Sánchez,[1] Gabriela Zavala,[1] Bolívar Lee,[2] Nelson Molina[2]

[1]Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Campus Temuco.
[2]Hospital San José de Victoria, Servicio de Salud Araucanía Norte, IX Región.
Victoria, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):159-162

Recibido: 21/05/2017 / Aceptado: 17/04/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La colitis eosinofílica es una enfermedad poco frecuente. Forma parte de las gastroenteritis eosinofílicas, caracterizada por la infiltración eosinofílica de los tejidos. Puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, pero más frecuentemente el estómago e intestino delgado y raramente el colon de forma aislada. Se describe el caso clínico de una paciente de 49 años, que consulta en el año 2013 por diarrea de 4 meses de evolución y dolor abdominal difuso. La analítica demostró: ausencia de leucocitos fecales, coproparasitológico negativo, anticuerpos antiendomisio, antigliadina, antitransglutaminasa e inmunoglobulina G negativo, hemograma con eosinófilos de 2,7%. La colonoscopía con biopsia escalonada confirmó una colitis eosinofílica, se inició tratamiento con loperamida, el cual no fue tolerado y se cambió a prednisona oral, con buena respuesta. Las gastroenteritis eosinofílicas son de curso benigno, con importante infiltración de eosinófilos en la pared del tubo digestivo, que rara vez compromete solamente el colon. Se desconoce su causa y los mecanismos patogénicos; clásicamente se presenta en pacientes entre la tercera y quinta década de la vida, aunque puede afectar a cualquier grupo de edad. Los criterios diagnósticos son: 1) síntomas gastrointestinales; 2) infiltración eosinofílica de una o más áreas del TD demostrados por biopsia; 3) ausencia de infiltración eosinofílica en órganos fuera del TD; y 4) ausencia de infección parasitaria. Las gastroenteritis eosinofílicas son patologías que requieren alto índice de sospecha para su diagnóstico, y hemos observado que el tratamiento con corticoides mejoró la sintomatología, lo que coincide con otras series clínicas.

Palabras claves. *Colitis eosinofílica, diarrea crónica, corticosteroides.*

Eosinophilic colitis: a clinical report

Summary

Eosinophilic colitis is a rare disease and is characterized by eosinophilic infiltration of tissues. It can affect any segment of the gastrointestinal tract, but most commonly the stomach and small intestine and rarely in colon. The case of a patient, feminine sex, aged 49, controlled as outpatient in 2013 with 4 months of diarrhea and diffuses abdominal pain. Analytic showed: absence of fecal leukocytes, intestinal parasitic, endomysial antibodies, gliadin, transglutaminase

Correspondencia: *Rodrigo Sánchez Sepúlveda*
Avda. Alemania 0281. Universidad Mayor, Sede Temuco. Temuco, Chile
Tel. cel.: 56 9 89014576
Correo electrónico: rodrigo.sanchezs@mayor.cl

and immunoglobulin G negative, eosinophil blood count of 2.7%. Colonoscopy with biopsy confirmed eosinophilic colitis, beginning treatment with loperamide, which was not tolerated, and the therapy was changed to oral prednisone, which had good response. Eosinophilic gastroenteritis is a benign pathology, with significant infiltration of eosinophils into the gut wall, which rarely involves only the colon. Its causes and pathogenic mechanisms are unknown; classically occurs in patients between the third and fifth decade of life, although it can affect any age group. The diagnostic criteria are: 1) gastrointestinal symptoms; 2) eosinophilic infiltration of one or more gastrointestinal areas demonstrated by biopsy; 3) absence of eosinophil infiltration into organs outside the gastrointestinal areas; and 4) absence of parasite infection. Eosinophilic gastroenteritis are pathologies that require high index of suspicion for diagnosis and we have observed that the therapy with corticosteroids improved the symptoms, what matches with another clinical series.

Key words. *Eosinophilic colitis, chronic diarrhea, corticosteroids.*

La colitis eosinofílica es una patología poco frecuente, ya que su incidencia es aproximadamente de 1/100.000 habitante y menos de 300 casos han sido descritos en la literatura.[1] Forma parte de las gastroenteritis eosinofílicas, entidad caracterizada por la infiltración eosinofílica de los tejidos, con un cuadro clínico característico descrito por primera vez por Kaijer en 1937.[2] Puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, más frecuentemente el estómago e intestino delgado y raramente el colon de forma aislada.[3, 4] Puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente entre la 3ª y la 6ª década de vida. Los síntomas más frecuentes son diarrea crónica, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso.[3, 4] Las localizaciones anatómicas de infiltrados eosinófilos y la profundidad del compromiso (mucosa, muscular y serosa) determinan los síntomas clínicos.[5, 6] La confirmación diagnóstica es histológica, a través de una colonoscopía con biopsias escalonadas, incluso en áreas macroscópicamente normales y en un número no inferior a seis.[7, 8] El tratamiento ha sido diverso, utilizándose antihistamínicos H1, cromoglicato de sodio, antagonistas de los leucotrienos, anticuerpos anti-interleukina 5, omalizumab y corticoides.[6] La complicación más grave de esta patología si no se diagnostica y se trata adecuadamente es la ascitis y la obstrucción intestinal.[9]

Se presenta este caso, debido a su escasa frecuencia y la diversidad de respuesta al tratamiento al no tener una fisiopatología definida. La mejoría de la sintomatología de la paciente es un aporte para la terapia médica futura de esta patología.

Caso clínico

Se firma el consentimiento informado y con autorización de la paciente y del Comité de Ética de la Universidad Mayor para publicar los datos clínicos.

Paciente de sexo femenino, 49 años, con antecedentes de nefrolitiasis derecha, esofagitis erosiva y gastropatía crónica, consulta en el año 2013 por diarrea de 4 meses de evolución, con aproximadamente 2 deposiciones diurnas y 2 nocturnas, de característica acuosa sin elementos patológicos. Al examen físico abdominal se destaca la sensibilidad periumbilical difusa, sin otros hallazgos. Se realiza analítica en los meses posteriores que determina ausencia de leucocitos fecales, coproparasitológico sin desarrollo bacteriano, y los exámenes para evaluar respuesta inmune como anticuerpos antiendomisio, antigliadina, antitransglutaminasa e inmunoglobulina G fueron negativos. Se inicia prueba terapéutica con loperamida 2 mg cada 8 horas, la cual es mal tolerada por lo que se suspende. Se realizó colonoscopía hasta ciego con biopsias escalonadas (2 muestras obtenidas en colon ascendente, 2 muestras en colon transverso y 3 muestras en colon sigmoides). La colonoscopía revela hemorroides externas no complicados, sin otras alteraciones. La histología confirma el diagnóstico de colitis eosinofílica donde se evaluaron fragmentos de mucosa colónica con aumento mayor (objetivo 40x), observándose epitelio cilíndrico simple con células caliciformes intercaladas, con escasa migración intraepitelial de eosinófilos, corion con leve edema, leve hiperemia capilar superficial, con infiltrado leve inflamatorio crónico compuesto por linfocitos aislados o conformando folículos linfoides, plasmocitos, destacando infiltrado eosinófilo 15 a 20 por campo de aumento mayor. En algunos fragmentos se observa muscular de la mucosa de aspecto conservada (Figura 1). Confirmado el diagnóstico se realiza hemograma completo y perfil hematológico ante la sospecha de síndrome hipereosinofílico. El hemograma no presenta alteraciones con un 2,7% de eosinófilos, y solo se destaca una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto (Tabla 1). Se inicia tratamiento con prednisona oral, 40 mg AM, 20 mg PM, el cual tuvo una adecuada respuesta y remisión de la sintomatología, y posteriormente se reduce la dosis de prednisona a 20 mg AM, 20 mg PM no presentando reagudización de los síntomas.

Figura 1. *Histología de la biopsia de mucosa colónica con infiltrado leve inflamatorio crónico compuesto por linfocitos aislados, destacándose infiltrado eosinófilo (campo de aumento 40x).*

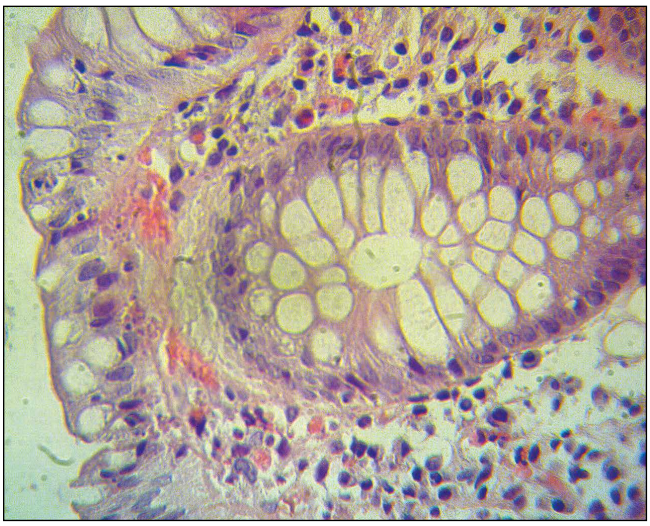


Tabla 1. *Evaluación de laboratorio durante el estudio clínico de paciente con sospecha de colitis eosinofílica.*

Examen	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpo antiendomisio	Negativo	Adultos: menor o igual a 20 UR/ml
Anticuerpo antigliadina	Ig A: 8,7 UI	Adultos: < 34 UI
	Ig G: 7,1 UI	Adultos: < 42 UI
Anticuerpo antitransglutaminasa	Ig A: 1,7 U/ml	Adultos: 3 U/ml
Vitamina B12	451 pg/mL	Adultos: 187 –1059 pg/mL
Inmunoglobulina G	1340 mg/dL	Adultos: 564 – 1765 mg/dL
Inmunoglobulina M	81,3 mg/dL	Adultos: 45 – 250 mg/dL
Inmunoglobulina E total	46,9 UI/mL	Adultos: Hasta 87

Discusión

Las gastroenteritis eosinofílicas son de curso benigno, con importante infiltración de eosinófilos hacia la pared del tubo digestivo, que rara vez compromete solamente el colon.[5, 6] Esta patología se produce en un amplio rango de edad, desde la infancia hasta la séptima década, pero con mayor frecuencia entre la tercera y la quinta década de la vida,[3, 4] con una ligera preponderancia masculina.[10] De ahí la importancia de presentar este caso en una mujer, debido a su escaso número reportado en la literatura mundial, que en la última revisión de esta patología el año 2013 era de 280 casos.[1] Las presentaciones clínicas de la gastroenteritis eosinofílica varían según el sitio y la profundidad del compromiso inflamatorio de las diferentes capas de la pared intestinal. Aproximadamente el 80% tienen síntomas durante varios años.[11]

Esta enfermedad se puede presentar en niños y adultos. La principal sintomatología en los adultos es el dolor abdominal y la diarrea crónica, y puede presentarse también disfagia, anorexia y pérdida de peso.[3, 4] Esta sintomatología es concordante con los antecedentes clínicos relatados por la paciente del presente caso clínico.

Las complicaciones están asociadas a los efectos secundarios a una enteropatía perdedora de proteínas, sangrado o problemas de absorción con anemia y hemorragia digestiva baja que puede implicar la participación del colon.[12] El compromiso de la capa muscular puede causar engrosamiento de la pared intestinal y obstrucción intestinal.[9, 13] La forma subserosa, que es menos común, pero puede causar más morbilidad, generalmente se presenta como ascitis eosinofílica, que suele ser un exudado con abundante eosinofilia periférica.[14]

Los principales diagnósticos diferenciales son con la enfermedad celíaca; enteropatías perdedoras de proteínas, especialmente a la proteína de leche de vaca y el síndrome hipereosinofílico idiopático.

Los criterios diagnósticos se encuentran bien definidos: 1) síntomas gastrointestinales; 2) infiltración eosinofílica de una o más áreas del tracto digestivo demostrada por biopsia; 3) ausencia de infiltración eosinofílica en órganos fuera del tracto digestivo; y 4) ausencia de infección parasitaria.[3, 15, 16] La eosinofilia puede estar ausente en un 20% de los casos, como ocurrió en nuestra paciente, no obstante, este parámetro no se considera criterio diagnóstico.

El diagnóstico puede ser confirmado en el examen histopatológico de las biopsias obtenidas durante una gastroscopía o colonoscopía, y estas muestras deben ser escalonadas con un número no inferior a 6.[7, 8]

Los hallazgos macroscópicos en la endoscopía son variables, desde hiperplasia nodular linfoide hasta imágenes de colitis con eritema, pérdida del patrón de vascularización normal, edema, etc.[17] La microscopía demuestra aumento del número de eosinófilos (a menudo > 50 por campo de alto poder) en la lámina propia y un gran nú-

mero de eosinófilos que están a menudo presentes en la capa muscular y serosa. Estos hallazgos estaban en la histología de las biopsias de mucosa colónica, que mostraba infiltrado leve inflamatorio crónico compuesto por linfocitos aislados o conformando folículos linfoides, plasmocitos, destacando un infiltrado eosinófilo de 15 a 20 por campo de aumento mayor.

Esta patología carece de estrategias de tratamiento aceptadas, ya que la información terapéutica disponible procede, en mayor parte, de observaciones aisladas. Al no existir una etiología definida, el tratamiento ha sido diverso (como el uso de antihistamínicos H1, cromoglicato de sodio, antagonistas de los leucotrienos, anticuerpos anti-interleucina 5, omalizumab y corticoides) pero la escasa evidencia sobre un efecto positivo de estas terapias hace que el uso de corticosteroides sea el tratamiento con mayor efectividad en la remisión de los síntomas de esta enfermedad.[6, 18] No obstante, la duración apropiada del tratamiento con esteroides es desconocida y la recaída a menudo requiere tratamiento a largo plazo. La historia natural de la esta enfermedad tampoco ha sido bien documentada, por tanto, se debe educar a estos pacientes para que reconozcan alimentos que generalmente se asocian a alergias como la leche, los huevos, el trigo y/o gluten, soja o carne de res. Cuando se presentan síntomas leves y esporádicos se pueden manejar con medidas generales para cuadros diarreicos y observación, pero si aparecen síntomas incapacitantes, durante los brotes y pueden ser controlados con corticoides orales.[19, 20]

Conclusión

Las gastroenteritis eosinofílicas son patologías que requieren alto índice de sospecha para su diagnóstico y del uso de variados exámenes complementarios, especialmente endoscopía asociada a biopsias escalonadas. El tratamiento con corticoides mejoró la sintomatología presentada por la paciente, coincidiendo con otras series clínicas y validando su uso en el manejo de esta patología poco frecuente.

Conflictos de interés. *Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.*

Referencias

1. Ingle SB, Hinge CR. Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol 2013; 19: 5061-5066.
2. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauugskanals vom Standpunkt des Chirurgenaus. Arch KlinChir 1937; 188: 36-64.
3. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore) 1970; 49: 299-319.
4. Kim NI, Jo YJ, Song MH, Kim SH, Kim TH, Park YS, Eom WY, Kim SW. Clinical features of eosinophilic gastroenteritis. Korean J Gastroenterol 2004; 44: 217-223.
5. Venkataraman S, Ramakrishna BS, Mathan M, Chacko A, Chandy G, Kurian G, Mathan VI. Eosinophilic gastroenteritis - an Indian experience. Indian J Gastroenterol 1998; 17: 148-149.
6. Aceves SS, Furuta GT, Spechler SJ. Integrated approach to treatment of children and adults with eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2008; 18: 195-217.
7. Katz AJ, Goldman H, Grand RJ. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. Gastroenterology 1977; 73: 705-709.
8. Lee CM, Changchien CS, Chen PC, Lin DY, Sheen IS, Wang CS, Tai DI, Sheen-Chen SM, Chen WJ, Wu CS. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years' experience. Am J Gastroenterol 1993; 88: 70-74.
9. Shweiki E, West JC, Klena JW, Kelley SE, Colley AT, Bross RJ, Tyler WB. Eosinophilic gastroenteritis presenting as an obstructing cecal mass - a case report and review of the literature. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3644-3645.
10. Guandalini S. Essential pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (Essentials of Pediatrics) 1st Edition. New York: McGraw Hill Companies, Inc 2005; 209.
11. Christopher V, Thompson MH, Hughes S. Eosinophilic gastroenteritis mimicking pancreatic cancer. Postgrad Med J 2002; 78: 498-499.
12. Chehade M, Magid MS, Mofidi S, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Sicherer SH. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 516-521.
13. Matsushita M, Hajiro K, Morita Y, Takakuwa H, Suzaki T. Eosinophilic gastroenteritis involving the entire digestive tract. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1868-1870.Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinic pathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990; 31: 54-58.
15. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis - a complex disease entity. Am J Med 1979; 67: 1097-1104.
16. Blackshaw AJ, Levison DA. Eosinophilic infiltrates of the gastrointestinal tract. J Clin Pathol 1986; 39: 1-7.
17. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. World J Gastroenterol 2003; 9: 2813-2816.
18. Ingle SB, Patle YG, Murdeshwar HG, Pujari GP. A case of early eosinophilic gastroenteritis with dramatic response to steroids. J Crohns Colitis 2011; 5: 71-72.
19. Zhang MM, Li YQ. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 64-72.
20. Dionísio de Sousa IJ, Bonito N, Pais A, Gervásio H. Eosinophilic colitis. BMJ Case Rep 2016; 1-3.

Doença celíaca, síndrome antifosfolípede e deficiência do hormônio de crescimento: rara associação clínica na infância

Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi,[1] Simone Rocha Araújo,[2] Isa Lyra,[3] Crésio Alves,[4] Dantas Cibele Ferreira[5]

[1]Serviço de Reumatologia Pediátrica.
[2]Serviço de Pediatria.
[3]Serviço de Hematologia Pediátrica.
[4]Serviço de Endocrinologia Pediátrica.
[5]Serviço de Gastroeterologia e Hepatologia Pediátricas.
Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):163-167

Recibido: 09/08/2017 / Aceptado: 07/11/2017 / Publicado online: 17/09/2018

Resumo

Manifestações tromboembólicas não são frequentes na população infanto-juvenil, estão relacionadas à diversas situações clínicas, como trombofilias hereditárias, traumas, cirurgias, lúpus eritematoso sistêmico, câncer e doenças cardíacas. A doença celíaca, tem revelado uma ampla possibilidade de manifestações clínicas extra-intestinais, entre elas, manifestações tromboembólicas. Os autores descrevem um caso de uma adolescente com múltiplos tromboembolismos, associado à baixa estatura, anemia refratária, distensão abdominal e diarreia eventual, sendo diagnosticada a rara associação, sobretudo nesta faixa etária, de doença celíaca, síndrome antifosfolípede e deficiência do hormônio de crescimento.

Palavras chaves. *Doença celíaca, infância, síndrome antifosfolípide, baixa estatura.*

Enfermedad celíaca, síndrome antifosfolipídico y deficiencia de la hormona de crecimiento: rara asociación en la población infanto juvenil

Resumen

Las manifestaciones tromboembólicas son infrecuentes en la población infanto juvenil, y están relacionadas con diversas situaciones clínicas, como trombofilias hereditarias, traumas, cirugías, lupus eritematoso sistémico, cáncer y enfermedades cardíacas. La enfermedad celíaca ha revelado una amplia posibilidad de manifestaciones clínicas extraintestinales, entre ellas manifestaciones tromboembólicas. Los autores describen un caso de una adolescente con estatura baja, anemia refractaria, distensión abdominal y episodios ocasionales de diarrea, cuyo tromboembolismo fue diagnosticado debido a la enfermedad celíaca en asociación con síndrome antifosfolípido y deficiencia de la hormona de crecimiento, que es extremadamente raro, especialmente en este grupo etáreo.

Palabras claves. *Enfermedad celíaca, población infanto juvenil, síndrome antifosfolipídico, baja estatura.*

Correspondencia: *Teresa Robazzi*
Correo electrónico: trobazzi.ufba@gmail.com

Celiac disease, antiphospholipid syndrome and growth hormone deficiency: rare association in juvenile population

Summary

Thromboembolic manifestations, while uncommon in infant and juvenile populations, occur secondary to a range of clinical conditions, such as hereditary thrombophilia, trauma, surgery, systemic lupus erythematosus, cancer and heart disease. Diverse extra-intestinal clinical events, including thromboembolic manifestations, have been associated with celiac disease. The authors describe a case of an adolescent with short stature, refractory anemia, abdominal distension and occasional episodes of diarrhea, whose thromboembolism was diagnosed because of celiac disease in association with antiphospholipid syndrome and growth hormone deficiency, which is extremely rare, especially in this age group.

Key words. *Celiac disease, childhood, antiphospholipid syndrome, short stature.*

Abreviaturas
TEV: tromboembolismo venoso.
DC: doença celíaca.
SAF: síndrome anntifosfolipede.

O tromboembolismo venoso (TEV), tanto espontâneo como desencadeado por situações consideradas de risco em adultos, é raro em crianças, mesmo quando são portadoras de trombofilia hereditária, sendo mais frequentes em adolescentes, principalmente do sexo feminino, sobretudo que usam anticoncepcionais ou que estão associados a fatores de risco, como prematuridade, traumas, cirurgias, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, doenças cardíacas congênitas e câncer, podendo ainda ser idiopático em 5% dos casos nas crianças.[1]

Em pacientes com doença celíaca (DC), tem sido descrito em condições associadas à hipercoagulabilida de relacionada às múltiplas deficiências nutricionais, predisposições genéticas, auto anticorpos trombofílicos, disfunção plaquetária, inflamação crônica, entre outros, podendo ser potencializado, quando ocorre associação da DC a outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípede.[1-9]

Os autores relatam o caso de uma adolescente com trombose de múltiplos vasos, anemia refratária ao tratamento e déficit podero-estatural, com diagnóstico de uma rara associação entre doença celíaca, síndrome do anticorpo antifosfolípide e deficiência de hormônio do crescimento. Na literatura não há relatos descrevendo as três patologias em associação.

Relato de caso

Adolescente, feminina, 13 anos, admitida para investigação de trombose de múltiplos vasos. Foi diagnosticada durante avaliação para cefaleia persistente e progressiva, há seis meses da admissão, associada a um surgimento de edema e dor na região cervical e no membro superior direito. Angioressonância magnética de crânio, cervical e de abdomen evidenciou trombose em: seio sigmóide direito, veia jugular interna, veia subclávia e braquiocefálica direita, seio transverso, sigmóide, bulbo, veias hepáticas direita, intermédia e esquerda, com início do uso da warfarina, 7,5 mg/dia.

Exame físico da admissão mostrou paciente em regular estado geral e nutricional, peso 17 Kg (p < 5%), estatura 1,28 cm (p < 5%), IMC 10,4 Kg/m^2(p < 5%) (Z score E/I: -4,45; Z score IMC/I: -0,29) e estágio puberal de Tanner M1/P2. Apresentava também. Palidez cutâneo-mucosa, edema na região cervical e torácica direita com circulação colateral local; distensão abdominal e fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito (Figuras 1 e 2).

Figura 1. *Edema na região cervical e torácica direita com circulação colateral local.*

Não havia relato de intercorrências neonatais e na primeira infância, mas relatava anemia refratária à reposição de ferro e episódios esporádicos de diarreia associados à distensão abdominal. A partir dos 7 anos, foi observada uma desaceleração do crescimento.

Figura 2. *Distensão abdominal com circulação colateral.*

Negava história familiar de trombose, baixo peso ou baixa estatura. Pais não consanguíneos.

A paciente mostrou uma aceitação positiva do anticoagulante lúpico e da anticardiolipina IgM em duas dosagens. Observando o intervalo de duas semanas entre os exames e confirmando o diagnóstico da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) primária, segundo critério de Sapporo (1 critério clínico e 1 critério laboratorial).

Pesquisa de autoanticorpos para doenças autoimunes (FAN, Anti DNA, Anti Sm, Anti RNP, fator reumatóide) foi negativa, bem como pesquisa para trombofilias (dosagens do Fator V de Leiden, Fator VII, Fator VIII, Fator XIII, Proteína C e S normais).

Ausência de mutações no gene da protombina, fator V Leiden e metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e do clone HPN (hemoglobinúria paroxística noturna) na imunofenotipagem. Mantém-se o uso da warfarina, sem novos episódios de trombose.

Durante a evolução, foi detectada anemia microcítica-hipocrômica [Hb 7,4/ Ht 26, VCM 60, HGM 17,2, RDW 21,1%, microcitose, anisocitose, poiquilocitose, eliptócitos; ferro sérico 69 µg/dL (VR:59-158); reticulócitos 1,2%]. Iniciada reposição oral de sulfato ferroso, sem resposta satisfatória, sendo assim prescrito ferro venoso, por 03 semanas, seguida de administração oral.

Pesquisa para doença celíaca como parte da investigação de baixa estatura, diarreia, distensão abdominal, anemia microcítica refratária à reposição de ferro e trombose venosa, mostrou antitransglutaminase IgA 65,3 (VR: < 7) e antiendomísio IgA > 1/160 (VR < 1/10), com IgA total 322 mg/dL (VR: 58-358). Biopsia de duodeno revelou duodenite crônica com atrofia vilositária e linfocitose intra epitelial, compatível com a doença celíaca, sendo iniciada dieta com restrição de glúten.

Para a investigação da baixa estatura e do atraso puberal, foram realizados três testes de estímulo do hormônio de crescimento com clonidina, após *priming* com estrógeno, confirmando o diagnóstico de deficiência isolada do hormônio de crescimento, sendo iniciada a reposição do hormônio de crescimento. Idade óssea compatível com idade de 10 anos (critérios de Greulich Pyle para o sexo). T3: 86,7 ng/100 ml (VR: 94-240); T4: 8,5mcg/100 ml (VR: 4,6-12,7); TSH: 6,5 mUI/L (VR: 0,5-4,9); FSH: 0,4 UI/l; LH: 0,07 UI/l; estradiol: 11,8 pg/mL (pré-pubere < 43); IGF-1: 122 ng/mL (VR: 143-693).

Outros exames realizados: cariótipo com bandeamento G (30 células) 46XX; EFHB: AA; ultrassonografia de abdomen: hepatomegalia discreta; RNM de sela túrcica: presença de microadenoma hipofisário esquerdo de 0,2 cm de diâmetro; ecocardiograma e endoscopia digestiva alta e dupplex scan de carótidas e vertebrais normais.

Paciente atualmente em uso de levotiroxina 25 mgc/dia, GH 4 UI/dia de segunda a sábado, warfarina 7,5 mg/dia e dieta com restrição de glúten. Evolução assintomática, com controle da anemia, hipotireoidismo compensado, sem episódios diarreicos e de distensão abdominal, apresentando um crescimento de 28 cm após o início do tratamento há dois anos atrás.

Discussão

O caso apresentado chama atenção pela extensão e múltiplas tromboses envolvendo vasos do sistema nervoso central, hepáticos e do membro superior direito.

O tromboembolismo venoso (TEV), tanto espontâneo como desencadeado por situações consideradas de risco em adultos, é raro em crianças, quando presente, está relacionado às doenças que interferem na homeostasia da coagulação como: trombofilias e doenças autoimunes.[1] Após uma extensa investigação, três situações clínicas foram diagnosticadas: doença celíaca, síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) primária e deficiência

do hormônio de crescimento. A doença celíaca e a SAF, isoladamente aumentam o risco de fenômenos tromboembólicos, mas a apresentação da associação clínica das três entidades em um único individuo, sobretudo na faixa etária pediátrica é pouco descrita.[2-8, 10]

A doença celíaca é uma desordem autoimune sistêmica que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos em resposta à ingestão de glúten. Em indivíduos portadores desta doença, o quadro clínico é amplamente variável, desde indivíduos assintomáticos até aqueles com o diagnóstico clínico clássico de má absorção. Sendo portanto, uma doença, que pode mimetizar diversas outras condições clínicas. A patogênese da doença celíaca é multifatorial e o distúrbio imunológico que acomete os pacientes com essa doença ativa, envolve a produção de autoanticorpos contra a enzima transglutaminase tecidual. Estes autoanticorpos são inicialmente produzidos no nível da mucosa intestinal, mas ganham a corrente sanguínea, podendo ser encontrados no soro. Contudo, a enzima transglutaminase está presente em vários outros tecidos do organismo, além do intestino, sendo acessível aos anticorpos séricos dirigidos contra a transglutaminase tecidual. O diagnóstico baseia-se na análise sorológica de anticorpos específicos e essa que deve ser confirmada através de uma biópsia intestinal.[11, 12]

No presente relato, a paciente descrita apresentava sintomas intestinais intermitentes, como a diarreia e distensão abdominal. Entretanto, chamava a atenção as possíveis manifestações extra intestinais dessa patologia, como a baixa estatura, o atraso puberal e a anemia refratária à reposição de ferro, assim como, a presença de manifestações tromboembólicas.

Os eventos tromboembólicos, como acidentes vasculares cerebrais, tromboses venosas e/ou arteriais, bem como abortos, são complicações não malignas da doença celíaca, já descritas na literatura, especialmente em adultos.[2-8, 10]

Não está completamente em claro, o porquê dos pacientes com DC apresentarem maior risco de desenvolvimento de tromboembolismo, mas existem vários fatores fisiopatológicos que podem ser observados na doença celíaca que podem contribuir para o desenvolvimento de um estado potencialmente pró-trombótico, como por exemplo: a presença de inflamação crônica, que estimula a cascata da coagulação e favorece a disfunção endotelial; a presença de má absorção que determina a deficiência de vitaminas, sobretudo da vitamina K, que exerce importante papel na gama-carboxilação das proteínas S e C, cujas deficiências estão associadas à ausência de inibição da cascata de coagulação e fenômenos tromboembólicos, da hiperhomocisteinemia do fator de risco conhecido para TEV e que pode ser agravada pelas deficiências de vitamina B6, vitamina B12 de folato e também deficiência de cistetionina beta-sintetase. Mutações genéticas (mutações MTHFR) e anormalidades plaquetárias também são descritas.[2, 9]

Vários estudos epidemiológicos mostraram uma maior prevalência de autoanticorpos entre pacientes com DC, incluindo anticorpos anti-fosfolipídicos, o que pode contribuir para o desenvolvimento de tromboembolismo.

Berthoux *et al.,* em 2011, em uma coorte francesa que analisou, retrospectivamente, 87 pacientes celíacos, encontrou uma prevalência de eventos tromboembólicos em 8% deles, sendo que os eventos trombóticos ocorreram antes do diagnóstico da doença celíaca em 4 casos. Os fatores de risco para trombose encontrados no grupo de pacientes estudados foram: hiperhomocisteinemia, deficiência de proteína C e S e deficiência de vitamina K, além de anticorpos antifosfolípidipes positivos.[4] Ludvigsson *et al.,* em uma grande coorte com 1400 pacientes, encontrou uma associação significativa entre doença celíaca e o tromboembolismo venoso, em adultos, e relatou que este pode ser o primeiro sinal clínico da doença celíaca.[5]

Apesar de haver publicações sugerindo o risco aumentado do desenvolvimento de TVE na DC, os estudos epidemiológicos que tentaram investigar este risco, produziram resultados inconsistentes. Ungprasert P *et al.* realizou uma revisão sistemática e uma meta-análise e comparou o risco de TEV em pacientes com DC versus participantes sem DC. Dos 279 artigos potencialmente relevantes, quatro estudos preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na meta-análise. Um risco significativamente aumentado de TEV entre pacientes com DC foi demonstrado nesta meta-análise. De qualquer forma, são necessários mais estudos para esclarecer como esse risco deve ser abordado na prática clínica.[9]

A associação entre DC e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é pouco abordada na literatura e na população infanto-juvenil. A SAF é uma doença autoimune, caracterizada pelas tromboses vasculares e/ou complicações gestacionais. Doença celíaca e SAF compartilham características clínicas comuns, incluindo: hipercoagulabilidade, fenômenos trombóticos, manifestações neurológicas, assim como abortos recorrentes e menor peso ao nascer.[1, 10]

A paciente do caso em questão, apresentava ainda desaceleração do crescimento desde os 7 anos e foi admitida com muito baixa estatura a atraso puberal. Em alguns

casos, a baixa estatura pode ser o único sintoma da doença celíaca. A fisiopatologia é ainda pouco conhecida e provavelmente multifatorial.[12] Na maioria dos casos de DC, o retardo do crescimento é atribuído à desnutrição generalizada ou seletiva e depois de instituída a dieta livre de glúten, um aumento significativo na velocidade de crescimento *(catch-up)* é muitas vezes evidenciado, especialmente durante o primeiro ano de vida. No entanto, o *catch-up* nem sempre se completa e a baixa estatura pode persistir mesmo após uma dieta adequada. Nestes casos, a DC pode estar associada à endocrinopatias, como diabetes insulina-dependente, tireoidite, doença de Addison e deficiência do hormônio de crescimento (DGH).[13-15]

Conclusão

A DC é uma doença autoimune que pode estar associada à condições de hipercoagulabilidade. Na presença de fenômenos tromboembólicos, o seu diagnóstico deve ser lembrado, tanto como uma possível manifestação primária da doença, como também pela possibilidade de associação da DC com SAF e outras condições autoimunes. Da mesma forma, a presença de baixa estatura pode representar um sintoma extra intestinal da DC, isoladamente ou em associação com a deficiência do GH, sobretudo, nesta última situação, quando não ocorra o *catch-up* do crescimento, após a introdução da dieta adequada isenta de glúten.

Sostén financiero. *Ausencia de suporte financiero e conflito de interesse.*

Referências

1. Maffei FHA, Yoshida WB, Lastória S. Venous thromboembolism in children and adolescentes. Vasc Br 2002; 1: 121-128.
2. Lerner A, Blank M. Hypercoagulability in celiac disease - an update. Autoimmun Rev 2014; 13: 1138-1134.
3. Lerner A, Agmon-Levin N, Shapira Y, Gilburd B, Reuter S, Lavi I, Shoenfeld Y. The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease. BMC Medicine 2013; 11: 89.
4. Berthoux E, Fabien N, Chayvialle JÁ, Ninet J, Durieu I. Maladie coeliaque de l'adulte et thromboses: à propos de sept cas. Rôle des facteurs thrombophiliques. La revue de médecine interne 2011; 32: 600-604.
5. Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with coeliac disease. British Journal of Haematology 2007; 139: 121-127.
6. Halfdanarson TR, Mark R, Litzow MR, Joseph A, Murray JA. Hematologic Manifestations of Celiac Disease Blood 2007; 109: 412-442.
7. Unsworth DJ, Lock RJ, Haslam N. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. Gut 2000; 47: 598-599.
8. Boucelma M; Saadi M; Boukrara H; Bensalah D; Hakem D; Berrah A. Association of celiac disease and cerebral venous thrombosis: report of two cases. J Mal Vasc 2013; 38: 47-51.
9. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1240-1245.
10. Karoui S, Sellami MK, Laatar AB, Zitouni M, Matri S, Laadhar L, Fekih M, Boubaker J, Makni S, Filali A. Prevalence of Anticardiolipin and Anti-β2-Glycoprotein I Antibodies in Celiac Disease. Dig Dis Sci 2007; 52: 1096-1100.
11. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity Autoimmunity Reviews 2014; 13: 472-476.
12. Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. Gastroenterology 2005; 128: S68-S73.
13. Giovenale D. The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children. Clin Med Res 2006; 4: 180-183.
14. Bozzola M, Giovenale D, Bozzola M, Meazza C, Martinetti M, Tinelli C, Corazza GR. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association?. Clinical Endocrinology 2005; 62: 372-375.
15. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Farinelli E, Mastrangelo C, Messini B, Citro G, Del Vecchio M, Di Maio S, Possenti I, Bozzola M. Growth hormone treatment in prepubertal children with celiac disease and growth hormone deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 433-437.

Rafia colónica primaria por laparoscopía luego de perforación durante videocolonoscopía

Mauro Acosta,[1] Mariano Palermo,[1, 2] Leonardo Abramson,[1] Guillermo Duza,[1] Guillermo Rossini,[1] Olivieri Fabián,[1] Carlos Zorraquín[1]

[1]Servicio de Cirugía General, Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. El Palomar, Provincia de Buenos Aires.
[2]Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Hospital asociado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):168-174

Recibido: 09/06/2017 / Aceptado: 06/06/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La perforación iatrogénica representa una complicación poco frecuente pero potencialmente peligrosa para la vida del paciente durante la colonoscopía. Tradicionalmente, los pacientes han requerido cirugía abierta con la reparación primaria de la perforación. La cirugía mínimamente invasiva colorrectal representa una alternativa eficaz por la utilización de incisiones más pequeñas, con disminución del dolor posoperatorio, recuperación más rápida y menor morbilidad posoperatoria. ***Material y métodos.*** *Entre enero de 2015 y abril de 2017, se evaluaron pacientes con perforación aguda de colon durante la colonoscopía. Dos pacientes fueron sometidos a laparoscopía diagnóstica para la reparación de las perforaciones de colon con rafia primaria de la lesión.* ***Resultados.*** *Cuatro pacientes fueron tratados con éxito por vía laparoscópica y rafia primaria dentro de las 12 horas de producido. No hubo complicaciones posoperatorias. Todos los pacientes estaban satisfechos con su resultado clínico y los resultados cosméticos.* ***Discusión.*** *La rafia primaria por vía laparoscópica es una técnica segura y factible para el tratamiento de las perforaciones secundarias a una colonoscopía. Las ventajas del procedimiento son: un mínimo trauma quirúrgico, la rápida recuperación posoperatoria y la baja tasa de complicaciones. Los primeros estudios comparativos han demostrado una eficacia comparable con las técnicas abiertas para la reparación de las perforaciones del colon. En consecuencia, la reparación laparoscópica del colon primario puede desempeñar un papel cada vez más importante como opción terapéutica en el manejo futuro de este escenario.* ***Conclusión.*** *El presente estudio evaluó los resultados de nuestra experiencia inicial utilizando la reparación primaria laparoscópica para el tratamiento de perforaciones de colon durante la colonoscopía. Encontramos este enfoque mínimamente invasivo, seguro y factible.*

Palabras claves. *Rafia primaria laparoscópica, perforación colónica, colonoscopía, mínimo invasivo.*

Laparoscopic primary colonic suture following perforation during colonoscopy

Summary

Iatrogenic perforation represents an uncommon complication during colonoscopy. Traditionally, patients have required open surgery with primary repair of the perforation. Minimally invasive colorectal surgery represents an alternative to the open approach, using smaller incisions and resulting in

Correspondencia: *Mariano Palermo*
Illia y Marconi S/N (CP: 1704). El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina /Tel.: 4469-9300
Correo electrónico: palermomd@msn.com

diminished postoperative pain, earlier recovery, and lower postoperative morbidity. ***Material and method.*** *Between January 2015 and April 2017, consecutive patients presenting with acute iatrogenic colonic perforation during colonoscopy were evaluated. Four patients underwent diagnostic laparoscopy for colonic perforations with primary colorrhaphy repair of the injury performed by intra-corporeal suture.* ***Results.*** *Four patients were successfully treated through laparoscopic perforations with colorrhaphy within 24 hours of injury. There were no postoperative complications. All the patients were satisfied with their clinical outcomes and cosmetic results.* ***Discussion.*** *laparoscopic primary colorrhaphy is a safe and a feasible approach for the management of colonoscopic perforations. This is a minimally invasive procedure with minimal surgical trauma, best postoperative recovery, and low complications rate. Early comparative studies have demonstrated comparable efficacy with open techniques for the repair of colonic perforations. Consequently, laparoscopic primary colon repair may increasingly play an important role as a therapeutic option in the future management of perforations by colonoscopy.* ***Conclusion.*** *the present study evaluated the outcomes of our initial experience with laparoscopic primary repair for the treatment of acute iatrogenic colonic perforations during colonoscopy. We found this minimally invasive approach to be a safe and a feasible approach.*

Key words. *Laparoscopic primary colorhaphy, colon perforation, colonscopy, minimally invasive.*

La colonoscopía es un procedimiento fiable, preciso y ampliamente utilizado para el diagnóstico y tratamiento de las patologías asociadas al colon.[1-3] Si bien es un método invasivo, es bien tolerado y con baja tasa de complicaciones, de las cuales el sangrado pospolipectomía es la complicación más frecuente.[4] La perforación colónica es la complicación más grave de este procedimiento y se asocia con una morbilidad entre el 0,3% y el 0,8%, y una mortalidad que alcanza el 0,34%.[1, 2, 5, 8-12] Estudios retrospectivos que analizaron un total de 121.636 pacientes entre 1987 y 2009 reportaron en promedio una prevalencia del 0,13%, con afectación principalmente del colon sigmoide.[1- 5, 11]

Entre las causas de perforación descriptas se encuentran las lesiones por barotrauma, el trauma mecánico con la punta del endoscopio o durante la toma de biopsia, y el trauma térmico tanto por abrasión de la mucosa con el vástago del endoscopio como durante la cauterización de heridas.[1-3, 5-7] Los factores de riesgo descriptos para perforación colónica son: la polipectomía con diatermia, antecedente de cirugía previa, edad mayor de 75 años, enfermedades obstructivas, enfermedad diverticular sintomática asociada a deformación de colon y otras alteraciones anatómicas primarias o secundarias.[1, 3, 7, 11, 12] Otros factores de riesgo descriptos son las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal, enfermedad hepática, tratamiento con anticoagulantes y demencia.[3, 7]

Las distintas lesiones iatrogénicas durante la colonoscopía varían de acuerdo con el mecanismo que las producen y la localización anatómica. Las perforaciones durante el diagnóstico se encuentran por lo general en el colon sigmoide o en la zona recto-sigmoidea, debido a la dificultad de franquear las angulaciones que este sector suele presentar. A su vez, tienden a ser más graves causando una mayor contaminación de la cavidad peritoneal y a menudo necesitan una conducta quirúrgica más intensiva.[6] Caso contrario, en las perforaciones, debido a los procedimientos terapéuticos tales como las lesiones térmicas por una polipectomía, tienden a ocurrir en el área de pared más delgada como el colon derecho. Estas perforaciones suelen ser pequeñas, por lo que resulta en una contaminación peritoneal mínima y tradicionalmente su resolución quirúrgica es simple.

Para el diagnóstico se describen con mayor frecuencia el dolor y la distensión abdominal, fiebre, y signos de irritación peritoneal.[2, 3, 6, 12] Se han reportado, aunque en forma excepcional, casos asintomáticos o cuyo único signo era la presencia de enfisema subcutáneo.[3, 12] Para la confirmación del diagnóstico se han descripto dos tiempos: un tiempo temprano, donde la perforación se descubre durante la colonoscopía al evidenciarse estructuras extraintestinales, y un tiempo tardío donde la perforación se sospecha por la clínica del paciente en el posoperatorio y se demuestra mediante una radiografía simple o una tomografía de abdomen que pone en evidencia la presencia de neumoperitoneo.[1-3, 5-7, 12]

Los dispositivos endoscópicos (endo-clipping) surgieron como una estrategia prometedora para el tratamiento de la perforación colónica iatrogénica.[9, 11] Los clips endoscópicos son utilizados con éxito en el cierre de perforaciones colónicas, sobre todo después de una resección endoscópica de la mucosa. La resolución endoscópica claramente consume menos recursos que la intervención quirúrgica; sin embargo, si se considera un seguimiento posterior, el fracaso del cierre de la pared colónica después

del clipado endoscópico y la intervención quirúrgica en un segundo tiempo cambia completamente el panorama de su resolución.[12]

Tradicionalmente, las perforaciones colónicas posendoscopía se resuelven por laparotomía abierta con reparación del colon, resección o ambos y el lavado peritoneal.[2] De este modo, se agrega una significativa morbilidad adicional.

Con los avances en el campo de la cirugía mínimamente invasiva y con mayor experiencia, se ha producido un importante impulso para aplicar estos conceptos en el manejo inicial de la perforación colónica posendoscopía.

La resección laparoscópica del colon ha sido validada como una terapéutica eficaz en el tratamiento de patologías tanto benignas como malignas, además de tener las evidentes ventajas de menor morbilidad perioperatoria y un menor tiempo de estadía hospitalaria.[3, 6] A pesar de esto, hasta el momento se reportaron series de casos que emplean técnicas laparoscópicas para el tratamiento de esta complicación.

De las premisas anteriores se desglosan como objetivos del presente trabajo: documentar y analizar la bibliografía actual en el abordaje de la perforación colónica poscolonoscopía, y correlacionarlo con el reporte inicial de casos con resolución completa por vía laparoscópica con asistencia endoscópica combinada, evaluando riesgos/beneficios de los resultados.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los portales de PubMed, Scielo, Google Scholar, Cochrane y Scopus, empleando como palabras claves: *"colonoscopy complications"*; *"colonoscopic perforation"*; *"colonoscopic perforation managment and treatment"*; "*laparoscopic management of colonic perforations*".

Criterios de inclusión: trabajos prospectivos, retrospectivos y revisiones generales en idioma español e inglés. No se estableció un marco temporal arbitrario, ni una n mínima de población.

En el Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, desde el 21 de enero de 2015 hasta el 1 de abril de 2017, sobre un total de 2985 video colonoscopías se identificaron 4 casos de perforación colónica posendoscopía (0,13%). Para su resolución se utilizó la técnica laparoscópica con constatación endoluminal por endoscopía. Se obtuvo el consentimiento informado verbal y escrito.

Datos en el preoperatorio: edad, sexo, antecedentes clínicos/quirúrgicos de relevancia, indicación de la colonoscopía, y el intervalo de tiempo entre la perforación y la cirugía. Los datos obtenidos del intraoperatorio fueron: pérdida de sangre estimada, transfusión de hemoderivados, tamaño neto de la incisión, diámetro de la lesión parietal, conversión a cirugía abierta y complicaciones.

Datos del posoperatorio: período transcurrido hasta la recuperación del tránsito intestinal (evaluado por la clínica), reanudación de la ingesta oral, complicaciones durante la internación, intervenciones secundarias, tiempo transcurrido hasta el alta, y reingreso en 30 días después de la cirugía.

Técnica quirúrgica: para todos los procedimientos se utilizó anestesia general, colocando al paciente en posición de litotomía con ligero anti-Trendelemburg e inclinación lateral derecha de no más de 30 grados. Colocación de trócar umbilical de 10 mm mediante la técnica de Hasson. Se utiliza endocámara de 30 grados, exploración concéntrica de la cavidad peritoneal, introducción de trócares de 5 mm en flanco izquierdo y fosa ilíaca derecha. Exploración de marco colónico, recto y asas de intestino delgado. Rafia primaria de la pared colónica con sutura reabsorbible de ácido poliglactin 3-0, y porta laparoscópico de 5 mm. Se realizó lavado con solución fisiológica locorregional y se dejaron drenajes de látex medianos con tres fenestras distales ofrecidos a fondo de saco de Douglas.

Para la visualización de la lesión, prueba neumática localizada y revisión del cierre del defecto parietal se utilizó un endoscopio flexible Olympus® modelo 150.

Casos clínicos

Caso 1: paciente de sexo femenino de 64 años, con antecedentes de eritema nodoso, vasculitis en miembros inferiores y tuberculosis pulmonar bajo tratamiento con indicación de colonoscopía por proctorragía crónica. Durante el procedimiento, se progresa hasta colon descendente, zona de angulación con difícil franqueo y la presencia en colon sigmoide de abundantes bocas diverticulares. Finalizado el procedimiento, la paciente evoluciona con dolor abdominal generalizado, con intensidad 8/10; se solicita una radiografía de tórax y abdomen de pie: se constata neumoperitoneo y se decide la conducta quirúrgica de urgencia. El tiempo transcurrido desde que finalizó la endoscopía hasta la entrada en quirófano fue de 4 horas.

Caso 2: paciente de sexo femenino de 67 años, con antecedentes de hipertensión arterial, colecistectomía y cesárea. Se documenta en el transcurso de la endoscopía: a 30 cm del margen anal se observa un ángulo agudo muy pronunciado que al intentar franquearlo con maniobras

suaves permite la visualización de la cavidad peritoneal. Se suspende el estudio y se traslada a la paciente a quirófano de inmediato.

Caso 3: paciente de sexo femenino de 55 años, con antecedentes de colpoanexohisterectomía total con omentectomía por cistoadenoma mucinoso de ovario izquierdo, promontofijación por prolapso rectal, apendicectomía y colecistectomía convencional. Indicación de colonoscopía por recidiva tumoral en estudio. Informe de colonoscopía: se progresa hasta ciego con visión de la válvula ileocecal, hemorroides internas grado II. Posterior al procedimiento la paciente evoluciona con intenso dolor abdominal (escala del dolor 10/10), se realiza radiografía de tórax y abdomen de pie donde se constata neumoperitoneo. La paciente es valorada por el servicio de cirugía; se decide la conducta quirúrgica, y 3 horas después de que se culminó la endoscopía ingresa a quirófano.

Caso 4: paciente de sexo femenino, de 60 años, con antecedentes de seis cesáreas, colecistectomía convencional, obesidad, hipotiroidismo e hipertensión arterial con indicación de colonoscopía, por antecedente de hemorragia digestiva baja. Informe de la endoscopía: se progresa hasta ciego, se visualiza válvula ileocecal, se ven múltiples bocas diverticulares en todo el colon. A 30 cm del margen anal se visualiza una boca diverticular con coágulo adherido a su pared. La paciente evoluciona desfavorablemente posendoscopía, con intenso dolor abdominal por el cual se solicita de inmediato una tomografía computada de abdomen y pelvis, que evidencia neumoperitoneo con escaso líquido libre en cavidad peritoneal a nivel del fondo de saco de Douglas. Se decide la conducta quirúrgica, no habiendo pasando las 6 horas desde terminada la endoscopía.

Resultados

La búsqueda bibliográfica aportó 57 trabajos de los cuales se tomaron en cuenta 15 ya que aportaban datos relevantes con respecto al tratamiento de la perforación colónica. A partir de estos, los abordajes con intención terapéutica en la perforación colónica pueden ser clasificados en tres grupos:[7, 9] el conservador, el endoscópico y el quirúrgico. En este último, el abordaje puede realizarse mediante laparotomía convencional o por vía laparoscópica.

La elección del método más adecuado está determinada por distintos factores que abarcan el tiempo de diagnóstico de la perforación hasta que se decide la acción terapéutica, el tamaño de la lesión y el grado de contaminación peritoneal.

Tratamiento conservador: este abordaje incluye la hospitalización, el uso de fluidos endovenosos, reposo intestinal absoluto y cobertura con antibióticos de amplio espectro. La elección de este método se limita a pacientes en buen estado clínico y sin signos de irritación peritoneal. Dada la gravedad de la perforación su implementación está restringida a un pequeño porcentaje de pacientes.

Tratamiento endoscópico: esta técnica muestra mejores resultados en perforaciones con longitudes de hasta 1 cm. El éxito de esta estrategia terapéutica dependerá del reconocimiento temprano de la perforación, de su rápida reparación y de la calidad de la preparación intestinal previa al procedimiento realizado.

Tratamiento quirúrgico: está condicionado por la situación clínica del paciente, el tamaño de la perforación, las enfermedades de base, la adecuada preparación intestinal previa, el tiempo transcurrido entre la complicación y el diagnóstico, y la experiencia del equipo quirúrgico.

Comparación de abordajes: Bleier y col. evaluaron en el año 2008 cuatro años de datos intraoperatorios y posoperatorios para comparar los abordajes por laparoscopía y por laparotomía en la resolución de las perforaciones colónicas, dividiendo a los pacientes en dos grupos. El análisis estadístico realizado demostró que el abordaje laparoscópico disminuye el tiempo de internación y se asocia a una menor frecuencia de complicaciones con respecto al grupo de cirugía abierta.[10]

En el estudio retrospectivo realizado por Hansen y col. en la Clínica Mayo en 2007, se evaluaron once años de datos, en los que se analizaron 11 pacientes con perforación colónica poscolonoscopía tratados por vía laparoscópica.[10] Este estudio demostró que la laparoscopía como tratamiento mínimamente invasivo tiene menos complicaciones posoperatorias, una disminución de los tiempos de internación, y empleo de incisiones de menor tamaño en comparación con el abordaje por laparotomía abierta.[7, 9]

Durante el acto quirúrgico no hubo necesidad de administrar hemoderivados, ni drogas vasoactivas en ninguno de los casos. Se constató una pérdida de sangre de 30 ml para el caso 1, de 50 ml para el segundo caso, en el tercer caso fue despreciable y en el cuarto caso fue de 100 ml. La localización de las lesiones en todos los casos fue colon sigmoides entre 30 a 45 cm del margen anal (Foto 1), con características de la lesión: única, menor a 2 cm, y en un solo caso (caso 4) se constató liquido libre en cavidad peritoneal de escasa cantidad. Se realizó en todos los casos la rafia primaria laparoscópica (Fotos 2 y 3). En todos los casos se contó con apoyo endoscópico para detectar o corroborar la lesión, y realizar prueba neumáti-

ca para detectar fugas en la rafia colónica (Foto 5). El tamaño de la incisión fue de 15 mm para el caso 1, de 13 mm para el caso 2, de 16 mm en el caso 3 y de 20 mm en el caso 4 (Foto 4). No hubo necesidad de conversión a cirugía abierta.

Los cuatro casos evolucionaron favorablemente y sin intercurrencias en el posoperatorio en sala general, con analgésicos reglados y antibióticos estándares por vía endovenosa, y no requirieron procedimientos adicionales. Los casos 3 y 4 cursaron dos días en recuperación anestésica por monitoreo cardiológico. Los casos 1, 2 y 4, al tercer día y tras constatar ruidos hidroaéreos, iniciaron dieta líquida, que fue progresada sin inconvenientes. El caso 3 inició dieta al cuarto día. Se mantuvieron con signos vitales dentro de parámetros normales, con heridas sin secreción y drenajes de débito escaso serohemático

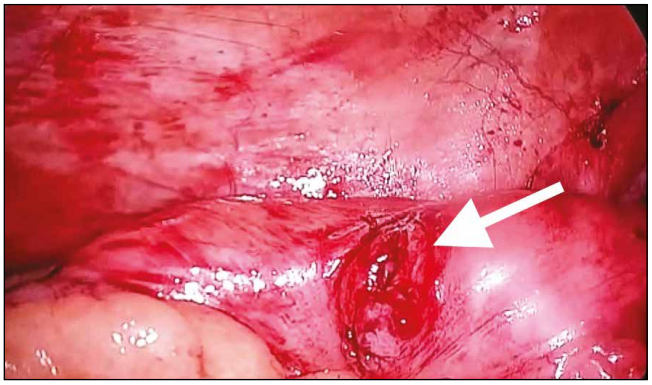


Foto 1. *Laparoscopía de la perforación en colon sigmoide.*

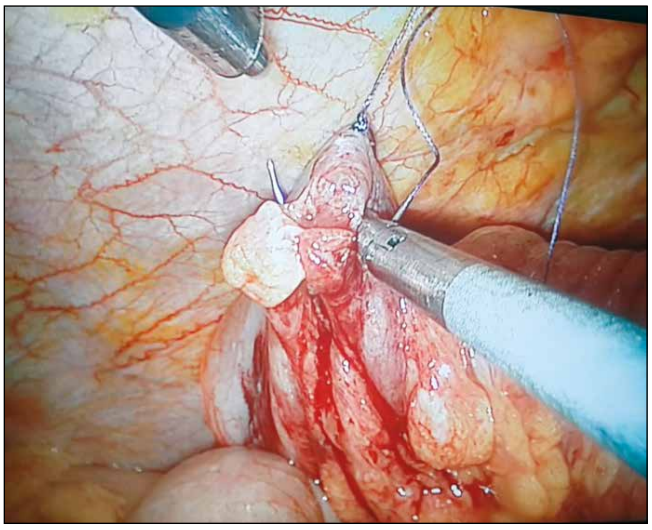


Foto 2. *Rafia primaria completa de pared colónica.*

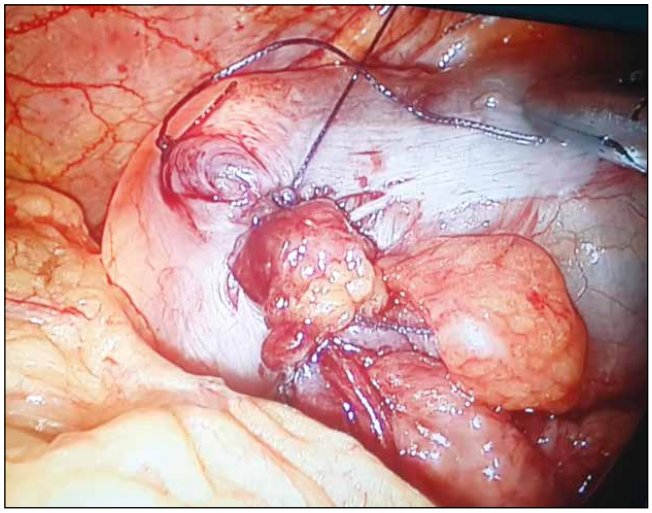


Foto 3. *Rafia primaria laparoscópica.*

Foto 4. *Cicatrices de la cirugía a los 10 días de posoperatorio.*

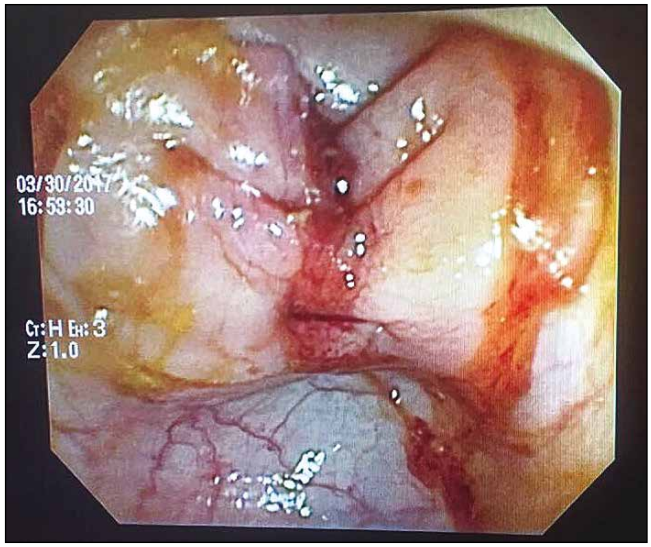


Foto 5. *Visión endoscópica de la rafia colónica.*

hasta el retiro de los mismos al momento del alta: sexto día en los casos 1 y 3, cuarto día para los casos 2 y 4.

Se evaluaron pacientes a los 10 días del alta (Foto 4) y al mes, sin presentar complicaciones, tolerando dieta general y expresando la conformidad ante los resultados estéticos de las cicatrices quirúrgicas.

Discusión

Durante la laparoscopía, el chequeo endoscópico intraoperatorio permite la visualización directa del cierre parietal del colon y otorga mayor seguridad al poder realizar maniobras combinadas laparoendoscópicas de pruebas hidráulicas y neumáticas de manera regional. Si bien no es indispensable realizar el cierre por laparoscopía con la guía directa endoscópica, es una herramienta de gran utilidad para demostrar la lesión.

Los factores que determinan un buen pronóstico y que se asocian con resolución favorable de los casos son el buen estado general preparatorio, el tiempo transcurrido desde la perforación hasta el diagnóstico menor a 6 horas y un defecto parietal menor a 2 cm. Si bien no es indispensable realizar el cierre por laparoscopía con la visión directa del endoscopio, es una herramienta accesoria muy útil para evidenciar la lesión.

Se tiene que tener en cuenta que la colonoscopía es un procedimiento seguro con baja tasa de complicaciones, que se ve reflejada en las escasas publicaciones que se refieren a este tema.

Es de remarcar que el abordaje por vía laparoscópica de la perforación colónica no está estandarizado y no se cuenta con un protocolo regulado con una base de sustentación científica, basada en evidencia. En nuestra opinión esto se debe a la baja prevalencia de casos y los escasos reportes publicados en la base de datos consultada.

Se presenta este abordaje con el fin de promover la visión mínimo invasiva, aportar mayor seguridad y contar con sus múltiples ventajas. No obstante es determinante el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento, como también las dimensiones de la lesión y la experiencia del equipo quirúrgico en dicha modalidad.

Conclusión

El abordaje por vía laparoscópica mostró tener una menor tasa de complicaciones que la laparotomía tradicional (p = 0,01),[3] con un promedio de prevalencia de complicaciones que va del 18% al 27%.[3, 9] Con respecto a los días de internación el estudio de Bleier y col. mostró una media de 5 días para el grupo laparascópico; mientras que en el estudio de Hansen y col. la media fue de 8 días.[3, 10] Nuestra experiencia es similar a los dos trabajos citados como ejemplo, con una media de perdida de sangre de 40 ml, tamaño de incisión de 14 mm y tiempo de hospitalización de 5 días, y sin complicaciones. El tiempo transcurrido desde la finalización del procedimiento hasta la cirugía fue menor a 6 horas.

La evolución de la perforación colónica es tiempo dependiente: a mayor tiempo transcurrido, mayores son la repercusión sistémica de la enfermedad y desvitalización del tejido que conlleva a la selección de procedimentos mayores como la resección intestinal y la desfuncionalización del tránsito, perdiendo la oportunidad de la resolución mínimamente invasiva. Para impedir este factor se aconseja una correcta articulación interdisciplinaria entre los servicios, y una colaboración mutua en el diagnóstico y el tratamiento.

Referencias

1. Alonso S, Dorca RD, Pera M. Incidencia de la perforación iatrogénica por colonoscopia y resultados del tratamiento en un hospital universitario. Cir Esp 2010; 88: 41-45.
2. Bleier JI, Moon V, Feingold D, Whelan RL, Arnell T, Sonoda T, Milsom JW, Lee SW. Initial repair of iatrogenic colon perforation using laparoscopic methods. Surg Endosc 2008; 22: 646-649.
3. Coimbra C, Bouffioux L, Kohnen L, Deroover A, Dresse D, Denoël A, Honoré P, Detry O. Laparoscopic repair of colonoscopic perforation: a new standard? Surg Endosc 2011; 25: 1514-1517.
4. Ringold DA, Jonnalagadda S. Complications of Therapeutic Endoscopy: A review of the incidence, risk factors, prevention, and endoscopic management. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 2007; 9: 90-103.
5. Haas EM, Pedraza R, Ragupathi M, Mahmood A, Bartley Pickron T. Laparoscopic Primary Colorrhaphy for Acute Iatrogenic Perforations during Colonoscopy. Minim Invasive Surg. 2013; 2013: 823506.
6. García E, López-Köstner F. Diagnóstico y tratamiento de la perforación de colon durante la colonoscopía. Rev Med Chile 2008; 136: 310-316.
7. García Martínez MT, Poblador Ruano A, Galán Raposo L. Perforación tras colonoscopía: experiencia en 16 años. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 588-592.
8. Paspatis GA, Dumonceau JM, Barthet M, Meisner S, Repici A, Saunders BP, Vezakis A, Gonzalez JM. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Complications of colonoscopy – Guideline. Gastrointestinal Endoscopy 2011; 74: 745-752.
9. Hansen AJ, Tessier DJ, Anderson ML, Schlinkert RT. Laparoscopic repair of colonoscopic perforations: indications and guidelines. J Gastrointest Surg 2007; 11: 655-659.
10. Lüning TH, Keemers-Gels ME, Barendregt WB. Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients. Surg Endosc 2007; 21: 994-997.

11. Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic Perforation of the Colon: Lessons From a 10-Year Study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3418-3422.
12. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. Journal of the National Cancer Institute 2003; 95: 230-236.
13. Putcha RV, Burdick JS. Management of iatrogenic perforation. Gastroenterol Clin N Am 2003; 32: 1289-1309.
14. Paspatis GA, Dumonceau JM, Barthet M, Meisner S, Repici A, Saunders BP, Vezakis A, González JM, Turino SY, Tsiamoulos ZP, Fockens P, Hassan C. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy 2014; 46: 693-711.
15. Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. World J Gastroenterol 2010; 16: 425-430.

Conversiones en colecistectomía laparoscópica: experiencia en un hospital con residencia luego de dos décadas de curva de aprendizaje

Maximiliano Falcioni, Rafael Maurette, Diego Bogetti, Daniel Pirchi

Servicio de Cirugía. Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(2):175-180

Recibido: 17/06/2017 / Aceptado: 17/05/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La colecistectomía laparoscópica (CL) es la técnica de elección para el tratamiento de la litiasis vesicular. Estudios determinaron que la experiencia del equipo quirúrgico reduce el índice de conversiones. Se asume que una vez superada la curva de aprendizaje, y aplicando la misma técnica a todos los casos de un centro, el índice de conversiones debería permanecer estable. Existen pocos estudios que analicen variaciones de este índice luego de dos décadas del inicio de la experiencia. ***Objetivo.*** *Determinar la variación de la incidencia de conversiones de CL en un centro hospitalario durante los últimos 15 años, luego de una década desde su implementación. Analizar las causas de las conversiones. Diseño. Análisis retrospectivo.* ***Material y métodos.*** *Se analizan las CL operadas consecutivamente en un solo centro, desde el año 2000 al 2014. Se determinan el número y las causas de las conversiones. Se dividen los resultados en 3 períodos: (A) 2000-2004; (B) 2005-2009 y (C) 2010-2014. Se registra el tiempo intraquirúrgico y la morbilidad.* ***Resultados.*** *Se realizaron 7245 CL, conviertiéndose 58 de ellas (0,8%). En los tres lustros analizados, el primero evidenció 1,57% de conversiones, el segundo 0,76% y el tercero 0,3%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0,001). Las causas fueron (a) dificultad quirúrgica: 39,6%; (b) litiasis coledociana: 27,5%; (c) duda anatómica: 18,9%; (d) complicaciones intraoperatorias (sangrado/perforación): 12%; (e) otros: 1,7%. Además de la reducción global del índice de conversiones, el análisis de las causas demostró una reducción relativa por (a) dificultad quirúrgica y por (d) complicaciones intraoperatorias.* ***Conclusiones.*** *El estudio señala que el índice de conversiones sigue reduciéndose una década después de haber superado la curva de aprendizaje, e incluso dos décadas luego de haber realizado la primer CL. Se constata que esta reducción de conversiones no se asocia a un aumento de la morbilidad.*

Palabras claves. *Colecistectomía laparoscópica, conversiones, curva de aprendizaje, residencia, experiencia.*

Conversions in laparoscopic cholecystectomy: experience in a hospital with residence after two decades of learning curve

Summary

Laparoscopic cholecystectomy (CL) is the technique of choice for the treatment of vesicular lithiasis. Studies have determined that the experience of the surgical team reduces the

Correspondencia: *Maximiliano Falcioni*
Charcas 3666 3 B. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: maxifalcioni@gmail.com

conversion rate. It is assumed that once the learning curve is exceeded and applying the same technique to all cases of a center, the conversion rate should remain stable. There are few studies that analyze variations of this index after two decades of the beginning of the experience. ***Objective.*** *To determine the variation in the incidence of CL conversions in a hospital during the last 15 years, after a decade since its implementation. Analyze the causes of conversions. Design. Retrospective analysis.* ***Material and methods.*** *The CL operated consecutively in a single center during the period from the year 2000 to 2014. The number and causes of conversions are determined. The results are divided into three periods: (A) 2000-2004; (B) 2005-2009 and (C) 2010-2014. Intraoperative time and variations in morbidity are recorded.* ***Results.*** *7245 CL were performed, 58 of them conversions (0.8%). In the three lustrums analyzed, the first one showed 1.57% of conversions, the second 0.76% and the third 0.3%. This difference was statistically significant ($p < 0.001$). The causes were: (a) surgical difficulty: 39.6%; (b) coledocian lithiasis: 27.5%; (c) anatomical doubt: 18.9%; (d) intraoperative complications (bleeding / perforation): 12%; (e) others: 1.7%. In addition to the overall reduction in conversion rates, the analysis of the causes demonstrated a relative reduction by (a) surgical difficulty and by (d) intraoperative complications.* ***Conclusions.*** *The study indicates that the conversion rate continues to decline a decade after the learning curve has been exceeded, and even two decades after the first LC. It is noted that this reduction of conversions is not associated with an increase in morbidity.*

Key words. *Laparoscopic cholecystectomy, conversions, learning curve, residence, experience.*

La colecistectomía laparoscópica (CL) es la técnica de elección para el tratamiento de la litiasis vesicular. Así y todo, en ciertas ocasiones el procedimiento debe convertirse a cirugía abierta para completar la intervención con seguridad. Desde los inicios de la CL los factores de riesgo y los criterios que se consideraban como indicación de conversión han evolucionado (Tabla 1).[1-3] Además se debe tener en cuenta la importancia de la curva de aprendizaje, dado que existen estudios que determinaron la experiencia del equipo quirúrgico como un factor determinante que reduce el índice de conversiones.[1] Se asume que una vez superada la curva de aprendizaje, y aplicando la misma técnica a todos los casos de un centro (sesgo de selección), el índice de conversiones debería permanecer estable. Existen pocos estudios que analicen variaciones de este índice luego de dos décadas del inicio de la experiencia en CL.[5] Por otro lado, creemos importante determinar si existe un mayor riesgo de conversiones en un centro hospitalario con Residencia en Cirugía General (médicos en formación), o si no hay impacto en el índice de conversiones cuando existe supervisión constante por cirujanos ya formados.[4] Existe poca evidencia en la literatura que demuestre una reducción del índice de conversiones aún luego de haber superado la curva de aprendizaje.

Objetivos

Primario: determinar la variación de la prevalencia de conversiones en CL durante los últimos 15 años, luego de una década desde su implementación, en un centro hospitalario de alto volumen con Residencia en Cirugía General.

Secundarios: analizar las causas de las conversiones y evaluar si existió variación del tiempo operatorio.

Material y métodos

Diseño: análisis retrospectivo. Se analizaron las CL operadas consecutivamente en un solo centro, con médicos en formación (residentes de cirugía general, de 2º año del Hospital Británico de Buenos Aires) durante el período entre los años 2000 y 2014. Se determinan el número y causas de las colecistectomías laparoscópicas convertidas (CLC) y se dividen los resultados en 3 períodos de 5 años cada uno: (Figura 1)

- lustro (I): años 2000 al 2004.
- lustro (II): años 2005 al 2009.
- lustro (III): años 2010 al 2014.

Se registraron además variaciones en morbilidad y tiempo operatorio.

Técnica Quirúrgica: posición del paciente y profesionales según técnica americana. Incisión de 12 mm en región umbilical. Realización de neumoperitoneo e ingreso a cavidad por técnica abierta o cerrada (aguja de Veress), según preferencia del cirujano y anatomía umbilical. Insuflación con CO^2 a 12 mm de Hg. Laparoscopía exploradora. Bajo visión directa colocación de 2 trocares accesorios de 5 mm en flanco derecho, y otro de 5 o 12 mm en epigastrio según prefencia del cirujano. Disección de pedículo vesicular con cauterio monopolar. Doble clipado proximal y simple distal de conducto cístico y arteria cística. Disección vesicular de cuello a fondo. Control de hemostasia. Lavado con solución fisiológica del lecho quirúrgico. Extracción vesicular con bolsa por trocar epigástrico o umbilical. Extracción de trócares bajo visión directa. Cierre de aponeurosis de orificio/s de 12 mm con punto en X de Vicryl® 2-0. Piel con Monocryl® 4-0. Se coloca drenaje abocado al lecho quirúrgico según el nivel de inflamación vesicular y los hallazgos intraoperatorios. Cuando fueron utilizados, los drenajes se retiraron

a las 24 horas de la intervención si tenían un débito seroso claro menor a 50 ml/día. De no ser así, se dejaron hasta que se cumpliera este criterio. Luego del alta hospitalaria, con las correspondientes pautas de alarma, se realizó seguimiento en todos los pacientes incluidos en el trabajo pautando consultas programadas por consultorios externos de cirugía general (primera y cuarta semana posoperatoria). Colangiografía intraoperatoria: se realizó de manera selectiva en los pacientes que presentaron signos de colestasis (ictericia, acolia, coluria) y/o alteración de algunas de las siguientes determinaciones de laboratorio: TGO, TGP, FAL, bilirrubina y/o hallazgos intraoperatorios de conducto cístico o vía biliar principal dilatada.

Por último, la decisión de continuar el procedimiento por vía laparoscópica, o la necesidad de convertir a cielo abierto, corresponde al cirujano ya formado (*staff*).[8] El equipo quirúrgico y sus funciones se detallan a continuación:

- Cirujano staff (1º ayudante).
- Residente de 2º año (cirujano).
- Residente de 1º año (2º ayudante - cámara).

Análisis estadístico

El registro de datos de realizó utilizando tablas de cálculos Excel® y el análisis estadístico fue mediante paquete estadístico SPSS® versión 24. El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante test de χ^2 con corrección de Yates o Test exacto de Fisher según corresponda. La comparación de las variables cuantitativas fue realizada mediante el Test T de Student. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Luego de casi una década de curva de aprendizaje (dado que realizamos en nuestro centro la primera CL en 1991), se analizaron los 15 años posteriores, es decir, entre el 2000 y el 2014, (Figura 1) donde se hicieron un total de 7271 colecistectomías, 26 convencionales y 7245 CL, conviertiéndose 58 de ellas, lo que representa un 0,8%. Las 26 colecistectomías convencionales (CC) son el 0,36%. En el primer lustro se realizaron 17 CC (0,83%), en el segundo lustro 7 (0,30%), y en el último 2 (0,07%).

En los tres lustros analizados, el primero evidenció un 1,57% de conversiones respecto de 2037 CL, el segundo un 0,76% (2324 CL) y el tercero un 0,3% (2884 CL) ($p < 0,001$) (Figura 3).

El total de las causas de conversión fueron:

- (a) dificultad quirúrgica: 39,6%.
- (b) litiasis coledociana: 27,5%.
- (c) duda anatómica: 18,9%.
- (d) complicaciones intraoperatorias (sangrado/perforación): 12%.
- (e) otros: 1,7%.

Además de la reducción global del índice de conversiones, el análisis de las causas al comparar los lustros demostró una reducción relativa por (a) dificultad quirúrgica y por (d) complicaciones intraoperatorias. (Se detallan la cantidad y causas de conversión discriminadas por lustro en la Tabla 2).

Asimismo, se evaluó el tiempo quirúrgico promedio por lustro, que si bien evidenció una disminución a lo largo de los años (lustro (I) 59 minutos, lustro (II) 50 minutos y lustro (III) 44 minutos), no fue estadísticamente significativo (Figura 2).

Por otro lado, no se registraron variaciones de morbilidad en estos períodos, con una morbilidad global del 3,2%. De ellas 0,11% fueron de LQVB, y de estas un 0,03% fueron lesiones mayores. (Clasificación de McMahon y col.).[13]

Discusión

La CL es la técnica de quirúrgica de elección para el tratamiento de la litiasis vesicular, y si bien pasaron muchos años desde su inicio, por distintas causas el procedimiento debe convertirse. Desde los inicios de la CL han evolucionado los factores de riesgo y los criterios que se consideraban como indicación de conversión. Siendo cada menos los criterios absolutos para convertir, sujetos a la experiencia individual del cirujano y su equipo quirúrgico (Tabla 1).[1-3]

Esta experiencia se consigue una vez superada la curva de aprendizaje y aplicando la misma técnica a todos los pacientes. Nos planteamos la inquietud de realizar la investigación, dado que son pocos los estudios que analizan variaciones del índice de conversión luego de haber superado la curva de aprendizaje. Además, es interesante este análisis en un contexto de médicos residentes en formación.

Nuestra investigación no solo arroja un bajo índice de conversión global, del 0,8% (que representa a 58 CLC de un total de 7245 CL operadas durante los 15 años estudiados), sino que además evidencia una disminución de este índice a lo largo de los tres períodos estudiados (0,3% en el último lustro que representa a 8 CLC de un subtotal de 2884 CL registradas en esos últimos 5 años). Asimismo, las CL fueron realizadas por médicos en formación, sin que esto tenga un impacto negativo en el índice relativo de CLC, por lo que vale destacar la importancia de un programa de residencia con supervisión directa de cirujanos *staff*. Esto permite un criterio de conversión unificado, sin variación de acuerdo con la curva de aprendizaje propia de cada residente.

Tabla 1. *Factores de riesgo y criterios de conversión en colecistectomía laparoscópica.*

FACTORES DE RIESGO PARA CONVERSIÓN	CRITERIOS DE CONVERSIÓN
Masculino	Dificultad quirúrgica
Obesidad mórbida	Litiasis coledociana
Colecistitis aguda	Duda anatómica
Coledocolitiasis	Lesión visceral
Vesícula en porcelana	Hemorragia
Hepatomegalia	LQVB
Cirrosis	Falla equipo/materiales laparoscópicos
CA hepatobiliar	Intolerancia al neumoperitoneo
Fístula	CA vesícula
Cirugías previas	

Tabla 2. *Distribución por lustros según las causas de conversión.*

Distribución según causas de conversión	'00 - '04 n = 32	'05 - '09 n = 18	'10 -'14 n = 8	TOTAL n = 58 2000 - 2014
Dificultad quirúrgica, n (%)	12 (37,5)	9 (50,0)	2 (25)	23 (39,6)
Litiasis coledociana, n (%)	8 (25,0)	4 (22,2)	4 (50)	16 (27,6)
Duda anatómica, n (%)	7 (21,9)	2 (11,1)	2 (25)	11 (19,0)
Complicaciones intraquirúrgicas (sangrado y perforación), n (%)	5 (15,6)	2 (11,1)	0 (0)	7 (12,1)
Otros, n (%)	0 (0)	1(5,5)	0 (0)	1 (1,7)

Figura 1. *Descripción del período en estudio desde el año 2000 al 2014 inclusive, luego de casi una década de curva de aprendizaje.*

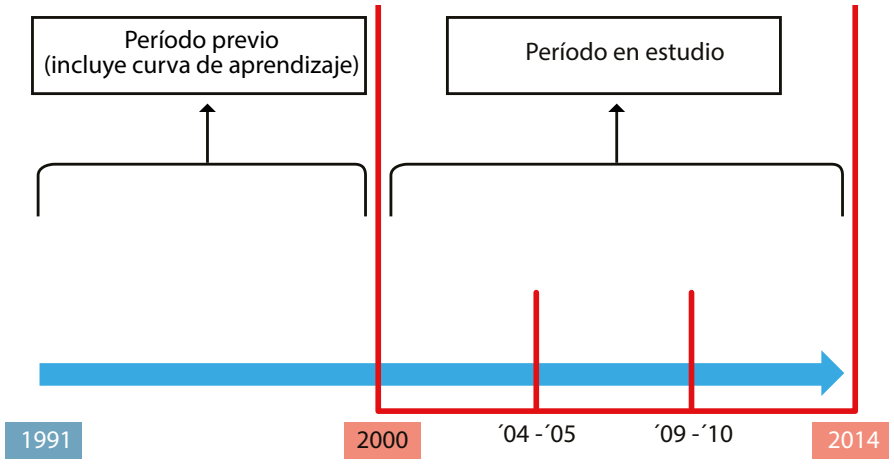


Figura 2. *Análisis por lustro del tiempo quirúrgico en minutos, sin diferencias estadísticamente significativas. Descripción de morbilidad global.*

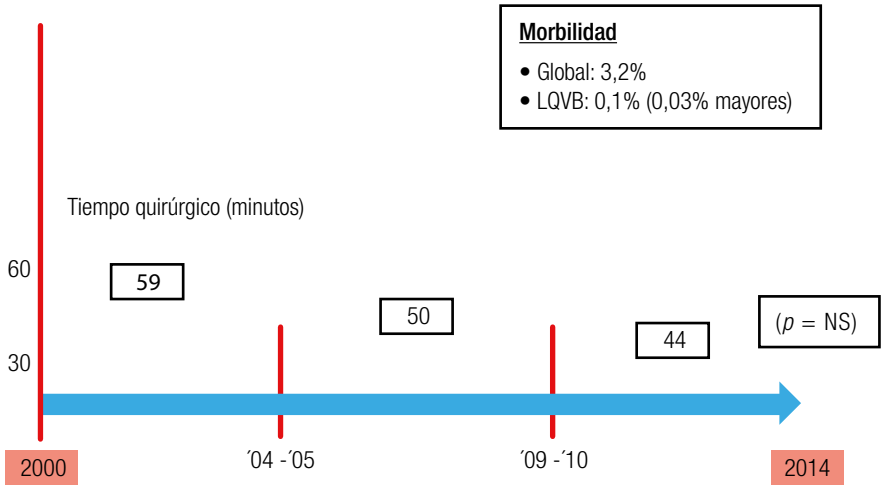
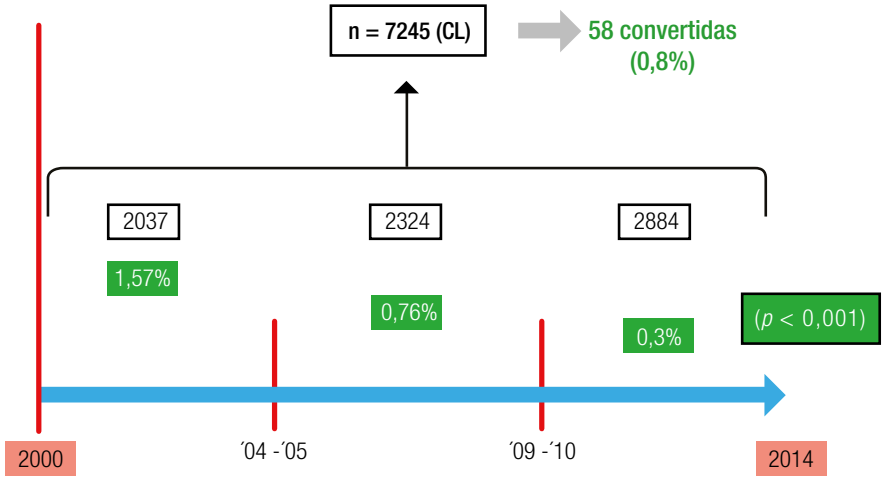


Figura 3. *Cantidad total de colecistectomías laparoscópicas (CL) y subdivisión por lustro. Se puede apreciar en el gráfico una disminución estadísticamente significativa del porcentaje de CL convertidas (recuadros verdes).*



La morbilidad fue baja y es comparable con otras experiencias de la literatura. Esto señala que la disminución de la incidencia de CLC no es a expensas de un aumento de las complicaciones. Vale destacar el análisis retrospectivo de nuestro trabajo, y que debido a esto podría haber un subregistro de CLC. Por otro lado, es evidenciable con la duración de los procedimientos, que, si bien no tuvieron variaciones significativas, es evidente que se vieron reducidos (de 59 a 44 minutos promedio) a pesar de la disminución de CLC y de ser intervenidos por cirujanos en formación.

La mayor causa global de CLC fue por (a) dificultad quirúrgica, si bien esta disminuyó en el último lustro respecto de los períodos anteriores. Y cabe destacar que las (d) complicaciones intraoperatorias dejaron de ser causa de conversión; creemos que esto se logró gracias a la importante curva de aprendizaje, experiencia que nos permite resolver las complicaciones de manera laparoscópica con seguridad.[1, 7]

Más allá de la experiencia propia adquirida por cada cirujano, es el aprendizaje continuo del equipo quirúrgico a lo largo de los años lo que sigue mejorando los resultados, disminuyendo el índice de CLC y los tiempos intraoperatorios, incluso teniendo en cuenta que los operadores del procedimiento son residentes, si bien bajo tutoría.

Conclusiones

Se realizó un estudio unicéntrico, en el que se analizó una serie grande de CL, realizadas por un equipo quirúrgico entrenado en laparoscopía avanzada con sistema de residencia, es decir bajo enseñanza supervisada. Se evidencia una disminución estadísticamente significativa de CLC comparando los 3 lustros correspondientes a los últimos 15 años, sin observar diferencias significativas en la duración del tiempo quirúrgico intraoperatorio.

Este estudio señala que el índice de conversiones sigue reduciéndose una década después de haber superado la curva de aprendizaje, e incluso dos décadas luego de haber realizado la primer CL en nuestro hospital. Además, se constata que esta reducción de conversiones no se asocia a un aumento de la morbilidad.

Referencias

1. Le VH, Smith DE, Johnson BL. Conversion of laparoscopic to open cholecystectomy in the current era of laparoscopic surgery. Am Surg 2012; 78: 1392-1395.
2. Rosen M, Brody F, Ponsky J. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 2002; 184: 254-258.
3. Álvarez L, Rivera D, Esmeral M. Colecistectomía laparoscópica difícil, estrategias de manejo. Rev Colomb Cir 2013; 28: 186-195.
4. Lavy R, Halevy A, Hershkovitz Y. The effect of afternoon operative sessions of laparoscopic cholecystectomy performed by senior surgeons on the general surgery residency program: A Comparative Study. J Surg Educ 2015; 72: 1014-1017.
5. Sakpal SV, Bindra SS, Chamberlain RS. Laparoscopic cholecystectomy conversion rates two decades later. JSLS 2010; 14.
6. Simopoulos C, Botaitis S, Polychronidis A. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques 2005; 19: 905-909.
7. Lengyel BI, Azagury D, Varban O, Panizales MT, Steinberg J, Brooks DC, Ashley SW, Tavakkolizadeh A. Laparoscopic cholecystectomy after a quarter century: why do we still convert? Surg Endosc 2012; 26: 508-513.
8. Greene F. Minimal access surgery and the "golden period" for conversion. Surg Endosc. 1995; 9: 11. Editorial.
9. Ashfaq A, Ahmadieh K, Shah A. The difficult gall bladder: Outcomes following laparoscopic cholecystectomy and the need for open conversion. Am J Surg 2016; 212: 1261-1264.
10. Kais H, Hershkovitz Y, Abu-Snina. Different setups of laparoscopic cholecystectomy: conversion and complication rates: a retrospective cohort study. Int J Surg 2014; 12: 1258-1261.
11. Abelson JS, Afaneh C, Rich BS. Advanced laparoscopic fellowship training decreases conversion rates during laparoscopic cholecystectomy for acute biliary diseases: a retrospective cohort study. Int J Surg 2015; 13: 221-226.
12. Souadka A, Naya MS, Serji B. Impact of seniority on operative time and short-term outcome in laparoscopic cholecystectomy: Experience of an academic surgical department in a developing country. J Minim Access Surg 2017; 13: 131-134.
13. McMahon AJ, Fullarton G, Baxter JN, O'Dwyer PJ. Bile duct injury and bile leakage in laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 1995; 82: 307-313.

Incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en el departamento de Boyacá-Colombia

Luis Alejandro Arias-Sosa,[1] Andrés Felipe Cuspoca-Orduz,[2] Jonathan Alexander Siabato-Barrios,[1] Johan Sebastian Eslava-Roa[1]

[1]Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.
[2]Grupo de investigación en epidemiología clínica de Colombia GRECO. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):181-189

Recibido: 01/08/2017 / Aceptado: 14/05/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

El departamento de Boyacá es de los principales focos de cáncer gástrico en Colombia, sin embargo la dinámica de la enfermedad a nivel municipal es desconocida. Por ello esta investigación busca caracterizar epidemiológicamente las tasas de cáncer gástrico en este departamento entre el 2010 y el 2015 y mostrar la relación con factores geográficos y demográficos. Esperamos que esta información facilite la implementación de programas de prevención y atención al permitir un mejor enfoque de los recursos disponibles. ***Metodología.*** *Mediante información de diferentes repositorios gubernamentales y nacionales de salud se estimaron las tasas de incidencia y mortalidad a nivel municipal en Boyacá y se realizaron los respectivos mapas epidemiológicos de la enfermedad. Adicionalmente se analizó la relación entre la altura, el envejecimiento poblacional, la incidencia y la mortalidad.* ***Resultados.*** *Se encontró una alta variabilidad intermunicipal en las tasas de esta patología, observándose una mayor afectación en la región noreste del departamento. La incidencia se correlacionó positivamente con la altura y el porcentaje de habitantes de la tercera edad, mientras que la mortalidad se relacionó con la incidencia, la altura y el envejecimiento poblacional en el análisis univariado, pero solo la incidencia mantuvo la significancia en el análisis multivariado.* ***Conclusiones.*** *El análisis a nivel municipal muestra zonas específicas dentro del departamento que requieren una mayor atención por parte del Estado, dadas las altas tasa de incidencia y mortalidad que alcanzan. Futuros estudios entre las localidades contrastantes reportadas en esta investigación pueden ayudar a esclarecer los patrones del cáncer gástrico y mejorar el abordaje de la enfermedad.*

Palabras claves. *Altura, Colombia, envejecimiento poblacional, incidencia, mapas epidemiológicos.*

Incidence and mortality of gastric cancer in the department of Boyacá-Colombia

Summary

The department of Boyacá is one of the main foci of gastric cancer in Colombia; however, the dynamics of the disease at the municipal level is unknown. Therefore, this research aims to characterize epidemiologically the rates of gastric cancer in this department between the 2010 and the 2015 and show the relationship with geographic and demographic

Correspondencia: *Luis Alejandro Arias*
Avenida Central del Norte 39-115. Tunja, Colombia
Correo electrónico: luisalejandro.arias@uptc.edu.co

factors. We hope that this information will facilitate the implementation of prevention and care programs by allowing a better focus of the available resources. ***Methodology.*** *Using information from different governmental-national health repositories, incidence and mortality rates at the municipal level were estimated; data used to make the respective epidemiological maps. Additionally, the relationship between attitude, population aging, incidence and mortality was analyzed.* ***Results.*** *A high inter-municipal variability was found in the pathology rates, with a higher incidence in the north-eastern region of the department. The incidence was positively correlated with the altitude and the elderly percentage, while mortality was related to the incidence, the altitude and the population aging in the univariate analysis the mortality, but only this first factor maintained the significance in the multivariate analysis.* ***Conclusions.*** *The analysis at the municipal level shows specific areas within the department that require greater attention from the State due to its high incidence and mortality rates. Future studies between the contrasting areas shown in this research may help to clarify the patterns of gastric cancer and improve the management of the disease.*

Key words. *Altitude, Colombia, epidemiological maps, incidence, population aging.*

Aunque las tasas de cáncer gástrico han disminuido considerablemente en la mayor parte del mundo (incluyendo áreas con tasas históricamente altas, como Colombia), esta enfermedad sigue siendo una de las patologías tumorales de mayor mortalidad, especialmente en países en vía de desarrollo.[1] En Colombia la carga de la enfermedad es preocupante, pues ocupa el tercer y primer puesto en incidencia y mortalidad en hombres, y el cuarto y tercer puesto en mujeres, lo que exige una mejora en las estrategias de mitigación.[2]

El departamento de Boyacá llama la atención a nivel nacional en cuanto a neoplasias del sistema digestivo, pues ocupa el segundo lugar en tasas de mortalidad por cáncer gástrico, con aproximadamente 15,2 casos al año por cada 10.000 habitantes.[3] Sin embargo, no hay estudios enfocados a nivel intradepartamental que permitan identificar las zonas de alto y bajo riesgo, a fin de enfocar mejor los recursos, para reducir la alta morbilidad y mortalidad que afronta.

En Colombia se ha encontrado mayor prevalencia y mortalidad de cáncer gástrico en relación con la altitud, reportándose una mayor afectación en la cordillera de los Andes en comparación con las regiones costeras.[4] Este fenómeno puede atribuirse a múltiples factores de tipo genético, infeccioso, dietario y medioambientales que difieren entre las áreas de baja y alta altitud.[4] La edad es un factor igualmente importante en la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico, puesto que se ha reportado un aumento marcado en la tasas de esta enfermedad después de los 60 años (con un pico entre los 85-90) y una menor supervivencia en pacientes mayores, indicando que las diferencias en el envejecimiento poblacional podrían influenciar los patrones geográficos de la enfermedad.[5, 6]

En este manuscrito se muestra la incidencia y la mortalidad del cáncer gástrico a nivel municipal en el departamento de Boyacá. Se resaltan las zonas de alta incidencia, donde se hace necesario una mayor intervención de los servicios de prevención y atención, en miras de reducir el impacto de la enfermedad. Igualmente se muestra la relación de las tasas de incidencia y mortalidad con la altura sobre el nivel del mar y el envejecimiento poblacional.

Metodología

Obtención de datos

• Datos de incidencia: se colectaron por medio de datos del registro individual de prestación de servicios de Salud (RIPS), accesible en el portal del sistema integral de información de la protección social (SISPRO) en la sección prestaciones (http://www.sispro.gov.co/Pages/Contruya%20Su%20Consulta/Prestaciones.aspx).

• Datos de mortalidad: información recopilada de la sección defunciones no fetales, del portal del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales).

• Datos de altura: obtenidos a través del aplicativo dedicado a cartografía nacional, proporcionado por el Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC) (http://www.igac.gov.co/geoportal).

• Datos de número de habitantes: obtenidos de la estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal total por área rural y urbana 1985-2020, desarrollados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion).

• Datos de envejecimiento poblacional: se realizó el cálculo del porcentaje de personas mayores de 60 años en cada municipio del departamento de Boyacá. Datos obtenidos de los indicadores públicos del año 2013. (https://www.boyaca.gov.co/SecSalud/images/Documentos/Normatividad/circulares/Circulares_2014/Indicadores%20Boyaca%202013.pdf).

Con los datos del número de casos reportados entre el 2010 y el 2015 se realizó el cálculo de la incidencia

acumulada por cada municipio de acuerdo al número de habitantes y se correlacionó con los datos geográficos y demográficos.

Análisis estadístico

Dado que los datos no presentaban una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk), se realizaron correlaciones mediante el test no paramétrico de Sperman. Se realizó el análisis multivariado por regresión lineal entre la mortalidad como variable respuesta, y la incidencia, la altura y el porcentaje de habitantes de la tercera edad como variables explicativas. Para estos análisis se usó el programa R 3.3.1 (Lucent Technologies, EEUU), tomando un valor de < 0,05 como estadísticamente significativo.

Modelamiento de mapa de incidencia y mortalidad de cáncer gástrico en Boyacá

Los mapas se realizaron usando el software QGIS Desktocp 2.16.3 (OSGeo, EEUU) y se editaron mediante Corel Draw X7 (Corel, Canadá).

Resultados

Incidencia

El departamento presentó una incidencia de 181,7 casos por cada 100.000 habitantes en el período de 2010 a 2015 (una media anual de 36,3 casos). Los 5 municipios con mayor incidencia fueron Viracachá, Tutazá, Oicatá, Socotá y Tópaga. En la Tabla 1 se muestra la incidencia de cada municipio de Boyacá por cada 100.000 habitantes.

El mapa de incidencia del cáncer gástrico en Boyacá muestra que en su mayoría la parte occidental (con excepción del municipio de Tunungúa) presenta bajas tasas, la zona central presenta principalmente una incidencia media y existe un área con altas tasas de cáncer gástrico ubicada en la zona noreste del departamento (Figura 1).

Mortalidad

El departamento presentó una tasa de mortalidad de 87,4 casos por cada 100.000 habitantes en el período de 2010 a 2015 (una media anual de 17,5 casos). Los 5 municipios con mayor mortalidad fueron San Mateo, Berbeo, Cuítiva, Sativasur, Tópaga. En la Tabla 2 se muestra la tasa de mortalidad de cada municipio por cada 100.000 habitantes de Boyacá.

El mapa del departamento de Boyacá nos muestra una mayor mortalidad en la región noreste. También se ven municipios con altas tasas de mortalidad en las regiones centro y sur del departamento, mientras que la parte occidental presenta una baja mortalidad (Figura 2).

Correlación con datos geográficos y demográficos

Las tasas de incidencia y mortalidad se correlacionaron significativamente entre sí (r: 0,41; $p < 0,001$). La altura sobre el nivel del mar se correlacionó con la incidencia y la mortalidad del cáncer gástrico (r: 0,389; $p < 0,001$ y r: 0,283; $p = 0,001$). Igualmente se encontró correlación entre el porcentaje de habitantes de la tercera edad y las tasas de incidencia y mortalidad (r: 0,198; $p = 0,03$ y r: 0,229; $p = 0,01$) (Figura 3). Sin embargo, en el análisis multivariado la tasa de mortalidad solamente se correlacionó significativamente con la tasa de incidencia ($p < 0,001$), mientras que la altura y el porcentaje de personas de la tercera edad no mantuvieron la asociación significativa ($p > 0,05$).

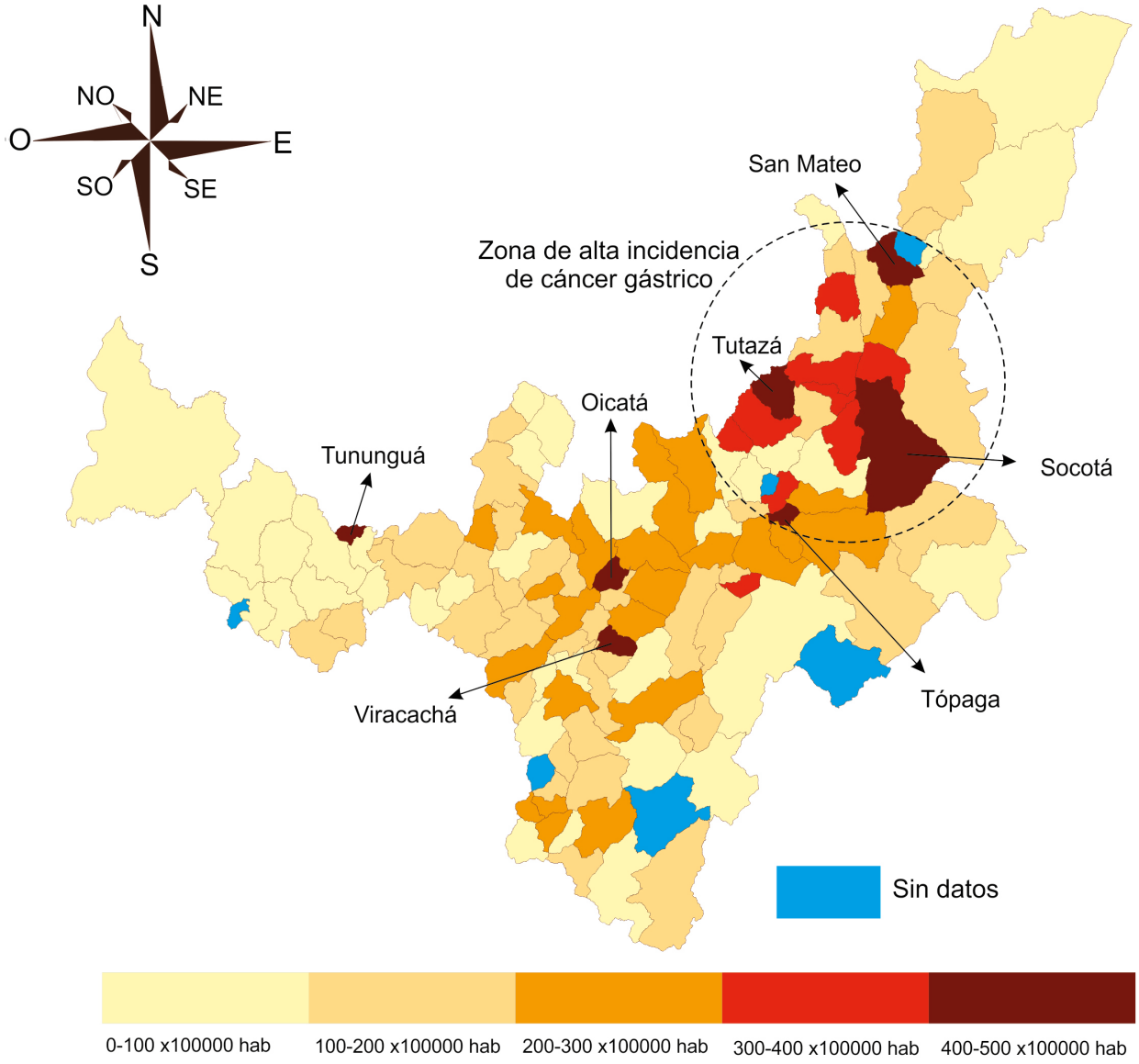
Discusión

En la medida de nuestro conocimiento, este es el primer estudio sobre la epidemiología del cáncer gástrico a nivel municipal en el departamento de Boyacá. Encontrándose que la zona noreste (provincias Norte y Valderrama) una alta incidencia y mortalidad, mientras que en la región central se presentan tasas más moderadas y en los municipios del oeste se da en su mayoría una baja afectación por la enfermedad. Queda en evidencia una notable heterogeneidad en la carga de esta patología y un patrón geográfico que puede ayudar a mejorar la atención de las comunidades en riesgo.

La tasa de incidencia reportada en el presente estudio (36,3 casos promedio anuales por cada 100.000 habitantes) es mayor a la dada por Pardo y Cendales (2015), quienes evaluaron este parámetro en el período de 2007 a 2011, reportando una incidencia de 25,9 en hombres y 15,8 en mujeres del departamento de Boyacá.[7] Esto puede deberse a diferencias en los períodos estudiados y metodologías de recolección y evaluación de datos. En cuanto a la tasa de mortalidad, la encontrada en este trabajo (17,5 casos promedio anuales por cada 100.000 habitantes) es similar a la reportada por Daza (2012), quien evaluó la mortalidad en el período de 2000 a 2009, e informó una tasa de mortalidad anual de entre 14,5 a 17,4 en el departamento. Es similar a la informada por Pardo y Cendales (2015) de 20,1 en hombres y 12,3 en mujeres.

La incidencia reportada en este estudio es marcadamente superior a la media anual nacional, estimada por el Instituto Nacional de Cancerología, de 16,3 en hombres y 10,3 en mujeres.[7] La mortalidad es también mayor que la media nacional reportada por el Observatorio Nacional del Cáncer, que muestra una tasa anual de entre 9,9-10,5 en el período de 2010 a 2014. Esto es consistente con reportes previos que clasifican a Boyacá entre los 3 primeros puestos de incidencia y mortalidad por esta enfermedad.[3, 7] Sin embargo, el presente estudio pone en evidencia que algunos municipios del departamento llegan a tener tasas

Figura 1. *Mapa de la incidencia acumulada de cáncer gástrico por municipios en Boyacá en el período 2010-2015.*



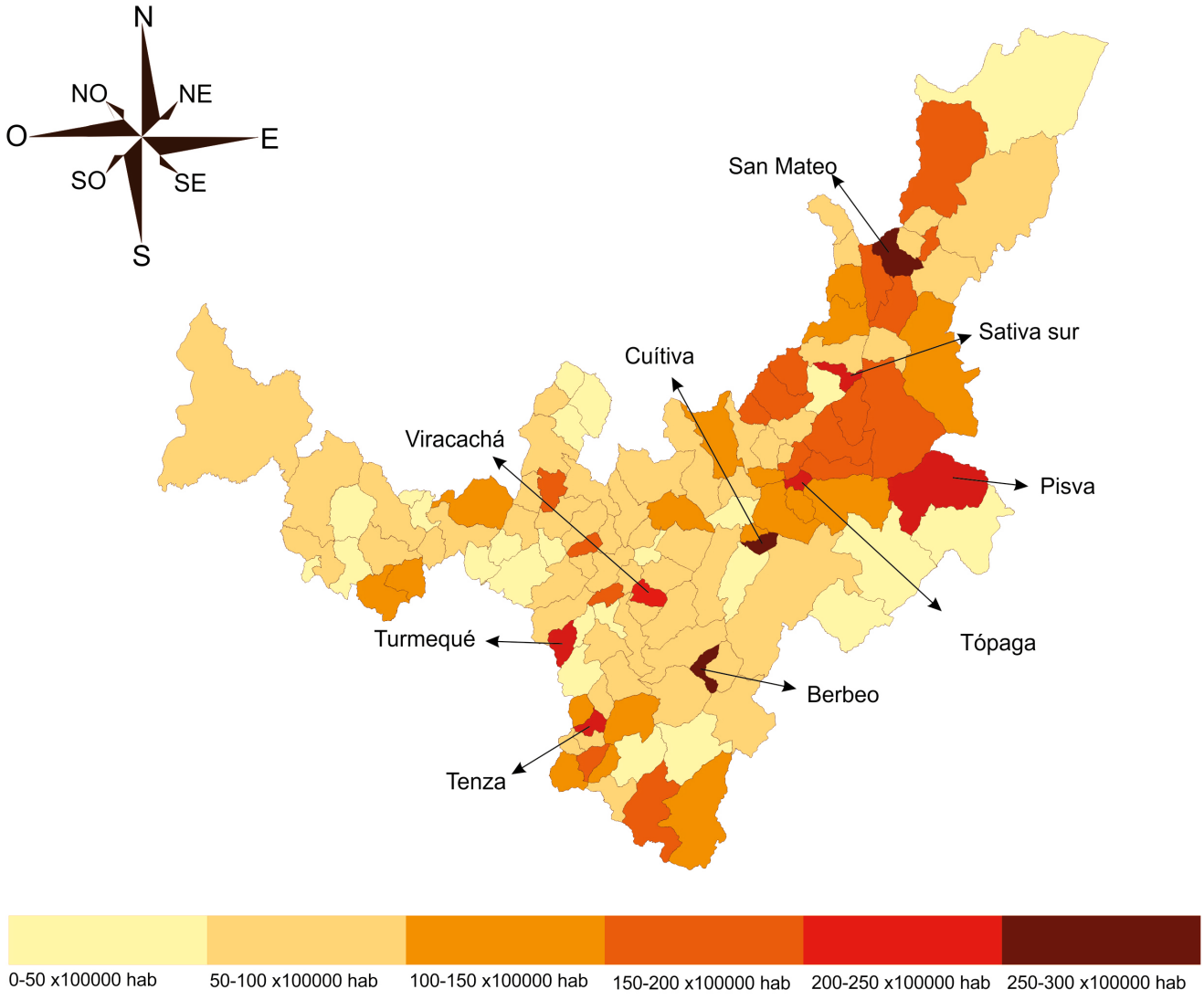
de incidencia y mortalidad 5 a 7 veces mayores a la media nacional (Tablas 1 y 2), mostrando la necesidad de mejorar la atención en estas zonas de interés.

La preocupante morbilidad y mortalidad por esta enfermedad también demuestra la falta de programas exitosos en la atención de esta patología, que a nivel nacional se ha atribuido al diagnóstico tardío de la misma.[8-10] Por ello varios autores han enfatizado la necesidad de una mayor intervención del Estado en la formulación y aplicación de programas para la detección temprana, como proyectos educativos para la comunidad y la aplicación de endoscopias gástricas a personas con alto riesgo (edades avanzadas y/o sintomáticas).[8-10] Programas de este tipo podrían reducir la gran carga del cáncer gástrico en este departamento, especialmente si se enfocan en las zonas de interés reportadas en este estudio.

La correlación positiva entre la incidencia de tumores gástricos y la altitud encontrada en el presente trabajo es consistente con reportes previos en el país, Latinoamérica y otras regiones del mundo, que reportan un mayor riesgo de esta enfermedad en zonas de mayor altitud.[4, 11-14] Esto muestra un patrón global que aún es un enigma y que requiere mayor investigación.

Una de las posibles explicaciones que se ha dado a la asociación entre la altura y el cáncer gástrico en Colombia es el conocido "enigma africano", ya que gran parte de la

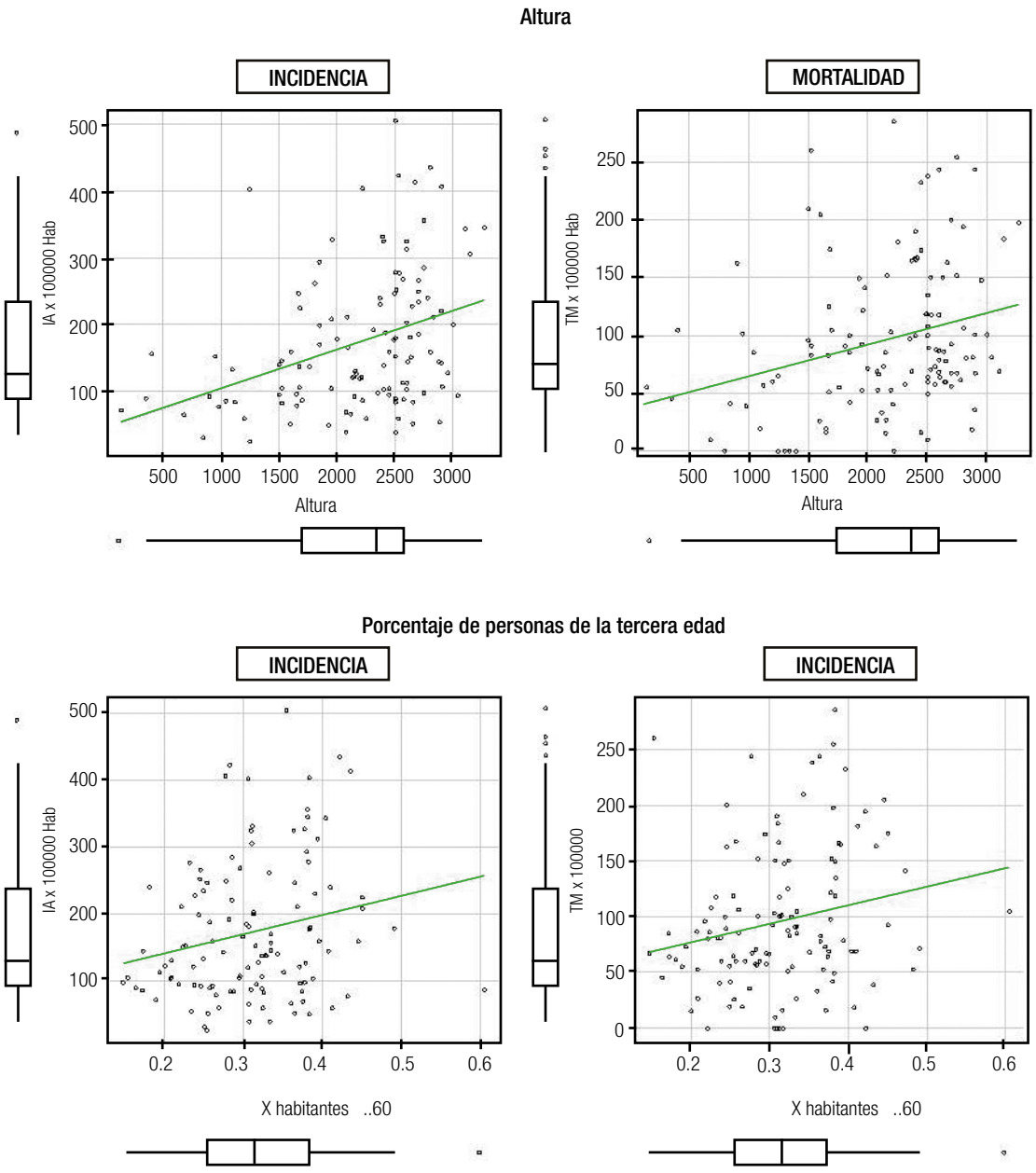
Figura 2. *Mapa de la mortalidad de cáncer gástrico por municipios en Boyacá en el período 2010-2015.*



población costera es de descendencia africana con altos niveles de infección por *Helicobacter pylori (Hp)*, que es el principal factor de riesgo de la enfermedad, pero con poca prevalencia de tumores gástricos.[4] Sin embargo, en el departamento de Boyacá la población es en su mayoría de origen mestizo (descendencia europea-indígena), con baja población afro descendiente. Lo cual indica que la descendencia puede no ser el factor explicativo de la relación entre la incidencia del cáncer gástrico y la altura que se reporta en este y previos estudios. Las diferencias interdepartamentales en tasas de cáncer gástrico deben estar asociadas a otros factores de tipo infeccioso, ambiental, dietario y/o demográfico. Aun así no hay que descartar el efecto que pueden tener diferencias genéticas puntuales en el desarrollo del cáncer gástrico, pues se ha reportado un mayor riesgo en personas portadoras de alelos específicos en genes de interés como la interleucina 2.[15] Incluso un estudio en el Cauca encontró que la deleción homocigota del gen glutatión-S-transferasa M1 *(GSTM1)* puede asociarse a un mayor riesgo para esta patología.[16]

Un factor que podría explicar las diferencias entre municipios es la prevalencia y virulencia de cepas de *Hp*. En este aspecto Bravo y col. (2002) compararon la frecuencia de genes asociados a virulencia (CagA y vacA) de *Hp* entre poblaciones de Pasto y Tumaco, las cuales tienen una prevalencia similar de la bacteria pero riesgos contrastantes de cáncer gástrico, encontrando una mayor prevalencia de cepas positivas para estos genes en la población con mayores tasas de la enfermedad (Tumaco).[17] Sin embargo, otro estudio comparó la prevalencia de la

Figura 3. *Correlación entre la altura sobre el nivel del mar y el porcentaje de habitantes de la tercera edad y las tasas de incidencia y mortalidad en el departamento de Boyacá.*



infección y la virulencia de cepas de *Hp* entre otras zonas de alta (Tunja y Bogotá) y baja incidencia de cáncer gástrico (Barranquilla, Santa Marta y Cartagena), pero no encontró diferencias significativas en estos parámetros.[18] Teniendo en cuenta la importancia de este patógeno en la carcinogénesis gástrica sería importante realizar este tipo de comparaciones entre los municipios de baja y alta incidencia reportados en el presente estudio; a fin de esclarecer el papel que juega la frecuencia de infección y virulencia de *Hp* en el departamento.

Diferencias en el consumo de cigarrillos y alcohol también pueden explicar la variabilidad en las tasas de incidencia y mortalidad dentro del departamento, pues el consumo excesivo de estos compuestos se relaciona con un aumento del riesgo de la enfermedad.[19-22] Igualmente, la ingesta de comida salada, con alto contenido de nitrosaminas y ahumada, se ha reportado como factor de riesgo para tumores gástricos.[23-26] La exposición a estos productos y alimentos podría aclarar las altas tasas de

*T**abla 1.** Incidencia del cáncer gástrico en los municipios del departamento de Boyacá en el período 2010-2015. TIA: tasa de incidencia acumulada.*

Municipio	TM a 5 años	TM anual	Municipio	TM a 5 años	TM anual	Municipio	TM a 5 años	TM anual
Viracachá	505,35	101,07	Boyacá	188,44	37,69	Santa Rosa de Viterbo	97,16	19,43
Tutazá	436,05	87,21	El Cocuy	184,67	36,93	Chitaraque	96,96	19,39
Oicatá	423,43	84,69	Saboyá	181,26	36,25	Páez	95,30	19,06
Socotá	413,63	82,73	Iza	179,37	35,87	Nuevo Colón	94,59	18,92
Tópaga	406,28	81,26	Pachavita	178,38	35,68	Aquitania	93,64	18,73
San Mateo	403,90	80,78	Susacón	176,99	35,40	Santa María	92,92	18,58
Tununguá	402,53	80,51	Tipacoque	169,97	33,99	Villa de Leyva	92,04	18,41
Cuítiva	356,05	71,21	Sutamarchán	165,76	33,15	Cubará	89,79	17,96
Cerinza	345,51	69,10	Turmequé	159,86	31,97	Tibasosa	89,68	17,94
Jericó	343,33	68,67	Soracá	159,57	31,91	Betéitiva	87,64	17,53
Corrales	332,09	66,42	Tenza	159,20	31,84	San Miguel de Sema	87,16	17,43
Soatá	327,63	65,53	San Luis de Gaceno	156,93	31,39	Guayatá	87,09	17,42
Sativasur	325,20	65,04	Coper	152,48	30,50	Otanche	85,06	17,01
Socha	325,03	65,01	Nobsa	151,99	30,40	Pauna	84,78	16,96
Sativanorte	312,87	62,57	Cucaita	150,76	30,15	Floresta	84,67	16,93
Belén	304,99	61,00	San José de Pare	145,45	29,09	Sotaquirá	83,89	16,78
Macanal	293,26	58,65	Tota	144,12	28,82	Miraflores	82,19	16,44
Gameza	284,90	56,98	Samacá	143,62	28,72	Togüí	78,19	15,64
Firavitoba	277,82	55,56	Chivatá	142,65	28,53	Paya	76,72	15,34
Duitama	277,13	55,43	Pisba	139,66	27,93	Puerto Boyacá	71,71	14,34
Arcabuco	268,10	53,62	Ciénega	139,28	27,86	Rondón	68,59	13,72
Sora	266,05	53,21	Garagoa	137,08	27,42	Tinjacá	66,67	13,33
Guateque	262,23	52,45	Chinavita	136,91	27,38	San Pablo de Borbur	65,12	13,02
Paipa	252,40	50,48	Labranzagrande	133,66	26,73	Panqueba	60,20	12,04
Toca	250,14	50,03	Sáchica	130,38	26,08	Tasco	60,09	12,02
Sogamoso	247,48	49,50	Chita	127,71	25,54	Quípama	59,79	11,96
Zetaquira	247,42	49,48	Boavita	126,26	25,25	Güicán	53,94	10,79
Santa Sofía	240,63	48,13	Ráquira	122,20	24,44	Caldas	51,85	10,37
Tunja	240,24	48,05	El Espino	121,45	24,29	Santana	51,39	10,28
Siachoque	234,98	47,00	Paz de Río	120,58	24,12	Almeida	49,63	9,93
La Uvita	230,49	46,10	Buenavista	119,78	23,96	Jenesano	39,70	7,94
Ventaquemada	227,14	45,43	Pesca	112,54	22,51	Umbita	38,97	7,79
Somondoco	224,78	44,96	Chiquinquirá	112,24	22,45	Muzo	31,03	6,21
Monguí	220,31	44,06	Motavita	107,98	21,60	Maripí	25,96	5,19
Tibaná	211,35	42,27	Moniquirá	106,14	21,23	La Capilla	Sin datos	Sin datos
Cómbita	210,71	42,14	San Eduardo	104,93	20,99	Busbanzá	Sin datos	Sin datos
Sutatenza	207,90	41,58	Gachantivá	104,24	20,85	Guacamayas	Sin datos	Sin datos
Tuta	203,14	40,63	Berbeo	104,06	20,81	Briceño	Sin datos	Sin datos
Mongua	200,24	40,05	Chíquiza	103,79	20,76	Campohermoso	Sin datos	Sin datos
Chivor	199,40	39,88	Chiscas	103,63	20,73	La Victoria	Sin datos	Sin datos
Ramiriquí	191,88	38,38	Covarachía	97,28	19,46	Pajarito	Sin datos	Sin datos

Tabla 2. *Mortalidad del cáncer gástrico en los municipios del departamento de Boyacá en el período 2010-2015. TM: tasa de mortalidad.*

Municipio	TM a 5 años	TM anual	Municipio	TM a 5 años	TM anual	Municipio	TM a 5 años	TM anual
San Mateo	285,10	57,02	Buenavista	102,67	20,53	Floresta	63,51	12,70
Berbeo	260,15	52,03	Coper	101,65	20,33	Tunja	61,37	12,27
Cuítiva	254,32	50,86	Monguí	100,14	20,03	Ventaquemada	60,12	12,02
Sativasur	243,90	48,78	Mongua	100,12	20,02	Sotaquirá	59,92	11,98
Tópaga	243,77	48,75	Chivor	99,70	19,94	Quípama	59,79	11,96
Viracachá	237,81	47,56	Busbanzá	99,60	19,92	Tibasosa	59,79	11,96
Turmequé	232,52	46,50	Ciénega	99,48	19,90	Ramiriquí	57,57	11,51
Pisba	209,50	41,90	Covarachía	97,28	19,46	Arcabuco	57,45	11,49
Tenza	204,69	40,94	Páez	95,30	19,06	Pauna	56,52	11,30
Sora	199,53	39,91	Sutatenza	92,40	18,48	Siachoque	55,95	11,19
Cerinza	197,43	39,49	El Cocuy	92,34	18,47	Chinavita	54,76	10,95
Tutazá	193,80	38,76	San José de Pare	90,91	18,18	Puerto Boyacá	54,73	10,95
Socha	189,60	37,92	Guateque	90,77	18,15	Tibaná	52,84	10,57
Belén	182,99	36,60	Paipa	88,68	17,74	San Eduardo	52,47	10,49
Panqueba	180,61	36,12	Betéitiva	87,64	17,53	Guacamayas	52,38	10,48
Somondoco	174,83	34,97	Chíquiza	86,49	17,30	Moniquirá	50,76	10,15
Gachantivá	173,73	34,75	Cucaita	86,15	17,23	Firavitoba	49,03	9,81
Boyacá	167,50	33,50	Otanche	85,06	17,01	Cubará	44,90	8,98
Corrales	166,04	33,21	Tipacoque	84,99	17,00	Macanal	41,89	8,38
Chiscas	165,80	33,16	Villa de Leyva	84,96	16,99	Muzo	41,37	8,27
La Uvita	164,64	32,93	Zetaquira	82,47	16,49	Paz de Río	40,19	8,04
Socotá	163,27	32,65	Miraflores	82,19	16,44	Paya	38,36	7,67
Santa María	162,60	32,52	Aquitania	81,15	16,23	Chivatá	35,66	7,13
Gameza	151,95	30,39	Güicán	80,91	16,18	Tinjacá	33,33	6,67
Boavita	151,52	30,30	Cómbita	79,92	15,98	Jenesano	26,47	5,29
Tasco	150,22	30,04	Sativanorte	78,22	15,64	Sáchica	26,08	5,22
Saboyá	149,74	29,95	Caldas	77,78	15,56	Santana	25,70	5,14
Almeida	148,88	29,78	El Espino	72,87	14,57	Togüí	19,55	3,91
Chita	147,36	29,47	Chiquinquirá	72,62	14,52	Labranzagrande	19,09	3,82
La Capilla	140,99	28,20	Pachavita	71,35	14,27	Tota	18,01	3,60
Iza	134,53	26,91	Oicatá	70,57	14,11	Chitaraque	16,16	3,23
Garagoa	125,16	25,03	Santa Sofía	68,75	13,75	Nuevo Colón	15,77	3,15
Soatá	121,34	24,27	Jericó	68,67	13,73	Ráquira	15,28	3,06
Sogamoso	118,55	23,71	Rondón	68,59	13,72	Umbita	9,74	1,95
Susacón	117,99	23,60	Pesca	67,52	13,50	San Pablo de Borbur	9,30	1,86
Duitama	117,73	23,55	Motavita	67,49	13,50	Tununguá	0,00	0,00
Tuta	117,61	23,52	Toca	67,35	13,47	San Miguel de Sema	0,00	0,00
Nobsa	107,66	21,53	Santa Rosa de Viterbo	67,26	13,45	Briceño	0,00	0,00
Soracá	106,38	21,28	Sutamarchán	66,30	13,26	Campohermoso	0,00	0,00
San Luis de Gaceno	104,62	20,92	Maripí	64,91	12,98	La Victoria	0,00	0,00
Guayatá	104,51	20,90	Samacá	63,83	12,77	Pajarito	0,00	0,00

la enfermedad en el departamento, pues muchas de estas (especialmente la comida altamente ahumada) son parte de la dieta típica en varias localidades de Boyacá.

Conclusiones

El análisis a nivel intradepartamental arrojó una notable heterogeneidad en las tasas de cáncer gástrico entre los diferentes municipios, mostrando que hay regiones específicas que requieren una atención prioritaria por parte del estado y las entidades de salud. Si bien se reporta una correlación positiva entre la incidencia del cáncer gástrico y la altura, los factores explicativos de esta relación aún necesitan dilucidarse. Futuros estudios comparativos entre las regiones de baja y alta tasa de tumores gástricos en este departamento pueden ayudar a entender la dinámica de la enfermedad y a desarrollar estrategias para reducir su alta morbilidad.

Sostén financiero: *autofinanciado.*

Referencias

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359-E386.
3. Daza Duque DE. Cáncer gástrico en Colombia entre 2000 y 2009. http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/4004.
4. Torres J, Correa P, Ferreccio C, Hernandez-Suarez G, Herrero R, Cavazza-Porro M et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. Cancer Causes Control 2013; 24: 249-256.
5. Cancer research UK. Stomach cancer incidence statistics. http://www.cancerresearchuk.org.2014. http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/incidence#heading-one.
6. Ahmad A, Khan H, Cholankeril G, Katz SC, Somasundar P. The impact of age on nodal metastases and survival in gastric cancer. J Surg Res 2016; 202: 428-435.
7. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011. 1st ed. Instituto Nacional de Cancerología: Bogota D.C. 2015. http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf.
8. Adrada JC, Calambás FH, Díaz JE, Delgado DO, Sierra CH. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el Cauca, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol 2008; 23: 309-314.
9. Moros M, Jurado C, Mora H, Wilches G, Escobar R, González G, Espitia I, Gamboa I, Hernández M. Estrategia de intervención al cáncer gástrico en el Norte de Santander. Rev Colomb Gastroenterol 2004; 19: 9-12.
10. Otero W. Cáncer gástrico en Colombia: un diagnóstico tardío que amerita el compromiso del Estado. Rev Colomb Gastroenterol 2008; 23: 302-304.
11. Vioque J, Egea CM, Porta M. Stomach cancer mortality in Spain: an ecological analysis of diet, altitude, latitude, and income. J Epidemiol Community Health 1995; 49: 441-442.
12. McFarlane G, Forman D, Sitas F, Lachlan G. A minimum estimate for the incidence of gastric cancer in Eastern Kenya. Br J Cancer 2001; 85: 1322-1325.
13. Pelayo, Piazuelo MB. Gastric cancer: The colombian enigma. Rev Colomb Gastroenterol 2010; 25: 334-337.
14. Martínez Marín JD, Garzón Olarte MA, Lizarazo Rodríguez JI, Marulanda Gómez JC, Molano Villa JC, Rey Tovar MH, Hormaza N. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca, remitidos al Hospital Universitario de la Samaritana entre los años 2004 y 2009. Rev Colomb Gastroenterol 2010; 25: 344-348.
15. Melchiades JL, Zabaglia LM, Sallas ML, Orcini WA, Chen E, Smith MAC, Payão SLM, Rasmussen LT. Polymorphisms and haplotypes of the interleukin 2 gene are associated with an increased risk of gastric cancer. The possible involvement of Helicobacter pylori. Cytokine 2017; 96: 203-207.
16. María M, Acosta CP, Sicard DM, de Restrepo HG. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. Biomédica 2004; 24: 153-162.
17. Bravo LE, Doorn L-J, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of helicobacter pylori: do they explain the african enigma? Am J Gastroenterol 2002; 97: 2839-2842.
18. Trujillo E, Martínez T, Bravo MM, Bravo MM. Genotipificación de los factores de virulencia vacA y cagA de Helicobacter pylori en individuos de dos regiones de Colombia con riesgo opuesto de cáncer gástrico. Biomédica 2014; 34: 567-573.
19. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. Int J cancer 1997; 72: 565-573.
20. Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Epplein M, Kolonel LN. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study. Cancer Causes Control 2012; 23: 51-58.
21. Ma K, Baloch Z, He T-T, Xia X. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. Med Sci Monit 2017; 23: 238-246.
22. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. Ann Oncol 2012; 23: 287-297.
23. Hwang H, Dwyer J, Russell RM. Diet, Helicobacter pylori infection, food preservation and gastric cancer risk: are there new roles for preventative factors? Nutr Rev 1994; 52: 75-83.
24. Jakszyn P, Gonzalez C-A. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. World J Gastroenterol 2006; 12: 4296-4303.
25. Strumylaite L, Zickute J, Dudzevicius J, Dregval L. Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. Medicina (Kaunas) 2006; 42: 164-170.
26. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12: 354-362.

La obesidad y el riesgo de pancreatitis aguda grave

Daniela Caamaño,[1] Carlos Ocampo,[1] Facundo Alonso,[1] Hugo Zandalazini,[1] Adelina Coturel,[1] Vanina Leyton,[1] Silvia Gutiérrez,[2] Fabio Leiro[3]

[1]Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.
[2]Hospital General de Agudos José M. Penna.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
[3]Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):190-196

Recibido: 18/09/2017 / Aceptado: 08/05/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La pancreatitis aguda tiene una forma variada de presentación, desde formas leves y autolimitadas hasta graves con compromiso vital. La influencia de la obesidad sobre las enfermedades agudas como esta no es bien conocida. ***Objetivos.*** *Investigar la relación existente entre el índice de masa corporal (IMC) y la prevalencia de pancreatitis grave, de complicaciones locales y sistémicas.* ***Métodos.*** *Se analizó una base de datos prospectiva de un estudio multicéntrico de 23 centros que aportaron datos acerca de la evolución de 854 pacientes ingresados con diagnóstico de pancreatitis aguda desde junio 2010 hasta junio de 2013.* ***Resultados.*** *De los 854 pacientes, 626 tenían constatado el IMC. El 36% de los pacientes tenían concomitantemente algún grado de obesidad. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con menos de 30 IMC en relación con los de más de 30 IMC respecto de la incidencia de formas graves, complicaciones locales y mortalidad. Sí hubo diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones sistémicas.* ***Conclusiones.*** *La obesidad no constituye un factor de riesgo para el desarrollo de formas graves de pancreatitis, pero sí está asociada a una mayor frecuencia de complicaciones sistémicas.*

Palabras claves. *Pancreatitis, obesidad abdominal, síndrome metabólico.*

Correspondencia: *Daniela Caamaño*
Combate de los Pozos 495, 2do B (CP: C1080AAE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina / Tel.: 011-1555949251
Correo electrónico: daniela.s.caamanio@hotmail.com

Obesity and the risk of severe acute pancreatitis

Summary

Acute pancreatitis has a varied form of presentation, from mild and self-limited to severe forms with vital commitment. The influence of obesity on acute diseases like this one is not well known. ***Objective.*** *To investigate the relationship between the body mass index (BMI) and the prevalence of severe pancreatitis, local and systemic complications.* ***Methods.*** *It was analyzed a prospective database of a multicenter study of 23 centers that provided data about the evolution of 854 patients admitted with diagnosis of acute pancreatitis from June 2010 to June 2013.* ***Results.*** *Of the 854 patients, 626 had BMI. Thirty-six percent of the patients had concurrently some degree of obesity. There were*

no significant differences between patients with less than 30 BMI in relation to those of more than 30 BMI in respect of the incidence of severe forms, local complications and mortality. There were significant differences in the development of systemic complications. ***Conclusions.*** *Obesity is not a risk factor for the development of severe forms of pancreatitis, but it is associated with a higher incidence of systemic complications.*

Key words. *Pancreatitis, abdominal obesity, metabolic syndrome.*

La pancreatitis aguda (PA) es una entidad que se manifiesta mediante un espectro de presentaciones clínicas que van desde formas leves y auto-limitadas, en más del 75% de los casos, con una mortalidad del 1-2%, hasta formas graves con complicaciones locales y sistémicas con una mortalidad mayor al 20%.[1-7]

Por otra parte, en las últimas décadas el sobrepeso alcanzó razones epidémicas. La proporción de adultos con un IMC mayor o igual a 25 se incrementó de 28,8% a 36,9% en los hombres y de 29,8% a 38% en las mujeres entre los años 1980 y 2013.[2]

La influencia negativa de la obesidad en el curso de enfermedades crónicas ha sido bien estudiada y definida, sin embargo, no está bien determinado aún el grado de impacto que ejerce sobre afecciones inflamatorias agudas como la pancreatitis. Varios autores la han propuesto como factor de riesgo independiente para el desarrollo de formas graves, complicaciones locales, sistémicas e incremento de la mortalidad. Asimismo, se la ha incluido dentro de scores pronósticos validados con el fin de elevar el grado de certeza en la predicción de complicaciones y mortalidad. Los resultados obtenidos han sido variables.[3, 4]

El objetivo del presente estudio es investigar la relación existente entre el IMC y la prevalencia de pancreatitis grave, así como su relación con la presencia de complicaciones locales y sistémicas en 626 pacientes incluidos en una base de datos de pancreatitis aguda.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de una base que contenía datos sobre pacientes con PA ingresados en forma consecutiva en 23 centros de la Argentina desde junio de 2010 hasta junio de 2013. La base de datos incluía información sobre la etiología, la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con PA.

El criterio de inclusión fue pacientes que ingresaron a los distintos centros con diagnóstico de PA, basado en el cuadro clínico más hiperamilasemia y/o el uso de algún método por imágenes. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 15 años y con episodio agudo en el contexto de una pancreatitis crónica.

Fueron registrados los siguientes datos: edad, peso, altura, criterios diagnósticos de pancreatitis, etiología, gravedad, complicaciones sistémicas, complicaciones locales, realización de procedimientos, evolución, morbilidad y mortalidad. Los resultados del estudio multicéntrico fueron publicados en la revista *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*.[5]

Para determinar el grado de obesidad de un paciente se utilizó el índice de masa corporal (IMC) que resulta del cociente de peso expresado en kilogramos y la altura expresada en centímetros elevada al cuadrado. Se consideró normal aquel IMC < 25, sobrepeso entre 25 y 29,9 y obesidad ≥ 30.[6]

La etiología fue clasificada en biliar, alcohólica, y otras. Para el diagnóstico de pancreatitis biliar se requirió la evidencia de litiasis vesicular o coledociana, dilatación de la vía biliar por ecografía (US) o colangioresonancia (CRNM) y/o perfil bioquímico compatible con ictericia obstructiva. La pancreatitis alcohólica se definió por la referencia de la ingesta de alcohol superior a 30 gr/día, en ausencia de otras causas aparentes.

Tanto para definir el grado de severidad de la PA como la presencia de complicaciones locales y sistémicas se utilizó la clasificación de Atlanta.[7]

Todos los pacientes fueron estratificados según los scores de riesgo pronóstico de RANSON y APACHE II.[8, 9]

Para el análisis estadístico se utilizó test de Chi^2; $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. La relación entre la presencia de obesidad y el desarrollo de formas graves, mortalidad, complicaciones locales y sistémicas se evaluó utilizando el Odds ratio (OR) con intervalo de confianza 95%.

Resultados

Durante un período de tres años fueron incorporados a la base de datos 854 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda. De estos, 626 tenían constatado el IMC. Las características clínicas y demográficas de la población estudiada se presentan en la Tabla 1. En la Tabla 2 se divide a los pacientes de acuerdo con el IMC. El 36% de los pacientes mostraron algún grado de obesidad al momento del cuadro agudo de pancreatitis.

Tabla 1. *Datos demográficos.*

Edad años, mediana (rango)	46 (15-91)
Sexo F/M (%)	379/298 (56-44)
Peso (kg) promedio (rango)	75,2 (55-165)

Tabla 2. *Distribución del IMC.*

IMC	n pacientes
18,1 - 24,9 (normal) n (%)	181 (29)
25 - 29,9 (sobrepeso) n (%)	218 (35)
30 - 34,9 (obesidad tipo I) n (%)	137 (22)
35 - 39,9 (obesidad tipo II) n (%)	65 (10)
> 40 (obesidad tipo III extrema) n (%)	25 (4)

Tabla 3. *Distribución de las complicaciones según el IMC.*

	IMC < 30 (n = 399)	IMC ≥ 30 (n = 227)	*p*	Odds Ratio	IC95%
Formas graves	63	39	0,71	1,11	0,71 - 1,71
Complicaciones sistémicas	14	18	0,02	2,37	1,15 - 4,86
Complicaciones locales	8	6	0,89	1,33	0,45 - 3,87
Mortalidad	5	6	0,35	2,14	0,65 - 7,09

De acuerdo con los criterios de Atlanta, 102 pacientes fueron clasificados como pancreatitis aguda grave (PAG) y los restantes 524 presentaron las formas leve y moderada.

La etiología más prevalente fue la litiasis biliar en el 88% de los casos, seguida por la causa alcohólica en el 4% de los casos. En ningún caso se constató uso de drogas que causen la pancreatitis.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con IMC < 30 o > de 30 en la frecuencia de formas graves, complicaciones locales y mortalidad (p = NS). Sí hubo diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones sistémicas (OR: 2,37; IC95%: 1,15 - 4,86; p = 0,02). Los pacientes con más de 30 de IMC tuvieron significativamente mayor prevalencia de complicaciones sistémicas que los pacientes con IMC < 30 (Tabla 3).

Al realizarse el análisis estadístico de los datos estratificando a los pacientes según el IMC en aquellos con peso normal, sobrepeso, obesidad I y II y obesidad mórbida, tampoco se encontraron diferencias significativas en relación con formas graves, complicaciones locales y mortalidad entre los grupos (p = NS). En relación con las complicaciones sistémicas, el grupo con IMC < 24 tuvo menor presentación de complicaciones sistémicas que todos los grupos, excepto el de obesidad mórbida (Tabla 4).

Se registraron 32 complicaciones sistémicas, las más frecuentes fueron las respiratorias y las renales. Catorce pacientes desarrollaron complicaciones locales. En la Tabla 5 se detallan las complicaciones sistémicas y locales; no hubo diferencias significativas en el tipo de complicaciones entre los dos grupos (p = NS). Once pacientes fallecieron, 4 por fallo orgánico múltiple dentro de las 72 horas de su ingreso (pancreatitis fulminante) y 7 por sepsis con fallo orgánico múltiple.

Tabla 4. *Distribución de las complicaciones según el IMC estratificado.*

	IMC < 24,9 n = 181	IMC 25-29,9 n = 218	IMC 30-34,9 n = 137	IMC 35-39,9 n = 65	IMC > 40 n = 25
Categoría peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad Mórbida
Formas graves	23	38	25	11	3
Complicaciones sistémicas	4	10	11	5	2
Complicaciones locales	5	3	3	2	1
Mortalidad	2	3	4	1	1

Tabla 5. *Distribución de complicaciones según IMC, detalladas.*

	IMC < 30 (n = 399)	IMC ≥ 30 (n = 227)
Complicaciones sistémicas	14	18
Respiratorias	8	9
Renales	5	7
Cardiovasculares	1	1
Hematológicas	1	1
Complicaciones locales	8	6
Necrosis pancreática infectada	3	2
Pseudoquistes	5	4

Discusión

En este trabajo la presencia de obesidad tiene un riesgo aumentado para desarrollar complicaciones sistémicas, pero no para el desarrollo de formas graves, complicaciones locales o mortalidad. La evidencia muestra resultados contradictorios sobre la influencia de la obesidad en el curso de la pancreatitis aguda.

Algunos trabajos señalan a la obesidad como un factor pronóstico tanto para el desarrollo de complicaciones sistémicas y locales como para una mayor mortalidad, mientras que otros autores, por el contrario, no encuentran relación entre el IMC y la gravedad de la pancreatitis aguda.[10-14] De Waele[14] realizó sobre un estudio de 250 pacientes un análisis más detallado en lo que respecta al grado de obesidad determinado por el IMC. Globalmente ha encontrado una relación estadísticamente significativa en la prevalencia de formas severas y complicaciones locales dentro del grupo de pacientes con IMC > 25. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la prevalencia de complicaciones sistémicas, metabólicas, disfunción orgánica y muerte. Posteriormente, al analizar y estratificar el grado de obesidad de acuerdo con su IMC y compararlo con el grupo control encontró mayores complicaciones sistémicas y locales conforme aumenta el IMC. En nuestro análisis, en cambio, el estudio estratificado de los pacientes según IMC únicamente arrojó diferencias significativas en relación con complicaciones sistémicas. El grupo con IMC < de 24 tuvo marcadamente menor número de complicaciones sistémicas que todos los grupos, excepto el de obesidad mórbida, sin llegar a ser este un resultado estadísticamente significativo (p = NS). Creemos que estos resultados se deben al bajo número de pacientes con obesidad mórbida.

En los metaanálisis los resultados son más homogéneos.[15-18] En tres metaanálisis que reunieron 3161 pacientes se encontró en forma consistente que la obesidad es un factor de riesgo en el desarrollo de formas graves, complicaciones sistémicas, complicaciones locales y mortalidad. Solo en un metaanálisis la obesidad no se asoció a un mayor desarrollo de complicaciones sistémicas (Tabla 6). La diferencia entre los hallazgos de nuestro trabajo y los metaanálisis podría explicarse por las diferentes etiologías, la ausencia de estratificación según el IMC y la variable presencia de comorbilidades entre los pacientes.

Tabla 6. *Metaanálisis publicados.*

	CHEN	WANG	MARTÍNEZ
Año	2012	2011	2006
Manuscritos	12	8	5
n pacientes	1483	939	739
PAG OR (IC95%)	2,20 (1,82 - 2,66)	2,48 (1,34 - 4,60)	2,9 (1,8 - 4,6)
CS OR (IC95%)	2,14 (1,42 - 3,21)	1,62 (0,76 - 3,43)	2,3 (1,4 - 3,8)
CL OR (IC95%)	2,68 (2,09 - 3,43)	2,58 (1,20 - 5,57)	3,8 (2,4 - 6,6)
Mortalidad	2,59 (1,66 - 4,03)	3,81 (1,22 - 11,83)	2,1 (1,0 - 4,8)

La patogénesis de la mayor severidad del ataque de pancreatitis aguda en obesos es probablemente multifactorial, con participación de mecanismos locales y sistémicos. Dentro de los mecanismos locales se mencionan la hipoxemia secundaria a la restricción del movimiento diafragmático, grasa peripancreática con ácidos grasos no saturados que predispone a lipotoxicidad y necrosis. Por otro lado, la elevada secreción de mediadores inflamatorios, los bajo niveles de citoquinas inflamatorias, el bajo grado de estado proinflamatorio y la elevada respuesta inflamatoria sistémica son los principales mecanismos sistémicos involucrados.

La grasa visceral que rodea el páncreas es la fuente principal de liberación de ácidos grasos libres. Se estima que, en personas con un peso promedio de 84 kg, la grasa visceral puede estar en el orden de los 3 kg. Los cálculos a partir de imágenes estiman que la grasa visceral ocupa entre el 10 y el 30% de la zona abdominal. El volumen intraabdominal de los obesos es de aproximadamente 23 a 30 litros, y por lo tanto la grasa visceral representa entre 2 y 9 litros.[19]

En la pancreatitis aguda la liberación de enzimas pancreáticas en la grasa visceral puede generar grandes cantidades de ácidos grasos libres con el consiguiente aumento de la respuesta inflamatoria. Patel[20] observó en un clásico modelo experimental de pancreatitis aguda por ceruleína que los ratones obesos tienen significativamente mayores lesiones pulmonares e insuficiencia renal que los ratones magros.

Otra prueba del efecto de los ácidos grasos libres proviene de estudios experimentales en los que lo inyectan a los ratones en forma pura. En estos trabajos se comprobó que la administración de ácidos grasos libres produce lesión pulmonar aguda, injuria tubular aguda e insuficiencia renal. Por lo tanto, la grasa visceral en los obesos puede ser fuente de liberación de grandes cantidades de ácidos grasos libres que producen complicaciones sistémicas aún en casos con mínima necrosis pancreática. Trabajos clínicos recientes confirman esta hipótesis.[21-23]

En un trabajo reciente de Katuchova se demostró que la severidad del ataque de PA en los obesos no solo está en relación con la cantidad total de grasa corporal sino con su localización, siendo la grasa visceral la que entraña mayor riesgo.[24]

En relación con el estado inflamatorio, se postula que el obeso presenta un bajo grado en condiciones normales. Este estado de inflamación de bajo grado se caracteriza por los niveles elevados de determinadas citoquinas, tales como TNF alfa, IL-6, L-10, IL-1 beta, PAI-1 y CRP.[25] Cuando el paciente obeso recibe el estrés de la PA amplifica su respuesta inflamatoria por medio de estos factores proinflamatorios, lo que contribuye al desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y a la disfunción orgánica. Las citoquinas producidas por el tejido adiposo se denominan adipokinas.[25] Entre ellas encontramos la vinfastina, la leptina, la resistina y la adiponectina, todas con influencia en la modulación de la respuesta inflamatoria. La adiponectina es la única adipokina con franca acción antiinflamatoria.[26] Sharma describe una concentración de esta inversamente proporcional al aumento del IMC e intenta explicar de esta manera uno de los mecanismos fisiopatogénicos de la producción de complicaciones en pacientes obesos que sufren PA.[27]

Existen también factores inherentes a la mecánica respiratoria propuestos como determinantes de pancreatitis grave. La restricción de los movimientos respiratorios en el paciente obeso es un hecho frecuente. Esta limitación en la excursión del diafragma y de la pared torácica reduce la capacidad funcional e incrementa los shunt fisiológicos arteriovenosos pulmonares, con la consecuente hipoxemia. Esta hipoxemia predispone a la hipoxia tisular, lo que incrementa el SIRS habitual del paciente con PAG y contribuye al daño orgánico.

A pesar de que la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran una mayor gravedad en pacientes obesos, no se ha logrado demostrar aún que adicionar el factor obesidad dentro de scores pronósticos (APACHE-O) incremente la efectividad para predecir formas graves.[28, 29]

Conclusión

En nuestro trabajo la obesidad está asociada en forma significativa a una mayor prevalencia de complicaciones sistémicas. No se encontró un aumento significativo del riesgo en relación con el desarrollo de formas graves, complicaciones locales y mortalidad. La mayoría de los trabajos epidemiológicos y meta análisis muestran un aumento de la gravedad de la PA en pacientes obesos.

Es necesario que en estudios posteriores se discriminen los grados de obesidad, distribución del tejido adiposo y su relación con el desarrollo de la PA, como también que se diferencien las enfermedades concomitantes, también asociadas a la obesidad que presenten los pacientes, inherentes al desarrollo de complicaciones sistémicas (síndrome metabólico).

Sostén financiero. *Ninguno.*

Referencias

1. Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. JOP 2008; 9: 375-390.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany E, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernández L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J6, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velásquez-Meléndez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384: 766-781.
3. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. Pancreatology 2015; 15: 25-33.
4. Abu Hilal M, Armstrong T. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. Obes Surg 2008; 18: 326-328.
5. Ocampo C, Kohan G, Leiro F, Basso S, Gutiérrez S, Perna L, Serafini V, Lada P, Lanceloti T, García H, Tolino M, Stork G, Zandalazini H, Buonomo L, Mercade J, Ferreres A, Troubul F, Latif J, Klappenbach R, Capitanich P, Rainone P, Sisco P, Zartarian D, Álvarez S, Fraile A. Diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda en la Argentina. Resultados de un estudio prospectivo en 23 centros. Acta Gastroenterol Latinoam 2015; 45: 295-302.
6. World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Convention, Geneva 1999. WHO Tech Rep Ser 894. Geneva, WHO, 2000.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Swaroop Vege S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2012; 62: 102-111.
8. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1974; 139: 69-81.
9. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology 2004; 4: 1-6.
10. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. Pancreas 1990; 5: 626-629.
11. Yang F, Wu H, Li Y, Li Z, Wang C, Yang J, Hu B, Huang Z, Ji R, Zhan X, Xie H, Wang L, Zhang M, Tang C. Prevention of severe acute pancreatitis with octreotide in obese patients: a prospective multi-center randomized controlled trial. Pancreas 2012; 41: 1206-1212.
12. Shin KY, Lee WS, Chung DW, Heo J, Jung MK, Tak WY, Kweon YO, Cho CM. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. Gut Liver 2011; 5: 335-339.
13. Sawalhi S, Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Allah SE, Al-Jubori S. Does the presence of obesity and/or metabolic syndrome affect the course of acute pancreatitis? A prospective study. Pancreas 2014; 43: 565-570.
14. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. Pancreas 2006; 32: 343-345.
15. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 1136-1143.
16. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Zhao Q. Overweight Is an Additional Prognostic Factor in Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. Pancreatology 2011; 11: 92-98.
17. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated metaanalysis. Pancreatology 2006; 6: 206-209.
18. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. J Dig Dis 2012; 13: 244-251.
19. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. Endocrinology 2004; 144: 2195-2200.
20. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, Navina S, Singh VP. Lipolysis of visceral adipocytetriglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent ofnecrosis and inflammation. Am J Pathol 2015; 185: 808-819.
21. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology 2004; 145: 2273-2282.
22. Sempere L, Martínez J, de Madaria E, Lozano B, Sánchez-Payá J, Jover R, Pérez-Mateo M. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. Pancreatology 2008; 8: 257-264.
23. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol 2006; 6: 772-783.

24. Katuchova J, Bober J, Harbulak P, Hudak A, Gajdzik T, Kalanin R, Radonak J. Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. Wien Klin Wochenschr 2014; 126: 223-227.
25. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, Durgampudi C, Karlsson JM, Lee K, Bae KT, Furlan A, Behari J, Liu S, McHale T, Nichols L, Papachristou GI, Yadav D, Singh VP. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. Sci Transl Med 2011; 3: 107-110.
26. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 911-919.
27. Sharma A, Muddana V, Lamb J, Greer J, Papachristou GI, Whitcomb DC. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. Pancreas 2009; 38: 907-912.
28. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Aparicio JR, Picó A, Pérez-Mateo M. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. Pancreas 1999; 19: 15-20.
29. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. Pancreas 2000; 21: 266-271.

Gastroesophageal reflux disease: prevalence and quality of life of health science undergraduate students

Alexandre L Cardoso,[1] Ana G A Figueiredo,[1] Lara G D Sales,[1] Adozina M Souza Neta,[1] Íkaro D C Barreto,[2] Leda M D F Trindade[1]

[1]Medicine Department, Tiradentes University. Aracaju.
[2]Estatistics. Rural Federal University of Pernambuco. Recife, Brazil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):197-205

Recibido: 24/09/2017 / Aceptado: 24/04/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Summary

Background & aims. *gastroesophageal reflux disease elapses from a backflow of gastroduodenal contents. It causes symptoms that compromise quality of life. The study aims to define the prevalence of the disease, sociodemographic profile, clinical manifestation and quality of life.* ***Material and methods.*** *Cross-sectional study. Probabilistic sample of 501 university students with clinical manifestation. It was used clinical, sociodemographic and disease-related quality of life questionnaires.* ***Results.*** *59 (11.8%) students with the disease, median age 24.5 (range: 20-29), female 49 (83%). Asian: 3.35-fold higher risk, 32% ingested alcoholic beverages. Signs and symptoms: heartburn 40%, regurgitation 41%, throat clearing 36%, chronic cough 53%, chest pain 33%; tonsillitis 44%, hoarseness 45%, asthma 19% and laryngitis 80%. Higher risk: heartburn 2 or more times per week (CI95%: 7.93-418.7; p < 0.001), 3 or more times per week (CI95%: 6.87-419.0; p < 0.001), and regurgitation 2 or more times per week (CI95%: 2.45-16.89; p < 0.001), 3 or more times per week (CI95%: 2.16-19.13; p < 0.001) up to 8 weeks (CI95%: 1.21-10.14; p < 0.006). Higher means to the group Pain (SD: 1.45) and Functional aspect (SD: 1.20).* ***Conclusion.*** *It is worrying the prevalence of gastroesophageal reflux disease and the contribution for impairment of the individuals' quality of life.*

Key words. *Gastroesophageal reflux disease, typical and atypical symptoms, quality of life.*

Correspondencia: *Ana Galrão de Almeida Figueiredo*
Av Beira Mar, number 1704, apto 801 (Zip code: 49025040) Aracaju, Sergipe, Brasil. Tel.: +5579999746465
Correo electrónico: anagalrao.f@gmail.com

Enfermedad por reflujo gastresofágico: prevalencia y calidad de vida en estudiantes universitarios del área de la salud

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se produce como consecuencia del reflujo patológico del contenido gástrico al esófago, y causa signos y síntomas que comprometen la calidad de vida. El estudio desea definir la pre-

valencia de la enfermedad, el perfil sociodemográfico, las manifestaciones clínicas y la calidad de vida del estudiante universitario que sufre esta patología. ***Material y métodos.*** *Diseño: estudio de corte transversal. Muestra probabilística: 501 estudiantes universitarios con manifestaciones clínicas. Fueron utilizados cuestionarios clínicos, sociodemográficos y de calidad de vida relacionados con la enfermedad.* ***Resultados.*** *59 estudiantes tenían ERGE (11,8%), edad mediana de 24,5 años (rango: 20-29), 49 de sexo femenino (83%). Los asiáticos tuvieron 3,35 más riesgo; se registró ingesta de alcohol en el 32% de los estudiantes. Signos y síntomas: pirosis el 40%; regurgitación el 41%; cosquilleo crónico de la garganta el 36%; tos crónica el 53%; dolor en el pecho el 33%; amigdalitis 44%; ronquera el 45%; asma el 19% y laringitis el 80%. Mayor riesgo: pirosis 2 o más veces por semana (IC95%: 7,93-418,7; p < 0,001), 3 o más veces por semana (IC95%: 6,87-419.0; p < 0,001), y regurgitación 2 o más veces por semana (IC95%: 2,45-16,89; p < 0,001), 3 o más veces por semana (IC95%: 2,16-19,13; p < 0,001), hasta 8 semanas (IC95%: 1,21- 10,14; p < 0,006). Más altos valores del grupo para el síntoma dolor (SD: 1,45) y el aspecto funcional (1,20).* ***Conclusiones.*** *Preocupa la prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en los estudiantes y cómo afecta de forma negativa su calidad de vida.*

Palabras claves. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico, síntomas típicos y atípicos, calidad de vida.*

Abbreviations
GERD: gastroesophageal reflux disease.
GERD-HRQoL: quality of life scale health related to gastroesophageal reflux disease.
HBQoL: heartburn specific quality of life instrument.
PPI: proton-pump inhibitors.

The gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition that elapses from a backflow of gastroduodenal contents to the esophagus or adjacent organs, causing a variable range of symptoms and signs either associated or not with tissue lesions and quality of life impairment.[1] Most episodes are postprandial, occurs on distal esophagus, and are short and asymptomatic.[2]

GERD is a highly prevalent condition in western countries,[3] in Brazil correspond to 12% of people who lives in urban areas.[4] This disease is more frequent among people 55 years and older and its complications, like erosive esophagitis, are common in white males.[5]

GERD is a multifactorial process that depends on the anti-reflux barrier, esophageal clearance, esophageal mucosa resistance or emptying and intragastric pressure or both.[6]

Studies report a connection of heartburn between complains of "sour or bitter taste in the mouth" and dietary intake, higher prevalence in females, stress, low well-being index, low educational levels, affective problems, insomnia, fatty food, fried food, seasonings and overweight/obesity.[7, 8]

The clinical picture is generally characterized by heartburn and regurgitation, considered typical symptoms. Heartburn is presented like a burning sensation on retrosternal portion that radiates from the sternal manubrium to the base of the neck, can reach the throat and/or acid regurgitation.[9] Stress is widely recognized as a negative factor for heartburn, most likely for an amplifying effect of the symptom instead of gastroesophageal reflux increase.[10]

Atypical manifestation might appear individually, becoming even harder the diagnostic investigation.[11] Some patients report dyspeptic associated symptoms like postprandial bloating, gastric fullness, belching and nausea. If the patient report typical symptoms at least two times per week in a four to eight weeks period or more, GERD diagnosis should be suspected.[9] The proton-pump inhibitors therapeutic test can empirically diagnose GERD.[11] The upper gastrointestinal endoscopy should be indicated specially in response to alarming manifestations, besides severe symptoms or worsening at night.[9, 12] Functional evaluation methods like esophageal manometry and esophageal pH-metry are used to offer better accuracy in GERD diagnostic.[13]

The impact on affected individual's quality of life and negative consequences on the social and working activities is considered an important factor in GERD evaluation.[11, 14] Such, impact is associated with pain, discomfort, sedentariness, impairment of daily life and social relations, diet patterns, impact on productivity, especially when associated to sleep deprivation.[15]

This study aims at assessing GERD prevalence, epidemiologic profile, clinical manifestation and health sciences students of a private university quality of life.

Material and methods

Cross-sectional study conducted from January to

May 2016 in Tiradentes University, Aracaju, Sergipe, Brazil, the sample consisted of 750 graduate students in medicine, odontology, nursing and physiotherapy in the last two years of college. Of those students, only 501 answered the research tools. Probability sampling. Diagnostic criteria for GERD: previous diagnostic; presence of heartburn or regurgitation or both at least two times per week during four to eight weeks; individual that presented regurgitation or not, since they meet the heartburn criteria. Were included in the research all students that presented previous diagnostic and typical and/or atypical manifestation of the disease.

It was used three self-administered questionnaires: sociodemographic and clinical profile (elaborated by the authors), quality of life scale health related to gastroesophageal reflux disease (GERD-HRQoL) and heartburn specific quality of life instrument (HBQoL), both validated into Portuguese.

For the individuals that presented heartburn and/or regurgitation clinical criteria it was used the GERD-HRQoL questionnaire and for those regardless of presenting regurgitation or not, but presented heartburn/pyrosis it was used HBQoL, which is an instrument to evaluate the heartburn influence in nine domains of quality of life. The studied domains were: pain, sleep diet, vitality, social aspect, physical aspect, work, general state of health and mental health. There is a question for which domain of HBQoL, except for physical aspect, pain, sleep and diet that presents two or more questions. An individual score was received for each Quality of Life domain, just one question for GERD-HRQoL and nine for HBQoL. The results were reported using simple and percentage frequency for categorical data, mean and standard deviation for continuous data. It was used Mann-Whitney test to evaluate differences of mean and for possible associations between variables chi-square test. The statistical significance level was established as 5% and the software used was R Core Team 2016. The study was approved by Universidade Tiradentes Research Ethics Committee (Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Tiradentes), CAAE 48329215.6.0000.537. All participants signed a written informed consent.

Results

The groups were classified accordingly to the semester: 154 nursing students and 91 physiotherapy students were among seventh, eighth, ninth and tenth semester; 100 medicine students were between ninth and eleventh semester and odontology students among sixth, seventh, eighth and ninth semester. The groups were classified accordingly to the semester/year of admission, and 161 (32.1%) were in the ninth semester.

From the students, 59 (11.8%) were classified with GERD and/or had been previously diagnosed, while 442 (88.2%) did not meet the clinical criteria for the diagnostic. The odontology students presented higher symptoms frequency 19 (12%).

The median age was 24.5 years (range: 20-29). From the disease carriers, 49 (83%) were represented by females; 51 (86%) were single. Concerning ethnic groups, according to Brazilian Institute of Geography and Statistics, 44 (74%) students identified themselves white and brown and 9 (18%) black. For those that identified themselves as yellow (Asian), presented a 3.35-fold greater risk for GERD than white students. 19 (32%) used alcoholic beverages. Only 1 (25%) student was detected with obesity. Those who used proton-pump inhibitor, 14 (64%) presented higher risk for GERD (Table 1).

It was associated with higher relative risk of typical symptoms those who had heartburn two or three times per week in a period of three or more weeks. Claimed to have regurgitation 32 (41%), also associated with higher risk of GERD ($p < 0.001$) those with symptoms manifestation 2 times per week and 3 or more times per week. The time of disease was associated with higher risk for 23 (56%) of those who presented symptoms up to 8 weeks (Table 2).

All signs and atypical symptoms presented by the interviewees exhibited statistical relevance when applied the chi-squared test to evaluate the higher risk of association with GERD. Chronic cough 8 (53%), tonsillitis 8 (44%) and throat clearing 12 (36%) were more prevalent (Table 3).

Quality of life and health condition of patients with GERD, regarding the patient satisfaction level with their current situation showed that 20 (33.9%) expressed dissatisfaction and 25 (42.4%) offered a neutral opinion. Only 1 (1.7%) considered himself disabled.

When assessed the relation between symptoms and quality of life, the mean values for GERD-HRQoL was 9.81. On HBQoL was observed higher means for pain domain (5.15) and functional aspects (4.77) and lower means for general state of health (1.64), social aspect (1.67) and vitality (1.68). Analysis of social aspect ($p = 0.012$) and work ($p = 0.005$), according the GERD-HRQoL and HBQoL domains to the positive, negative, strong or weak correlation showed statistical significance (Table 4).

Table 1. *Absolute sample distribution according to sociodemographic profile and student's habits with or without clinical diagnostic for GERD.*

	GERD			
	Yes	**No**	**X^2 (*p*-value)**	**RR (CI 95%)**
Age	24.5 (4.3)	24.2 (3.4)	0.694	
Course				
Nursing	12 (8)	142 (92)	3.929 (0.269)	1
Physiotherapy	13 (14)	78 (86)		1.83 (0.84-4.02)
Medicine	15 (15)	85 (85)		1.92 (0.90-4.11)
Odontology	19 (12)	137 (88)		1.56 (0.76-3.22)
Sex				
Female	49 (13)	331 (87)	1.894 (0.169)	0.64 (0.32-1.27)
Male	10 (8)	111 (92)		1
Civil status				
Single	51 (12)	373 (88)	1.750 (0.417)	1
Married	7 (9)	67 (91)		0.79 (0.36-1.73)
Others	1 (33)	2 (67)		2.77 (0.38-20.05)
Skin color				
White	22 (10)	199 (90)	10.819 (0.013)	1
Black	9 (18)	42 (82)		1.77 (0.82-3.85)
Brown	22 (10)	189 (90)		1.05 (0.58-1.89)
Yellow (Asian)	6 (33)	12 (67)		3.35 (1.36-8.26)
Tobaccoism	1 (6)	17 (94)	0.695 (0.404)	0.46 (0.07-3.16)
Alcohol use	19 (13)	126 (87)	0.346 (0.556)	1.17 (0.70-1.94)
Illicit drug use	1 (33)	2 (67)	1.350 (0.245)	2.86 (0.57-14.44)
Obesity				
Yes	1 (25)	3 (75)	0.605 (0.437)	2.05 (0.37-11.44)
No	50 (12)	361 (88)		1
GERD medication use				
Yes	14 (64)	8 (36)	8.3 (0.004)	3.04 (1.51-6.12)
No	45 (9)	434 (91)		1

Table 2. *Absolute sample distribution according to sociodemographic profile and student's habits with or without clinical diagnostic for GERD.*

Typical Symptoms	Clinical Diagnostic		X^2 (*p*-value)	RR (CI 95%)
	Yes (N=59)	No (N-442)		
Have pyrosis or heartburn				
Yes	55 (40)	82 (60)	146.1 (< 0.001)	36.53 (13.50-98.89)
No	4 (1)	360 (99)		1
If yes, how many times per week				
Less than 1 time per week	1 (2)	58 (98)	117.4 (< 0.001)	1
1 time per week	2 (8)	22 (92)		4.92 (0.45-54.22)
2 times per week	42 (98)	1 (2)		57.63 (7.93-418.7)
3 or more times per week	10 (91)	1 (9)		53.64 (6.87-419.0)
For how long				
Less than 4 weeks	4 (9)	39 (91)	25.2 (< 0.001)	1
4 to 8 weeks	16 (59)	11 (41)		6.37 (2.13-19.05)
Up to 8 weeks	35 (52)	32 (48)		5.62 (2.00-15.80)
Have regurgitation				
Yes	32 (41)	47 (59)	74.5 (< 0.001)	6.33 (4.03-9.95)
No	27 (6)	395 (94)		1
If yes, how many times per week				
Less than 1 time per week	7 (16)	38 (84)	35.8 (< 0.001)	1
1 time per week	9 (50)	9 (50)		3.21 (1.20-8.63)
2 times per week	10 (100)	0 (0)		6.43 (2.45-16.89)
3 or more times per week	6 (100)	0 (0)		6.43 (2.16-19.13)
For how long				
Less than 4 weeks	4 (16)	21 (84)	10.4 (0.006)	1
4 to 8 weeks	5 (38)	8 (62)		2.40 (0.65-8.95)
Up to 8 weeks	23 (56)	18 (44)		3.51 (1.21-10.14)

X^2: Chi-square test with continuity correction.

Table 3. *Absolute sample distribution according to atypical symptoms on students with or without diagnostic for GERD.*

Signs and Atypical Symptoms	GERD			
	Yes	No	X^2 (*p*-value)	RR (CI 95%)
Chest pain				
Yes	6 (33)	12 (67)	8.3 (0.004)	3.04 (1.51-6.12)
No	53 (11)	430 (89)		1
Asthma				
Yes	5 (19)	22 (81)	1,249 (0.264)	1.63 (0.71-3.73)
No	54 (11)	420 (89)		1
Chronic cough				
Yes	8 (53)	7 (47)	25.7 (<0.001)	5.08 (2.96-8.72)
No	51 (10)	435 (90)		1
Recurrent Pneumonia				
Yes	0 (0)	1 (100)	0.134 (0.715)	-
No	59 (12)	441 (88)		
Laryngitis				
Yes	4 (80)	1 (20)	22.6 (<0.001)	7.20 (4.35-11.92)
No	55 (11)	440 (89)		1
Tonsillitis				
Yes	8 (44)	10 (56)	19.2 (<0.001)	4.21 (2.36-7.50)
No	51 (11)	432 (89)		1
Hoarseness				
Sim	5 (45)	6 (55)	12.3 (<0.001)	4.12 (2.06-8.26)
Não	54 (11)	436 (89)		1
Throat clearing				
Yes	12 (36)	21 (64)	20.5 (<0.001)	3.62 (2.14-6.13)
No	47 (10)	421 (90)		1

Table 4. *Correlation between symptoms and quality of life related to health according to GERD-HRQoL and HBQoL domains.*

			HRQoL
	Main	**SD**	**Rho (p-value)**
HRQoL	9.81	5.20	
HBQoL			
Functional Aspect	4.77	1.20	0.44 (0.153)
Social Aspect	1.67	0.73	0.70 (0.012)
Pain	5.15	1.45	0.29 (0.365)
Work	1.74	0.71	0.75 (0.005)
Sleep	3.40	1.60	0.56 (0.061)
Diet	3.62	1.73	0.43 (0.161)
Vitality	1.68	0.80	0.03 (0.937)
General state of health	1.64	0.79	0.34 (0.278)
Mental health	2.38	0.84	-0.02 (0.939)

SD: Standard deviation; **Rho:** Spearman's rank correlation coefficient.

Discussion

GERD can compromise the quality of life of its patients.[14] In this study, prevalence of GERD was 11.8%, corroborating data in literature. Population survey conducted in 22 cities of Brazil, with 13,950 individuals sample identified a prevalence of 11.8%.[9]

Odontology (19-12%) and medicine (15-15%) students were those who presented the most clinical diagnostic for GERD, however, odontology students were more affected by symptoms. It was not found studies comparing GERD among the assessed groups. Higher disease frequency was identified among females, correlated to stress factors and single individuals.[16] According to Suzuki et al.[4] the disease is more frequent in individuals above 55 years, however, in our study, the main age was 24.5 years, yet must be consider that it is a younger population. White and brown skin were statistically relevant (p = 0.001). The study data showed students that identified themselves as yellow (Asian) presented 3.35-fold higher risk for GERD than white skin students. Some authors report a prevalence of 43% black, 34% white and 23% other ethnic groups,[17] though other authors point out higher prevalence among white.[18-19]

There was no statistical significance related to life habits, which differs from Fraga et al. that claimed that tobaccoism and excessive alcohol consumption were risk factors for GERD development.[16]

In a western population controlled, study showed that heartburn and/or regurgitation was prevalent around 20 to 40% related to occurrence time being at least one time per week.[11, 16] However, in the studied group, the disease time was associated with higher risk to 23 (56%) of those that presented heartburn and regurgitation up to 8 weeks.

All signs and atypical symptoms presented by the interviewees showed statistical relevance, besides higher risk of GERD association and the most prevalent was chronic cough 8 (53%), tonsillitis 8 (44%) and throat clearing 12 (36%). Nasi et al. evaluated 200 patients and identified the presence of atypical symptoms in 23.5% of them, while 52.5% presented typical symptoms.[20]

Obesity, comorbidity considered risk factor, was identified in one student 1 (25%). Overweight is associated to increased intra-abdominal pressure that elevates the gastroesophageal pressure gradients and intragastric pressure.[6-16]

Inhibition of gastric acid secretion is indeed benefic on GERD treatment[11, 21] and it is considered first-line therapy in several studies.[22]

In a study with 111 patients comparing use of antacids and placebo was observed that the use of medication relieved 62% of cases of chest pain associated with GERD.[23] According to Brazilian Federation of Gastroenterology.[24] such medications are recommended for treatment of patients with symptomatic GERD. However, in the study in question, use of proton-pump inhibitors (PPI) did not present a positive impact on affected student's life. For those on PPI, 14 (64%) of them presented higher risk for GERD.

There are only five questionnaires in the medical literature to evaluate symptoms and quality of life of patients with GERD, although none of them present a full evaluation.[25] In the studied group, the main of values found in GERD-HRQoL was 9.81, with a standard deviation of 5.20 that indicates a slightly compromise in quality of life. Regarding the degree of patient satisfaction in the moment of the interview, 20 (33.9%) were unsatisfied and 25 (42.4%) neutral.

A significant statistical difference (p < 0.001) was found among all domains assessed by HBQoL. The do-

main with higher value was pain, revealing that students suffer from severe to moderate heartburn. GERD presence seems to negatively impact on student's quality of sleep and diet.

Concerning the physical domain, the patients related a reduction of time spent in work. Another domain that was affected was the social disease which seemed to interfere on social activities.

Vitality and general state of health domains from individuals with GERD was compromised on those that related fatigue. The work and mental health domains were also compromised, while in the later, students reported that heartburn worry and afflicted them in moderate to mild degrees. Such findings confirm evidences observed, which GERD patients present some degree of quality of life impairment, both in general and in relation to several domains.[26]

Suzuki et al.[4] suggest that for a better population analysis, other criteria must be used, such as diet pattern and medication use. In a study conducted by Almeida et al. when applied HBQoL questionnaire, could be observed quality of life impairment in GERD patients and how treatment can cause a positive effect on this group.[18-19]

As regard to the satisfaction level, showed divergent data from those observed for Andrade et al.[14] in which much of studied patients were satisfied with their condition, whereas in this study, 25% claimed to be neutral considering the symptoms impact on quality of life.

The anamnesis was the prime tool to select the sample of this study. However, some limitations are to be considered, such as, sample size, concrete data of specific exams (Ph-metry and endoscopy), absence of questioning related to non-pharmacological practices and possible surgical procedures, which in some studies present positive impact on symptomatic patient's quality of life.[20, 27]

Conclusion

From medical history is possible to identify GERD patients. The prevalence of the disease kept in accordance with other studies of general population. Typical symptoms like heartburn and regurgitation and atypical symptoms like chronic cough, tonsillitis and throat clearing were more prevalent, while other pulmonary and otorhinolaryngology symptoms are responsible for the incidence of disease. Added to this, female, single and alcohol consumption. The general state of health was more compromised on those who presented heartburn. Quality of life can be impaired as the symptoms limit daily activities, depending on symptoms intensity and disease progress.

Funding. *The funding of this study was totally financed by the authors.*

References

1. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Refluxo gastroesofágico: diagnóstico e tratamento. Rev AMRIGS 2006; 50: 251-263.
2. Ratier JCA, Pizzichini E, Pizzichini M. Doença do refluxo gastroesofágico e hiperresponsividade das vias aéreas: coexistência além da chance? J Bras Pneumol 2011; 37: 680-688.
3. Savarino V. Update in gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol 2017; 63: 172-174.
4. Suzuki NM, Nakae TK, Castro PC, Bonadia JCA. Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): epidemiologia e qualidade de vida em estudantes universitários. Arq Med Hosp Fac Cienc Méd Santa Casa São Paulo 2011; 56: 65-67.
5. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014; 63: 1185-1193.
6. Biccas BN, Lemme EMO, Abrahão Jr LJ, Aguero GC, Alvariz AC, Schechter RB. Maior prevalência de obesidade na doença do refluxo gastroesofagiano erosiva. Arq Gastroenterol 2009; 46: 15-19.
7. Barros SGS. Doença do refluxo gastroesofágico – prevalência, fatores de risco e desafios. Arq Gastroenterol 2005; 42: 71.
8. Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. Arq Gastroenterol 2005; 42: 116-121.
9. Henry MACA. Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. ABCD Arq Bras Cir Dig 2014; 27: 210-215.
10. Abrahão LJ Jr. Doença do refluxo gastroesofágico. J Bras Med 2014; 102: 31-36.
11. Moraes-Filho JPP, Domingues G. Doença do refluxo gastroesofágico. RBM Rev Bras Med 2009; 66: 303-310.
12. Matei D, Groza I, Furnea B, Puie L, Levi C, Chiru A, Cruciat C, Mester G, Vesa SC, Tantau M. Predictors of variceal or non-variceal source of upper gastrointestinal bleeding. An etiology predictive score established and validated in a tertiary Referral Center. J Gastrointestin Liver Dis 2013; 22: 379-384.
13. Andreollo NA, Lopes LR, Coelho-Neto JS. Doença do refluxo gastroesofágico: qual a eficácia dos exames no diagnóstico? ABCD Arq Bras Cir Dig 2010; 23: 6-10.
14. Andrade FJC, Almeida ER, Santos MTBR, Soares-Filho E, Lopes JB, Veras e Silva RC. Qualidade de vida do paciente submetido à cirurgia videolaparoscópica para tratamento para doença do refluxo gastroesofágico. ABCD Arq Bras Cir Dig 2012; 25: 154-160.
15. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbrielli AM, Emerenziani S, Guarino MP, Carotti S, Habib FI, Rabitti C, Cicala M. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. Am J Gastroenterol 2005; 100: 543-548.
16. Fraga PL, Martins FSC. Doença do Refluxo Gastroesofágico: uma revisão de literatura. Cadernos UniFOA 2012; 18: 93-99.
17. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, Rabeneck L. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. Gastroenterology 2004; 126: 1692-1699.

18. Almeida LC, Barros RLBS, Almeida e Silva K, Andrade VLA. Efetividade do tratamento osteopático na qualidade de vida e na percepção dos sintomas de pacientes com doença de refluxo gastroesofágico refratária ao tratamento medicamentoso. GED Gastroenterol Endosc Dig 2014; 34: 10-17.
19. Federação Brasileira de Gastroenterologia, Sociedade Bra¬sileira de Endoscopia Digestiva, Colégio Brasileiro de Ci¬rurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Doença do refluxo gastroesofágico: diagnóstico. AMB Rev Assoc Med Bras 2011; 57: 499-507.
20. Nasi A. DRGE não responsiva a IBP: qual a conduta? J Bras Med 2015; 103: 22-24.
21. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. Drugs 2012; 72: 171-179.
22. Ganz RA, Peters JH, Horgan S, Bemelman WA, Dunst CM, Edmundowicz SA, Lipham JC, Luketich JD, Melvin WS, Oelschlager BK, Schlack-Haerer SC, Smith CD, Smith CC, Dunn D, Taiganides PA. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 2013; 368: 719-727.
23. Surdea-Blaga T, Băncilă I, Dobru D, Drug V, Frăţilă O, Goldiş A, Grad SM, Mureşan C, Nedelcu L, Porr PJ, Sporea I, Dumitrascu DL. Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology. J Gastrointestin Liver Dis 2016; 25: 537-546.
24. Federação Brasileira de Gastroenterologia, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento farmacológico. AMB Rev Assoc Med Bras 2011; 57: 617-628.
25. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. J Am Coll Surg 1996; 183: 217-224.
26. Madisch A, Kulich KR, Malfertheiner P, Ziegler K, Bayerdörffer E, Miehlke S, Labenz J, Carlsson J, Wiklund IK. Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany. Z Gastroenterol 2003; 41: 1137-1143.
27. Federação Brasileira de Gastroenterologia, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Pneumologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Doença do refluxo gastroesofágico: tratamento não farmacológico. AMB Rev Assoc Med Bras 2012; 58: 18-24.

Uso de la cromoendoscopía digestiva con magnificación en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal

Carmen Aguiar,[1] Sylvia Jaumandreu,[2] Carmen Álvarez,[3] María Carmen Rodríguez[3]

[1]Área de Diagnóstico y Tratamiento HPV Rectoanal. Corporación de Asistencia Médica, MUCAM.
[2]Laboratorio de Citopatología, CITOLAB.
[3]Laboratorio Carmen Álvarez Santín.
Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):206-212

Recibido: 24/09/2017 / Aceptado: 23/04/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

El cáncer anal ha aumentado su incidencia en la población general y especialmente en grupos de riesgo donde llega a 100/100.000 habitantes por año. El diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal (NIA) es el objetivo de los programas de screening. El análisis histológico es el patrón de oro y las muestras son tomadas a través de una colposcopía anal, técnica llamada anoscopía de alta resolución. ***Objetivos.*** *Describir los hallazgos de NIA en una población seleccionada por su riesgo clínico, en una institución de asistencia médica colectiva. Describir el uso de la cromoendoscopía digestiva con magnificación en sustitución de la colposcopia anal.* ***Material y métodos.*** *Se analizó una población de 230 pacientes. Se los categorizó de acuerdo con el riesgo clínico en 4 grupos. Se realizó PAP anal en todos los casos y se indicó una cromoendoscopía digestiva magnificada, con biopsias dirigidas, cuando el PAP informó anomalías celulares. Se utilizaron equipos Fujinon: videocolonoscopio EC-590 ZW/M, videocolonoscopio EC-L 590 ZW/M. Procesador EPX4450 y Fuente Laséreo LL-4450.* ***Resultados.*** *73% perteneció al sexo femenino, la edad mediana fue de 33 años (rango 18-66). El PAP fue positivo en el 62%. El análisis histológico informó NIA en el 76% de los casos y en el 30% fueron NIA de alto grado.* ***Conclusiones.*** *Se halló un alto porcentaje de casos con NIA en el PAP anal y en el análisis histológico, el porcentaje de NIA de alto grado fue muy elevado en comparación con otras series y el uso de la cromoendoscopía digestiva con magnificación es un buen método para el diagnóstico de las lesiones precursoras del cáncer anal en grupos de riesgo.*

Palabras claves. *Neoplasia intraepitelial, anoscopía de alta resolución, cromoendoscopía magnificada.*

Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia

Summary

Anal cancer incidence has grown over general population, especially over risk groups in which it can be found in 100 over 100,000 habitants per year. The diagnosis of these precursor lesions, anal intraepithelial neoplasia (AIN) is the objective of the screening programs. The histological analysis is the golden pattern and the samples are taken through anal colposcopy, a technique called high resolution anoscopy. ***Objective.*** *Describe the AIN found in a group of people selected*

Correspondencia: *Carmen Aguiar*
José Félix Zubillaga 1119 Bis. Montevideo, Uruguay
Tel.: 099131695
Correo electrónico: carycarus@yahoo.com

by their clinical risk in a private reference center. Describe the use of magnified digestive chromoendoscopy to substitute the anal colposcopy. ***Material and methods.*** *230 people were analyzed. Anal PAP test was performed in each case and magnified digestive chromoendoscopy with digested biopsies when the PAP test showed cellular anomalies.* ***Equipment used.*** *EC-590 ZW/M video colonoscope, EC-L 590 ZW/M video colonoscope, EPX4450 processor and Lasereo font LL-4450.* ***Results.*** *The 73% were females with median age of 33 years (range 18-66). The PAP test was found positive in 62%. The histologic analysis showed AIN in 76% of the cases, which 30% were high degree AIN.* ***Conclusions.*** *A high percentage of cases with AIN in both the PAP test and the histologic analysis were found, the percentage of high degree AIN cases was much higher when compared with other series and magnified digestive chromoendoscopy is a good method for the diagnosis of anal cancer precursory injuries in risk groups.*

Key words. *Anal intraepithelial neoplasia, high resolution anoscopy, magnification chromoendoscopy.*

Abreviaturas
NIA: neoplasia intraepitelial anal.
AAR: anoscopía de alta resolución.
VPH: virus del papiloma humano.
HsexH: hombres que tienen sexo con hombres.

El aumento de la incidencia del cáncer anal en pacientes VIH+ en los últimos 20 años ha sido el motivo fundamental para el desarrollo de la investigación sobre esta patología.[1-3]

Hace más de 30 años que se describió la relación histológica, etiopatogénica y epidemiológica entre el cáncer anal y el cáncer de cérvix.[4] El VPH es el responsable del 90% de los cánceres anales.[5] El diagnóstico de las lesiones displásicas precursoras y su tratamiento constituyen la mayor herramienta en la prevención.

En los centros de diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer anal, se utiliza el PAP anal como método de tamizaje previo a la anoscopía de alta resolución (AAR) con biopsias dirigidas.[2, 6-9] La única publicación realizada en el Uruguay sobre lesiones anorrectales por VPH mostró una sensibilidad del PAP anal del 91,7% y una especificidad del 45,8%.[10] En esa investigación se valoró el rendimiento diagnóstico de la citología, PAP anal, frente a la histología. El buen rendimiento del PAP en la población referida y con la metodología que se aplica en nuestro servicio nos llevó a utilizarlo como método de tamizaje. Desde enero de 2015 indicamos endoscopía de alta resolución con biopsias solo en los pacientes con anomalías celulares por VPH en el PAP anal. Para la realización de esta endoscopía utilizamos la cromoendoscopía digestiva magnificada como una variante de la AAR.

La AAR convencional es una colposcopía del canal anal donde el espéculo es sustituido por un anoscopio transparente y la tinción de la pared del canal se realiza con ácido acético al 4%. Esta técnica facilita la identificación de las lesiones, con una sensibilidad variable que depende del entrenamiento del observador. La semiología de la imagen endoscópica es en sí misma un capítulo aparte dado que no existe una nomenclatura definida. Es realizada por ginecólogos y proctólogos que concurren a centros de entrenamiento donde se les valida el ejercicio de la técnica de acuerdo con exigencias más o menos rigurosas. Para la clasificación histopatológica de las displasias se utiliza la terminología NIA, neoplasia intraepitelial anal, de bajo grado (NIA1) y NIA de alto grado (NIA2, NIA3) homóloga al conocido nomenclador de las lesiones intraepiteliales de cérvix. Para el análisis citológico se utiliza el método de PAP y la clasficación de Bethesda: LSIL, ASC-US, HSIL, ASC-H.

La prevalencia de las lesiones internas es netamente superior en hombres que tienen sexo con hombres, HsexH, VIH+ y VIH-.[2, 3, 6, 9] Las mujeres VIH+, las mujeres en general con neoplasias en tracto genital inferior y todas las personas con verrugas en piel anal tienen prevalencia aumentada.[10-13] Se ha investigado sobre la prevalencia de la infección en los distintos grupos a través de análisis biomolecular, test de VPH, y se ha comprobado un paralelismo en las prevalencias de infección y lesión en los mismos grupos.[13-16] Los genotipos de bajo riesgo, riesgo potencial y alto riesgo son los mismos observados en el tracto genital inferior, apareciendo el VPH16 como el prevalente en NIA de alto grado y cáncer anal.

La tasa de incidencia del cáncer anal en el grupo clínico de mayor riesgo, HsexH VIH+, es mayor a 100/100.000 habitantes por año y entre 10 y 30/100.000 habitantes por año para los otros grupos descriptos. Se sugiere que en todos los grupos de riesgo debería aplicarse una metodología de prevención similar a la utilizada en cáncer de cérvix, pero el conocimiento sobre la biología y la evolución de la neoplasia intraepitelial anal es aún muy limitado. Actualmente se les denomina neoplasias relacionadas al VPH y su presencia en un sitio del área ano genital debe llevarnos a la búsqueda en el resto del área.[1]

Objetivos

1) Describir los hallazgos de NIA en una población seleccionada por su riesgo clínico, en una institución de asistencia médica colectiva.
2) Describir el uso de la cromoendoscopía digestiva con magnificación para la realización de la anoscopía de alta resolución en sustitución de la colposcopia anal.

Material y métodos

Se analizó una población de 230 pacientes, usuarios de una institución de asistencia médica colectiva, MUCAM. Fueron referidos a nuestro servicio "Área de Diagnóstico y Tratamiento del VPH Rectoanal", entre enero de 2015 y julio de 2017.

Criterio de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que solicitaron mediante una orden médica el diagnóstico de lesiones anorrectales vinculables al VPH.

Criterio de exclusión

- Menores de 18 años.
- Imposibilidad de obtener el consentimiento informado.

Fueron derivados para la pesquisa de lesiones VPH rectoanales por infectólogos, dermatólogos, cirujanos, ginecólogos y gastroenterólogos con diagnóstico presuntivo de estas lesiones. Se categorizaron en grupos de riesgo de acuerdo con la literatura existente.

Grupo 1: HSexH VIH+.

Grupo 2: HSexH.

Grupo 3: mujeres con patología VPH en el tracto genital inferior (TGI).

Grupo 4: hombres y mujeres con verrugas en la piel perianal.

Una vez obtenido el consentimiento informado, se les realizó PAP anal a todos los pacientes tomando las muestras con espátula baja lenguas, a través de un anoscopio de plástico, fenestrado. Las muestras fueron analizadas siempre por el mismo citopatólogo. A los pacientes con PAP+, resultados: ASC-US, LSIL, ASC-H y HSIL se les indicó cromoendoscopía digestiva magnificada con biopsias dirigidas. El análisis histológico se realizó en todos los casos por el mismo patólogo quien utilizó la clasificación de NIA de bajo grado para NIA1 y NIA de alto grado para NIA 2 y 3.

Se utilizaron equipos Fujinon: videocolonoscopio EC-590 ZW/M, videocolonoscopio EC-L 590 ZW/M. Procesador EPX4450 y Fuente Laséreo LL-4450.

El protocolo de trabajo se ajustó a las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 en la versión revisada de 1983. Fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de MUCAM. No existió conflicto de intereses. No recibió subvenciones públicas o privadas.

Resultados

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo de una muestra de pacientes elegidos por conveniencia, a partir de grupos de riesgo tomados de la literatura.

Se realizó una descripción estadística de la población estudiada. Se muestran las variables cualitativas mediante frecuencia absoluta y relativa porcentual; para las variables cuantitativas se describe media y desvío estándar. Se observa de forma específica la distribución de las variables de interés utilizando como factor los grupos de riesgo. Para el procesamiento de la información se utilizó paquete estadístico PSPP, software libre.

El 73% de los pacientes fueron de sexo femenino, con una mediana de edad de 33 años (rango 18-66). El grupo 4 fue el más frecuente (54%).

Dentro de la clasificación citológica, la categoría más observada fue LSIL (43%), el acumulado de displasia de alto grado se ubicó en el 15%. Los negativos representaron un 38%.

Un 23% de los pacientes no concurrieron a realizarse la endoscopía por no presentar indicación u otros motivos. Dentro de los pacientes que tienen algún tipo de lesión intraepitelial (76%), la categoría NIA 1 es la de mayor porcentaje (46%).

Se evidencia el patrón de lesión en un 93% para el grupo 1; para los grupos restantes el porcentaje de lesión varía entre el 65% (grupo 3) y el 80% (grupo 4).

Discusión

Hubo un franco predominio del sexo femenino (72,6%), similar a la tendencia observada en nuestra primera serie publicada.[10] El grupo 4, constituido por pacientes con verrugas en la piel perianal, es el más numeroso, seguido por el grupo 3 compuesto por mujeres enviadas por ginecólogos, con antecedentes o historia actual de lesiones en el tracto genital inferior. Si bien los grupos 1 y 2 HsexH VIH+ y VIH- son los de mayor riesgo para cáncer anal, aún son escasamente referidos a

nuestro servicio (Tabla 1). Aún con estas consideraciones hubo un alto porcentaje de pacientes con anomalías en el PAP anal vinculables a VPH, 141 pacientes 61,3% (Tabla 2). De acuerdo con nuestro protocolo de trabajo se les indicó cromoendoscopía digestiva magnificada rectoanal. Todos los pacientes recibieron información en la entrevista inicial y luego se les comunicó personalmente el resultado del PAP. No concurrieron a realizarse la endoscopía el 23% de las personas citadas. Los motivos que expresaron fueron varios, entre los más frecuentes fue el olvido, la desafiliación de la institución, o embarazo luego del PAP. Consideramos importante no perder el vínculo con el paciente aunque no haya concurrido en una primera instancia a la endoscopía. El análisis histológico es el patrón de oro en el diagnóstico de la NIA. El PAP anal es un método sensible pero con especificidad limitada, por lo que no deberá concluirse en cuanto al diagnóstico y/o tratamiento sin el resultado de la histología.[10, 17, 18] El modelo reproduce el utilizado en la prevención de cuello uterino desde hace varias décadas: luego de un PAP patológico debe realizarse la biopsia dirigida. La *International Anal Neoplasia Society* (IANS) ratificó en 2016 las guías elaboradas por expertos en la 30ª conferencia de la *International Papillomavirus Society* (IPVS) Lisboa 2015. Se describen en ellas las recomendaciones para la detección de las lesiones precursoras del cáncer anal.[19]

Tabla 1. *Descriptiva del total de pacientes.*

Sexo	n	%
Femenino	167	72,6
Masculino	63	27,4
Grupo	n	%
1	18	7,8
2	24	10,4
3	64	27,8
4	124	53,9
Total	230	100,0

En el análisis histológico se observó un 23,4% de negativos, y en el 76,4% se encontraron lesiones intraepiteliales en las muestras histológicas (Tabla 3). Del total de los pacientes biopsiados, en el 30 % se hallaron lesiones con alto grado de displasia, NIA 2 y 3. Esta cifra es muy alta incluso comparada con series donde solo se incluyen pacientes del grupo 1.[2, 3, 9, 20] No podemos afirmar si estos resultados se deben a una mayor eficiencia por la técnica utilizada o a una baja especificidad del análisis histológico entre NIA de bajo grado y NIA de alto grado. Estamos utilizando actualmente técnicas de inmunohistoquímica P 16 y Ki 67 que aportarán una mayor precisión en el diagnóstico de la neoplasia de alto grado. En cuanto a la distribución de las lesiones de acuerdo con el grupo de riesgo (Tabla 4), se observa que un 93% de los pacientes del grupo 1 presentaron algún grado de NIA. La distribución inhomogénea de la población y la escasa representación de los grupos de mayor riesgo nos impiden analizar la presencia de lesiones de acuerdo con el riesgo clínico.

Tabla 2. *Distribución del total de los pacientes según la citología.*

Citología	N	%
Negativo	87	37,8
ASCUS	11	4,8
LSIL	98	42,6
ASCH-H	16	7,0
HSIL	18	7,8
Total	230	100,0

Tabla 3. *Distribución de los pacientes según la histología.*

Histología	N	%
Negativo	26	23,6
NIA 1	51	46,4
NIA 2	29	26,4
NIA 3	4	3,6
Total	110	100,0

Tabla 4. *Distribución por grupo de riesgo de los hallazgos histológicos en las biopsias obtenidas en la endoscopía.*

Grupo	Negativo n (%)	NIA n (%)	Total n (%)
1	1 (7,1)	13 (92,9)	14 (100)
2	6 (31,6)	13 (68,4)	19 (100)
3	8 (34,8)	15 (65,2)	23 (100)
4	11 (20,4)	43 (79,6)	54 (100)
Total	26 (23,6)	84 (76,4)	110 (100)

Se realizó tratamiento en todos los casos con lesiones, haciendo hincapié en el seguimiento dada la alta tasa de recurrencia.[21] Utilizamos la topicación con ácido acético al 85% y la electrofulguración con sedación anestésica, en caso de lesiones extendidas.

Cromoendoscopía digestiva magnificada en sustitución de la AAR convencional

La AAR en la literatura actual es sinónimo de colposcopía anal con tinción química.[5, 7, 17, 18] Utilizando las nuevas tecnologías de la videoendoscopía digestiva es posible alcanzar una magnificación óptica de 200x, significativamente superior a la de un colposcopio de última generación. Nosotros trabajamos con una imagen magnificada de 100x que nos permite un mejor manejo del foco (Figuras 1 y 2). El uso de capuchón es necesario al comienzo del entrenamiento. Con el advenimiento del sistema Laséreo, hemos sustituído la acetotinción por la cromotinción electrónica. Esto ha simplificado la técnica, acortando los plazos y las rotaciones del anoscopio, que pueden resultar molestas especialmente cuando hay hemorroides. El destaque de los cambios en el patrón vascular y glandular es igual de efectivo (Figura 3). El uso del colonoscopio permite valorar el recto, más allá del canal anal, con el fin de diagnosticar las metaplasias escamosas que pueden ser asiento de displasias VPH (Figura 4). En cuanto a las tomas de muestras, el uso del fórceps de biopsia es sin duda menos cruento dado que presenta una apertura de 4 mm. En colposcopía se utiliza la pinza *baby tischler;* desconocemos las complicaciones de este procedimiento dado que no hemos encontrado trabajos publicados al respecto. Es una zona de difícil manejo para la biopsia dada la vascularización y la presencia de fibras nerviosas inmediatamente por debajo de la línea criptopapilar. La frecuencia de la patología digestiva asociada en el canal anal y el recto bajo (hemorroides, fisuras, abscesos, fístulas, pólipos) implica la necesidad de su conocimiento para el tratamiento de estas o sus complicaciones.

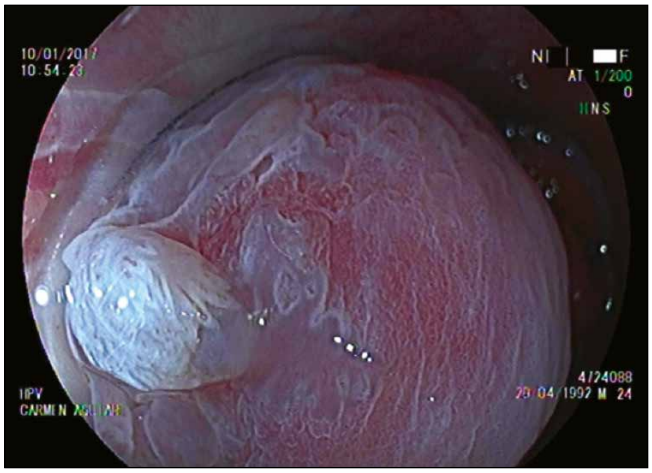


Figura 1. *Técnica de cromoendoscopía y magnificación, tinción con ácido acético al 4%. Lesión HPV acetoblanca.*

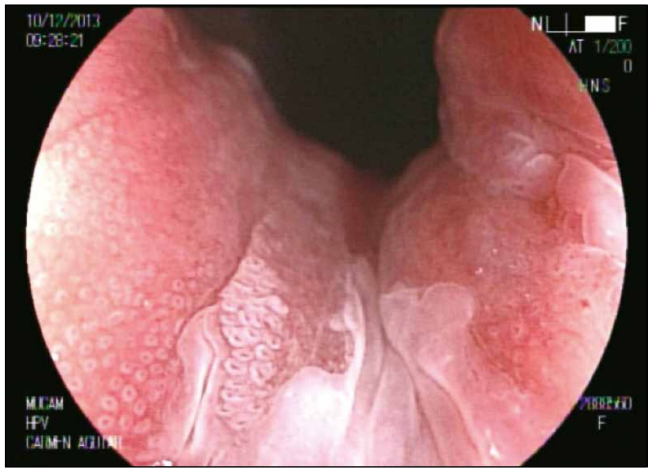


Figura 2. *Patrón en mosaico. Neoplasia intraepitelial de alto grado.*

Es la primera vez que se describe el uso de la cromoendoscopía digestiva magnificada en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal. El defecto de esta investigación ha sido el tamaño pequeño de la muestra y la distribución inhomogénea de la población, con escasa representación de los grupos de mayor riesgo.

Figura 3. *Técnica de cromoendoscopía láser, LCI. Destaque del patrón vascular.*

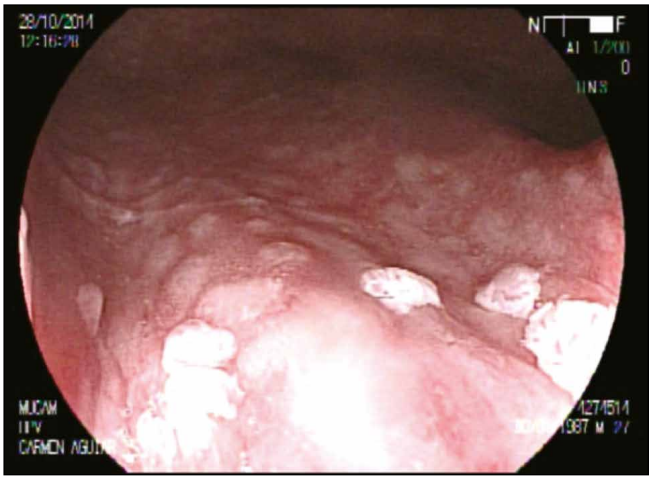


Figura 4. *Lesiones HPV en recto.*

El manejo de una patología donde el tubo digestivo bajo es el órgano blanco debe incluir a gastroenterólogos endoscopistas. La frecuencia de estas lesiones y su relación con el cáncer anal abre un camino para el aprendizaje y la búsqueda sistematizada de las mismas.

Conclusiones

1) Se halló un alto porcentaje de casos con NIA en el análisis citológico, PAP anal y en el análisis histológico de muestras obtenidas mediante cromoendoscopía digestiva magnificada.
2) A pesar del bajo número de pacientes pertenecientes a los grupos 1 y 2, considerados como los de mayor riesgo, nuestro porcentaje de NIA de alto grado fue muy elevado en comparación con otras series.
3) La patología digestiva asociada en el canal anal y la posible existencia de lesiones displásicas por VPH en recto bajo nos permite afirmar que la cromoendoscopía digestiva magnificada puede ser un buen método diagnóstico de las lesiones precursoras del cáncer anal.

Sostén financiero. *No se recibió apoyo en forma de subvenciones, equipamiento, fármacos u otros.*

Referencias

1. Palefsky J, Rubin M. The epidemilogy of anal human papillomavirus and related neoplasia. Obstet Gynecol Clin North Am 2009; 36: 187-200.
2. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. Curr Opin HIV AIDS 2009; 4: 52-56.
3. D Souza G, Wiley D, Li X, Chmiel J, Margolick J, Cranston R, Jacobson L. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. J Acquir Inmune Defic Syndr 2008; 48: 491-499.
4. Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC, Palmer JG, Wathrup C, Mindel A, Northover JM. Anal and cervical intraepithelial neoplasia possible parallel. Lancet 1989; 2: 765-769.
5. Daling JR, Madeleine M, Johnson L. Human Papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cáncer. Cancer 2004; 101: 270-280.
6. Park I, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV- negative and HIV+ positive men who have sex with men. Curr Infect Dis Rep 2010; 12: 126-133.
7. Nadal S, Calore E, Manzione L, Couto S, Manzione C. Citología anal para rastreamento de lesiones pré-neoplásicas. Rev Assoc Med Bras 2007; 53: 147-151.
8. Chin-Hong P, Berry M, Cheng S, Catania J, Da Costa M, Darragh T, Fishman F, Jay N, Pollack L, Palefsky J. Comparison of patient - and clinician - collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men have sex with men. Ann Intern Med 2008; 149: 300-306.
9. Richel O, Hallensleben N, Kreuter A, Van Noesel C, Prins J, De Vries H. Hight Resolution Anoscopy: Clinical features of anal intraephitelial neoplasia in HIV positive men. Dis Colon Rectum 2013; 56: 1237-1242.
10. Aguiar C, Jaumandreu S, Alvarez C, Rodríguez M, Ortega C. Lesiones recto-anales internas por VPH, diagnóstico mediante PAP anal y anoscopía de alta resolución con biopsias, 1era serie en Uruguay. Rev Med Urug 2015; 31: 96-101.
11. Moscicki A, Palefsky JM. HPV in men: an update. J Low Genit Tract Dis; 2011; 15: 231-234.
12. Hessol N, Holly E, Efird J, Minkoff H, Schowalter K, Darragh T, Burk R, Strickler H, Greenblatt R, Palefsky J. Anal intraepithelial neoplasia in multisite of HIV-uninfected women. AIDS 2009; 23: 59-70.

13. Heard I, Poizot-Martin I, Etienney I, Crenn-Hebert C, Moore C, Touraine P, Cubie H, Costagliola D. Prevalence and risks factors for anal oncogenic papillomavirus infections among HIV- infected women in France in the combination antiretroviral therapy era. JID 2016; 213: 1455-1461.
14. Goldstone S, Moshier E. Detection of oncogenic human papillomavirus impacts anal screenings guidelines in men who have sex with men. Dis Colon Rectum 2010; 53: 1135-1142.
15. Berry JM, Palefsky J, Jay N, Cheng SC, Darragh T, Ching-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high resolution anoscopy guided biopsy of high grade anal intraepithelial neoplasia. Dis Colon Rectum 2009; 53: 239-247.
16. Sanjosé S, Palefsky JM. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. Virus Research 2002; 89: 201-221.
17. Panther L, Wagner K, Proper J, Fugelso D, Chatis P, Weeden W, Nasser I, Doweiko J, Dezube B. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high grade intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. CID 2004; 38: 1490-1492.
18. Berry JM, Chrobak D, Jay N, Palefsky J. Who is ready to screen for anal squamous intraepithelial lesions and why should they perform high-resolution anoscopy? Sex Transm Dis 2014; 41: 254-256.
19. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry M, Goldstone S, Law C, Palefsky J, Barroso L, Stier E, Bouchard C, Almada J and Jay N. 2016 IANS International guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2016; 20: 283-291.
20. Berry M, Jay N, Cranston R, Darragh T, Holly E, Welton M, Palefsky J. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV infected men who have sex with men. Int J Cancer 2014; 134: 1147-1155.
21. Richel O de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparisson of imiquimod, topical fluorouracil and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men who have sex with men: an open-label randomized controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 273-274.

I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina

Sandra Basso,[1] Marisa Canicoba,[9] Pablo Capitanich,[2] Marcela Carballido,[1] Javier Crisci,[12] Federico Della Giustina,[13] Lucas Granero,[14] Silvia C Gutiérrez,[3] Hui Jer Hwang,[4, 10] Ignacio Jerez,[14] Gustavo Kohan,[5] María Eugenia Linares,[6] Laura Marchi,[9] Giselle Martini,[14] Oscar Mazza,[7] Mariano Moro,[11] Martín Palavecino,[7] Analía Pasqua,[8] Graciela Uranga[12]

[1] Hospital Dr. Carlos Bonorino Udaondo.
[2] Hospital Alemán.
[3] Hospital Británico.
[4] Fundación Favaloro.
[5] Hospital Cosme Argerich.
[6] Hospital de Clínicas.
[7] Hospital Italiano.
[8] Hospital Italiano, CEMIC.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

[9] Hospital Alejandro Posadas.
[10] Hospital El Cruce.
[11] Hospital Italiano, Bahía Blanca.
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

[12] Sanatorio Parque, Rosario.
Santa Fe, Argentina.

[13] Hospital San Roque.
[14] Sanatorio Allende.
Córdoba, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):213-225

Recibido: 14/06/2018 / Aceptado: 02/07/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Directores del consenso
Lucas Granero - Oscar Mazza

Generalidades - IPE en pancreatitis crónica
Coordinadora: Sandra Basso
Secretaria: Analía Pasqua

IPE en pancreatitis aguda
Coordinador: Martín Palavecino
Secretario: Mariano Moro

IPE en cáncer de páncreas
Coordinadora: Marcela Carballido
Secretario: Ignacio Jerez

IPE post cirugía pancreática
Coordinador: Gustavo Kohan
Secretario: Javier Crisci

Correspondencia: *Oscar Mazza*
Gascón 450, Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 4959-0200
Correo electrónico: oscar.mazza@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es un trastorno producido por numerosas patologías pancreáticas y extrapancreáticas, muchas de las cuales son habituales en la práctica cotidiana de los gastroenterólogos, oncólogos y cirujanos. Las deficiencias nutricionales ocasionadas por esta entidad incrementan la morbimortalidad de los pacientes, por lo cual

su diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno e individualizado son mandatorios en pacientes con patologías tales como pancreatitis crónica, pancreatitis aguda necrotizante y tumores pancreáticos o en individuos con antecedentes de cirugías pancreáticas y gastroduodenales.

Palabras clave. *Insuficiencia pancreática exocrina, diagnóstico, tratamiento, consenso.*

I Argentine Consensus for Diagnosis and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency

Summary

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is a condition that occurs in numerous pancreatic and extrapancreatic diseases, many of which are frequent in daily practice of gastroenterologists, oncologists and surgeons. Nutritional deficiencies caused by PEI increase morbimortality of patients, so its early diagnosis and timely and individualized treatment are mandatory for patients with diseases such as chronic pancreatitis, necrotising acute pancreatitis and pancreatic tumours or individuals with history of pancreatic and gastroduodenal surgeries.

Key words. *Pancreatic exocrine insufficiency, diagnosis, treatment, consensus.*

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es un trastorno producido por numerosas patologías pancreáticas y extrapancreáticas, muchas de las cuales son habituales en la práctica cotidiana de los gastroenterólogos, oncólogos y cirujanos. Además de la pancreatitis crónica, entidad a menudo subdiagnosticada en nuestro medio, las causas más frecuentes de IPE son la fibrosis quística, la pancreatitis aguda necrotizante, los tumores de páncreas y las cirugías pancreáticas o gastroduodenales.

Las herramientas para diagnosticar una IPE dependerán del escenario particular y el tratamiento debe ser individualizado con el propósito de prevenir y corregir los déficits nutricionales que impactan negativamente en la morbimortalidad de los pacientes debido al aumento de la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares, infecciones y fracturas patológicas, entre otras complicaciones. Es pertinente mencionar que no todos los pacientes con IPE presentan pérdida de peso o síntomas digestivos, por lo cual es mandatorio pesquisar este trastorno aun en pacientes asintomáticos en todos los escenarios en los cuales la IPE sea factible.

Objetivo

El objetivo de este consenso multidisciplinario fue establecer pautas de diagnóstico y tratamiento de la IPE en distintos escenarios en nuestro medio y fue organizado por el Club del Páncreas de la República Argentina con la participación de gastroenterólogos, oncólogos, cirujanos y una nutricionista.

Metodología

Los especialistas fueron distribuidos en cuatro grupos multidisciplinarios de trabajo, los cuales realizaron la búsqueda, el análisis y la presentación de la bibliografía disponible hasta noviembre de 2017 relacionada con los siguientes temas:

a. Consideraciones generales en IPE
b. IPE en pancreatitis crónica
c. IPE en pancreatitis aguda
d. IPE en cáncer de páncreas
e. IPE post cirugía pancreática

Se efectuaron 3 reuniones de trabajo presenciales en noviembre de 2017, diciembre de 2017 y abril de 2018 para la discusión y la confección del documento final.

Consideramos necesario mencionar que la mayoría de los estudios publicados hasta el inicio de este consenso son, en general, poco comparables entre sí debido a las diferencias en el diseño metodológico, la inclusión de pacientes heterogéneos dentro de una misma patología y/o a las limitaciones relacionadas con el método utilizado para evaluar IPE.

En la mayoría de los temas abordados, los estudios prospectivos, randomizados y controlados son limitados.

Por las razones mencionadas, entendemos que la información para la confección de una guía de práctica clínica basada en evidencia resulta insuficiente y el presente documento final consiste en recomendaciones de expertos obtenidas por consenso.

a. Consideraciones generales

• ¿Cómo se define la IPE?

La IPE es el estado de maldigestión de nutrientes causado por la insuficiente secreción de enzimas pancreáticas, su inadecuada activación, su degradación precoz y/o la ineficiente interacción enzima-alimento, lo cual condiciona una malnutrición calórico-proteica y déficits vitamínicos.[1-5]

• ¿Cuáles son las principales causas de IPE?

Causas pancreáticas

- Pancreatitis crónica, recurrente y aguda.
- Fibrosis quística y otros síndromes congénitos.

- Esteatosis pancreática.
- Diabetes.
- Tumores pancreáticos y periampulares.
- Cirugía pancreática.

Causas extrapancreáticas

- Inadecuado aporte calórico-proteico.
- Enteropatías difusas (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, linfoma, otras).
- Tumores neuroendócrinos funcionantes (gastrinoma, somatostatinoma) y no funcionantes.
- Fármacos: somatostatina y análogos (octeotride), inhibidores de la lipasa.
- Virus de inmunodeficiencia humana adquirida.
- Cirugía gastroduodenal, incluidos algunos procedimientos bariátricos.[1-3, 6]

• ¿Cuáles son las manifestaciones y consecuencias clínicas de la IPE?

- Distensión abdominal, diarrea, dispepsia y dolor abdominal producidos por la presencia de restos alimentarios no digeridos en la luz intestinal.
- Signos y síntomas causados por malnutrición calórico-proteica* y déficits específicos tales como pérdida de peso, sarcopenia y anemia con astenia y adinamia, xeroftalmia, anomalías de la visión nocturna, espasmos musculares, osteopenia, osteoporosis, fracturas espontáneas, ataxia, neuropatía, deterioro cognitivo, coagulopatía, riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y de infecciones.

* Deficiencia de energía, proteínas y otros nutrientes, que ocurre cuando el aporte es menor a los requerimientos.[21]

- Deterioro de la actividad laboral y de la calidad de vida.
- Mortalidad precoz.[1, 2, 7]

• ¿Cuáles son los métodos diagnósticos de IPE disponibles en nuestro país?

- Pruebas de secreción pancreática: test de elastasa en materia fecal.
- Pruebas de función digestiva: test de Van de Kamer/esteatocrito.
- Parámetros nutricionales: bioquímicos y antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal, variaciones en el peso corporal, medición de pliegues, dinamometría).

• ¿Cuál es el mejor método a utilizar para el diagnóstico de IPE?

La elección del método dependerá del escenario en el que deba diagnosticarse la IPE y de la disponibilidad de los tests (desarrollado en cada módulo).

b. IPE en pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica (PC) es una de las causas más frecuentes de IPE y los mecanismos que la originan son los cambios parenquimatosos y/o ductales resultantes de la inflamación, la fibrosis y sus consecuencias. La IPE puede ser uno de los pilares en el diagnóstico de la PC dado que puede estar presente en casos de PC temprana en los cuales los cambios anatómicos aún no son evidentes. La detección y el tratamiento oportuno de la IPE afectan el pronóstico de los pacientes con PC.

• ¿Debe evaluarse la presencia de IPE en todo paciente con diagnóstico de PC?

Sí, debe evaluarse en todo paciente con PC. El tiempo de presentación de IPE puede variar según la etiología de la PC; en general, en la PC de etiología alcohólica se presenta antes que en la PC idiopática de presentación temprana *(early-onset idiopathic pancreatitis)*.

Se recomienda realizar un test de secreción y/o función y valoración de parámetros nutricionales bioquímicos con una frecuencia anual, aunque este intervalo podría ser menor de acuerdo con el estado clínico del paciente. En cada consulta deben evaluarse síntomas, signos y parámetros antropométricos (índice de masa corporal y porcentaje de pérdida de peso en los últimos 6 meses, entre otros).[1, 2, 8]

• ¿Los cambios morfológicos se correlacionan linealmente con la presencia de IPE?

No. Si bien los cambios morfológicos y la función pancreática exocrina se correlacionan, hay pacientes que presentan cambios anatómicos mínimos o inaparentes con IPE, y otros con marcadas alteraciones morfológicas sin IPE.[1, 7, 9, 10, 12]

• ¿Cuál es el mejor método para diagnosticar IPE en un paciente con PC en nuestro medio?

En la práctica clínica, la determinación de elastasa en materia fecal es el método de elección por su sencillez y disponibilidad; este test evalúa la secreción pancreática, el principal mecanismo fisiopatológico de IPE en PC. No existe un valor de corte ampliamente consensuado para diagnosticar IPE.

Cuanto menor sea el valor de elastasa fecal, mayor será la probabilidad de IPE. Cuando el valor es menor de 100 ug/g, el diagnóstico de IPE es altamente probable y cuando el valor es 100 ug/g - 200 ug/g se recomienda considerar otras herramientas adicionales, como los parámetros nutricionales, las imágenes y también el cuadro clínico. Pueden observarse valores "falsos positivos" en presencia de diarrea acuosa.

Una alternativa es la determinación cuantitativa de grasa en materia fecal (test de Van de Kamer). Si bien ha sido considerado el "patrón de oro", su uso se ha limitado por su realización dificultosa y la escasa aceptación de los pacientes. Es importante recordar que este test no discrimina maldigestión por IPE de otras causas de malabsorción.

No hay consenso sobre la utilidad del esteatocrito en este escenario.

En pacientes con PC y alta sospecha clínica de IPE, la valoración de parámetros nutricionales bioquímicos es una herramienta útil especialmente cuando no se dispone de otros métodos o cuando los resultados de los mismos no son concluyentes.

Los parámetros bioquímicos a evaluar en un paciente con sospecha y/o diagnóstico de IPE son: prealbúmina, albúmina, transferrina, proteína ligadora de retinol, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), vitamina B12, hierro, zinc, magnesio, hemoglobina, hemoglobina glicosilada.[1, 3, 7, 8, 13-15]

• ¿Cuáles son los pacientes con IPE que deben recibir tratamiento?

Los pacientes con PC e IPE deben ser tratados aun en ausencia de síntomas, debido a que los déficits nutricionales provocan aumento de la morbimortalidad.[1, 13, 16]

• ¿Cuál es el tratamiento de la IPE?

- Terapia de reemplazo enzimático pancreático (TREP).

- Plan de alimentación adecuado y saludable.

- Suspensión de los hábitos tóxicos para el páncreas (especialmente tabaco y alcohol).

• ¿Cuál debe ser el esquema de TREP?

Como esquema inicial se recomienda indicar cápsulas con 20.000-25.000 UI de lipasa durante las ingestas:

Comidas principales (almuerzo y cena): 2 cápsulas.

Comidas menores (desayuno y merienda): 1 cápsula.

La dosis debe ser individualizada y suficiente para lograr el control de los síntomas y la normalización del estado nutricional.[1, 3-6, 8, 17]

• ¿Se recomiendan, además de la TREP, los suplementos vitamínicos y minerales, ácidos grasos de cadena media, etc.?

Se recomienda suplementar vitaminas, minerales y oligoelementos solo en casos de deficiencias. No existe evidencia suficiente para la recomendación sistemática de ácidos grasos de cadena media.[2, 8, 13, 15, 19]

• ¿Cuáles son las recomendaciones respecto del plan de alimentación y los hábitos de vida?

Se recomienda un plan de alimentación normal saludable (50-55% de hidratos de carbono, 30-35% de grasas y 15% de proteínas), suficiente para mantener un adecuado estado nutricional. No está indicada la restricción de grasa. Los pacientes malnutridos requieren ingestas frecuentes, pequeñas y de alto valor energético.

El seguimiento de los pacientes debe estar acompañado por la evaluación periódica de un nutricionista para determinar requerimiento de soporte nutricional.

La suspensión del tabaco y del alcohol disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad.[1-4, 13, 20]

• ¿Cómo debe monitorearse la respuesta al tratamiento?

- Clínicamente: aumento de peso y ausencia de distensión, diarrea, dispepsia y dolor abdominal.

- El monitoreo de los parámetros nutricionales (antropométricos y bioquímicos) es de especial utilidad en esta etapa.[1, 13, 15, 18]

La determinación de elastasa fecal no debe ser usada para evaluar la respuesta al tratamiento ya que solo valora la secreción exocrina propia del paciente.[1, 13, 15, 18]

El objetivo del tratamiento es el cese de los síntomas y la normalización de los parámetros nutricionales.

• ¿Cuáles consideraciones deben realizarse en pacientes no respondedores al tratamiento?

- Verificar que la TREP (dosis y momento de la toma) y el plan de alimentación sean adecuados.

- Agregar un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para mejorar la biodisponibilidad de las enzimas pancreáticas.

- Aumentar progresivamente la dosis de enzimas (2 o 3 veces la dosis inicial).

- Considerar otras causas de falta de respuesta al tratamiento tales como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, giardiasis, enfermedad celíaca, etcétera.[1, 2, 4, 18]

Conclusiones

Se recomienda evaluar IPE en todos los pacientes con PC ya que su presencia influye en el pronóstico de la enfermedad.

En cada consulta deben evaluarse los síntomas y signos de la IPE y de sus consecuencias.

Las herramientas disponibles para evaluar IPE son la determinación de elastasa en materia fecal, el test de Van de Kamer y los parámetros nutricionales (bioquímicos y antropométricos).

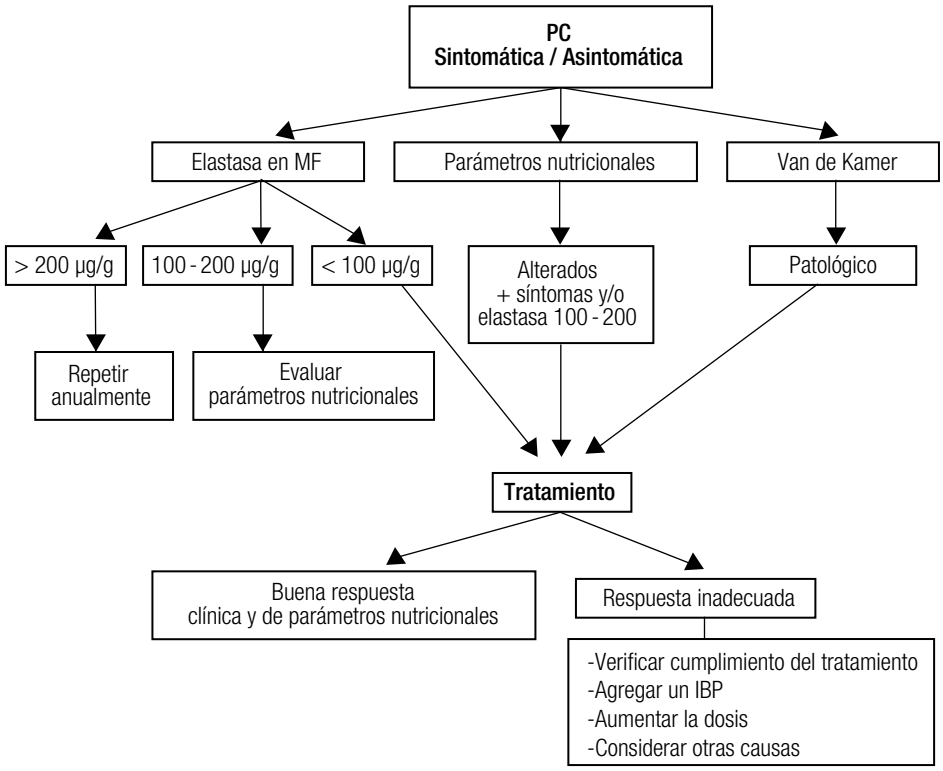
Todo paciente con PC e IPE debe ser tratado con cápsulas que contengan 20.000-25.000 UI de lipasa durante las ingestas principales (2 cápsulas durante el almuerzo y la cena) y menores (1 cápsula durante el desayuno y la merienda).

El plan de alimentación saludable y suficiente y la suspensión de tabaco y alcohol forman parte del tratamiento.

El objetivo del tratamiento es el cese de los síntomas y la normalización de los parámetros nutricionales.

En pacientes no respondedores, se recomienda verificar el adecuado cumplimiento del tratamiento, agregar un IBP, aumentar la dosis inicial 2 o 3 veces y considerar la presencia de otras entidades asociadas.

Algoritmo sugerido



c. IPE en pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda (PA) puede causar el deterioro de la función pancreática exocrina y/o endocrina como consecuencia de la pérdida de la masa celular y de la capacidad funcional a nivel acinar y/o de los islotes de Langerhans. La IPE luego de una PA es secundaria a la inflamación, necrosis, infección, fibrosis, obstrucción del sistema ductal y/o tratamientos intervencionistas con necrosectomías.

Ha sido postulado que el desarrollo y la evolución de la IPE luego de una PA podrían estar relacionados con la etiología de la pancreatitis, la gravedad del episodio, la presencia de necrosis, su localización y extensión, el requerimiento de tratamiento endoscópico, percutáneo o quirúrgico de la necrosis infectada, la recurrencia de la pancreatitis y la enfermedad pancreática previa (ejemplo: pancreatitis crónica subyacente).

Es importante resaltar que, en los estudios publicados, existe variabilidad en cuanto al método utilizado para evaluar la función pancreática, el tiempo de la evaluación (post-PA inmediata o tardía) y la gravedad de la pancreatitis de los pacientes incluidos.

• ¿Cuál es la frecuencia de IPE post-PA?

- La IPE posterior a la PA es frecuentemente subdiagnosticada.

- La frecuencia de IPE post-PA publicada es variable debido a la heterogeneidad de los estudios y oscila entre 0% y 83%.[6-21]

- Según dos metaanálisis la frecuencia es de 30% y 27,1%, respectivamente.[4, 5]

En la práctica clínica frecuentemente no se considera a la IPE como una complicación probable luego de una PA. Habitualmente la IPE se asocia a la PA necrotizante, PA grave y/o al antecedente de necrosectomía (endoscópica, percutánea, quirúrgica o tratamientos combinados). Se ha demostrado que la IPE también puede presentarse transitoriamente en PA leve.

• ¿La frecuencia de IPE aumenta con la gravedad de la PA?

Las características de los estudios publicados hacen difí-

cil responder de manera categórica a esta pregunta. Parece haber una tendencia a una mayor frecuencia de IPE en la PA grave. No obstante, hay que resaltar que la PA leve puede causar IPE, a menudo subdiagnosticada en la práctica clínica, usualmente transitoria y con normalización de la función exocrina a posteriori.[5, 7, 10, 13, 15, 17]

• ¿Existe relación entre la extensión de la necrosis y el desarrollo de IPE?

La presencia de necrosis glandular aumenta la frecuencia de IPE.[4-6, 9, 11, 14, 16, 18, 19]

La relación entre el porcentaje de extensión de la necrosis y la frecuencia de IPE es controversial.[16, 19] En presencia de necrosis pancreática cefálica o total, los valores de elastasa en materia fecal son más bajos.[16]

Además, se ha reportado una mayor frecuencia de IPE en pacientes sometidos a necrosectomía pancreática.[12, 18]

• ¿Existe una etiología de PA que predisponga a mayor frecuencia de IPE?

Sí, la frecuencia de IPE en PA de etiología alcohólica (sin signos de pancreatitis crónica) fue significativamente mayor que en la PA de etiología biliar.[5, 11, 15, 17, 18]

• ¿La recurrencia de PA incrementa el riesgo de IPE?

La bibliografía disponible al respecto es limitada y los estudios publicados concluyen que no hubo relación estadísticamente significativa entre la recurrencia de la PA y el riesgo de IPE.[17, 21] Sin embargo, algunas pancreatitis recurrentes cursan con deterioro de la función exocrina, por lo cual sugerimos la pesquisa de IPE ante esta situación.

• ¿Cuál es el manejo recomendado?

Considerar los factores de riesgo para IPE, las variables clínicas, los parámetros nutricionales bioquímicos y el valor de elastasa fecal en cada paciente.[1-3, 5, 10, 12, 21]

- Como esquema inicial se recomienda indicar cápsulas con 20.000-25.000 UI de lipasa durante las ingestas:

  Comidas principales (almuerzo y cena): 2 cápsulas

  Comidas menores (desayuno y merienda): 1 cápsula

- Plan de alimentación adecuado y saludable.

- Supresión de tóxicos (alcohol, tabaco, cannabis).

• ¿Puede recuperarse la función exocrina?

Sí. El tiempo de recuperación y el porcentaje de pacientes que normalizaron la función pancreática fueron muy variables en los estudios publicados. Se ha descripto la recuperación de la función pancreática exocrina a largo plazo.[14, 15]

Si bien la función exocrina puede recuperarse progresivamente luego de la injuria aguda, esto puede tardar varios años, por lo cual se recomienda un seguimiento periódico con evaluación del cuadro clínico, determinación de elastasa en materia fecal y evaluación de los parámetros nutricionales.

•¿Existe una relación entre la IPE y la insuficiencia pancreática endocrina post-PA?

La relación entre la IPE y la insuficiencia endocrina post-PA no es lineal debido a que diferentes regiones pancreáticas afectadas son más propensas a generar una u otra insuficiencia.[20-23]

Conclusiones

Si bien la frecuencia publicada de IPE posterior a una PA es muy variable, se estima que es aproximadamente del 30%.

La probabilidad de desarrollar IPE es elevada si las formas clínicas de PA son graves o moderadamente graves, con necrosis > 50%, necrosis de la cabeza pancreática o necrosis con pared (WON *"walled off necrosis"*) y posterior a necrosectomía. Los integrantes del presente consenso recomiendan realizar un test de elastasa en materia fecal e iniciar TREP cuando los valores son menores de 200 µg/g.

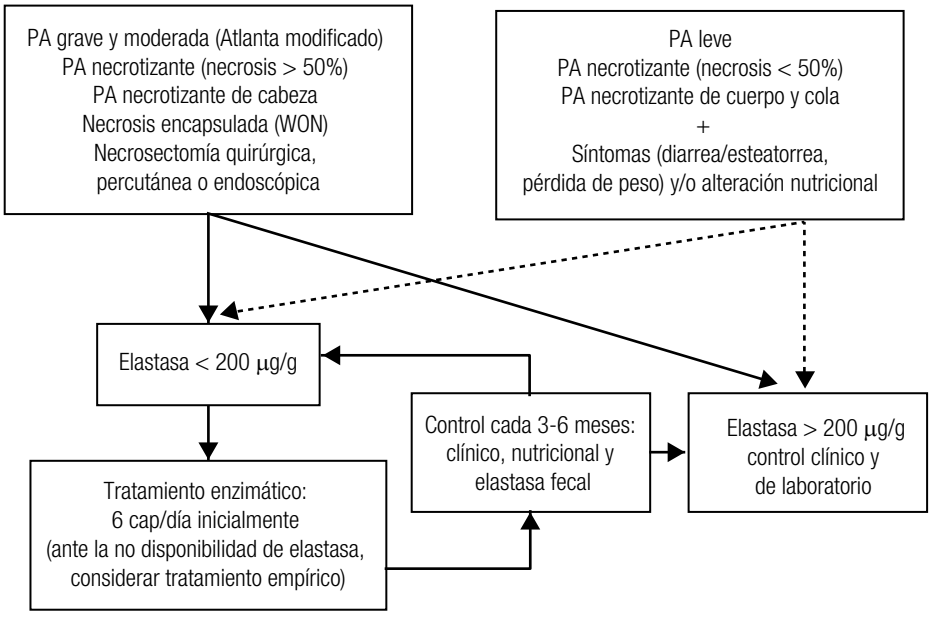
Asimismo, es recomendación del consenso solicitar este test para confirmar IPE en pacientes que presentan síntomas (diarrea, dispepsia, dolor abdominal, meteorismo, pérdida de peso) y/o alteración de parámetros nutricionales bioquímicos durante el seguimiento, aun con el antecedente de haber presentado una PA leve, necrosis < 50% o necrosis de cuerpo-cola de páncreas.

Confirmada la IPE, el TREP debería iniciarse cuando comienza la nutrición oral sólida o, eventualmente, la nutrición enteral polimérica. La dosis puede incrementarse según la necesidad; una alternativa es el agregado de un inhibidor de bomba de protones para mejorar la biodisponibilidad de las enzimas.

Es importante una alimentación variada saludable, así como la supresión de tóxicos como el alcohol, el tabaco y el cannabis para evitar la progresión del daño tisular y favorecer la recuperación.

Los controles deberían realizarse periódicamente cada 3 a 6 meses e incluir evaluación clínica, parámetros nutricionales y elastasa fecal. El TREP podrá suspenderse cuando la función exocrina se haya recuperado.[1-3, 5, 10, 12, 21]

Algoritmo sugerido



d. IPE en cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal de páncreas representa el 90% de los tumores sólidos malignos de esta glándula; el 10 % restante incluye a los tumores neuroendócrinos y a los acinares, entre otras estirpes. En estas recomendaciones nos referimos específicamente al adenocarcinoma ductal de páncreas.

La amplia mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas presenta pérdida de peso al momento del diagnóstico; la misma es secundaria al síndrome anorexia-caquexia y a la IPE, e impacta negativamente en el pronóstico de estos pacientes ya que condiciona su ingreso a los protocolos de tratamiento y afecta las tasas de respuesta y de efectos adversos.

En el paciente con cáncer de cabeza de páncreas, la IPE se debe principalmente a la obstrucción ductal y falta de liberación de enzimas pancreáticas hacia la luz duodenal; en este escenario clínico, la IPE es, a menudo, subdiagnosticada y, por lo tanto, no tratada.[1]

En los tumores de cabeza de páncreas, la prevalencia de IPE es del 60-70% y se incrementa a 92% luego de un promedio de seguimiento de 2 meses. En otras localizaciones, la prevalencia es menor.[2]

• En el paciente con cáncer de cabeza de páncreas, ¿la presencia de IPE debe ser investigada con algún test o puede iniciarse el tratamiento sin estudios previos?

En pacientes que presentan obstrucción ductal en los estudios por imágenes, la alta frecuencia de IPE justifica el TREP empírico temprano asociado al apoyo nutricional con el objetivo de mejorar y/o mantener los parámetros nutricionales y la calidad de vida.

Si no hay evidencia de obstrucción ductal y el paciente no presenta síntomas y signos de malnutrición (clínica y/o bioquímica) se puede utilizar el test de elastasa fecal para decidir si requiere TREP.[3]

• En el paciente con cáncer de cuerpo-cola de páncreas, ¿la presencia de IPE debe ser evaluada?

Si. Se recomienda la utilización del test de elastasa fecal para el diagnóstico de IPE. La frecuencia de esta condición es menor en los tumores de cuerpo-cola de páncreas comparada con los de localización cefálica.[4]

• ¿Los pacientes con cáncer de páncreas requieren evaluación por nutricionistas?

En esta población de pacientes se recomienda fuertemente la evaluación temprana por nutricionistas en forma sistemática, aun en aquellos con parámetros nutricionales conservados.[5]

• ¿Cuál es el tratamiento recomendado de la IPE?

Como esquema inicial se recomienda indicar cápsulas con 20.000-25.000 UI de lipasa durante las ingestas.

- Tumor cefálico:

Comidas principales (almuerzo y cena): 2-3 cápsulas.

Comidas menores (desayuno y merienda): 1-2 cápsulas.

- Tumor de cuerpo-cola:

Comidas principales (almuerzo y cena): 2 cápsulas.

Comidas menores (desayuno y merienda): 1 cápsula.[3]

Según la respuesta, y luego de verificar el adecuado cumplimiento de la TREP (y del plan alimentario adecuado), se puede considerar agregar un inhibidor de la bomba de protones para mejorar la biodisponibilidad de la TREP y/o aumentar la dosis de las enzimas progresivamente (2-3 veces la dosis inicial).

• ¿Cuáles son los métodos de monitoreo recomendados para valorar la respuesta al tratamiento de la IPE?

El objetivo del tratamiento es el cese de los síntomas y la normalización de los parámetros nutricionales. La mejoría de los síntomas de IPE no siempre se correlaciona con una mejoría del estado nutricional, mientras que la ganancia de peso y el índice de masa corporal sí lo hacen.

El monitoreo de los parámetros nutricionales (antropométricos y bioquímicos) es de especial utilidad en esta etapa. La determinación de elastasa fecal no debe ser usada para evaluar la respuesta al tratamiento ya que solo valora la secreción exocrina propia del paciente.

Si a pesar de haber optimizado el tratamiento no se logra mejorar los parámetros nutricionales, se recomienda considerar otras causas de malnutrición.[6]

• ¿Cuál es el impacto del TREP previo a la cirugía en pacientes con cáncer de cabeza de páncreas?

Se ha observado una disminución de la morbimortalidad posoperatoria, por lo cual se recomienda el TREP en pacientes con obstrucción ductal, síntomas o test diagnóstico de IPE positivo.[7]

Conclusiones

En el cáncer de cabeza de páncreas, la IPE se debe principalmente a la obstrucción ductal con ausencia de liberación de enzimas pancreáticas hacia la luz duodenal.

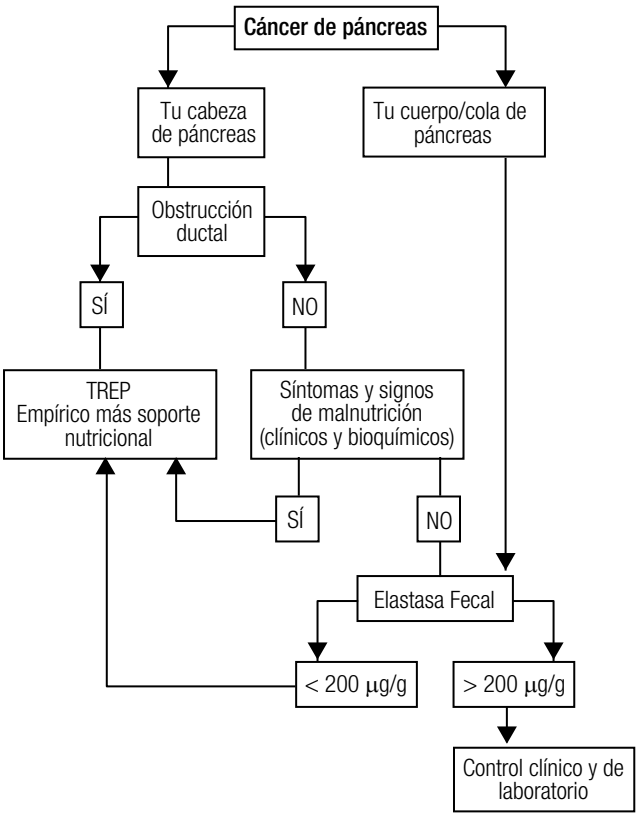
En pacientes que presentan obstrucción ductal, la alta frecuencia de IPE justifica el TREP empírico precoz asociado al apoyo nutricional con el objetivo de mejorar y/o mantener los parámetros nutricionales y la calidad de vida.

Si no hay evidencia de obstrucción ductal y el paciente no presenta síntomas y signos de malnutrición (clínica y/o bioquímica) se puede utilizar el test de elastasa fecal para decidir si requiere TREP.

En pacientes con tumores de cuerpo-cola de páncreas se recomienda la utilización del test de elastasa fecal para el diagnóstico de IPE.

En preoperatorio, se recomienda el TREP en pacientes con obstrucción ductal, presencia de síntomas o test diagnóstico de IPE positivo, ya que se ha observado una disminución de la morbimortalidad posoperatoria.

Algoritmo sugerido



e. IPE post cirugía pancreática

La IPE posquirúrgica se define como la condición en la cual las enzimas pancreáticas secretadas no logran mantener la normal digestión-absorción de nutrientes debido a las modificaciones anatómicas y funcionales ocasionadas por los procedimientos quirúrgicos. Los factores involucrados en esta situación de maldigestión dependen del tipo de cirugía e incluyen el volumen de parénquima pancreático resecado, la enfermedad de base y el estado del parénquima remanente, la disminución de la estimulación posprandial y la asincronía entre el vaciado gástrico de los alimentos y la secreción biliopancreática.

En estas recomendaciones solamente serán discutidos los mecanismos causantes de IPE en los dos tipos de cirugía pancreática más frecuentemente realizados: la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) y la pancreatectomía izquierda (PI). No serán analizadas la pancreatectomía central ni las cirugías realizadas en pacientes con pancreatitis crónica (cirugías de Frei, de Beger o de Partington- Rochelle).

• ¿Cuáles son los principales mecanismos involucrados en la IPE post resección pancreática?

En DPC:

- Disminución de la estimulación de la secreción pancreática debido a la alteración en la relajación del fundus gástrico y a la reducción de la secreción de colecistokinina secundaria a la resección duodenal.

- Reducción de la secreción de enzimas por resección de parénquima.

- Alteración de la interacción enzima-alimento por la llegada al yeyuno de partículas de mayor tamaño post resección del antro gástrico (cirugía de *Whipple*).

- Asincronía entre el vaciado gástrico de nutrientes y la secreción biliopancreática.

En PI:

- En este caso la IPE se relaciona con la reducción del parénquima pancreático secretante y la calidad del parénquima remanente.[1]

• ¿Cuál es la frecuencia de IPE luego de las resecciones pancreáticas?

La frecuencia reportada es variable. En la DPC, la mayoría de las publicaciones muestra una elevada frecuencia entre el 64 y el 100%. En el caso de la PI, la bibliografía reporta mayor variabilidad de presencia de IPE, aunque es menor que en la DPC. La aparición de IPE luego de las resecciones de cuerpo-cola dependerá tanto de la magnitud de la resección como de las características anatomo funcionales del páncreas remanente.[2-5]

• ¿Cuáles son los test útiles para diagnosticar IPE luego de los distintos tipos de resecciones pancreáticas?

Los mecanismos que causan IPE varían de acuerdo con el tipo de cirugía y esto debe ser considerado en el momento de seleccionar el test a utilizar para evaluar la presencia de esta entidad.

Luego de la DPC, la prueba más adecuada para evaluar IPE es el test del aire espirado utilizando triglicéridos marcados con ^{13}C ya que valora el proceso digestivo global. Este test no se encuentra disponible en Argentina al momento de la elaboración de este consenso.

En nuestro medio, una opción válida para diagnosticar IPE posoperatoria es el test de Van de Kamer, pero su uso está limitado principalmente por la baja aceptación de esta prueba por parte de los pacientes.

Es importante tener en cuenta que la determinación de elastasa fecal no es un buen método para evaluar IPE después de una DPC debido a que la maldigestión secundaria a esta cirugía depende fundamentalmente de la asincronía entre el vaciado gástrico de los alimentos y la secreción biliopancreática. Un test de elastasa fecal normal no asegura un proceso digestivo global adecuado en este escenario.

Los parámetros nutricionales (antropométricos y bioquímicos) son indispensables para una correcta evaluación y seguimiento de estos pacientes.

En el caso de la pancreatectomía corporocaudal, la determinación de elastasa fecal es un método útil para evaluar secreción pancreática ya que no está alterado el eje gastro-duodeno-pancreático. El resto de los estudios como el test del aire espirado, el test de Van de Kamer y los parámetros nutricionales tienen la misma utilidad que en la DPC.[1, 6-8]

• ¿Deben solicitarse tests para evaluar IPE a todo paciente sometido a DPC o PI?

En lo que respecta a la DPC, si el paciente presentó obstrucción ductal preoperatoria o la causa de la resección fue pancreatitis crónica, no sería necesario realizar tests diagnósticos; en estos casos se acepta indicar TREP en forma empírica.

Cuando el paciente no tuvo obstrucción ductal prequirúrgica o presenta un remanente pancreático aparentemente sano se sugiere realizar una evaluación de la suficiencia exocrina antes de indicar TREP. En estos pacientes, el test de Van de Kamer y los parámetros nutricionales son herramientas útiles para tomar una decisión de tratamiento.

En las PI la variabilidad de la frecuencia de IPE hace necesaria la realización de tests diagnósticos. En estos pacientes, la determinación de elastasa fecal es un estudio útil como primera aproximación. El test de Van de Kamer y los parámetros nutricionales también son útiles como herramientas para tomar una decisión de tratamiento.[1]

• ¿Cuál debería ser la dosis de TREP en pacientes sometidos a cirugías pancreáticas?

La dosis de reemplazo se establece teniendo en cuenta múltiples factores, entre los cuales está la patología de base (tumor, pancreatitis crónica) ya que esta tiene impacto en la calidad del parénquima pancreático remanente y, por lo tanto, en la capacidad secretoria exocrina posoperatoria. Como en otras situaciones, deben ser consideradas las características de las ingestas (volumen, valor calórico, contenido de grasa, duración).

Como esquema inicial se recomienda indicar cápsulas con 20.000-25.000 UI de lipasa durante las ingestas.

Post DPC:

Comidas principales (almuerzo y cena): 2-3 cápsulas.

Comidas menores (desayuno y merienda): 1-2 cápsulas.

Post PI:

Comidas principales (almuerzo y cena): 2 cápsulas.

Comidas menores (desayuno y merienda): 1 cápsula.
Post duodenopancreatectomía total:
Comidas principales (almuerzo y cena): 3 cápsulas.
Comidas menores (desayuno y merienda): 2 cápsulas.[9]

• ¿Cómo debería ser el seguimiento de los pacientes con TREP?

No hay estudios publicados sobre el seguimiento a largo plazo de pacientes en tratamiento con enzimas pancreáticas por IPE post resección quirúrgica.

Se recomienda que los pacientes sometidos a una resección pancreática sean monitoreados periódicamente debido a la posibilidad de desarrollo tardío de IPE post DPC y de normalización de la secreción pancreática post PI. La dosis de TREP deberá adecuarse a cada paciente de acuerdo a la respuesta clínica y a los parámetros nutricionales.

Conclusiones

Los principales mecanismos de IPE post cirugías pancreáticas son los cambios anatomo-funcionales derivados de la cantidad y calidad de parénquima pancreático remanente y especialmente las modificaciones en el tránsito gastrointestinal en las diferentes reconstrucciones post DPC.

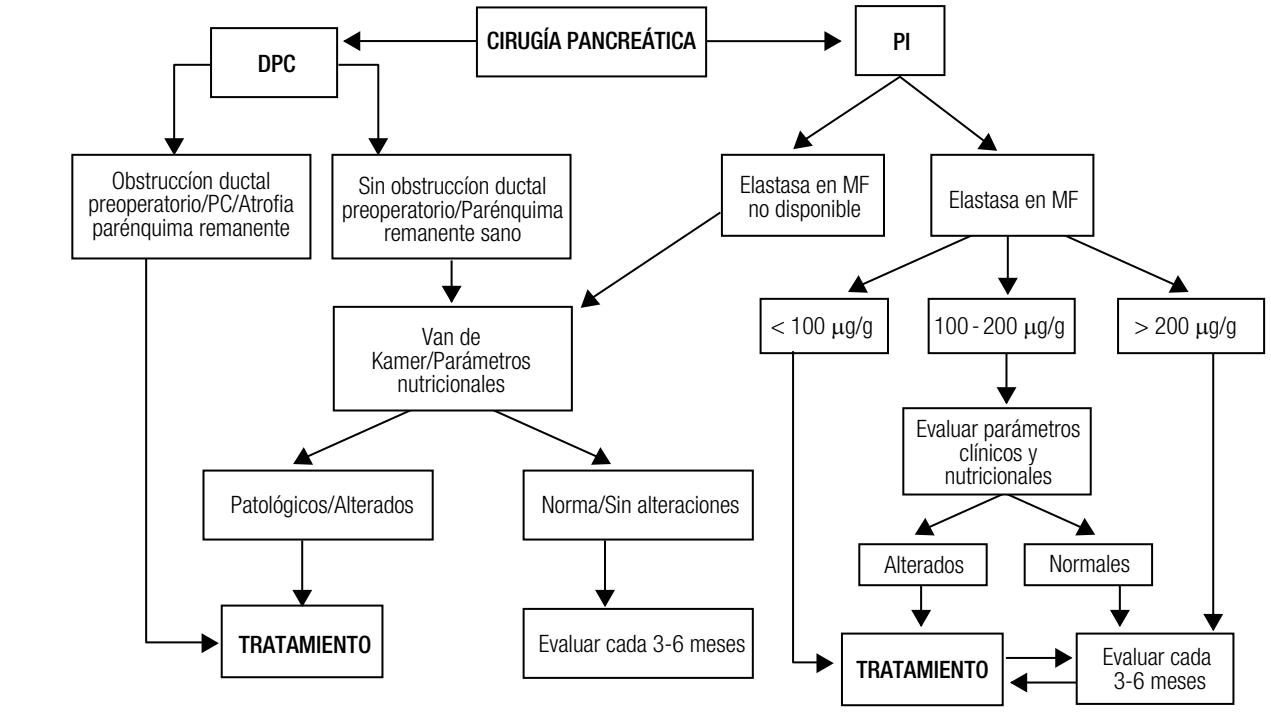
Si bien la frecuencia publicada de IPE post resecciones pancreáticas es muy variable, concluimos que es elevada luego de la DPC por lo que en la mayoría de los casos debería indicarse TREP de manera empírica, especialmente si el paciente presentó obstrucción ductal preoperatoria o la causa de la resección fue una complicación de una PC. En cambio, luego de una PI es necesario realizar algún test para evaluar la funcionalidad.

El mejor test para diagnosticar IPE luego de una PI es medir la elastasa en materia fecal. Luego de la DPC, la prueba más adecuada es el test del aire espirado, pero al no estar disponible en nuestro país al momento del consenso, el test de Van de Kamer y los parámetros nutricionales son herramientas útiles para la toma de decisiones y seguimiento.

Se recomienda el monitoreo periódico de la funcionalidad pancreática, así como también de las dosis administradas en cada paciente sometido a resecciones pancreáticas de acuerdo con la respuesta clínica y los parámetros nutricionales.

En pacientes sometidos a DPC con obstrucción ductal preoperatoria o con diagnóstico de PC, el TREP debería iniciarse cuando comienza la nutrición oral sólida. La dosis puede incrementarse según necesidad.

Algoritmo sugerido



Referencias

Consideraciones generales - Insuficiencia pancreática exocrina en pancreatitis crónica

1. Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-García J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M. HaPanEU/UEG Working Group. UEG evidence-based guidelines for diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. United European Gastroenterol J 2017; 5: 153-199.
2. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to PEI. Breaking the myths. BMC Medicine 2017; 15: 29.
3. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of PEI. WJG 2013; 19: 7258-7266.
4. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R, Chen J, Ooi CY, Oliver M, Katz T, Turner R, Nikfarjam M, Rayner C, Horowitz M, Holtmann G, Talley N, Windsor J, Pirola R, Neale R. Australasian Pancreatic Club, Summary and recommendations from the Australian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. Pancreatology 2016; 16: 164-180.
5. Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M; Romanian Association for Pancreatic Pathology. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. J Gastrointestin Liver Dis 2015; 24: 117-123.
6. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M, Frulloni L, Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. World J Gastroenterol 2013; 19: 7930-7946.
7. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the Fecal Elastase-1 Test. Dig Dis Sci 2017; 62: 1119-1130.
8. Sheth SG, Conwell DL, Whitcomb DC, Alsante M, Anderson MA, Barkin J, Brand R, Cote GA, Freedman SD, Gelrud A, Gorelick F, Lee LS, Morgan K, Pandol S, Singh VK, Yadav D, Wilcox CM, Hart PA. Academic Pancreas Centers of Excellence: Guidance from a multidisciplinary chronic pancreatitis working group at PancreasFest. Pancreatology 2017; 17: 419-430.
9. Hopper A. Improving outcomes of chronic pancreatitis: is isolated PEI an early marker to identify modifiable risks? AJG 2017; 59.
10. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011; 7: 401-403.
11. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 12-16.
12. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM; members of the guideline committee. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 2015; 53: 1447-1495.
13. Iglesia-García D de la, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, González-López J, Prada-Ramallal G, Mukherjee R, Nunes QM, Domínguez-Muñoz JE, Sutton R, NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group1. Efficacy of pancreatic enzyme replacement. Gut 2016; 0: 1-13.
14. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of PEI in chronic pancreatitis. Pancreatology 2012; 12: 305-310.
15. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of PEI. Pancreatology 2015; 15: 589-597.
16. Iglesia-García De la, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2017, Aug 30. [Epub ahead of print].
17. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M, Rychlik R, Pirilis K, Zöllner Y, Gradl B, Foerster D, Möbius J, Henniges F, Friess H. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. Pancreas 2014; 43: 834-841.
18. Madaria E de, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de Las Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez Ó, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, Martínez J, en representación del Club Español Pancreático. Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 2(tratamiento). Gastroenterol Hepatol 2013; 36: 422-436.
19. Sikkens E, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology 2013; 13: 238-242.
20. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). Clinical Nutrition 2006; 25: 275-284.
21. Jeejeebhoy KN, Duerksen DR. Malnutrition in Gastrointestinal Disorders: Detection and Nutritional Assessment. Gastroenterol Clin North Am 2018; 47: 1-22.

Insuficiencia Pancreática Exocrina en Pancreatitis Aguda

1. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M, Frulloni L. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the páncreas. World J Gastroenterol 2013; 19: 7930-7946.
2. Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R, Chen J, Ooi CY, Oliver M, Katz T, Turner R, Nikfarjam M, Rayner C, Horowitz M, Holtmann G, Talley N, Windsor J, Pirola R, Neale R. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. Working Party of the Australasian Pancreatic Club. Pancreatology 2016; 16: 164-180.

3. Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M. Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. J Gastrointestin Liver Dis 2015; 24: 117-123.
4. Iglesia-García D de la, Huang W, Baston Rey I, Lariño Noia J, Iglesias-García J, Szatmary P, Nunes QM, Mukherjee R, Sutton R, Domínguez-Muñoz JE. Incidence of exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: systemic review and meta-analysis. Abstract. Pancreatology 2017; 17: SS1- SS21.
5. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, Verdonk RC, van Santvoort HC. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. Pancreatology 2018; 18: 253-262.
6. Beattie GC, Mason J, Swan D, Madhavan KK, Siriwardena AK. Outcome of necrosectomy in acute pancreatitis: The case for continued vigilance. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 1449-1453.
7. Boreham B, Ammori A. Prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: Correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. Pancreatology 2003; 3: 303-308.
8. Sabater L, Pareja E, Aparisi L, Calvete J, Camps B, Sastre J, Artigues E, Oviedo M, Trullenque R, Lledo S. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: The role of necrosectomy. Pancreas 2004; 28: 65-68.
9. Connor S, Alexakis N, Raraty T, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Sutton R, Neoptolemos JP. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. Surgery 2005; 137: 499-505.
10. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AAM. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. JOP 2006; 7: 447-453.
11. Reszetow J, Hac S, Dobrowolski S, Stefaniak T, Wajda Z, Gruca Z, Sledzinski Z, Studniarekal M. Biliary versus alcohol-related infected pancreatic necrosis similarities and differences in the follow-up. Pancreas 2007; 35: 267-272.
12. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 2010; 362: 1491-1502.
13. Andersson B, Pendse ML, Andersson R. Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2010; 16: 4944-4951.
14. Uomo G, Gallucci F, Madrid E, Miraglia S, Manes G, Rabitti PG. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: Long-term outcome of a non-surgically treated series. Digestive and Liver Disease 2010; 42: 149-152.
15. Xu Y, Wu D, Zeng Y, Wang X. Pancreatic exocrine function and morphology following an episode of acute pancreatitis. Pancreas 2012; 41: 922-927.
16. Garip G, Sarandöl E, Kaya E. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2013; 19: 8065-8070.
17. Vujasinovic M, Tepes B, Makuc J, Rudolf S, Zaletel J, Vidmar T, Seruga M, Birsa B. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and serum nutritional markers after acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2014; 20: 18432-18438.
18. Chandrasekaran P, Gupta R, Shenvi S, Kang M, Rana SS, Singh R, Bhasin DK. Prospective comparison of long term outcomes in patients with severe acute pancreatitis managed by operative and non-operative measures. Pancreatology 2015: 478-484.
19. Tu J, Zhang J, Ke L, Yang Y, Yang Q, Lu G, Li B, Tong Z, Li W, Li J. Endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: long term follow-up study. BMC Gastroenterology 2017; 17: 114.
20. Das SLM, Kennedy JIC, Murphy R, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2014; 20: 17196-17205.
21. Nikkola J, Laukkarinen J, Lahtela J, Seppänen H, Järvinen S, Nordback I, Sand J. The long-term prospective follow-up of pancreatic function after the first episode of acute alcoholic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2017; 51: 183-190.
22. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: A long-term population-based study. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2797-2805.
23. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. Pancreas 2011; 40: 1006-1011.
24. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Lohr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the Fecal Elastase-1 Test. Dig Dis Sci 2017; 62: 1119-1130.

Insuficiencia Pancreática Exocrina en Cáncer de Páncreas

1. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 12-16.
2. Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, Looman CWN, Van Eijck C, Bruno MJ. J Clin Gastroenterol 2014; 48: e43-e46.
3. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. Gut 1998; 42: 92-96.
4. Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, Van Eijck CH, Rinkes IHB, Van Santvoort HC. Pancreas 2016; 45: 325-330.
5. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, Silberfein EJ, Choi EA, Hsu C, Mc Elhany AL, Barakat O, Fisher W, Van Buren G. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. Nutrients 2017; 9: 243.
6. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency. Pancreatology 2015; 6: 589-597.
7. Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. Pancreatology 2015; 15: 449-455.

Insuficiencia Pancreática Exocrina Post Cirugía Pancreática

1. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. HPB 2009; 11: 3-6.
2. Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. J Clin Gastroenterol. 2014; 48: e43-e46.

3. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. Br J Surg 2008; 95: 85-91.
4. Sato N, Yamaguchi K, Chijiiwa K, Tanaka M. Duct-parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. Am J Surg 1998; 176: 270-273.
5. Speicher JE, Traverso LW. Pancreatic exocrine function is preserved after distal pancreatectomy. J Gastrointest Surg 2010; 14: 1006-1011.
6. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, Fernández-Cruz L, Frulloni L, González-Sánchez V, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Lluís F, Morera-Ocón F, Martín-Pérez E, Marra-López C, Moya-Herraiz Á, Neoptolemos JP, Pascual I, Pérez-Aisa Á, Pezzilli R, Ramia JM, Sánchez B, Molero X, Ruiz-Montesinos I, Vaquero EC, de-Madaria E. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. Ann Surg 2016; 264: 949-958.
7. Philips M. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. Pancreatology 2015; 449-455.
8. Xu S, Zhu Y, Zhpu W, Xie K, Mou Y. Patients get more long-term benefit from central pancreatectomy tan distal resection: A meta-analysis. EJSO 2013; 567-574.
9. Kern V, Klar E, Poll M, Schoenberg M. Postoperative care following Pancreatic Surgery. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 789-794.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

Mónica González Y,[1] Juan Cristóbal Ossa,[2] Francisco Alliende G,[3] Paulina Canales R,[4] Colomba Cofré D,[5] Rossana Faúndez,[6] Marcela Toledo,[7] Verónica Busoni,[8] Mónica Contreras,[9] Marcela Fabeiro,[10] Raquel Furnes,[11] Marta Wagener,[12] Silvia Bravo,[13] Marina Orsi,[8] Mabel Zacur de Jiménez,[14] Lidia Ortiz,[15] Magaly Rodríguez,[16] Lucía Vivar,[17] José Mayen,[18] Nelson Ramírez Rodríguez,[19] Claudio Iglesias,[20] María Noel Tanzi,[20] Laura Delgado[20]

[1] Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Clínica Las Condes.
[2] Hospital Luis Calvo Mackenna, Clínica Las Condes.
[3] Clínica Alemana.
[4] Hospital Exequiel González Cortés, Clínica Santa María.
[5] Pontificia Universidad Católica de Chile.
[6] Hospital San Juan de Dios, Clínica Santa María.
[7] Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Clínica Dávila.
Santiago, Chile.
[8] Hospital Italiano de Buenos Aires.
[9] Hospital Nacional de Pediatría Juan P Garrahan, Hospital Alemán.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
[10] Hospital de Niños de La Plata. La Plata, Argentina.
[11] Hospital Privado de Córdoba. Córdoba, Argentina.
[12] Hospital de Niños Dr. O Alassia. Sante Fe, Argentina.
[13] Hospital de Niños Víctor J Vilela. Rosario, Argentina.
[14] Universidad de Asunción (FCM-UNA). Asunción, Paraguay.
[15] Hospital Nacional Itaugua, Clínica Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Campus Guairá, Paraguay.
[16] Hospital de Niños JM de los Ríos. Caracas, Venezuela.
[17] Hospital Nacional Pedro de Betancourth, San Felipe de Jesús. Antigua Guatemala, Guatemala.
[18] Clínica Privada Gastrokids. Ciudad de Guatemala, Guatemala.
[19] Hospital Materno Infantil CNS. La Paz, Bolivia.
[20] Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):226-241

Recibido: 02/10/2017 / Aceptado: 19/06/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) incluye enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y colitis indeterminada. Existe un incremento mundial en la prevalencia e incidencia en adultos y en niños. Los pacientes pediátricos difieren respecto de la presentación y evolución de la enfermedad. ***Objetivos****. Actualizar la epidemiología y patogenia de la EII en pediatría. Revisar su presentación clínica, pronóstico, costos y calidad de vida. Proponer esquema de estudio, manejo terapéutico y nutricional.* ***Métodos****. SLAGHNP nombró un coordinador que convocó a subcoordinadores y colaboradores para la revisión de los distintos aspectos relacionados con la EII. Se escogió bibliografía con la mejor evidencia disponible y se procedió a unificar y editar los contenidos.* ***Resultados****. El documento destaca que: 1) la incidencia y prevalencia de EII se ha incrementado tanto en países desarrollados como en los paises en vía de desarrollo; 2) la EII resulta de la interacción entre el ambiente, la microbiota y los genes; 3) los pacientes pediátricos tienen un compromiso más extenso y presentan una progresión conti-*

Correspondencia: *Mónica González Y*
Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Clínica Las Condes.
Santiago, Chile
Correo electrónico: monigonzaya@gmail.com

nua dentro de los primeros 5 a 7 años del diagnóstico; 4) el estudio diagnóstico de la enfermedad es similar al de los adultos; 5) el manejo terapéutico difiere de los adultos en el uso de la terapia nutricional 6) la terapia debe ser más agresiva en ciertas condiciones, evitando el sobreuso de corticoides; 7) actualmente se dispone de calprotectina fecal como un buen marcador biológico de ayuda en el seguimiento de esta enfermedad. ***Conclusiones****. Ha habido avances en el entendimiento de la patogénesis de la EII, lo que ha conducido al desarrollo de nuevas terapias para su manejo. El desafío actual es conocer cómo la susceptibilidad genética modifica la respuesta inmune y cómo esta susceptibilidad determinará la respuesta a determinada terapia. Por otro lado, la población pediátrica presenta nuevos desafíos: aumento de su incidencia y con fenotipos más agresivos en relación con la enfermedad del adulto por lo cual se requiere un diagnóstico precoz y con manejo individualizado. Esta guía propone hacer una puesta al día en la EII pediátrica.*

Palabras claves. *Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis indeterminada.*

Pediatric Inflammatory Bowel Disease (IBD): review and update. Working group of Latin American Society of Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (LASPGHAN)

Summary

Inflammatory Bowel Disease (IBD) includes Crohn's Disease (CD), Ulcerative Colitis (UC) and indeterminate colitis. There is a worldwide increase in prevalence and incidence in adults and children. Pediatric patients differ regarding the presentation and course of the disease. ***Objectives****. Update epidemiology and pathogenesis. Review its clinical presentation, prognosis, costs and quality of life. Propose scheme of study, therapeutic and nutritional management.* ***Methods****. LAPSGHAN appointed to a coordinator who called subcoordinators and collaborators to review the different aspects related to IBD. The literature with the best evidence was chosen and the contents were unified and edit.* ***Results****. The document highlights: 1) incidence and prevalence of IBD has increased in developed countries as well as in countries in developing path; 2) IBD results from the interaction between the environment, the microbiota and genes; 3) pediatric patients have an extensive commitment and have a continuous progression within the first 5-7 years of diagnosis; 4) the diagnostic workup is similar to adults; 5) the therapeutic management differs from adults regarding the nutritional therapy which should be more aggressive in children; 6) in some conditions the therapy should be more aggressive, avoiding the overuse of steroids; 7) at this moment we have fecal calprotectin as a good biological marker for the follow up of this disease. Conclusions. There have been advances in the pathogenesis of IBD, which has led to the development of new therapies for management. The current challenge is to understand how the genetic susceptibility modifies the immune response and how this susceptibility will determine the response to specific therapy. On the other hand, the pediatric population presents new challenges: an increase in its incidence, with more aggressive phenotypes related to adult disease, which requires an early diagnosis and individualized management. This guide proposes an update in pediatric IBD.*

Key words. *Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, indeterminate colitis.*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca: enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y colitis indeterminada; enfermedades distintas pero relacionadas, que afectan crónicamente al tracto gastrointestinal (GI) y comparten ciertas características, pero que, sin embargo, poseen importantes diferencias clínicas. Esta enfermedad puede presentarse a lo largo de toda la edad pediátrica, siendo la edad de presentación más frecuente la segunda década de la vida. La etiología como la patogenia aún no están bien establecidas. Los pacientes pediátricos diagnosticados se verán enfrentados de por vida a los efectos y consecuencias de una enfermedad crónica.

Epidemiología

La EII puede presentarse a cualquier edad, con un pico que oscila entre la segunda y tercera década de la vida.[1, 2] El estudio multicéntrico de EII de Comienzo Precoz (NEOPICS) ha logrado reunir casos de presentación de EII en niños menores de 6 años e incluso en menores de 1 año. En este grupo de pacientes se han descubierto distintas mutaciones en genes reguladores de inmunidad (IL-10, NADPH, XIAP entre otros), que se manifiestan en una EII de fenotipo más extenso, generalmente colónico y que presenta importantes dificultades en el manejo terapéutico con respecto a la EII en niños de edad mayor a 6 años.[3, 4]

Dicho lo anterior, la EII aumenta desde el primer año de vida, observándose tasas más altas en adolescentes. Del total de diagnósticos de EII, un 25% se realiza durante la infancia y adolescencia, siendo la CU más común que la

EC en preescolares y, al contrario, la EC más frecuente en niños mayores.[5] Con respecto al género, en pediatría existiría una ligera predominancia masculina, a la inversa de lo que ocurre en adultos.[1]

Existe un incremento a nivel mundial en la prevalencia e incidencia.[5] Las mayores tasas están en Europa, el Reino Unido y América del Norte, pero también, la EII puede ocurrir en otras zonas como Asia, América Latina y África.[6] La prevalencia de EC en América del Norte es de 26,0 a 198,5 casos por 100.000 habitantes y para CU de 37,5 a 229 casos por 100.000. La incidencia de EC es de 3,1 a 14,6 por 100.000 personas por año, y para CU 2,2 a 14,3 casos por 100.000 personas por año.[2] Estudios pediátricos de revisión sistemática, como el de Benchimol realizado en el 2011, analizaron las tendencias epidemiológicas de la EII en los últimos 50 años. De los artículos seleccionados (28 en total) un 78% demostró un aumento significativo en la incidencia de esta patología. La EC mostró un aumento significativo en la incidencia al igual que la CU, pero esta última en menor grado.[7] Por otro lado, un estudio canadiense demostró un aumento de la incidencia de EC pediátrica de 9,5 a 11,4 por 100.000 habitantes/año, durante un período de observación de 11 años; mientras la incidencia de CU no mostró cambios.[1, 2, 5] En contraste, en América Latina, particularmente en Argentina, la incidencia de EII es mucho menor con reportes recientes de 0,4/100.000 en < 18 años [8] y, al igual que en Europa, el Reino Unido y América del Norte hay un aumento en la prevalencia de EC. Por lo anterior, se hace necesario en el futuro contar con un mejor y mayor cantidad de estudios epidemiológicos para tener clara la tendencia de la EII pediátrica.

Estudios epidemiológicos sugieren diferencias geográficas en EII, especialmente para EC, siendo más frecuente en países del hemisferio norte, comparados con regiones de menor latitud.[1, 6] Dentro de los riesgos asociados a EII están los ambientales. Entre estos, el tabaco predispone a mayor riesgo de EC, aumenta el riesgo de cirugía y recurrencia; versus en CU que tendría efecto protector. La apendicectomía tendría un rol protector para la aparición de CU.[6]

Los pacientes pediátricos al debut de enfermedad tienen compromiso más extenso en comparación con la población adulta y presentan progresión continua dentro de los primeros 5 a 7 años del diagnóstico.[2] En todos los estudios de cohorte o registros de EII pediátrica, la inflamación íleo colónica (L3 +/- L4 según la clasificación de Montreal (Tabla 1) es la presentación más frecuente para EC, y la pancolitis (E3) para CU, en contraste con cohortes adultas.[1]

Además de las diferencias en edad de inicio y localización, la EII pediátrica difiere de la adulta por tener mayor tendencia a complicarse a lo largo de los años. El registro francés EPIMAD mostró que la progresión a complicación penetrante (B2) o estenosante (B3) de la EC se observó en 29% de niños al diagnóstico y en 59% al seguimiento. Esto en contraste con estudios de adultos en que solo 16% presentan complicación (paso B2 o B3) precozmente luego del diagnóstico.[1]

Todos lo anterior apoya la necesidad de un diagnóstico e inicio de tratamiento precoz y potente con el fin de evitar la progresión de la EII pediátrica y sus importantes consecuencias en la salud del niño.

Tabla 1. *Clasificación de Montreal.*

Clasificación	Montreal
Edad del diagnóstico	A1 ≤ 16 años A2 17-40 años A3 > 40 años
Localización	L1 Ileal L2 Colónica L3 Ileocolónica L4 Compromiso alto aislado*
Comportamiento	B1 No penetrante, no estenosante B2 Estenosante B3 Penetrante P Enfermedad perianal**
*L4 puede ser sumado como un "modificador" a las otras localizaciones cuando coexistan.	**P es un modificador que puede sumarse a los otros cuando exista enfermedad perianal concomitante.

Patogenia

La EC y la CU son desórdenes complejos que resultan de la interacción ambiental, la microbiota y los genes.[9, 10] Dentro de los factores ambientales se destaca la dieta, siendo difícil identificar la contribución de los nutrientes de forma individual. Los estudios tanto de caso control como de metaanálisis muestran que una occidentalización de la dieta en Europa del Este, Asia y Japón se correlaciona con un aumento de la EC.[11, 12] La ingesta excesiva de ácidos grasos poliinsaturados, y de azúcares refinados aumenta el riesgo, a diferencia de los vegetales, frutas, pescados y fibra, que lo disminuyen. La única intervención nutricional de prevención recomendada en 4 metaanálisis es el aporte

de leche materna con odds radio para EC 0,45 (IC95%: 0,26-0,79) y para CU 0,56 (IC95%: 0,38-0,81).[12]

Las bacterias gastrointestinales y sus productos, en asociación con un epitelio gastrointestinal (GI) alterado y/o desencadenantes ambientales, propagan y desregulan la respuesta inmune, provocando una inflamación crónica, predispuesta genéticamente en algunos individuos.[5] Es así como algunos estudios han demostrado un aumento de bacterias patógenas (Bacteroides y E. Coli) y una disminución de bacterias beneficiosas (Lactobacilus y Firmicutes) en pacientes con EII.[2, 6]

Uno de los mayores avances para entender la patogenia ha sido el desarrollo de investigación en el campo de la genética. Existen muchos estudios dirigidos a la búsqueda del gen específico que gatilla la EII. El estudio del genoma ampliado ha identificado 99 locus susceptibles no superpuestos para EC y 28 compartidos con CU. Aproximadamente el 50% de los locus susceptibles se asocian a otras enfermedades inmunes.[6] Todos los estudios posteriores demuestran que tanto EC como CU no son enfermedades monogénicas, sino que responden a un patrón poligénico complejo.[1] Es así como un número creciente de genes están involucrados en la patogenia de ambas enfermedades. En EC algunos de los genes implicados están vinculados a inmunidad innata que se activa en forma inmediata cuando ingresa un antígeno al organismo, jugando un rol clave en la inflamación, y otros genes están vinculados con la inmunidad adaptativa que involucra una respuesta inmunomediada más compleja con antígenos más específicos, liberándose diversas citoquinas que mantienen esta inflamación activa en forma persistente. Al parecer son diferentes los tipos de citoquinas que intervienen en la inflamación en EC y en CU, aunque existen nuevas evidencias que sugieren que puede haber superposición de estas.[6, 13, 14]

Estudios genéticos de vinculación identificaron los primeros locus para EC en el cromosoma 16. Con posteriores clonaciones mostraron mutaciones presentes en el gen NOD2/CARD15 como el locus que más se asocia con EC. NOD2 es un receptor intracelular que actúa en el reconocimiento y presentación de las bacterias al sistema inmune innato; la presencia de este gen se asocia a un debut más temprano de EC y al desarrollo hacia un fenotipo fibroestenosante de íleon terminal. El segundo susceptible locus es el IBD5, presente en el cromosoma 5q31.[10]

La heredabilidad es mayor para EC que para CU, sin embargo, la prevalencia difiere en las distintas etnias; es así como las mutaciones NOD2/CARD15 están ausentes en los asiáticos. No está claro si el IBD[5] juega un rol similar en EC o CU en las diferentes etnias. No se ha demostrado influencia del IBD5 en la progresión de la enfermedad.[10]

Existen otros locus de susceptibilidad identificados para EII. Uno de estos es el gen relacionado a autofagia 16 like1 (ATG16L1). El gen ATG16L1 se localiza en el cromosoma 2, en 2q37.1, y, codifica una proteína que está involucrada en la formación de autofagosomas durante la autofagia. La autofagia es un sistema de degradación no selectiva que tiene un rol en la adaptación e inanición, en el *clearance* de proteínas y organelos intracelulares, en el proceso de antienvejecimiento, en la eliminación de microorganismos, en la muerte celular, en la supresión de tumores y en la presentación de antígenos, todo lo cual contribuye a la tolerancia intestinal. La autofagia ha sido implicada en respuestas inmunes innatas y adaptativas. El rol específico de ATG16L1 en estos procesos no está claro. ATG16L1 no solo se expresa en las células intraepiteliales, sino también en linfocitos y macrófagos, e interactúa con otras dos proteínas ATG5 y ATG12 para formar un complejo esencial para cumplir su acción.[2, 15]

Recientemente, las mutaciones en el receptor de IL23 se han asociado al riesgo de desarrollar tanto EC como CU. La IL23 afecta el camino de la acción de la IL17, secretada por los linfocitos Th17 y que están involucrados en la patogénesis de la EII.[2]

El descubrimiento de los genes susceptibles para desarrollar EII ha sido un avance para poder entender las causas de esta enfermedad, así como la relación de los eventos fisiopatológicos de una manera más precisa. La observación del inicio de la EII en una determinada edad probablemente se asocia a la severidad de la enfermedad en algunos pacientes, pero la mayoría de los pacientes con diferente tipo de enfermedad y con mecanismos moleculares distintos presentan generalmente fenotipos clínicos superpuestos.[1]

Diagnóstico

El diagnóstico de EII debe basarse en la combinación de historia, examen físico, laboratorio y estudio endoscópico (esofagogastroduodenoscopía e ileocolonoscopía) con histología, y estudio del intestino delgado. Se debe descartar al inicio infecciones entéricas bacterianas, incluyendo el *Clostridium difficile.*

A. Cuadro clínico

La CU provoca una inflamación crónica y difusa de la mucosa del colon. Compromete el recto y una extensión variable del colon, extendiéndose de manera contínua hacia el proximal, pudiendo llegar al ciego.[6]

En los niños suele debutar como pancolitis (70%), siendo menos frecuentes las colitis izquierdas y las proctitis.[6] Cuan-

do comienza con extensión limitada en corto plazo suele progresar hacia colitis extensa o pancolitis.[5] La extensión se asocia con severidad por lo que la enfermedad que se presenta en la infancia tiene un fenotipo más severo.

La diarrea con sangre es el síntoma más habitual. Puede presentarse dolor abdominal y síntomas proctálgicos (pujo, tenesmo, urgencia evacuatoria).[5]

Los síntomas se correlacionan con la extensión de la enfermedad y pueden ir desde sangrado rectal intermitente en pacientes con proctitis leve, hasta urgencia defecatoria, tenesmo, dolor abdominal, pérdida de peso, e incluso perforación del colon en enfermedad severa extensa.[6]

La EC afecta cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca al ano. En pediatría es preferentemente ileocolónica y con menor frecuencia se compromete el colon de manera aislada (colitis de Crohn). En pediatría el 50% tiene compromiso proximal (estómago o duodeno).[5] Compromete la pared intestinal de manera transmural, su compromiso intestinal es discontinuo, pudiendo coexistir zonas de mucosa sana y enferma.[5, 6] Al ser transmural puede fistulizarse y la inflamación crónica puede dar estenosis, produciendo obstrucción intestinal parcial o total. Es característica la enfermedad perianal con "*tags*" de piel: abscesos, fisuras profundas y/o fístulas, y se asocia con mayor frecuencia a manifestaciones extraintestinales, que pueden cursar en forma concomitante o independiente de la actividad de la enfermedad.[5] Estas manifestaciones pueden darse en: piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), ojos (epiescleritis, uveítis), huesos (osteoporosis), articulaciones (artritis, artralgias, sacroileitis, espondilitis), hígado (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria en EC de colon) y páncreas (pancreatitis).[5]

En la EC los síntomas dependen de las zonas comprometidas del tracto digestivo.[6] Las molestias más frecuentes incluyen dolor abdominal y diarrea crónica.[5] En caso de compromiso colónico la diarrea es disentérica. Ocasionalmente puede haber disfagia o dolor retroesternal en compromiso esofágico y náuseas, dolor epigástrico o vómitos en el compromiso gástrico.[5] La presencia de vómitos alerta sobre obstrucción intestinal.

Los síntomas GI de la EC pediátrica son similares a los de adultos, sin embargo, en la edad pediátrica existen manifestaciones características: retardo de crecimiento lineal y retardo puberal (5). Varios factores contribuyen al deterioro del crecimiento (lineal y puberal): la desnutrición, el proceso inflamatorio en sí y el tratamiento con esteroides.[16-19] En el 25% de los pacientes el retardo del crecimiento antecede a la aparición de otros síntomas y al diagnóstico.[17]

En cuanto al proceso inflamatorio, la circulación de citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-6, IL-1, etc.) interfieren con el factor de crecimiento insulino-símil I (IGF-I), mediador clave de los efectos de hormona de crecimiento en la placa de crecimiento ósea; se piensa que también estas citoquinas pueden interferir con los esteroides sexuales y, por lo tanto, en el retardo de la maduración sexual.[5, 16, 17, 19]

La desnutrición crónica se correlaciona con el retraso del crecimiento.[16, 17] Su etiología es multifactorial: anorexia mediada por citoquinas, miedo a comer por el empeoramiento de los síntomas GI, saciedad precoz, náusea o dolor abdominal.[5, 16, 17, 19] Los pacientes además presentan pérdidas de nutrientes por las heces; el daño de la mucosa producto de la inflamación lleva a enteropatía perdedora de proteínas; si existe enfermedad difusa de la mucosa del intestino delgado o resección de segmentos del intestino delgado puede haber esteatorrea.[16-18] Los pacientes pueden presentar también deficiencias de micronutrientes y vitaminas (hierro, cobre, zinc, selenio, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D).[17]

Existen índices de actividad de EII que permiten, entre otras cosas, determinar el tratamiento a seguir: PUCAI *(pediatric ulcerative colitis activity index)* y el PCDAI *(pediatric Crohn´s disease activity index)* (Tabla 2 y 3).

El PUCAI se basa únicamente en parámetros clínicos tales como: número de deposiciones al día, consistencia de ellas, presencia de sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Clasifica la enfermedad en leve, moderada y severa.

El PCDAI es el estándar utilizado durante los últimos 20 años de evaluación clínica de la EC, sin embargo, tiene limitaciones debido a incorporación de datos de laboratorio, velocidad de crecimiento (no siempre disponible) y examen perianal. Se han realizado esfuerzos en acortar o simplificar este índice, pero aún no existe una versión abreviada óptima que reemplace el índice original.[20]

Alrededor del 10% de los pacientes tienen una colitis indeterminada[21] y corresponden a aquellos pacientes con inflamación intestinal crónica en los cuales el patrón de la enfermedad no permite hacer claramente la diferencia entre CU y EC después de repetidas colonoscopías y biopsias endoscópicas o incluso colectomía.[22] A medida que la enfermedad evoluciona, la diferencia se esclarece y se puede diagnosticar una u otra enfermedad; con mayor frecuencia se reclasifica hacia colitis ulcerosa.[5]

B. Evaluación endoscópica

Permite la visualización directa de la mucosa colónica e ileal. Evalúa la severidad y extensión y, permite obtención de muestras histológicas.[22] La evaluación inicial debe incluir esofagogastroduodenoscopía e ileocolonoscopía.[22-24]

En la CU existe compromiso de recto, aunque los ni-

Tabla 2. *PUCAI.*

Índice de actividad (PUCAI)	
1. Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
Ausente	0
Pequeño sangrado (< 50% deposición	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado abundante (> 50% deposición)	30
3. Consistencia	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente desechas	10
4. N° de deposiciones al día	
0-2	0
3-5	5
6-9	10
> de 8	15
5. Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
6. Grado de actividad	
Sin limitación	0
Restricción ocasiona	5
Restricción importante	10

PUCAI < 10: remisión.

PUCAI 10-34: brote leve.

PUCAI 35-64: brote moderado.

PUCAI > 65: brote grave.

ños pequeños pueden tener una presentación atípica con recto respetado. La inflamación progresa hacia el proximal de manera continua, con clara demarcación entre la mucosa sana y la enferma. Existe pérdida de transparencia vascular, eritema e hiperemia, friabilidad, erosiones, microulceraciones, exudado purulento y granularidad, y se pueden encontrar pseudopólipos. Los hallazgos dependen de la severidad de la enfermedad y del tiempo de evolución.[22]

El segmento distal del íleon terminal puede presentar eritema sin erosiones, o edema si existe una pancolitis con compromiso de válvula íleocecal *('backwash ileitis').* En todas las otras presentaciones de CU el íleon terminal debe estar normal.[22]

En una CU severa se debe evitar una colonoscopía extensa por riesgo de perforación. Se sugiere realizar sigmoidoscopía para confirmar el diagnóstico con biopsias y descartar infección por citomegalovirus.[22]

En la EC la inflamación GI y colónica es discontinua, con recto respetado o parcialmente comprometido.[22] Se pueden ver erosiones, úlceras lineales o serpiginosas, pseudopólipos, mucosa con aspecto de "empedrado", áreas de inflamación y estenosis.[1] El íleon distal está involucrado frecuentemente, incluso con áreas normales del colon. Por ello es importante intubar el íleon rutinariamente durante la colonoscopía.

Dado que la EC puede comprometer segmentos del intestino delgado, es importante intentar evaluar su compromiso tanto con técnicas endoscópicas como de imágenes. En algunos centros pediátricos existe la capacidad de hacer endoscopía profunda del intestino delgado, enteroscopía asistida por balón (BAE), ya sea con balón único (SBE) o doble balón (DBE). El enteroscopio de doble balón tiene un enteroscopio y un sobretubo, ambos con un balón de látex en sus extremos; a diferencia del enteroscopio de balón único, en el que solo el sobretubo posee un balón de silicona en el extremo. Ambos enteroscopios tienen un alance de 200 cm. La enteroscopía total asistida por balón (BAE) se define como una evaluación completa del intestino delgado, ya sea con un abordaje simple o combinado oral (proximal o anterógrada) - anal (distal o retrógrado). Esta técnica no siempre es posible en todos los pacientes, con una frecuencia de éxito en un rango del 16 al 86%.[25] Las ventajas de la BAE consisten en la posibilidad de la toma de tejido para estudio, realizar intervenciones terapéuticas y recuperar cápsulas retenidas sin necesidad de cirugía. Las principales limitaciones de la BAE son su naturaleza invasiva, con riesgo de sangrado y perforación (0,8% para procedimientos diagnósticos y 4% para los terapéuticos), duración prolongada del procedimiento, evaluación limitada de la totalidad del intestino en un solo paso y la necesidad de personal especializado.[25] Su indicación es para la obtención de biopsias intestinales para patología cuando el estudio imageneológico o endoscópico ha sido inconcluso o se requiere realizar intervención terapéutica o recuperar por ejemplo capsula retenida.

En pacientes sin obstrucción intestinal, una alternativa a la enteroscopía es la video-endoscopía con cápsula. La videocápsula es un instrumento que puede tener utilidad para diagnosticar la presencia de inflamación en el intestino delgado o para encontrar la causa de sangrado oculto digestivo, pólipos o tumores ocultos. Las principales limitaciones actuales de la videocápsula es que no puede tomar muestras de tejido, que en niños puede ser

Tabla 3. *PCDAI abreviado.*

HISTORIA (durante 7 días)			
Dolor abdominal			**Puntaje**
0 - Nada	5 - leve: breve no interfiere con actividades	10 - moderado/severo diario, mayor duración, afecta actividades, nocturno	
Actividad, estado general			**Puntaje**
0 - sin limitación actividad	5 - ocasional dificultad en mantener actividades acorde edad, menor que sus pares	10 - frecuente limitación actividad muy pobre relación a pares	
Deposiciones (por día)			**Puntaje**
0- 0-1 deposición líquida, sin sangre	5 - hasta 2 semiformada, poca sangre 2-5 líquidas	10 - abundante sangre, 2-6 líquidas, o diarrea nocturna	
EXAMEN			
Abdomen			**Puntaje**
0 - sin dolor sin masa	5 - dolor o masa sin dolor	10 - dolor involuntario, masa definitiva	
Enfermedad perirrectal			**Puntaje**
0 - nada *Tags* asintomáticas	5 - 1-2 fístulas, indoloras escaso drenaje	10 - fístula activa, drenaje, dolor de absceso	
Peso			**Puntaje**
0- ganancia peso mantener peso voluntario / pérdida	5 - mantener peso involuntario, bajo peso 1 - 9%	10 - pérdida peso ≥ 10%	
Manifestaciones extraintenstinales			**Puntaje**
Fiebre ≥ 38,5 °C por 3 días en semana previa, artritis clara, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso			
0 - nada	5 - 1	10 ≥ 2	
			Puntaje Final

Actividad de la enfermedad:
< de 10: remisión.
10 - 27,5: leve.
30 - 37,5: moderada.
> 40: severa.

dificultoso tragar la cápsula y debe ser colocada mediante endoscopía en el duodeno, y por último, que requiere una limpieza del intestino intensiva.[23, 25]

La cápsula endoscópica (CE) contiene una cámara de vídeo en miniatura con una batería con autonomía de 8 horas, un transmisor y una antena. La unidad grabadora se lleva fuera del cuerpo. Ingerida la cápsula, viaja a través de todo el tracto gastrointestinal tomando 2 imágenes por segundo luego de lo que se excreta generalmente después de 8 a 72 horas. Las imágenes se procesan utilizando un software. En el caso de existir estenosis la cápsula puede quedar atrapada, por lo que se recomienda realizar una prueba previa con cápsulas para tal fin.[23]

La principal indicación de la CE en pediatría es definir la extensión y la severidad así como también la mejoría de la mucosa en EC. La mayoría de los pacientes pediátricos con EC tienen lesiones en el íleon terminal o en el colon, pero en un 30% las lesiones están limitadas al intestino

delgado. Mientras la CE puede detectar las lesiones mucosas y así definir la actividad de la enfermedad, las imágenes pueden determinar el compromiso transmural y las lesiones extraintestinales.[23]

Si bien la CE ha mostrado mejorar el diagnóstico en adultos con EII, los reportes pediátricos son escasos y la mayoría son retrospectivos o incluyen solo un pequeño número de casos. En un metaanálisis reciente de 12 estudios que abarcó 428 pacientes con sospecha de EC no estenosante comparando CE con ileocolonoscopía, enteroscopía con balón, estudios baritados de tránsito intestinal, TAC abdominal y RNM, la CE obtuvo un incremento en el diagnóstico de 22-50% respecto del resto de los métodos diagnósticos.[23]

Lo recomendado entonces es realizar el estudio con CE en niños y adolescentes con alta sospecha de EC cuando la endoscopía y la colonoscopía convencional junto con las imágenes no son concluyentes. Las imágenes se deben realizar según la disponibilidad y experiencia de cada centro y deben preceder al uso de CE para evitar el riesgo de retención.[23]

C. Histología

En la CU la inflamación se limita a la mucosa. A nivel de la lámina propia se puede observar congestión, edema y aumento del número de células plasmáticas. Existe distorsión de las vellosidades y criptas, daños sugerentes de cronicidad. Presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico; depleción de mucina en células caliciformes. Puede observarse criptitis (neutrófilos en pared de la cripta), abscesos crípticos (neutrófilos en interior de la cripta) o destrucción de las criptas. Una característica de la CU es la mayor severidad del compromiso histológico hacia segmentos distales del colon.[22]

En la EC la histología se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos, alteración focal de la arquitectura de las criptas (segmentaria o discontinua), inflamación crónica focal o en parches y preservación de la mucina en sitios activos. La ausencia de granulomas no descarta la enfermedad de Crohn ya que solo están presentes en un 20-40%.[22]

D. Laboratorio

La evaluación inicial debe incluir hemograma, enzimas hepáticas, albúmina, velocidad de eritrosedimentación (VSG), perfil de hierro y proteína C reactiva (PCR). Además, se debe solicitar un coprocultivo y estudio de *Clostridium difficile*.

El hemograma muestra signos de anemia (ferropénica o de enfermad crónica), leucocitosis y trombocitosis. Las proteínas totales y la albúmina sérica pueden estar bajas debido a pérdida intestinal; la VSG y PCR pueden estar aumentadas, pero su falta de elevación no excluye inflamación activa.[5]

Actualmente se utiliza en el estudio inicial de pacientes con EII, independiente de la localización y del tipo, un marcador de inflamación intestinal presente en deposiciones y que es superior a los marcadores séricos de inflamación: la calprotectina fecal.[26] Esta es una proteína que se encuentra en los gránulos del citosol de los neutrófilos y que, por lo tanto, se eleva en los estados de inflamación intestinal.[4] Inicialmente puede servir como medición basal para luego monitorizar la respuesta a terapia. En el seguimiento, la calprotectina se correlaciona con la severidad colónica y con la actividad de la CU, y tiene un rol detectando reactivaciones tiempo antes de que se hagan clínicamente evidentes.[26] Un corte de 50 ug/g da una sensibilidad de 0,83 (IC95%: 0,73-0,90) y una especificidad de 0,85 (CI95%: 0,77-0,91), alcanzándose una sensibilidad/especificidad óptima con cortes de 200-300 ug/g.[26, 27]

Los marcadores serológicos como pANCA (anticuerpo anticitoplasma perinuclear de neutrófilo) y ASCA (anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*), OmpC I2, Cbir1 pueden ser útiles para diferenciar CU de EC.[19] No se recomiendan rutinariamente, solo en casos de dificultad diagnóstica. La ausencia no excluye EII, especialmente en niños. ASCA IgA e IgG tiene especificidad para EC (95% uno de los dos o 100% ambos) y pANCA tiene una especificidad de 92% para CU.[28]

E. Imágenes

Como se señaló anteriormente, en el estudio de una EC es importante evaluar el intestino delgado para determinar la extensión de la enfermedad. Estas imágenes pueden ayudar a determinar si existe inflamación, estenosis o una combinación de ambas, y también a evaluar si existen complicaciones (abscesos, fistulas u otras).

La elección del método radiológico a utilizar debiera, entre otras cosas, ser guiado por el nivel de radiación que emite debido a que se trata de pacientes jóvenes y que requerirán durante su vida estudios a repetición.[22] De todos los pacientes expuestos a > 10 mSv de radiación, 1 de cada 1.000 desarrollará una afección maligna. Actualmente uno de cada 10 pacientes con EC está expuesto a > 50 mSv de radiación, lo cual aumenta su riesgo.[24]

Radiografía simple de abdomen

Este estudio es muy útil en una CU severa como parte de su evaluación inicial para descartar un megacolon tóxico; cuadro clínico que consiste en la dilatación del colon transverso, medido por radiografía, con un diámetro de 56 mm o más en niños mayores de 10 años, o de más de 40 mm en menores, en un paciente con evidencia de toxi-

cidad sistémica.[23] En una EC puede sugerir la presencia de obstrucción intestinal en un paciente con vómitos. En pacientes con signos peritoneales, la radiografía puede mostrar aire libre, indicativo de perforación intestinal.

Tránsito intestino delgado (TID)

El TID fue durante años la piedra angular del estudio de imágenes en pacientes con sospecha de EC del intestino delgado. Proporciona buena información sobre la mucosa intestinal y el calibre luminal, así como la identificación de fístulas y estenosis. Es no invasivo y accesible, y no requiere exhaustiva preparación.[29] La desventaja es que no permite evaluar la inflamación transmural ni tampoco la presencia de complicaciones extraluminales.[23] El TID entrega una dosis ionizante por estudio de aproximadamente 1,8 - 2,2 miliSieverts (mSv).[23, 29]

Tomografía computarizada (CT) con enteroclisis o enterografía

La CT no es invasiva, es rápida y ofrece la posibilidad de obtener imágenes de múltiples planos al estudiar el intestino delgado. Es necesario administrar contraste intravenoso y es imperativo lograr una adecuada distensión intestinal mediante la ingesta de líquidos por boca o sonda nasogástrica, porque las asas no dilatadas pueden dar lugar a errores de interpretación. La CT con enteroclisis requiere de la administración enteral de líquidos vía sonda nasoyeyunal, que es poco tolerada en niños. Con la CT con enteroclisis (CTE) pueden obtenerse niveles adecuados de distensión de asas, utilizando diversos tipos de fluidos enterales, como agua, poletilenglicol o una solución de manitol. Estos pueden proveer un buen contraste del contenido intestinal, destacando la pared con el uso de contraste intravenoso.[23, 29] Algunos hallazgos característicos en la CT son el engrosamiento de la pared intestinal, la separación de asas de intestinales, y el signo del peine (producido por dilatación y tortuosidad de los vasos y amplia separación de los vasa recta).[23]

Debe tenerse presente que pueden existir errores de interpretación de las imágenes debido a la limitada resolución anatómica secundaria a la escasa grasa mesentérica de los niños. La dosis efectiva de una CT es significativamente mayor que la de TID (3,8 mSv vs 1,8-2,2 mSv para TID.[29]

Enterografía por resonancia (MRE)

La MRE es una técnica establecida en el estudio de imágenes de la EC que tiene la gran ventaja de no someter al paciente a radiación ionizante y al mismo tiempo proveer imágenes de partes blandas multiplano de la más alta calidad.[23, 29]

La mejoría en el software y el hardware incluyen la disminución de la duración del estudio, el aumento de la capacidad de resolución y la disponibilidad de secuencias rápidas sin respirar.[29] La MRE puede detectar anomalías transmurales, aspecto de empedrado, engrosamiento de la pared, ulceración, estenosis, dilatación pre-estenótica y reforzamiento intestinal. Existe clara evidencia que la MRE puede ayudar a diferenciar la enfermedad activa.[29]

Las manifestaciones extraintestinales de la EC, tales como el edema mesentérico, el signo del peine, los ganglios linfáticos mesentéricos, abscesos, fístulas y tractos sinusales, pueden ser fácilmente detectados. La resolución de contraste de la MRE es superior a la del CT, y resulta en una mejor caracterización de las anomalías murales y un mejor patrón de los segmentos afectados, lo que ayuda a definir el índice de actividad.[23, 29] La MRE es el *gold standard* establecido para la evaluación de las complicaciones perineales de la EC.[23, 29]

Ultrasonografía (US)

La evaluación ecográfica del intestino delgado ha mejorado desde el desarrollo de los transductores de alta frecuencia (típicamente 7-12 MHz) que permiten una evaluación detallada de este. La compresión graduada permite que las asas intestinales adyacentes se desplacen y las asas que se desea analizar sean aisladas. El grosor normal de la pared intestinal es 1,5-2,5 mm a nivel del íleon terminal. En la EC temprana la submucosa hiperecoica se engrosa, probablemente por linfedema. El intestino inflamado se muestra con una pared engrosada (> 3mm), frecuentemente no es compresible y la peristalsis está reducida o ausente. El doppler color puede ser utilizado para para evaluar inflamación. En la pared intestinal normal no se ven vasos, pero la pared intestinal inflamada aparece hiperémica en el doppler color. Puede observarse la presencia de ganglios aumentados de tamaño.[23, 29]

La actividad inflamatoria se puede valorar también con ecografía doppler de la arteria mesentérica superior (AMS) y de la arteria mesentérica inferior (AMI), midiendo la velocidad o el flujo, basándose en que la neovascularización de la pared inflamada produce un aumento del flujo de las arterias y venas mesentéricas. Existen estudios que han encontrado relación significativa entre actividad inflamatoria medida con el CDAI y los parámetros doppler de la AMS o de la AMI. En estos estudios, en los casos con enfermedad activa se observó tanto un incremento de la velocidad como del flujo, así como una disminución del índice de resistencia por aumento del flujo diastólico. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado correlación con la actividad clínica. La ecografía doppler de los vasos mesentéricos es una exploración larga, difícil técnicamente, con una tasa de fracasos del 30-40%.[30]

La US tiene la ventaja de estar disponible en la mayor parte de los hospitales y clínicas, y puede dar información valiosa sin radiación ionizante. Sirve como primera aproximación al diagnóstico y luego como seguimiento en pacientes con diagnóstico establecido de EC.

Medicina nuclear

La cintigrafía utilizando leucocitos marcados con tecnecio 99 (ScLmTc99) puede ser utilizada para evaluar la distribución de la enfermedad, y la actividad e inflamación del intestino. Tiene la ventaja de no ser invasiva y de no requerir preparación intestinal. Es particularmente útil para evaluar recurrencias o para monitorizar el tratamiento. Tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% en niños con EII. Ofrece una imagen de distribución e intensidad de la inflamación en 30 minutos en la mayoría de los niños. Puede además detectar el componente inflamatorio de una estenosis detectada por TID.[23, 29, 31]

En cuanto a desventajas y limitaciones cabe señalar que la dosis efectiva de radiación de la ScLmTc99 es de 3 mSv, no demuestra los detalles anatómicos tales como estenosis, fístulas o dilataciones pre-estenóticas y si bien la sensibilidad es alta, la resolución espacial es pobre. La distinción entre intestino delgado y colon puede ser difícil si la captación es focal y la cantidad de sangre necesaria difícil de obtener en niños pequeños.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con F flourodeoxyglucosa también ha sido usada para estudiar EII en niños. La sensibilidad para detectar segmentos inflamados del intestino es del 71% con una especificidad del 81%. El papel de la PET aún debe ser definido.[29]

Tratamiento

El tratamiento comprende dos fases: inducción a la remisión y mantención de ella. Hasta hace poco, alcanzar estos objetivos consideraba solo parámetros clínicos y de laboratorio, sin embargo, actualmente, al igual que para los adultos, se debe alcanzar también mejoría histológica o curación de la mucosa y de esta manera evitar complicaciones. Junto con ello se debe asegurar un adecuado estado nutricional, optimizar el crecimiento y minimizar los efectos colaterales de las drogas utilizadas.[5]

En relación con los medicamentos utilizados en EII, los corticoides (prednisona/metilprednisolona) son efectivos en inducir la remisión tanto en EC como en CU, sin embargo, dados los efectos colaterales sistémicos solo deben usarse con ese fin.[32] Actualmente es inaceptable su uso en la mantención, así como en la corticodependencia, por lo que el paso a otras terapias es mandatario. La budesónida, corticoide de liberación controlada, tiene un primer paso de metabolización hepática lo que disminuye su biodisponibilidad sistémica y con esto sus efectos colaterales. Su uso está recomendado en la EC ileal y de colon derecho para inducir remisión.[31] Recientemente la nutrición enteral exclusiva (NEE) ha surgido como alternativa de primera elección (versus corticoides) en el tratamiento de la inducción de remisión en la EC luminal. Su uso va a depender del centro y del paciente.[34, 35]

Los aminosalicilatos (5-ASA) ejercen un efecto antiinflamatorio en la mucosa colónica. Pueden ser administrados vía oral y tópica (gel, supositorios, espuma). Están indicados en la remisión y mantenimiento de la CU leve a moderada. En ocasiones su uso combinado (oral y tópico) es más efectivo que su uso por una sola vía. En la EC no tienen eficacia demostrada.[33-35]

Los antibióticos en la EC tienen su indicación frente a la enfermedad fistulizante severa (metronidazol + ciprofloxacina) generalmente como puente al uso de biológicos. El uso de azitromicina y rifaximina se puede considerar para la inducción de la remisión en la EC luminal de actividad leve a moderada. En la CU los antibióticos no están indicados de rutina, con excepción de su uso en pouchitis. El uso de probióticos (VSL #3) se puede considerar en la CU leve en pacientes intolerantes a 5-ASA o con actividad residual mínima.[33, 35]

La azatioprina y su metabolito activo 6-mercaptopurina son inmunomoduladores y actúan como inhibidores de las purinas. La azatioprina demora de 8 a 12 semanas en ejercer su efecto y puede presentar efectos adversos como: mielosupresión, alteración de enzimas hepáticas y pancreatitis, por lo que su monitorización es mandataria. Actualmente se dispone de la medición de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) encargada de metabolizar la droga. La determinación de su actividad o genotipo permite ajustar la dosis y así evitar efectos adversos. Por otro lado, la azatioprina eleva levemente el riesgo de linfoma a largo plazo con un riesgo absoluto de 4,5 en 10.000 pacientes versus 0,6 por 10.000 pacientes en la población general. Tanto en la EC como en la CU esta droga se usa para la etapa de mantenimiento libre de esteroides.[34-36]

El metrotrexato es otro inmunomodulador que actúa como inhibidor de las purinas y ha demostrado eficacia en el tratamiento para la remisión de la EC; también puede ser usado en el mantenimiento o frente a la intolerancia a las tiopurinas. Su administración puede ser oral, subcutánea o intramuscular, siendo recomendada esta última vía. El metotrexato también puede producir nauseas importantes, mielo supresión y elevación de enzimas hepáticas por lo que es importante la monitorización de estos parámetros. Su eficacia en la CU no está demostrada por lo que actualmente no se recomienda su uso.[35]

Los agentes biológicos infliximab (Remicade®) y adalilumab (Humira®) se conocen por ser medicamentos anti-TNF, y actúan bloqueando la acción de esta citoquina proinflamatoria.[37] Su uso fue demostrado inicialmente en la inducción primaria y mantenimiento en pacientes con enfermedad perianal activa y fistulizante, en combinación con la intervención quirúrgica adecuada y uso de antibióticos, sin embargo, actualmente su uso está indicado para la inducción de remisión en niños con EC activa refractaria al uso de esteroides y también para la inducción de la remisión y mantenimiento de la EC luminal crónica activa a pesar de haber optimizado el uso de inmunomoduladores.

Es importante destacar el uso precoz de los biológicos en un grupo selecto de niños que tenga alto riesgo de desarrollar una enfermedad de mal pronóstico:

- Presencia de úlceras profundas en la colonoscopía.
- Persistencia de EC severa a pesar de una adecuada inducción.
- Enfermedad de Crohn extensa (pan-entérica).
- Retardo de crecimiento, > -2,5 z score para la talla.
- Osteoporosis severa.
- Enfermedad estenosante y penetrante al debut.
- Enfermedad perianal severa.

También se debe considerar su uso precoz en pacientes con manifestaciones extraintestinales como artritis severa y pioderma gangrenoso.[35, 38]

Para la EC en pacientes naïve a terapia anti-TNF, tanto el infliximab (administración endovenosa) como el adalilumab (administración subcutánea) presentan igual eficacia y perfil de eventos adversos. La elección entre uno o el otro va a depender de la disponibilidad, la preferencia del paciente, el costo, el método de administración y las regulaciones locales.

En CU el uso de infliximab se debe considerar como tratamiento de mantenimiento en niños con CU crónicamente activa, o dependiente de esteroides, a pesar de optimizar los 5-ASA y tiopurinas. También se debe considerar en la CU refractaria a esteroides. Si infliximab se inicia durante un episodio agudo en un paciente naïve a tiopurinas, se puede usar como tratamiento puente a tiopurinas y puede ser discontinuado luego de 4 a 8 meses, así también, puede ser usado como terapia de segunda línea en el manejo de la crisis aguda severa de CU, cuando esta es refractaria a los esteroides (PUCAI > 65 al día 5). En pacientes pediátricos, a diferencia de los adultos (en los cuales es indistinto), el adalilumab en la CU y se debe usar solo en los pacientes que perdieron respuesta o son intolerantes a infliximab.[34, 39, 40]

Todos los pacientes que inicien terapia anti-TNF deben tener previo a su inicio screening de tuberculosis, mediante la toma de una radiografía de tórax y test de tuberculina (PPD) y/o test de secreción de interferón (quantiFERON). Además, chequeo de inmunidad a virus varicela y hepatitis B, hepatitis A, hepatitis C, HIV, Epstein-Barr (ver guías ECCO).

El tratamiento con anti-TNF debe ser regular y no episódico, de esta manera se evita la formación de anticuerpos contra el agente, y, la consecuente pérdida de respuesta. Su uso está contraindicado en pacientes con presencia de abscesos, signos de infección activa, historia de tuberculosis e infecciones oportunistas.[35]

Existen anticuerpos contra los anti-TNF que causan reacciones agudas durante la infusión (RAI), reacciones de hipersensibilidad retardada y pérdida de respuesta.

Los síntomas de RAI son sensación de ahogo, enrojecimiento facial, nauseas, cefalea, hipoxemia y taquicardia. Estas reacciones responden a la detención momentánea de la infusión o a la disminución de su velocidad. Si existe reacción aguda severa como hipotensión, hipoxia y disnea, estas constituyen una contraindicación al tratamiento. Reacciones de hipersensibilidad retardada pueden ocurrir al menos 1 día post infusión, y se caracteriza por artralgia y artritis con fiebre y o *rash* cutáneo.[35, 41]

Respecto de la pérdida de respuesta, esta puede ser primaria, si ocurre dentro de las primeras 6 semanas; si ocurre más allá de las 6 semanas se considera pérdida de respuesta secundaria. Las causas son variadas e incluyen niveles inadecuados de la droga en sangre, formación de anticuerpos, persistencia de inflamación severa, falla de adherencia o tratamiento subóptimo. La medición de niveles y/o anticuerpos contra anti-TNF ayuda a esclarecer la causa y según los resultados se procederá a: aumento de la dosis, disminución del intervalo o cambio de anti-TNF.[35]

El uso de terapia combinada (anti-TNF + tiopurina o MTX) puede ser una alternativa inicial efectiva en la disminución de la formación de anticuerpos. Incluso puede ser útil iniciar la combinación luego de instalada la monoterapia en el paciente que ya perdió la respuesta por anticuerpos. La elección entre tiopurina o MTX va a depender según el caso. Su uso se recomienda al menos durante 6 meses de iniciada la terapia. Dado que existe el antecedente de que el uso de tiopurinas se asocia a aparición de linfoma (con especial precaución en varones jóvenes y el riesgo de linfoma T hepatoesplénico), actualmente se prefiere el uso de metotrexato como alternativa en la terapia combinada.[42]

En el tratamiento con anti-TNF se ha descrito la ocurrencia de infecciones que en algunos casos estas han sido severas: sepsis, meningitis, neumonía, abscesos, infecciones por herpes, virus varicela, linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a VEB, infecciones fúngicas y oportu-

nistas como reactivación de tuberculosis (TBC). Existen también casos de reactivación del virus de hepatitis B. Por esta razón es indispensable al inicio el screening de TBC, e inmunidad VHB y virus varicela; además, se sugiere la vigilancia activa de infecciones.

La seguridad a largo plazo de los anti-TNF está mermada por el riesgo potencial de malignidad. Se han reportado casos de linfoma T hepatoesplénico, que es muy agresivo y de alta mortalidad; se ha descrito en más de 30 pacientes (hombres jóvenes) que habían usado infliximab, sin embargo, todos también habían recibido tiopurinas. Se sabe que las tiopurinas aumentan el riesgo de cáncer, por lo que es posible que la malignidad se asocie más a tiopurinas que a infliximab y que este a actúe solo como catalizador. Se describe también la ocurrencia de linfomas y cánceres cutáneos cuando se usan ambos medicamentos. Aún este tema no está del todo dilucidado, por lo que la monitorización regular de los pacientes recibiendo anti-TNF es fundamental.[36]

Previo inicio del tratamiento inmunosupresor (corticoides/inmunomoduladores/biológicos) es importante evaluar el estado de la inmunidad a virus vivos (por ejemplo varicela) así como también a virus de hepatitis, y según esto considerar vacunar antes del inicio del tratamiento inmunosupresor y esperar al menos 4 semanas para iniciar su uso.[43]

En pediatría la estrategia medicamentosa debe plantearse en forma personalizada, evaluando riesgos y beneficios y siempre teniendo en cuenta el compromiso intestinal y sistémico, asociado a un rápido progreso de la enfermedad. La comunicación clara con la familia exponiendo estos puntos es clave para la decisión del tratamiento y asegurar una buena adherencia.[44, 45]

Ver Tabla 4 para el manejo terapéutico de EC y CU.

El rol de la cirugía en la CU es clave frente a la crisis grave de CU en que no hay respuesta a terapia médica (corticoides, inmunomoduladores y anti-TNF). La cirugía de elección es la proctocolectomía restauradora con reservorio íleo-anal o anastomosis con reservorio íleo-anal. Por lo general en pediatría el reservorio ileal se prefiere a la anastomosis íleorrectal. El abordaje laparoscópico es seguro y da buenos resultados cosméticos, sin embargo, esta técnica depende de los centros y su experiencia en este procedimiento. La cirugía también es el tratamiento de elección frente a la presencia de displasia en la CU de larga data.[46]

Asistencia nutricional

Inicialmente en todo paciente se debe realizar una evaluación nutricional que consiste en:

- Evaluación de la duración y severidad de la enfermedad, presencia de resección intestinal y ostomías.

- Evaluación de la ingesta, cantidad y calidad de alimentos, presencia de intolerancia. Se recomienda el uso de los estándares para niños normales, peso, talla, IMC expresados en desviaciones estándar o percentiles. Estas evaluaciones deben ser seriadas con registro de peso y talla en cada visita, con cálculo de Z score que refleja con mayor exactitud el deterioro del crecimiento. No se recomienda el uso rutinario del IMC ya que puede subestimar la desnutrición.

- Evaluación del desarrollo puberal de acuerdo con el estadio de Tanner.

- Evaluación de estado de nutrición proteica a través de la determinación de albumina y prealbumina.

El objetivo primario es restablecer y mantener el estado nutricional, ayudar a controlar síntomas y disminuir la inflamación. Una inadecuada ingesta de energía, proteínas y micronutrientes puede inducir cambios en las propiedades de barrera y alterar la respuesta inmune intestinal. Así, la ingesta está deteriorada en el 54% de niños con EC.[47]

Deben evitarse alimentos que exacerban síntomas como: lactosa, alcohol, condimentos y sal, especialmente en aquellos con tratamiento esteroidal.

Las intolerancias habitualmente son individuales y deben ser determinadas caso a caso. Las estrategias incluyen desde ingesta oral con suplementos de proteínas, energía y micronutrientes hasta nutrición enteral y/o nutrición parenteral.[48]

No existe una correlación directa entre el gasto energético y la actividad de enfermedad.[49] Se recomienda para cálculo de necesidades energéticas el uso de fórmulas de Schofield según la edad y el sexo. Se sugiere ingesta adecuada de micronutrientes, uso de fórmulas vitamínicas para embarazadas y niños mayores de 8 años y suplementación de vitamina D, 2000 UI. Considerar realización de densitometría ósea.[50]

Nutrición enteral exclusiva (NEE)

Consiste en aporte de dieta líquida exclusiva con exclusión de componentes de una dieta normal. Esta estrategia está dirigida al manejo de la EC. La forma de realizarla es variable, incluyendo: tipo de fórmula (polimérica v/s semi o elemental), tiempo de duración y dispositivos para lograrlo (vía oral, sondas de alimentación, goteo continuo, etcétera).

Según algunas guías la NEE puede constituir la primera opción en inducción de tratamiento para EC, más aún en pediatría considerando los efectos adversos de los esteroides sobre la talla y el metabolismo óseo; también debe considerarse cuando el tratamiento con corticoesteroides no es posible o como coadyuvante de apoyo nutri-

Tabla 4. *Manejo farmacológico enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (UC).*

CORTICOIDES
- Prednisona (vo) 1 a 2 mg/Kg/día (max 40 mg/día) 2-4 semanas hasta alcanzar remisión. Luego bajar paulatinamente en 4 a 8 semanas.
- Metilprednisolona (ev) 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día). En enfermedad severa o no respuesta a los corticoides orales.
- Budesonida (vo) iniciar dosis 9 mg/día, hasta 12 mg/día, primeras 4 semanas luego descender en 10-12 semanas. En síntomas leves o moderados con compromiso íleon y/o colon derecho.
ANTIBIÓTICOS (enfermedad perianal fistulizante)
- Metronidazol: 10-20 mg/kg/día
- Ciprofloxacina: 20 mg/kg/día
- Azitromicina: 7,5 - 10 mg/kg 1 vez al día por 5 días/semana por 4 semanas, luego 1 vez al día por 3 días/semanas por 4 semanas, solo o combinado con metronidazol.
- Rifaximina: 10 a 30 mg/kg/día por 4 semanas.
ANTICUERPOS ANTI TNF-α: (enfermedad agresiva y crónica, retraso del crecimiento o enfermedad perianal)
- Infliximab: 5 mg/kg/dosis, semanas 0, 2 y 6. Luego c/8 semanas. Escalar a 10 mg/kg/dosis en caso de pérdida de respuesta, debiendo bajarlas nuevamente si se obtiene respuesta.
- Adalimumab: 160 y 80 mg si pesan más de 40 kg y de 80 y 40 mg si pesan menos de 40 kg. O bien 2,4 mg/Kg (max 160 mg), 1,2 mg/Kg en la semana 2 (max 80 mg), seguido de 0,6 mg/kg (máximo 40 mg) c/2 semanas.
Nota: antes de iniciarlos deben descartarse procesos infecciosos, incluyendo TBC (radiografía de tórax, PPD, prueba de cuantificación molecular).
5 - ASA
- Mesalazina: 50-100 mg/kg/día VO (máximo 3-4 g/día).
- Mesalazina tópica: en colitis izquierda.
- Sulfasalazina: 40-60 mg/kg/día VO (máximo 3 g/día).
INMUNOMODULADORES
-Azatioprina: 2-2,5 mg/kg/día. Pacientes que recaen antes de los 6 meses o en los que recaen 2 o más veces/año. También en los corticodependientes. La actividad de la tiopurina metil transferasa (TPMT) debería ser determinada previamente.
-Metotrexato: 15 mg/m^2/semana en forma SC. Asociar ácido fólico 5 mg/día después de cada dosis. Monitorizar hemograma y función hepática c/2 semanas las primeras 4 semanas y luego con frecuencia mensual.
SUSPENSIÓN DE AZATIOPRINA
Controvertido. Existe evidencia en pacientes adultos de recaída del 50% dentro de los 3 años de suspensión. No recomendable suspenderlo durante la pubertad. Esperar transición a adultos.

cional al tratamiento.[51]

La NEE es más efectiva que la parcial, mientras que una fórmula baja en grasa podría ser más favorable. Los porcentajes de remisión son variables (rango: 20-84%), es posible incluso sanar la mucosa, objetivo final de cualquiera de los tratamientos para esta condición.

Los mecanismos de acción de la NEE son muchos e incluyen:

- Alteración en la flora bacteriana.
- Reducción de la carga antigénica, eliminación de componentes dietarios específicos.
- Restitución de la composición corporal.
- Provisión de nutrientes específicos.
- Disminución de la carga de sales biliares a nivel colónico.
- Efecto de regulación inmune directo.
- Reducción de la grasa total (ácido linoleico).

El mecanismo más citado es en el que la NEE modifica la flora bacteriana, así los pacientes con enfermedad activa tienen altas concentraciones de bacterias a nivel ileal.[12] Evidencia más reciente sugiere que la NEE induce profundas modificaciones en la flora, conduciendo a cambios estables en las especies bacterianas en el tiempo, un aumento en la actividad de la enfermedad se asocia

con un aumento en la adherencia de bacterias fecales a los enterocitos.[13, 14] La reducción de la carga antigénica que puede acompañar a la NE exclusiva puede contribuir en parte al reposo intestinal.

La NEE puede tener un efecto directo sobre la respuesta inmune a través del restablecimiento adecuado del estado nutricional, así la malnutrición proteica se asocia a una pobre función inmunológica. En modelos animales la deprivación proteica produce una depleción de células T que controlan la tolerancia oral.[16]

Más recientemente se ha sugerido un efecto directo del contenido luminal sobre la expresión génica dentro del intestino, así los ácidos grasos de cadena corta pueden inducir secreción de factores de crecimiento como IGFBP.[17]

También se ha sugerido que la presencia o ausencia de ciertos componentes en las fórmulas enterales son importantes en la regulación inmunológica, así la presencia de citokinas como TGF-B (factor de transformación de crecimiento beta) tiene la capacidad de disminuir la producción de citokinas inflamatorias.[18]

Por último, la NEE también puede jugar un rol directo en los mecanismos de reparación de la mucosa, contribuyendo a la proliferación de línea celulares que secretan péptidos citoprotectores y contribuye a la mantención del estado nutritivo mejorando el crecimiento linear y restableciendo los niveles de insulina a un nivel normal en pacientes con EC.

Es probable que todos los mecanismos citados con anterioridad contribuyan en mayor o menor grado, siendo lo fundamental el microambiente luminal en la expresión de la enfermedad mucosa, de esta forma la regulación de este microambiente constituye un desafío.[19]

Tipo de fórmulas (elementales o hidrolizadas v/s poliméricas)

Las fórmulas poliméricas son mejor toleradas y muchos niños pueden beberlas evitando la necesidad de una sonda nasogástrica. Las tasas de remisión son similares en ambos casos.[20] Algunas unidades permiten el consumo de otros productos líquidos, tales como limonada, té o café con el objetivo de mejorara la adherencia al tratamiento nutricional, sin embargo, no existen datos publicados al respecto.

Duración

El tiempo de duración de la terapia es muy variable: va entre 4 y 12 semanas, siendo 8 semanas lo que se menciona en la mayoría de los estudios. Algunos sugieren que el efecto antiinflamatorio sucede durante las primeras 4 semanas.[21] Otros sugieren que los beneficios continúan más allá de este período, con mejoría en los marcadores inflamatorios y ganancia de peso.

La longitud del tratamiento con NEE probablemente resulte del balance entre los efectos antiinflamatorios y las consecuencias de excluir una dieta normal, y también puede ser variable el tiempo para inducir remisión en niños con cierto patrón de enfermedad y la localización de esta (ileal o colónica). El compromiso de colon puede determinar una mayor duración de la terapia, aunque podría ser variable de un caso a otro, siendo muy difícil establecer plazos fijos; de tal manera que la respuesta en términos de mediadores inflamatorios podría ser una estrategia válida.[22]

Calidad de vida (CV)

La CV de un niño o adolescente con EII no solo tiene implicancias a nivel físico, sino también a nivel emocional y psicosocial dado que la enfermedad afecta tanto a los padres como al paciente. La CV es un concepto amplio que incluye el estándar de vida del propio paciente y de la familia entera en la comunidad. Estudios demuestran que la imagen corporal (ej.: talla baja, ganancia de peso), síntomas físicos (por ejemplo: diarrea) y acudir constantemente al baño son hechos muy relevantes entre niños y adolescentes con EII. Los adolescentes específicamente manifiestan una menor CV en actividad física y psicosocial como también en su autonomía. Un estudio argentino reciente muestra que tanto padres como pacientes muestran una menor CV en todos los ítems estudiados salvo en lo emocional, donde la percepción de los padres es menor que la del propio paciente.[52]

Costos

El costo estimado en Canadá (2012) fue de $2.800 billones de dólares ($12.000/paciente). El mayor costo actual es directo por el uso de biológicos, a diferencia de lo que sucedía antiguamente en que los costos mayores eran indirectos por la hospitalización.[53]

Pronóstico

En los últimos 15 años ha habido grandes avances que permiten entender los procesos involucrados en la patogénesis de ambas enfermedades inflamatorias, EC y CU. Inicialmente se pensó que estos procesos se basaban en respuestas adaptativas autoinmunes, pero nuevos conceptos han surgido y han conducido al desarrollo de nuevas terapias para su manejo. Un desafío mayor ha sido determinar la respuesta adaptativa que predomina en cada subgrupo de pacientes. Se requieren aún nuevos estudios para conocer cómo la susceptibilidad genética modifica la respuesta inmune y cómo esta susceptibilidad determinará la respuesta a una determinada terapia. Análisis combinados de fenotipos clínicos, genotipos y perfiles de

citoquinas periféricas y de mucosa nos permitirán predecir la respuesta a las diferentes terapias, incluyendo terapia biológica; de hecho, los estudios demuestran que iniciando terapia biológica precozmente e identificando los pacientes que fenotípicamente desarrollarán una enfermedad más agresiva, el control de la enfermedad mejora a largo plazo sobre todo en los niños, que tienen varias décadas de enfermedad por delante.[3, 4]

Así, la identificación de la vía inflamatoria dominante antes o en el momento del diagnóstico permitirá individualizar la terapia específica y el hallazgo de nuevos marcadores serológicos y de mucosa permitirá estratificar a los pacientes en aquellos fenotípicamente con enfermedad más o menos agresiva para así otorgar una terapia médica y quirúrgica individualizada y lograr un mejor seguimiento y calidad de vida de esta compleja enfermedad.[3, 4]

Agradecimientos. *Agradecemos en especial al Dr. Juan Cristóbal Ossa por su participación y por la mirada crítica en la revisión del presente artículo y a la Dra. Marina Orsi por sus enriquecedoras recomendaciones.*

Referencias

1. Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. Current Opinion in Gastroenterology 2010; 26: 332-336.
2. Szigethy E, McLafferty L, Goyal A. Inflammatory bowel disease. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am 2010; 19: 301-318.
3. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, Lerer T, Mack D, Le Leiko N, Griffiths A, Cabrera J, Otley A, Rick J, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Saeed S, Kay M, Carvalho R, Keljo D, Pfefferkorn M, Faubion W Jr, Kappelman M, Sudel B, Schaefer ME, Markowitz J, Hyams J. Clinical presentation and five-year therapeutic management of very early-onset inflammatory bowel disease in a large north american cohort. J Pediatr 2015; 167: 527-532.
4. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein Ch, Snapper SB, Muise AM. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2014; 147: 990-1007.
5. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn´s and colitis in children and adolescents. World J Gastroenterol 2012; 18: 5862-5869.
6. Denmark VK, Mayer L. Inflammatory bowel diseases Fifth ed. Elsevier Inc 2014; Chapter 60: 873-888.
7. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffith. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systemic review of international trends 2011; 17: 423-439.
8. Vicentín R, Wagener M, Pais A, Contreras M, Orsi M. Registro prospectivo durante 1 año de enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica argentina. Arch Argent Pediatr 2017; 115: 533-540.
9. Kaakoush NO, Mitchell HM. Campylobacter concisus a new player in intestinal disease. Front Cell Infect Microbiol 2012; 2: 1-15.
10. Wong J, Wang X, Yang H, Wu D, Wang L, Quian J. Contribution of the IBD5 locus to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Hum Genet 2011; 129: 597-609.
11. Lakatos PL, Kiss LS, Miheller P. Nutritional influences in selected gastrointestinal diseases. Dig Dis 2011; 29: 154-165.
12. Scholz D. The role of nutrition in the etiology of inflammatory bowel disease. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2011; 41: 246-253.
13. Glocker EO, Kotlarz D, Klein Ch, Shah N, Grimbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. Ann N Y Acad Sci 2011; 1246: 102-107.
14. Hölttä V, Klemetti P, Salo HM, Koivusalo A, Pakarinen M, Westerholm-Ormio M, Kolho KL, Vaarala O. Interleukin- 17 immunity in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis. JPGN 2013; 57: 287-292.
15. Cheng JF, Ning YJ, Zhang W, Lu ZH, Lin L. T300A polymorphism of AT16L1 and susceptibility to inflammatory bowel diseases: A meta- anylisis. World J Gastroenterol 2010; 16: 1258-1266.
16. Walters ThD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn´s disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 513-523.
17. Gerasimidis K, Morgan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in pediatric inflammatory bowel disease. J of Hum Nutr Diet 2011; 24: 313-326.
18. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in Inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009; 15: 2570-2578.
19. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. Digestion 2012; 85: 308-319.
20. Turner D, Griffiths A, Walters ThD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, Keljo D, Waxman J, Otley A, Leleiko NS, Mack D, Hyams J, Levine A. Mathematical weighting of the pediatric Crohn´s disease, activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 55-62.
21. Tremaine WJ. Is Indeterminate colitis determinable? Curr Gastroenterol Rep 2012; 14: 162-165.
22. Vucelic B. Inflammatory Bowel Diseases: Controversies in the use of diagnostic procedures. Dig Dis 2009; 27: 269-277.
23. Di Nardo G, Aloi M, Oliva S, Civitelli F, Casciani E, Cucchiara S. Investigation of small bowel in pediatric Crohn´s disease. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 1760-1776.
24. Giles E, Barclay AR, Chippington S, Wilson DC. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in pediatric Crohn´s disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 1121-1131.
25. Di Nardo G, de Ridder L, Oliva S, Casciani E, Escher JC, Cucchiara S. Enteroscopy in pediatric Crohn´s disease. Dig Liver Dis 2013; 45: 351-355.
26. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, Kingstone K, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2012; 107: 941-949.
27. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014; 109: 637-645.
28. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 115: 822-829.

29. Stuart S, Conner T, Ahmed A, Steward M, Maclachlan J, Wulie P, Beal I. The smaller bowel: Imaging the small bowel in pediatric Crohn´s disease. Postgrad Med J 2011; 87: 288-297.
30. Gómez S, Poza J, Martin M, Suárez J. Utilidad de la ecografía abdominal en la enfermedad de Crohn. RAPD 2014; 37.
31. Caobelli F, Panarotto MB, Andreoli F, Ravelli A, De Agostini A, Giubbini R. Is 99m Tc-HMPAO granulocyte scan an alternative to endoscopy in pediatric chronic inflammatory bowel disease (IBD). Eur J Pediatr 2011; 170: 51-57.
32. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 15-29.
33. Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 2012; 14: 166-173.
34. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55: 340-361.
35. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levineg A, Escher JC, Amil Dias J, Barabinoj A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín de Carpi J, de Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacekt S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaardy A, Russell RK, Serbanaa DE, Shaoul R, Van Rheenenac P, Veeremanad G, Weiss B, Wilsonaf D, Dignass A, Eliakimaj A, Winter H, Turner D. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. Journal of Crohn´s and Colitis 2014; 8: 1179-2017.
36. Dulai PS, Siegel CA, Dubinsky MC. Balancing and communicating the risks and benefits of biologics in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 2927- 2936.
37. Silva LCR, Ortigosa LCM, Benard G. Anti-TNF-a agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. Immunotherapy 2010; 2: 817-833.
38. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007; 132: 863-873.
39. Turner D, Travis SPL, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Am J Gastroenterol 2011; 106: 574-588.
40. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman–Wauters G, Crandall W, Baldassano R, GriffithsA for the T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 391-399.
41. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, Dotan I, Chowers Y, Confino-Cohen R, Weiss B. Infliximab-related infusion reactions: Systematic Review. Journal of Crohn´s and Colitis 2015; 9: 806-815.
42. Cozijnsen MA, Escher JC, Griffiths A, Turner D, de Ridder L. Benefits and risks of combining Anti-Tumor necrosis factor with immune modulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 21: 951-961.
43. Lu Y, Bousvaros A. Immunizations in children with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gastroenterol Hepatol (NY) 2014; 10: 355-363.
44. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. Acta Pediátrica 2011; 100: 451–455.
45. Hyams JS. Risk/benefit strategies must be employed in the management of pediatric Crohn's disease. Dig Dis 2009; 27: 291-296.
46. Baillie CT, Smith JA. Surgical strategies in pediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2015; 21: 6101-6116.
47. Kelts D, Grand R, Shen G, Watkins J. Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. Gastroenterology 1979; 76: 720-727.
48. Barnes JL, Kelly A. Tappenden. Nutritional management of inflammatory bowel disease and short bowel syndrome. nutrition in the prevention and treatment of disease. 3rd Edition. Elsevier Inc. Chapter 39; 739-756.
49. Wiskin AE, Wootton SA, Culliford DJ, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM. Impact of disease activity on resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2009; 28: 652-656.
50. Gurram B, Joeckel R, Stephens M. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease. Practical Gastroenterology 2012; 56-62.
51. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterol Clin Nutr 2006; 25: 260-274.
52. Gallo J, Grant A, Otley AR, Orsi M, Mac Intyre B, Gauvry S, Lifschitz C. Do parents and children agree? Quality-of-life assessment of children with inflammatory bowel disease and their parents. JPGN 2014; 58: 481-485.
53. Rocchi A, Benchimol E, Bernstein ChN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, Glasgow KW, Fernandes A, Ghosh S. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review. Can J Gastroenterol 2012; 26: 811-817.

Actualización terapéutica en esofagitis eosinofílica

Javier Molina-Infante,[1, 2] Rodolfo Corti,[3] Judith Doweck,[3] Alfredo J Lucendo[2, 4]

[1] Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres, España.
[2] Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid, España.
[3] Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
[4] Hospital General de Tomelloso. Ciudad Real, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):242-252

Recibido: 19/06/2018 / Aceptado: 20/06/2018 / Publicado online: 17/09/2018

Resumen

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica caracterizada clínicamente por síntomas de mal función esofágica e histológicamente por infiltración densa por leucocitos eosinófilos. Su etiología es inmunoalérgica y es desencadenada en la mayoría de los casos por una alergia alimentaria no IgE mediada. En la actualidad se trata de una enfermedad común en Europa, Estados Unidos y Australia, y emergente en América del Sur y Asia. Durante la última década se han producido mejoras sustanciales en el algoritmo terapéutico de la enfermedad, desde la inclusión de los inhibidores de la bomba de protones como fármaco antiinflamatorio, la aparición de nuevos corticoides tópicos diseñados específicamente para la enfermedad, la simplificación y optimización de las dietas de eliminación y la aceptación de la dilatación endoscópica como un tratamiento coadyuvante altamente eficaz y seguro. Esta revisión trata de actualizar e imbricar, desde un punto de vista práctico, las principales opciones terapéuticas disponibles para esta nueva e intrigante enfermedad.

Palabras claves. *Esofagitis eosinofílica, inhibidor de la bomba de protones, corticoides, dieta, dilatación.*

Update on therapeutic strategies for eosinophilic esophagitis

Summary

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disease clinically characterized by esophageal dysfunction symptoms and histologically by dense eosinophil infiltration. Pathophysiologically, it is considered a non IgE-mediated immunoallergic disorder predominantly triggered by food antigens. Currently, it is a common disease in Europe, United States and Australia, with emergent trends in Asia and South America. Over the past decade, notable improvements have been accomplished within the therapeutic algorithm for EoE, including the acceptance of proton pump inhibitor drugs as an anti-inflammatory therapeutic asset, the development of steroid therapy specifically designed for topical delivery, the simplification and optimization of elimination diet schemes, aside from the recognition of endoscopic dilation as a highly effective and safe coadyuvant therapy. This review aims to

Correspondencia: *Javier Molina-Infante*
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Avda. Pablo Naranjo s/n 10003. Cáceres, España
Teléfono: 0034 927621544 / Fax: 927621545
Correo electrónico: xavi_molina@hotmail.com

update and gather, from a practical standpoint, the main therapeutic strategies available for this novel and intriguing disease.

Key words. *Eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor, topical corticosteroid, diet, dilation.*

Abreviaturas
EoE: esofagitis eosinofílica.
EOS/CGA: eosinófilos por campo de gran aumento.
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.
IBP: inhibidor de la bomba de protones.

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria del esófago de carácter crónico, caracterizada clínicamente por síntomas de disfunción esofágica, e histológicamente por inflamación esofágica en la que predominan los leucocitos eosinófilos, habitualmente más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/cga). Actualmente se la considera una forma distinta de alergia alimentaria, no IgE mediada, desencadenada predominantemente pero no exclusivamente por antígenos alimentarios.[1, 2] La incidencia y prevalencia (al ser una enfermedad crónica) de la enfermedad se han disparado desde la caracterización inicial de la EoE como un síndrome clínico patológico propio distinto de la gastroenteritis eosinofílica, llevada a cabo a principios de los años 1990 por dos grupos independientes de investigadores en Estados Unidos y Suiza.[3, 4] La EoE ha dejado de ser una enfermedad rara y afecta al menos a 1 de cada 1000-2000 habitantes en Europa y Norteamérica,[5, 6] mientras que las cifras de incidencia en niños y adultos más recientemente comunicadas en España[7, 8] (en el entorno de los 100 casos por cada 100.000 habitantes) son preocupantemente cercanas a las conocidas para la enfermedad inflamatoria intestinal, descrita hace casi un siglo. Como resultado de lo anteriormente mencionado, la EoE representa en la actualidad la segunda causa de esofagitis crónica tras la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la principal causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Se desconoce la causa por la que alimentos consumidos por el hombre desde el neolítico; como la leche, el trigo, los huevos y las legumbres, han comenzado, en los últimos 25 años, a provocar esta enfermedad, aunque se sospecha que múltiples factores relacionados con el estilo de vida moderno (mejora de las condiciones higiénicas, cambios en el tipo de alimentos consumidos, modificación genética y contaminación con químicos y aditivos de los alimentos, cría de animales con hormonas y antibióticos, así como los cambios secundarios en la microbiota intestinal humana) pueden estar involucrados en la génesis de la enfermedad.[9]

Durante la última década, el volumen de evidencia científica disponible sobre los distintos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de la EoE ha crecido de manera exponencial, y ha sido actualizado secuencialmente en 4 documentos de consenso y guías de práctica clínica desarrollados por grupos de expertos.[10-13] Sin embargo, el avance en el conocimiento posterior ha generado varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados, artículos originales novedosos y meta análisis con revisiones sistemáticas, ausentes en todas las guías previas, por lo que estas se encuentran actualmente obsoletas. Además, la calidad global de todas las guías previas es limitada, pues ninguna empleó métodos específicos para establecer la calidad de las pruebas o el peso de las afirmaciones y recomendaciones que proporcionaban.[14] Una nueva guía clínica desarrollada por un grupo internacional de expertos, utilizando el sistema GRADE para clasificar la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, ha sido publicada en el año 2017 bajo el auspicio de la *United European Gastroenterology*.[1] Las recomendaciones de la presente revisión narrativa, únicamente concernientes a los aspectos terapéuticos, están establecidas en las recomendaciones basadas en la evidencia de la guía clínica actualizada combinada con la visión personal de los autores.

1. Historia natural de la EoE

La EoE es una enfermedad crónica, como atestiguaron tres series iniciales publicadas antes de 2010, una en adultos[15] y dos en niños,[16, 17] con un seguimiento medio de 7 y 8 años. De manera consistente, los síntomas y la infiltración eosinofílica esofágica persistían a lo largo del tiempo sin tratamiento y recidivaban con frecuencia al suspenderlo.

La EoE es también una enfermedad progresiva, desde un fenotipo inflamatorio hacia otro fibroestenosante. En población adulta, la duración de la enfermedad no tratada constituye el principal factor de riesgo para la remodelación fibrosa esofágica y la formación de estenosis,[18] cuya prevalencia aumenta del 47% al 88% cuando el retraso diagnóstico (y la ausencia de tratamiento aparejado) pasa de 2 a más de 20 años,[19] y se duplica con cada aumento de 10 años en la edad del paciente al diagnóstico.[20, 21] Recientemente, se ha demostrado que esta progresión fenotípica puede ocurrir incluso dentro de la edad pediátrica, cuando la distensibilidad esofágica (medida mediante el dispositivo esofágico FLIP) se ve progresivamente reducida en presencia de inflamación activa a medida que la

edad de los niños va aumentado, hasta los 18 años.[22]

Por su carácter crónico y progresivo, la EoE impacta sobre la calidad de vida y el ajuste psicosocial de los niños afectados y de sus familias, dado que produce ansiedad y depresión, deterioro del sueño y problemas escolares.[23] Entre los adultos, la EoE afecta el funcionamiento psicosocial, pero no el bienestar físico o el funcionamiento mental.[24] Las impactaciones alimentarias de repetición, las limitaciones derivadas de restricciones dietéticas y la duración prolongada de los síntomas son los principales determinantes de calidad de vida en adultos.[24] La calidad de vida empeora en todas las edades en los casos con síntomas esofágicos más pronunciados y enfermedad histológica activa.[23]

2. Objetivos terapéuticos

Los aspectos más importantes para tener en cuenta respecto de los objetivos terapéuticos de la EoE están resumidos en la Tabla 1. Al tratarse de una entidad clínica e histológica, los objetivos terapéuticos mínimos serán la resolución de los síntomas y de la inflamación eosinofílica esofágica, arbitrariamente definida por un umbral de curación por debajo de 15 eos/cga, para prevenir la ulterior aparición de complicaciones fibroestenosantes y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La correcta caracterización de los síntomas en la EoE es una tarea difícil en la actualidad, por la mala capacidad de los niños para su correcta transmisión y por la capacidad de adaptación y normalización de la disfagia en adultos, con desarrollo de estrategias adaptativas tales como evitar comidas duras y secas, la masticación excesiva o ayudarse recurrentemente con agua en las comidas. Este hecho fue recientemente constatado en un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en 269 pacientes adultos, donde se pudo comprobar la escasa utilidad de los síntomas para predecir la actividad endoscópica e histológica de la EoE (área bajo la curva ROC 0,6).[25] Por tanto, un aspecto importante a tener en cuenta es que no parece lógico tratar la EoE a demanda de los síntomas, como se hace en otras enfermedades esofágicas (por ejemplo, la ERGE) o alérgicas (por ejemplo, el asma) y siempre se debe correlacionar la respuesta sintomática con la respuesta histológica (mediante biopsias) a las 6-12 semanas de la instauración de cualquier intervención terapéutica. En este sentido, se han señalado recientemente un número relevante de similitudes entre la EoE y la enfermedad de Crohn en cuanto a su historia natural y sus objetivos terapéuticos.[26] Ambas son entidades clínico-patológicas, crónicas y en muchos casos progresivas, donde los síntomas se correlacionan mal con la actividad biológica y donde el objetivo ideal deseado sería la remisión completa de los síntomas y de la inflamación. Desafortunadamente, no existen en la actualidad marcadores no invasivos de actividad de la EoE, como la calprotectina fecal o la enteroresonancia magnética nuclear en la enfermedad de Crohn. El desarrollo del String Test[27] y de la citoesponja[28] son las primeras exploraciones mínimamente invasivas evaluadas con éxito para la EoE.

Tabla 1. *Aspectos claves en los objetivos terapéuticos en la EoE*

- La EoE es una entidad clínico-histológica definida por síntomas e infiltración eosinofílica.
- Los objetivos terapéuticos mínimos serán la resolución de los síntomas y de la inflamación, para evitar las complicaciones fibroestenosantes a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Los síntomas son malos predictores de la actividad histológica de la enfermedad y no deben ser la guía para prescribir tratamiento o conocer si este es eficaz, como se hace con la terapia a demanda en la ERGE o en el asma.
- Por tanto, toda intervención terapéutica debe ir seguida de endoscopía con biopsias a las 6-12 semanas para conocer su eficacia y comprobar la remisión histológica.
- Un abordaje más adecuado, de manera similar a como se realiza en la enfermedad inflamatoria intestinal, sería utilizar un tratamiento de inducción antiinflamatorio (fármacos o dietas) para el control de los síntomas y la inflamación, seguido de un tratamiento de mantenimiento.
- Si la disfagia no está bien controlada con una medida terapéutica antiinflamatoria potencialmente eficaz (fármacos o dieta), se debe valorar individualmente la adición de la dilatación endoscópica, especialmente en pacientes con esófago estrecho (< 13 mm) y con estenosis luminales.
- Los pacientes que debutan con un patrón fibroestenosante y aquellos en los que los síntomas recidivan invariablemente con la suspensión terapéutica son los mejores candidatos para un tratamiento de mantenimiento.
- Las herramientas terapéuticas antiinflamatorias en la EoE (IBP, corticoides tópicos deglutidos y dietas de eliminación) son intercambiables a lo largo del tiempo.

3. Tratamiento de la enfermedad

Se han alcanzado múltiples avances terapéuticos a lo largo de la última década en el tratamiento farmacológico y dietético de los pacientes con EoE. El más destacado ha sido la aceptación de que los pacientes con datos clínicos, endoscópicos e histológicos que responden a IBP constituyen un sub-fenotipo de pacientes con EoE,[1, 29] a

diferencia de lo que afirmaban todas las guías clínicas previas,[10-13] en las que la respuesta a IBP descartaba la existencia de EoE. Múltiples estudios recientes han demostrado que la expresión genotípica y molecular de los pacientes con EoE es similar, independientemente de la respuesta o ausencia de respuesta a IBP.[1, 29, 30] Igualmente, se ha podido confirmar que los IBP condicionan los mismos efectos antiinflamatorios a nivel molecular que los corticoides deglutidos tópicos.[1, 29] Como veremos más abajo, la optimización de las formulaciones tópicas de corticoides, la simplificación de los esquemas de restricción dietética y la constatación de la seguridad de la dilatación endoscópica han sido otros hitos destacables en el ámbito terapéutico.

Un concepto clave en el tratamiento EoE es que se debe instaurar siempre un tratamiento antiinflamatorio como tratamiento de inducción, y probablemente de mantenimiento, dado que al interrumpir el tratamiento farmacológico los síntomas y la eosinofilia esofágica recurren típicamente tras un período de 3 a 6 meses.[1] La estrategia terapéutica a largo plazo para los tratamientos farmacológicos, por tanto, consistirá en emplear dosis mínimas eficaces para mantener la remisión, mientras que en el tratamiento dietético es evitar a largo plazo exclusivamente los alimentos que se han demostrado causantes de la enfermedad, tras su reintroducción individual.[1] Cualquier tratamiento antiinflamatorio eficaz (IBP, corticoides tópicos, dieta) debe asociarse a dilatación endoscópica si existe disfagia persistente o alteraciones del calibre esofágico.[1] Las herramientas terapéuticas antiinflamatorias pueden ser intercambiables a lo largo del tiempo, dependiendo del deseo de cambio del paciente, de la aparición de efectos secundarios o de la pérdida de respuesta.[26] Dos series recientes prospectivas de pacientes han demostrado que los pacientes respondedores a corticoides o dieta de eliminación responden también a tratamiento con IBP, y viceversa.[31, 32] Por tanto, la elección de un tratamiento inicial no impide que el paciente pueda ser transferido a otro tratamiento antiinflamatorio a lo largo de la evolución de la enfermedad. En la Figura 1 se sugiere un algoritmo terapéutico actualizado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la EoE.

3.1. Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Entre los fármacos con capacidad antiinflamatoria útiles en la EoE, diversos estudios prospectivos han demostrado que el tratamiento con IBP es capaz de inducir la remisión histológica de la enfermedad (definida como una reducción del infiltrado eosinofílico por debajo de los 15 eos/cga) entre el 47% y el 57% de los pacientes adultos y pediátricos.[33, 34] Una reciente revisión sistemática con meta análisis, que incluyó 33 estudios con 619 pacientes con EoE, demostró que los IBP inducían la remisión histológica en el 50,5% (IC95%: 42,2-58,7%) y la mejoría sintomática en el 60,8% (IC95%: 48,4-72,2%) de los pacientes tratados, sin documentar diferencias significativas respecto de la edad de los pacientes, el diseño del estudio o el tipo de IBP evaluado.[35] Sin embargo, sí se observó una tendencia hacia una mayor eficacia cuando se repartió la dosis total en dos tomas al día, y entre los pacientes con un reflujo gastroesofágico patológico en la pHmetría.[35] Las dosis recomendadas de IBP en adultos son omeprazol 20-40 mg dos veces al día o equivalente; en niños, 1-2 mg/kg de omeprazol o equivalente (Tabla 2). Respecto del tratamiento a largo plazo, dos series prospectivas en adultos[36, 37] y una más reciente en pacientes pediátricos[38] han evidenciado que el 75%-80% de los pacientes pueden conservar la respuesta clínica e histológica a lo largo del tiempo con dosis bajas de mantenimiento (Tabla 2). Entre los pacientes en los que recidiva la inflamación tras la reducción de dosis de IBP, la mayoría (70%) pueden recuperar la remisión con el re-incremento de dosis de IBP.[36] No existen datos publicados sobre problemas de seguridad de los IBP en pacientes con EoE.

3.2. Corticoides tópicos

Aunque todavía no existe ninguna formulación específica comercializada para tratar la EoE, se han realizado múltiples ensayos aleatorizados en niños y adultos con corticoides tópicos, resumidos en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis.[39-41] Estos estudios han confirma-

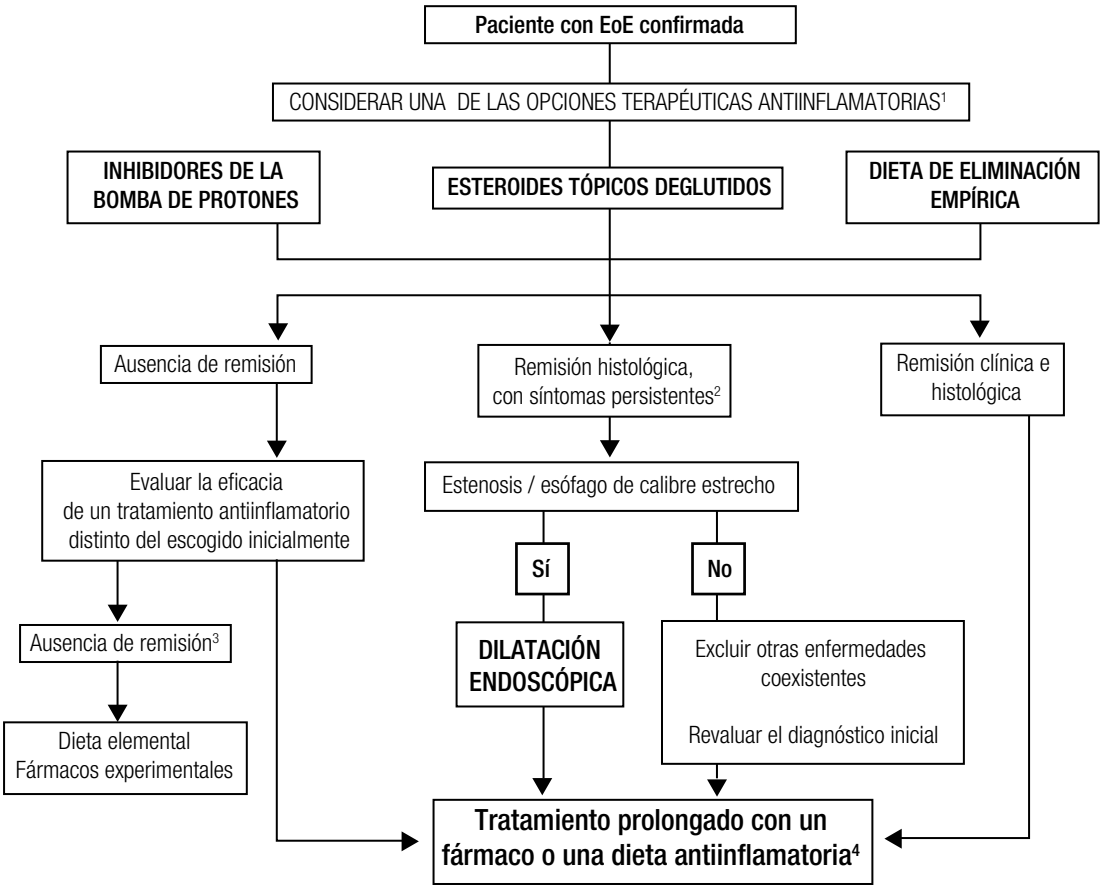
Tabla 2. *Dosis recomendadas para la inducción y el mantenimiento de la enfermedad con IBP y corticoides tópicos deglutidos.*

	Inducción		Mantenimiento	
	Niños	**Adultos**	**Niños**	**Adultos**
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	1-2 mg/kg/día*	Omeprazol 20- 40 mg cada 12h	1 mg/kg/día	Omeprazol 20-40 mg cada 24h
Corticoides tópicos deglutidos				
Fluticasona	1600-1760 mcg/día*		880-1760 mcg/día*	
Budesonida	1-2 mg/día*	2-4 mg/día*	Similar a la inducción**	

* Repartidos en dos tomas diarias.[1]

** Múltiples estudios han demostrado una pérdida sustancial de respuesta con budesonida viscosa oral (30-70%) cuando se reduce la dosis que consiguió la remisión durante la inducción.[44-47]

Figura 1. *Algoritmo terapéutico actualizado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la EoE.*



1) Pese a la presencia de estenosis o reducción del calibre esofágico, no utilizar la dilatación endoscópica como monoterapia de primera línea y usar siempre un tratamiento antiinflamatorio, preferentemente esteroides tópicos. Las alteraciones fibroestenóticas pueden ser total o parcialmente reversibles con tratamiento farmacológico. **2)** En pacientes con disfagia/impactación persistente bajo un tratamiento antiinflamatorio eficaz (< 15 eos/cga), debería considerarse la adición de dilatación endoscópica. **3)** Valorar remitir al paciente a un centro especializado en EoE. **4)** Los tratamientos antiinflamatorios pueden ser intercambiables en algunos pacientes, así que un paciente puede responder a IBP, pero puede ser también respondedor a esteroides y/o dieta, y viceversa. Escoger una opción de primera línea no cierra la puerta a valorar otras alternativas en el futuro.

do la elevada eficacia de estos fármacos para inducir la remisión histológica en la EoE. Sin embargo, la interpretación comparativa de los resultados es compleja por la variabilidad en los criterios de inclusión, los fármacos utilizados (fluticasona o budesonida), las dosis diarias, la duración del tratamiento (de 2 a 12 semanas), los modos de aplicación del fármaco (inhaladores con polvo seco, suspensiones de viscosidad variable, o comprimidos efervescentes buco dispersables), y los criterios para definir remisión histológica (de < 1 a < 20 eos/cga). Sin embargo, parece claro que el sistema de liberación del fármaco a lo largo del esófago resulta esencial para alcanzar una adecuada y mantenida cobertura de la mucosa del órgano, evitando el depósito del corticoide en otros tejidos. Un ensayo clínico que comparó la eficacia de 1 mg de budesonida administrado dos veces como solución viscosa frente a aerosol demostró una tasa de remisión histológica completa significativamente mayor en el primer grupo (64% vs. 27%).[42] El tiempo de contacto del fármaco con la mucosa medido mediante escintigrafía fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con budesonida viscosa, y especialmente en el esófago distal.[42] Por tanto, se deben evitar los aerosoles y se debe usar preferiblemente la vía oral deglutida. Una nueva fórmula de budesonida en investigación, administrada en comprimidos efervescentes oro-dispersables específicamente diseñados para la liberación del fármaco en el esófago, ha demostrado capacidad para inducir remisión histológica universal en toda la longitud del esófago tras solo 2 semanas de tratamiento.[43]

A diferencia de la remisión histológica, los datos sobre la eficacia de los corticoides tópicos en la resolución de los síntomas son menos sólidos, sin que varios ensayos pudieran demostrar ventajas significativas frente al placebo.

El uso de escalas no validadas para evaluar los síntomas, la inclusión de pacientes con enfermedad más grave o no considerar las adaptaciones en el comportamiento alimentario de los pacientes para minimizar la disfagia son posibles explicaciones que están siendo solventadas en estudios más recientes.[44] Respecto de la remisión a largo plazo, la pérdida de respuesta es frecuente con la disminución de dosis (30%-70%)[45-47] o el tratamiento con budesonida a días alternos (90%),[48] mientras que dos estudios recientes con propionato de fluticasona han conseguido demostrar una alta eficacia mantenida (superior al 70%) cuando se administraba fluticasona a la misma dosis o la mitad de dosis de la que consiguiera la inducción previamente.[49, 50] Las dosis sugeridas de corticoides tópicos para la inducción y mantenimiento se encuentran resumidas en la Tabla 2.

Los corticoides tópicos deglutidos para el tratamiento de la EoE parecen mostrar un perfil de seguridad favorable, sin efectos adversos graves a corto plazo, y similar al documentado en los pacientes tratados con placebo, según los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. La candidiasis esofágica es el efecto adverso más frecuente (5-10%), siendo en la mayoría de los casos asintomática y encontrada incidentalmente durante la valoración endoscópica tras el tratamiento. Las fórmulas viscosas buco dispersables o en aerosol no han mostrado diferencias en la frecuencia de candidiasis asociada. Pequeñas series recientes de pacientes pediátricos tratados de manera prolongada con corticoides tópicos han generado cierta incertidumbre respecto de la potencial supresión del eje hipófiso-suprarrenal,[51] que no ha sido confirmado en otras series[52, 53] ni en ensayos clínicos frente a placebo.[43, 44] En todo caso, la reducción de los niveles de cortisol plasmático ha sido el único efecto documentado, sin signos clínicos de insuficiencia suprarrenal o impacto sobre el crecimiento tras 5 años de tratamiento.[50] Hasta que se disponga de datos sólidos de ensayos clínicos a largo plazo, podría aconsejarse la monitorización de cortisol sérico en los niños con EoE que están recibiendo dosis altas de corticoides tópicos deglutidos por largos períodos, o en caso de uso concomitante con corticoides inhalados/nasales para otras alergias asociadas.[1, 53]

3.3. Dietas de eliminación empíricas

El gran atractivo del tratamiento dietético para la EoE procede de la posibilidad de mantener la remisión a largo plazo sin necesidad de fármacos en una enfermedad crónica que afecta a niños y jóvenes, con la ventaja de un menor coste para los sistemas sanitarios. En las dos décadas de historia de la EoE se han evaluado varias intervenciones dietéticas, que comprenden la alimentación exclusiva mediante una fórmula elemental (eficaz pero inviable a largo plazo), la eliminación dirigida de alimentos en función de los resultados de las pruebas de alergia (ineficaz en adultos y con resultados contradictorios en niños), y la eliminación empírica de los alimentos más probablemente causantes de EoE, que es el estándar actual en la práctica clínica. En la Tabla 3 se encuentran resumidas una serie de recomendaciones prácticas clave al considerar el tratamiento dietético para un paciente con EoE.[54]

La dieta elemental (consistente en evitar cualquier alimento sólido y sustituirlo por formulaciones de aminoácidos desprovistas de capacidad antigénica) es la intervención dietética más eficaz para la EoE, capaz de inducir remisión histológica en el 90,8% (IC95%: 84,7-95,5%) de los pacientes pediátricos y adultos.[55] Sin embargo, su mal sabor, que requiere el uso frecuente de sonda nasogástrica, la escasa adhesión al tratamiento, sus efectos psicológicos y sociales al evitar todo consumo de alimentos convencionales, y su alto coste, no cubierto en muchos casos por los sistemas sanitarios, limitan de manera evidente su implementación.

La eliminación de alimentos basada en los resultados de las pruebas de alergia alimentaria de *prick* cutáneos o con parches epicutáneos fue evaluada por vez primera en 2002, en una serie pediátrica, en la que tras excluir una media de cinco alimentos se logró la remisión histológica documentada mediante endoscopía en el 49% de los pacientes.[56] Sin embargo, la identificación de los alimentos específicos causantes de la enfermedad, entre los pacientes respondedores, se basó exclusivamente en la recurrencia de los síntomas, evaluada por los padres tras la reintroducción individual de alimentos, sin realización de biopsias esofágicas. Una década más tarde, el mismo grupo de investigación actualizó sus resultados a eficiencia global del 53%.[57] Sin embargo, diversos estudios han mostrado peores resultados con esta estrategia en niños.[55] Un metaanálisis reveló que la eficacia global de la dieta de eliminación dirigida por pruebas cutáneas para logar remisión histológica era del 45,5% (IC95%: 35,4-55,7%), con una gran heterogeneidad (I^2: 75%), indicativa de una baja reproducibilidad.[55] Los resultados de esta estrategia en adultos fueron inferiores en este meta análisis (32%)[55] y, a diferencia de la bibliografía en niños, todos los estudios son concordantes. En adultos, un primer estudio demostró una baja eficacia, inferior al 25%, combinando pruebas cutáneas y epicutáneas,[58] mientras que un segundo estudio guiando la dieta mediante *microarrays* de IgE a partir de muestras de sangre tuvo que interrumpirse precozmente por una eficacia mínima del 7%.[59] Finalmente, un excelente estudio australiano reciente consiguió demostrar una escasa capaci-

Tabla 3. *Recomendaciones prácticas para la realización de dietas de eliminación empíricas*

1. El objetivo final del tratamiento dietético es identificar los alimentos causantes de la enfermedad y eliminarlos a largo plazo de manera indefinida. El paciente y el médico deben ser conscientes de cuál es la meta antes de iniciar cualquier intervención dietética.
2. Para la correcta realización de una dieta de eliminación empírica, es altamente recomendable la sedación durante la endoscopía (que favorece la adhesión del paciente) y disponer de una agenda flexible de endoscopías, que permita la realización del procedimiento cada 6-8 semanas.
3. Valorar individualmente la viabilidad del tratamiento dietético en los pacientes con EoE que ya realizan restricciones alimentarias debido a la presencia previas de alergias alimentarias IgE mediadas.
4. Los pacientes con disfagia grave o enfermedad fibroestenosante no son buenos candidatos a tratamiento con dieta y deberían ser tratados inicialmente con corticoides tópicos deglutidos. Una vez conseguida la remisión completa de la enfermedad se puede valorar la suspensión de los corticoides y plantear entonces la implementación de una dieta de eliminación empírica.
5. Existe riesgo de mala adhesión a la dieta en pacientes pediátricos mayores (10-14 años), adolescentes y adultos jóvenes.
6. Se debe proporcionar información detallada por escrito que facilite una adecuada lectura de los etiquetados alimentarios. No es imprescindible la colaboración de un dietista, especialmente con dietas restrictivas de hasta 4 grupos alimentarios.
7. El tratamiento dietético no es una panacea. Hasta un 10% y 25% de los pacientes no responderán a la dieta elemental y de eliminación de 6 alimentos respectivamente (ver más abajo).
8. La eficacia de las dietas de eliminación empíricas es similar en niños y adultos. La leche, el trigo y el huevo son los alimentos que con mayor frecuencia producen la enfermedad.
9. Un abordaje terapéutico de menor a mayor nivel de restricción (step-up o 2-4-6) puede ser coste-efectivo y mejorar el compromiso del paciente con las dietas de eliminación empíricas.
10. La eficacia estimada de las dietas de eliminación empírica es: 2 alimentos (leche + trigo) 43%; 4 alimentos (leche, trigo, huevos, legumbres) 54%-65%; 6 alimentos (leche, trigo, huevos, legumbres, frutos secos, pescado/marisco) 72%-79%.
11. Todas las dietas deben ser realizadas durante un período variable de 6-12 semanas, seguidas invariablemente de endoscopía con biopsias.
12. En pacientes con remisión clínica e histológica tras una dieta de eliminación empírica, se deben reintroducir individualmente los grupos de alimentos retirados durante 6-12 semanas, debiendo realizarse una endoscopía por cada alimento reintroducido.
13. Ni los síntomas ni los hallazgos endoscópicos son útiles para conocer la eficacia de una dieta o si el alimento reintroducido provoca la enfermedad, por lo que no pueden sustituir a la biopsia endoscópica.
14. El proceso de reintroducción de alimentos puede durar varios meses (duración superior a mayor número de alimentos eliminados). La realización de descansos intermitentes, habitualmente coincidente con las vacaciones, son recomendables para hacer más llevadero el proceso.
15. El 90% de los pacientes respondedores a dieta de 2 y 4 alimentos tienen 1 o 2 alimentos que provocan la enfermedad y son los mejores candidatos a tratamiento dietético de mantenimiento.
16. La dieta de eliminación empírica de 6 alimentos debe ser reservada para pacientes muy motivados que no hayan respondido a esquemas de restricción dietética más sencillos, a sabiendas de que tendrán un mínimo de 3 grupos de alimentos que eliminar a largo plazo.

dad predictiva de una combinación de los resultados de las pruebas de alergia en piel y de análisis de sangre con mediciones de reacciones inmediatas o tardías en respondedores a dieta empírica de 6 alimentos.[60] Por todas estas razones, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) ha recomendado no realizar estas pruebas cutáneas o en sangre para tratar de identificar los alimentos responsables de la EoE, porque su precisión diagnóstica es insuficiente para diseñar dietas eficaces.[2] Recientemente se ha desarrollado un *prick test* esofágico mediante la inyección en la mucosa esofágica directa de los alérgenos.[60] En un total de 8 pacientes adultos, 5 mostraron reacción local inmediata o difusa en forma de habón tras la inyección de soja (n=2), plátano, manzana, avena y avellana. Esta reacción fue siempre transitoria. Sin embargo, ningún paciente reaccionó con la inyección de leche, trigo y huevos (los alimentos que más frecuentemente provocan la enfermedad) y no se demostró la curación de la enfermedad mediante la retirada exclusiva de estos alimentos.[61]

Debido a la inviabilidad de la dieta elemental en la práctica clínica y a la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas de alergia para identificar los alimentos causantes de EoE, en 2006 se probó la eficacia de una dieta de eliminación empírica de 6 alimentos (consistente en suprimir de la dieta los seis alimentos más comúnmente asociados con alergia en la población pediátrica de Chicago: proteína de leche de vaca, trigo, huevo, soja, frutos secos, y pescados y mariscos). Este estudio demostró una remisión histológica de la enfermedad en el 74% de los niños tratados.[62] Resultados similares han sido obtenidos en pacientes de todas las edades, y resumidos en un meta análisis de siete estudios observacionales que proporcionó una eficacia homogénea (I^2 =0%) del 72% (IC95%: 66-78%) en niños y adultos.[55] La reintroducción secuencial de cada uno de los alimentos excluidos bajo control endoscópico e histológico permite identificar con certeza a los alimentos responsables de la EoE en cada paciente.[63-65] Sin embargo, el alto grado de restricción dietética y el gran número de endoscopías necesarias para completar este proceso, unido al hecho de que la mayoría de los pacientes que responden tendrán únicamente 1 ó 2 alimentos causantes de su EoE ha llevado a esquemas más sencillos, como la dieta de eliminación de 4 alimentos (leche, trigo, huevo y leguminosas/soja) con una eficacia global para lograr la remisión histológica de la EoE del 54% en adultos[66] y del 64% en niños.[67] Más recientemente un estudio multicéntrico prospectivo ha evaluado sobre 120 pacientes de todas las edades la eficacia de una dieta de eliminación de 2 alimentos (leche y cereales con gluten), seguida por una de 4 alimentos en los casos sin resolución

histológica, y reservando la dieta de 6 alimentos como última opción de rescate.[68] Este acercamiento terapéutico escalonado (2-4-6) logró tasas de remisión clínica e histológica del 43%, 60% y 79% respectivamente, reduciendo además en un 20% el número de endoscopías y el tiempo de proceso diagnóstico, respecto de comenzar con una dieta de 6 alimentos.[68] Una ventaja adicional es que el 90% de los respondedores a una dieta empírica de eliminación de 2 ó 4 alimentos tendrán únicamente uno o dos alimentos causantes.[68] Una vez identificados los alimentos responsables de la EoE en cada paciente mediante su reintroducción individual seguida de endoscopía, la evitación a largo plazo mantiene la remisión de la enfermedad. Dos estudios en adultos[63, 64] y uno más en pacientes pediátricos[62] han confirmado el mantenimiento inicial de la remisión histológica durante al menos 3-4 años sin necesidad de fármacos.

3.4. Dilatación endoscópica

La dilatación con balones, bujías o dilatadores rígidos es el único tratamiento endoscópico disponible para la EoE. Su eficacia ha sido plasmada en un reciente metaanálisis de 27 estudios observacionales sobre un total de 845 pacientes y 1820 dilataciones esofágicas.[69] Se documentó una mejoría sintomática en el 95% de los pacientes (IC95%: 90-98%), con una duración del efecto de alivio sintomático muy variable. Las complicaciones fueron infrecuentes, incluyendo perforación (0,38%), hemorragia (0,05%) y hospitalización (0,67%), sin mortalidad.[69] En la Tabla 4 aparecen glosados consejos prácticos para optimizar la indicación, la técnica y la seguridad del procedimiento endoscópico.[70, 71]

La dilatación esofágica no controla la inflamación crónica que contribuye al remodelado esofágico, por lo que no debería emplearse de manera aislada sin un tratamiento antiinflamatorio (IBP, corticoides tópicos o dieta) eficaz concomitante. De hecho, estudios recientes han confirmado la existencia de pacientes con estenosis complejas resueltas con tratamiento médico.[72, 73] De igual manera, la reducción de la distensibilidad esofágica y no necesariamente las alteraciones en el calibre del órgano parecen claves para la aparición de disfagia e impactación alimentaria.[74] En línea con lo expresado recientemente, se ha demostrado una mejoría de la distensibilidad con tratamiento farmacológico o dietético sin dilatación,[75, 76] así que el tratamiento médico o dietético puede revertir parcial o totalmente la remodelación fibrosa.

Sostén financiero. *Nada que declarar.*

Tabla 4. *Recomendaciones prácticas para la realización de dilatación endoscópica.*

1. La dilatación endoscópica es una técnica segura con un riesgo de complicaciones < 1%, similar al riesgo de la dilatación en la ERGE y la acalasia.
2. La dilatación endoscópica proporciona una mejoría marcada de la disfagia en más del 75% de los pacientes. Es un tratamiento coadyuvante a un tratamiento antiinflamatorio eficaz, ya que no ejerce ningún impacto sobre la inflamación eosinofílica.
3. Una sedación adecuada es clave para evitar la iatrogenia derivada de la tos y las náuseas.
4. Se debe empezar con calibres bajos de dilatador e ir subiendo poco a poco ("*startlow and goslow*").
5. Se debe parar cuando se observe sangre en el dilatador o desgarros mucosos profundos en la endoscopía.
6. El objetivo terapéutico mínimo es alcanzar hasta 13 mm de diámetro. En pacientes sin estenosis o esófago de calibre estrecho, puede ser necesario llegar a 16-18 mm.
7. Se pueden repetir las dilataciones cuando sean necesarias cada 3-4 semanas.
8. Respecto del tipo de dilatadores, serán preferibles los dilatadores rígidos (Savary-Guillard) o técnica de retirada con balón hinchado ("*pull-through*") con esófago de calibre estrecho y/o > 1 estenosis o dilatación con balón hidrostático en el caso de estenosis única.

Referencias

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, AmilDias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017; 5: 335-358.
2. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, Rothenberg ME, Terreehorst I, Muraro A, Lucendo AJ, Schoepfer A, Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy 2016; 71: 611-620.
3. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinic-pathologic syndrome. Dig Dis Sci 1993; 38: 109-116.
4. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 1419-1429.
5. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 3-15.
6. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2018; 154: 319-332.
7. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in mid-western Spain (2007-2016). United European Gastroenterol J 2018; 6: 29-37.

8. Arias A, Lucendo AJ. All ages incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in central Spain: A 12-year population-based study. Dig Liver Dis 2018 (in press).
9. Spechler SJ. Speculation as to why the frequency of eosinophilic esophagitis is increasing. Curr Gastroenterol Rep 2018; 20: 26.
10. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 2007; 133: 1342-1363.
11. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 3-20.
12. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA; American College of Gastroenterology ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013; 108: 679-692.
13. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schäppi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandenplas Y; ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58: 107-118.
14. Lucendo AJ, Arias Á, Redondo-González O, Molina-Infante J. Quality assessment of clinical practice guidelines for eosinophilic esophagitis using the AGREE II instrument. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 11: 383-390.
15. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon H-U. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. Gastroenterology 2003; 125: 1660-1669.
16. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, Buckmeier BK, Bullock JZ, Collier AR, Konikoff MR, Noel RJ, Guajardo JR, Rothenberg ME. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 731-738.
17. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, Liacouras CA. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 30-36.
18. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 134-140.
19. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon H-U, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology 2013; 145: 1230-1236.
20. Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. Gastrointest Endosc 2014; 79: 577-585.
21. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. Am J Gastroenterol 2018; Apr 27. doi: 10.1038/s41395-018-0052-5.
22. Menard-Katcher C, Benitez AJ, Pan Z, Ahmed FN, Wilkins BJ, Capocelli KE, Liacouras CA, Verma R, Spergel JM, Furuta GT, Muir AB. Influence of age and eosinophilic esophagitis on esophageal distensibility in a pediatric cohort. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1466-1473.
23. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á. Systematic review: health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis-measure instruments and determinant factors. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46: 401-409.
24. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á. Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis. United European Gastroenterol J 2018; 6: 38-45.
25. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R, Haas NA, Alexander JA, Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Leung J, Bussmann C, Collins MH, Newbury RO, De Petris G, Smyrk TC, Woosley JT, Yan P, Yang GY, Romero Y, Katzka DA, Furuta GT, Gupta SK, Aceves SS, Chehade M, Spergel JM, Schoepfer AM. International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2016; 150: 581-590.
26. Molina-Infante J, Schoepfer AM, Lucendo AJ, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis: What can we learn from Crohn's disease? United European Gastroenterol J 2017; 5: 762-772.
27. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, Masterson JC, Ochkur S, Protheroe C, Moore W, Pan Z, Amsden K, Robinson Z, Capocelli K, Mukkada V, Atkins D, Fleischer D, Hosford L, Kwatia MA, Schroeder S, Kelly C, Lovell M, Melin-Aldana H, Ackerman SJ. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. Gut 2013; 62: 1395-1405.
28. Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, Geno DM, Beitia RA, Chang AO, Shaheen NJ, Fitzgerald RC, Dellon ES. Accuracy and safety of the cytosponge for assessing histologic activity in eosinophilic esophagitis: A Two-Center Study. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1538-1544.
29. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, Hirano I, Katzka DA, Moawad FJ, Rothenberg ME, Schoepfer A, Spechler SJ, Wen T, Straumann A, Lucendo AJ. PPI-REE Task Force of the European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS). Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for oeosinophilic oesophagitis. Gut 2016; 65: 521-531.
30. Peterson KA, Yoshigi M, Hazel MW, Delker DA, Lin E, Krishnamurthy C, Consiglio N, Robson J, Yandell M, Clayton F. RNA sequencing confirms similarities between PPI-responsive oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2018; 48: 219-225.
31. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Olalla JM, Molina-Infante J. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2016;137: 931-934.
32. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 631-633.

33. 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.
34. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, Bracamonte T, Román E. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62: 704-710.
35. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14: 13-22.
36. Molina-Infante J, Rodríguez-Sánchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajciova J, Rivas MD, Barrio J, Moawad FJ, Martínez-Alcalá C, Bredenoord AJ, Zamorano J, Dellon ES. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and Influenced by CYP2C19 genotype and rhino-conjunctivitis. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1567-1575.
37. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 534-540.
38. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, Román E. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018 Mar 5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001952.
39. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, Woodman R, Wong GR, Cock C, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): A systematic review and meta-analysis. Clin Transl Gastroenterol 2015; 6: e82.
40. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1111-1119.
41. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaez R. Systematic review with meta-analysis: Pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 797-806.
42. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, 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.
43. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, Schlag C, Madisch A, Fibbe C, Wittenburg H, Allescher HD, Reinshagen M, Schubert S, Tack J, Müller M, Krummenerl P, Arts J, Mueller R, Dilger K, Greinwald R, Straumann A. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut 2016; 65: 390-399.
44. Dellon ES, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I. MP-101-06 Investigators. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2017; 152: 776-786.
45. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann 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.
46. Eluri S, Runge TM, Hansen J, Kochar B, Reed CC, Robey BS, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Diminishing effectiveness of long-term maintenance topical steroid therapy in ppi non-responsive eosinophilic esophagitis. Clin Transl Gastroenterol 2017; 8: e97.
47. Reed CC, Fan C, Koutlas N, Stefanadis Z, Eluri S, Shaheen NJ, Dellon ES. Compounded oral viscous budesonide is effective and provides a durable response in eosinophilic esophagitis. HSOA. J Gastroenterol Hepatol Res 2018; 7: 2509-2515.
48. Rubinstein E, Hait EE, Mitchell PD, Lee JJ. Every-other-day dosing of oral viscous budesonide is not effective in the management of eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 395-397.
49. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, Kramer RE, Collins MH, Stucke E, Mangeot C, Jackson WD, O'Gorman M, Abonia JP, Pentiuk S, Putnam PE, Rothenberg ME. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014; 147: 324-333.
50. Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagiella E, Chehade M. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2016; 111: 1187-1197.
51. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. J Pediatr 2016; 170: 240-245.
52. Philla KQ, Min SB, Hefner JN, Howard RS, Reinhardt BJ, Nazareno LG, Vogt KS. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function. J Pediatr Endocrinol Metab 2015; 28: 1101-1116.
53. Hsu S, Wood C, Pan Z, Rahat H, Zeitler P, Fleischer D, Menard-Katcher C, Furuta GT, Atkins D. Adrenal insufficiency in pediatric eosinophilic esophagitis patients treated with swallowed topical steroids. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2017; 30: 135-140.
54. Molina-Infante J, González-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 11: 115-123.
55. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014; 146: 1639-1648.
56. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 363-368.
57. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 461-467.
58. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, Porcel-Carreño SL, Jiménez-Timón S, Hernández-Arbeiza FJ. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1200-1202.

59. van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, Akkerdaas JH, van Ree R, Terreehorst I, Sprikkelman AB, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1095-1097.
60. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 223-233.
61. Warners MJ, Terreehorst I, van den Wijngaard RM, Akkerdaas J, van Esch BCAM, van Ree R, Versteeg SA, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Abnormal responses to local esophageal food allergen injections in adult patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2018; 154: 57-60.
62. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, Melin-Aldana H, Li BU. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1097-1102.
63. Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, Jiménez-Contreras S, González-Castillo S, Rodríguez-Domínguez B, De Rezende LC, Tenias JM. Empiric six-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 797-804.
64. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012; 142: 1451-1459.
65. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, Jacques K, Wang D, Melin-Aldana H, Nelson SP. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53: 145-149.
66. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sánchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1093-1099.
67. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a four-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15: 1698-1707.
68. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, García-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-García A, Modolell I, González-Cordero PL, Pérez-Martínez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, García-Puig R, Savarino E, Sánchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 1365-1372.
69. Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM. Systematic review with meta-analysis: Endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2017; 4105-4696.
70. Richter JE. Eosinophilic esophagitis dilation in the community-try it-you will like it-but start low and go slow. Am J Gastroenterol 2016; 111: 214-216.
71. Madanick RD, Shaheen NJ, Dellon ES. A novel balloon pull-through technique for esophageal dilation in eosinophilic esophagitis (with video). Gastrointest Endosc 2011; 73: 138-142.
72. Nicodème F, Hirano I, Chen J, Robinson K, Lin Z, Xiao Y, Gonsalves N, Kwasny MJ, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 1101-1107.
73. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, Gonsalves N, Lin Z, Pandolfino JE. Improvement in esophageal distensibility in response to medical and diet therapy in eosinophilic esophagitis. Clin Transl Gastroenterol 2017; 8: e119.
74. Silva D, Santos F, Piedade S, Morais-Almeida M. Can esophageal dilation be avoided in the treatment of severe esophageal stricture caused by eosinophilic esophagitis? Eur Ann Allergy Clin Immunol 2015; 47: 132-136.
75. Kavitt RT, Ates F, Slaughter JC, Higginbotham T, Shepherd BD, Sumner EL, Vaezi MF. Randomized controlled trial comparing esophageal dilation to no dilation among adults with esophageal eosinophilia and dysphagia. Dis Esophagus 2016; 29: 983-991.
76. Al-HussainiA. Savary Dilation Is Safe and Effective Treatment for Esophageal Narrowing Related to Pediatric Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63: 474-480.

Solución del caso: Hipoglucemia Hiperinsulinémica Persistente (HHP)

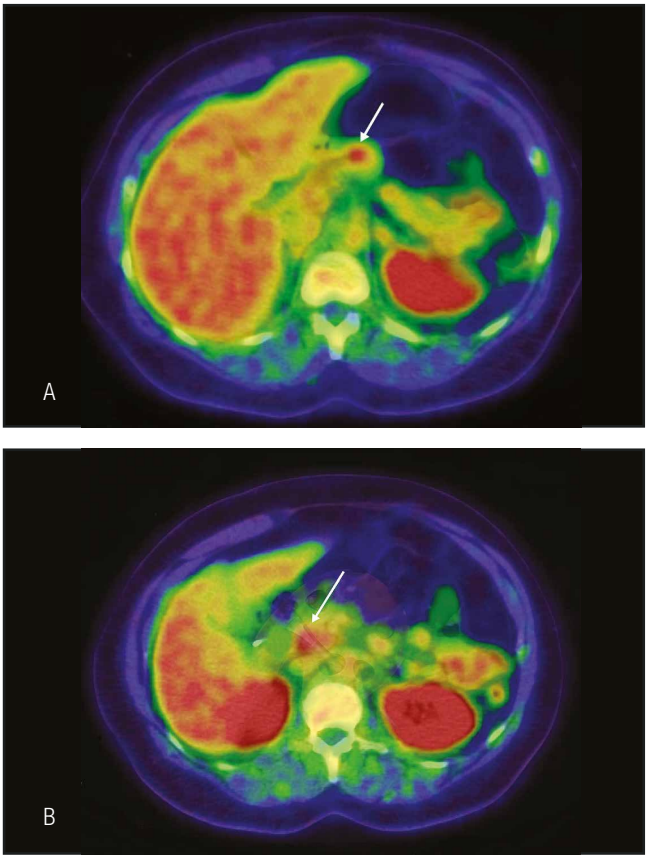
Viene de la pagina 152

Resolución

La conclusión del estudio con PET ^{18}F-DOPA fue de dos focos hiperfuncionantes a nivel del páncreas remanente compatibles con insulinomas.

Los insulinomas son los tumores neuroendócrinos funcionales más comunes que conducen a hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en adultos.[1] La mayoría de estas neoplasias suelen ser benignas, pequeñas (< 2 cm de diámetro), intrapancreáticas y solitarias (90%), pero hay un 10% que se presentan como malignas y en forma múltiple, y en raros casos se presenta en localización ectópica.[1, 2]

Figura 2. A) *PET-TC con ^{18}F-DOPA plano axial, se observa captaciones focales del radiotrazador (flechas) en el lecho quirúrgico; y* ***B)*** *la cabeza pancreática con SUV MAX 5,3 y 5,1 respectivamente.*



Los tumores neuroendócrinos (NETs), como es el caso de los insulinomas, tienen la capacidad de absorber y decarboxilar los precursores de aminoácidos como L-DOPA, convirtiéndola en dopamina, y es por este motivo que los insulinomas captan el radiotrazador ^{18}F-DOPA (Figura 2).[2]

La sensibilidad para localizar insulinomas de pequeño tamaño y determinar las metástasis en pacientes con HHP a través de la RM de abdomen es del 40 al 70%,[1] mientras que la detección a través de PET ^{18}F-DOPA es de hasta un 90%,[2] a pesar de los falsos negativos (captación fisio-lógica de L-DOPA en páncreas, vía biliar, riñones y parte del duodeno),[2] esto sumado a su alta especificidad (hasta del 100% en la serie de Imperiale y col.[3] en conjunto con su valor predictivo positivo del 100%) permitió en el caso de nuestra paciente hacer un diagnóstico de certeza y lo-grar mejorar el plan terapéutico.[2-4]

En conclusión, PET ^{18}F-DOPA es una herramienta útil en pacientes con HHP, al momento de determinar y localizar lesiones focales de insulinomas en comparación con la RM, como fue en el caso de nuestra paciente.

Referencias

1. Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 729-742.
2. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimaki M, Nuutila P. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or β-Cell hyperplasia in adult patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1237-1244.
3. Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, Bachellier P, Guillet B, Name I, Olivier M, Taieb D. ^{18}F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 409-418.
4. Minn H, Kemppainen J, Kauhanen S, Forsback S, Seppänen M. ^{18}F-fluorodihydroxyphenylalanine in the diagnosis of neuroendocrine tumors. PET Clin 2014; 9: 27-36.

Solución del caso: Hemorragia digestiva alta y tumor submucoso

Viene de página 153

Se decide conducta quirúrgica con diagnóstico de tumor submucoso gástrico. En enero del 2017 se realiza la gastrectomía vertical tubular laparoscópica. En el intraoperatorio se constata un tumor sólido en el fondo gástrico, subcardial, cara posterior, cercana al ángulo de Hiss.

Figura 3. *Vista posoperatoria del tumor y el margen quirúrgico.*

La paciente presenta buena evolución posoperatoria. Se otorga el egreso sanatorial al 2º día de la cirugía, imagen de ports en posquirúrgico inmediato (Figura 4).

Se recibe la anatomía patológica (Figuras 5 y 6), que informa una lesión nodular de 4,5 x 4 x 3,5 cm, duro elástica y con márgenes libres de resección. Ganglios del tronco coronario con hiperplasia nodular focal. Vimentina y S 100 positivo. AML, DOG 1, CD 34 negativos. Ki 67 positivo 2%. Compatible con Schwanoma gástrico o GANts tumor neuroautonómico gastrointestinal.

Figura 4. *Imagen de los puertos de ingresos laparoscópicos.*

Figura 5. *Microscopía del tumor. Schwannomas gástrico. Imagen de tinción H&E mucosa (arriba), los linfocitos en corona y tumor (abajo) magnificación por 4 aumentos.*

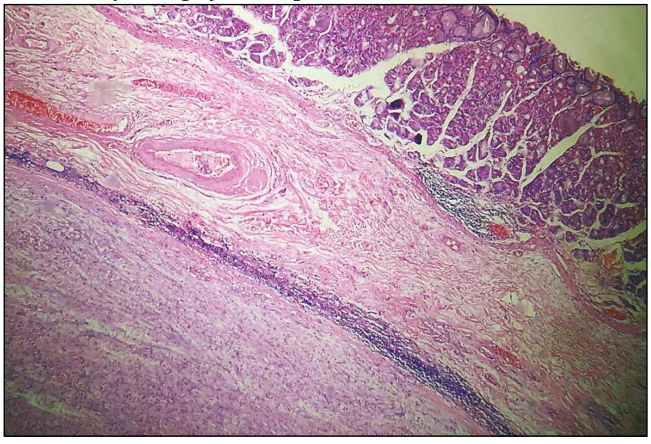
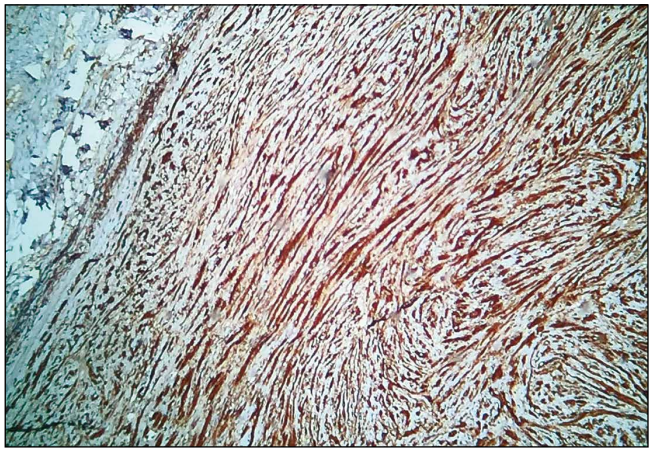


Figura 6. *Microscopía del tumor. Imagen histopatológica del tumor que muestra células fusiformes.*



Discusión

La primera descripción de un tumor mesequimático la realizó Morgagni en 1762. En 1984, Schaldenbrand usó el término estromal tipo miogénico o neurogénico, GISTs y GANTs respectivamente.[1]

Los schwannomas gástricos representan menos del 0,2% de todos los tumores del estómago; es una patología sumamente infrecuente y constituye el 4% de todos los tumores benignos.

Son generalmente benignos y pueden aparecer en extremidades, cabeza y cuello; son muy raros en el tubo digestivo y el sitio más prevalente es el estómago. Ocurre primero en la submucosa gástrica, en segundo lugar, en el colon, y menos frecuentemente en el intestino delgado y el esófago. La peculiar morfología y localización de los schwanomas gástricos se plantea con los GIST y otros tumores mesenquimáticos típicos. La lesión estaba compuesta principalmente de nidos y cordones de células fusiformes y de células epitelioides raras, con un patrón de crecimiento fasciculado y esteliforme; el citoplasma es eosinofílico y los núcleos son oscuros y ocasionalmente polimórficos.[2, 3]

Aparece entre los 40 y 60 años, no hay diferencia de sexos, aunque hay un ligero predominio masculino, lo que difiere de nuestra paciente. Su frecuencia aumenta en pacientes con neurofibromatosis. Macroscópicamente son tumores que pueden comprometer todas las capas del intestino, pueden crecer hacia la luz, protruir hacia la mucosa y ulcerarla, o bien crecer hacia la serosa. Se confirma por inmunohistoquímica, el S100 es positivo en el 100% de los casos y vimentina positivo, el CD 117, CD 34, SMA y desmina son negativos.[4, 5]

Diagnóstico diferencial con los adenocarcinomas, linfomas, GISTs, leiomiomas, leiomiosarcomas, tumor miofibroblásticos inflamatorios (TMI), etc.[6]

Se ha descripto recientemente la asociación con *Helicobacter Pylori (Hp)* y schwannomas gástricos. Tuvimos el diagnóstico luego de haber recibido el resultado de la VEDA, realizándose tratamiento con bloqueantes H2 y antibioticoterapia.[7]

La mayoría son diagnosticados a raíz de un hallazgo endoscópico. Cuando desarrollan síntomas, la hemorragia digestiva es el más frecuente, y fue el motivo de consulta de nuestra paciente.

La seriada gastroduodenal muestra defecto de relleno e imágenes lacunares. La endoscopía muestra la protrusión del tumor submucoso. La ecoendoscopía nos ayuda para demostrar su relación con la pared muscular y determinar presencia de adenopatías regionales. La tomografía computada (TC) con doble contraste o la hidrotomografía ponen de manifesto lesiones de hasta 2 centímetros, siendo uno de los mejores métodos auxiliares para el diagnóstico, y que permite estadificar y planear la cirugía.[4-6]

En 1991 se describe la resección gástrica laparoscópica. Las resecciones laparoscópicas se han convertido en la mejor vía de abordaje para los tumores submucosos gástricos.

Para realizar el diagnóstico se cuenta con la clínica, parámetros de laboratorio e imágenes. La VEDA es la mejor herramienta para el diagnóstico. La punción con aguja fina e histología debe reservarse solo para pacientes que no son pasibles de cirugía por su mal estado general, o cuando hay fuerte sospecha de patología no quirúrgica (ejemplo: linfoma) puede realizarse por endoscopia, ecoendoscopía o TC.[5, 6]

El schwannoma gástrico es una infrecuente patología, que en nuestro caso se presentó con HDA, asociado a la presencia de *Hp* y en una paciente del sexo femenino. La resección laparoscópica es factible y segura para este tipo de tumores.

Referencias

1. Ruiz H, Palermo M, Moreno L, Zorraquín C, Bruno M, Obredor C, Tarsitano F, Albertengo JC. Tumores estromales del tubo digestivo. Rev Argent Cirug 2006; 91: 147-153.
2. Aminder S, AnKur M, Garg B, Sood N. Schwannoma of the stomach: a case report: Journal of Medical Case Reports 2016; 10: 4.
3. Sreevathsa M, Pipara G. Gastric Schwannoma: A case report and review of literature. Indian J Surg Oncolog 2015; 6: 123-126.
4. Tatangelo F, Cantile M, Collina F, Belli A, de Franciscis S, Bianco F, Botti G. Gastric schwannoma misdiagnosed as GIST: A case report wiht immunohistochemical and molecular study. Oncology Letter 2016; 11: 2501-2516.
5. Álvarez JF, Ben-David K. Gastric schwannoma: a rare find. J Gastrointest Surg 2013; 17: 2179-2181.
6. Ruiz HD, Ritondale O, Álvarez F, Musso J, Duzza G, Tarsitano F. Tumor fantasma de epigastrio. Acta Gastroenterol Latinam 2010; 40: 312.
7. Lavy DS, Paulin ET, Parker MI, Zhang B, Parker GS, Schwartz MR. H. Pylori in a gastric schwannoma: a case report. Ann Transl Med 2016; 4: 137.

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 48 Nº3 año 2018