

A C T A

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 49 N°1 año 2019

ISSN: 2469-1119

- ED 6** Proyecto ECHO: ¿es posible democratizar la atención médica en América Latina?
Henry Cohen
- IM 11** Imagen infrecuente en paciente con colecistitis aguda
Pablo Ezequiel Finno, Marcelo Zicari, Andrés Tomat, Fernando Guerrero
- 13** Placas elevadas de esófago: no todo es acantosis glucogénica
Nicolás González, Agustina Belloso, Marta Otero, Dardo Centurión
- MO 14** Análisis de criterios diagnósticos y escores pronósticos en pacientes internados con presunción de hepatitis alcohólica
Norberto Adrián Gerling, Carla Garate, Oscar Furlong, Ariel Izcovich, Fernando Gabriel Tortosa, Carlos García Dans
- 22** Utilidad del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces como método diagnóstico no invasivo
María Soledad Muñoz, María Laura Valle Rossi, Luciana Ferrer, Romina Medeot, Pablo Herrera Najum, Luis López, Pablo Rodríguez
- 32** Conocimiento sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año en grupo de pediatras mexicanos
Karla Lorena Chávez-Caraza, María Teresa Sánchez-Ávila, Jaime Javier Cantú-Pompa, José Juan Góngora-Cortés, Oscar Alejandro García-Valencia, Carla Samara Tufiño-Sánchez, Francisco Manuel Vallarta-Martínez, María de los Ángeles Estrella González-Camid
- 44** Ultrasonido endoscópico como predictor de la respuesta patológica completa en cáncer de recto
Melissa Jiménez-Morales, J Octavio Alonso-Lárraga, J Guillermo De La Mora-Levy, Julio C Sánchez-del Monte, María del Carmen Manzano-Robleda, Armando Alonso-Martínez, Flora M Oña-Ortiz, Mauro E Ramírez-Sollís, Angélica Hernández-Guerrero
- 54** Prueba de aliento y genotipado para la intolerancia a la lactosa en pacientes con enfermedad de Gaucher tratados con miglustat
Blanca Medrano-Engay, Pilar Irún, Marcio Andrade-Campos, Fernando Medina-Monroy, Alberto Almeida, Miguel Pocoví, Pilar Giraldo
- CC 65** Presentación clínica infrecuente de lesión VPH anorrectal
Néstor A Gómez, Stanley M Jama, Jorge O Gutiérrez
- 69** Presentación inusual de un divertículo de Meckel
Mariel Tacchi, Fernando Ragone, Cecilia Curvale, Carolina Conlon, Renata Spiazzi, María Claudia Milano, Raúl Matano
- 73** Resección laparoscópica de un teratoma del hilio hepático
Talita Di Santi, Victor Subyung Lee, Marcelo Callado Fantauzzi, Gabriela Tomaz Martinho, Rafael Guedes de Toledo Barros, Andreas Johann Molnar Koszka, Andre Ibrahim David
- 77** Quiste esplénico benigno gigante: reporte de dos casos con resolución laparoscópica
Santiago Reimondez, Álvaro Alcaraz, Santiago Josseu Olguin, Franco José Signorini, Agustina Vigilante, Enzo Giordano, Lucio Ricardo Obeide
- 81** Abordaje laparoscópico del aneurisma de la arteria esplénica
Franco José Signorini, Tomas Kruse, Verónica Gorodner, Pablo Sergio Maldonado, Lucio Ricardo Obeide, Federico Moser

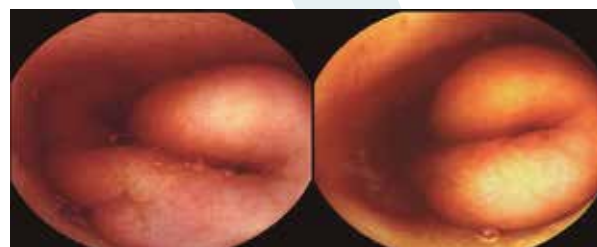


Figura 1. Imagen de la VCE. Saco diverticular invertido hacia la luz intestinal. VCE: videocápsula endoscópica.



Figura 1. Valoración por ultrasonido endoscópico del tumor primario (T) según TNM en cáncer de recto. El tumor invade a través de la muscular propia el tejido peri-colorrectal (T3).



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

Órgano oficial

SGU

Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Órgano oficial



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

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

REDES SOCIALES

Florencia González Cascio

SECRETARIA

Mariela García Muñoz

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Alejandro Javier Sfich

CORRECTOR

María Nochteff Avendaño

REVISORES NACIONALES

Ana Adet

Sandra Basso

Claudia Bestani

Román Bigliardi

Maximiliano Bun

Fernando Cairo

María Cristina Cañero Velasco

Marcela Carballido

Sebastián Augusto Carrica

Mariano Cartier

Fernando Chirido

Karina Collia

Luis Colombato

Rodolfo Corti

Alejandro Costaguta

Federico Cuenca Abente

Cecilia Curvale

Jorge Daruich

Juan Andrés De Paula

Martín De Santibáñez

Juan Manuel Díaz

Judith Doweck

Luis Durand

Nora Fernández

José L. Fernández

Luis Flores

Alfredo García

Aníbal 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 Lasas

María Eugenia Linares

Carlos Miguel Lumi

Pablo Luna

Fernando Man

Mariano Marcolongo

Ricardo Mastai

Eduardo Mauriño

Ezequiel Matías Mauro

Alejandra Maynat

Roberto Mazure

Guillermo Mendez

Alberto Muñoz

Fabio Nachman

Alejandro Nieponice

Juan Manuel O'connor

Marina Orsi

Analía Verónica Pasqua

Silvia Pedreira

Ramiro Perea

María Marta Piskorz

Margarita Ramonet

Judith Sabban

Graciela Salis

Alicia Sambuelli

José María Sanguinetti

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 Tchekmedyan

Marcelo Vela

Elena Verdú

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología
SAGE

**COMISIÓN DIRECTIVA
SAGE - PERÍODO 2019**

PRESIDENTE

Jorge Olmos

VICEPRESIDENTE

Edgardo Smecuol

SECRETARIO

Adrián Sambresqui

PROSECRETARIO

Juan Manuel Romeo

TESORERO

Fabio Nachman

PROTESORERA

Claudia Fuxman

VOCALES TITULARES

María Dolores Matoso

Sebastián Yasuda

Daniela Milito

VOCALES SUPLENTE

Ramiro Calcagno

Juan Pablo Stefanolo

Federico Cassella

CONSULTOR EX-PRESIDENTE

Ubaldo Gualdrini

CONSEJO ASESOR DE SAGE

Ubaldo Gualdrini

Sonia Niveloni

Silvia Pedreira

Ángel Nadales

Luis M. Bustos Fernández

SGU

Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

**COMISIÓN DIRECTIVA
SGU - PERÍODO 2017 - 2018**

PRESIDENTE

María Rosa Cruells

1º VICEPRESIDENTE

Horacio Gutiérrez Galina

2º 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

PROGRAMA 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.



EDITORIAL	Proyecto ECHO: ¿es posible democratizar la atención médica en América Latina? <i>Henry Cohen</i>	6
IMÁGEN DEL NÚMERO	Imagen infrecuente en paciente con colecistitis aguda <i>Pablo Ezequiel Finno, Marcelo Zicari, Andrés Tomat, Fernando Guerrero</i>	11
	Placas elevadas de esófago: no todo es acantosis glucogénica <i>Nicolás González, Agustina Belloso, Marta Otero, Dardo Centurión</i>	13
MANUSCRITOS ORIGINALES	Análisis de criterios diagnósticos y escores pronósticos en pacientes internados con presunción de hepatitis alcohólica <i>Norberto Adrián Gerling, Carla Garate, Oscar Furlong, Ariel Izcovich, Fernando Gabriel Tortosa, Carlos García Dans</i>	14
	Utilidad del antígeno de <i>Helicobacter pylori</i> en heces como método diagnóstico no invasivo <i>María Soledad Muñoz, María Laura Valle Rossi, Luciana Ferrer, Romina Medeot, Pablo Herrera Najum, Luis López, Pablo Rodríguez</i>	22
	Conocimiento sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año en grupo de pediatras mexicanos <i>Karla Lorena Chávez-Caraza, María Teresa Sánchez-Ávila, Jaime Javier Cantú-Pompa, José Juan Góngora-Cortés, Oscar Alejandro García-Valencia, Carla Samara Tufiño-Sánchez, Francisco Manuel Vallarta-Martínez, María de los Angeles Estrella González-Camid</i>	32
	Ultrasonido endoscópico como predictor de la respuesta patológica completa en cáncer de recto <i>Melissa Jiménez-Morales, J Octavio Alonso-Lárraga, J Guillermo De La Mora-Levy, Julio C Sánchez-del Monte, María del Carmen Manzano-Robleda, Armando Alonso-Martínez, Flora M Oña-Ortiz, Mauro E Ramírez-Solís, Angélica Hernández-Guerrero</i>	44
	Prueba de aliento y genotipado para la intolerancia a la lactosa en pacientes con enfermedad de Gaucher tratados con miglustat <i>Blanca Medrano-Engay, Pilar Iriún, Marcio Andrade-Campos, Fernando Medina-Monroy, Alberto Almeida, Miguel Pocoví, Pilar Giraldo</i>	54
CASOS CLÍNICOS	Presentación clínica infrecuente de lesión VPH anorrectal <i>Carmen Aguiar, Alejandra Arriola, Macarena Vassel, Sylvia Jaumandreu, María Carmen Rodríguez, Carmen Álvarez</i>	65
	Presentación inusual de un divertículo de Meckel <i>Mariel Tacchi, Fernando Ragone, Cecilia Curvale, Carolina Conlon, Renata Spiazzi, María Claudia Milano, Raúl Matano</i>	69
	Resección laparoscópica de un teratoma del hilio hepático <i>Talita Di Santi, Victor Subyung Lee, Marcelo Callado Fantauzzi, Gabriela Tomaz Martinho, Rafael Guedes de Toledo Barros, Andreas Johann Molnar Koszka, Andre Ibrahim David</i>	73



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



CASOS CLÍNICOS	Quiste esplénico benigno gigante: reporte de dos casos con resolución laparoscópica	77
	<i>Santiago Reimondez, Álvaro Alcaraz, Santiago Joseau Olguin, Franco José Signorini, Agustina Vigilante, Enzo Giordano, Lucio Ricardo Obeide</i>	
	Abordaje laparoscópico del aneurisma de la arteria esplénica	81
	<i>Franco José Signorini, Tomas Kruse, Verónica Gorodner, Pablo Sergio Maldonado, Lucio Ricardo Obeide, Federico Moser</i>	

◆ INDEX

EDITORIAL	Project ECHO: is it possible to democratize medical assistance in Latin America?	6
	<i>Henry Cohen</i>	
IMAGES OF THE NUMBER	Uncommon image in a patient with acute cholecystitis	11
	<i>Pablo Ezequiel Finno, Marcelo Zicari, Andrés Tomat, Fernando Guerrero</i>	
	Elevated plates of the esophagus: not everything is glucogenic acantosis	13
	<i>Nicolás González, Agustina Belloso, Marta Otero, Dardo Centurión</i>	
ORIGINAL ARTICLES	Scores and diagnosis criteria analysis in hospitalized patients with suspected alcoholic hepatitis	14
	<i>Norberto Adrián Gerling, Carla Garate, Oscar Furlong, Ariel Izcovich, Fernando Gabriel Tortosa, Carlos García Dans</i>	
	Utility of antigen detection of <i>Helicobacter pylori</i> in stool as a diagnostic noninvasive method	22
	<i>María Soledad Muñoz, María Laura Valle Rossi, Luciana Ferrer, Romina Medeor, Pablo Herrera Najum, Luis López, Pablo Rodríguez</i>	
	Knowledge about gastroesofagic reflux disease in children under one year old in a group of Mexican pediatricians	32
	<i>Karla Lorena Chávez-Caraza, María Teresa Sánchez-Ávila, Jaime Javier Cantú-Pompa, José Juan Góngora-Cortés, Oscar Alejandro García-Valencia, Carla Samara Tufiño-Sánchez, Francisco Manuel Vallarta-Martínez, María de los Ángeles Estrella González-Camid</i>	
	Endoscopic ultrasound and complete pathological response in rectal cancer	44
	<i>Melissa Jiménez-Morales, J Octavio Alonso-Lárraga, J Guillermo De La Mora-Levy, Julio C Sánchez-del Monte, María del Carmen Manzano-Robleda, Armando Alonso-Martínez, Flora M Oña-Ortiz, Mauro E Ramírez-Solís, Angélica Hernández-Guerrero</i>	
	Breath test and genotyping for lactose intolerance in patients with Gaucher's disease treated with miglustat	54
	<i>Blanca Medrano-Engay, Pilar Irún, Marcio Andrade-Campos, Fernando Medina-Monroy, Alberto Almeida, Miguel Pocoví, Pilar Giraldo</i>	

CASE
REPORTS**Infrequent clinical presentation of anal HPV lesion**

65

*Carmen Aguiar, Alejandra Arriola, Macarena Vassel, Sylvia Jaumandreu, María Carmen Rodríguez, Carmen Álvarez***Unusual presentation of a Meckel Diverticulum**

69

*Mariel Tacchi, Fernando Ragone, Cecilia Curvale, Carolina Conlon, Renata Spiazzi, María Claudia Milano, Raúl Matano***Laparoscopic resection of a hepatic hilum teratoma**

73

*Talita Di Santi, Victor Subyung Lee, Marcelo Callado Fantauzzi, Gabriela Tomaz Martinho, Rafael Guedes de Toledo Barros, Andreas Johann Molnar Koszka, Andre Ibrahim David***True giants' splenic cysts: report of two cases with laparoscopic approach**

77

*Santiago Reimondez, Alvaro Alcaraz, Santiago Josseau Olguin, Franco José Signorini, Agustina Vigilante, Enzo Giordano, Lucio Ricardo Obeide***Laparoscopic approach of the splenic artery aneurysm Report of three cases and literature review**

81

Franco José Signorini, Tomas Kruse, Verónica Gorodner, Pablo Sergio Maldonado, Lucio Ricardo Obeide, Federico Moser

Proyecto ECHO: ¿es posible democratizar la atención médica en América Latina?

Henry Cohen

Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):6-10

Recibido: 22/11/2018 / Aceptado: 26/11/2018 / Publicado online: 18/03/2019

1. Proyecto original, Instituto ECHO, Universidad de Nuevo México, Estados Unidos

Sanjeev Arora es profesor de Medicina y Gastroenterología, nacido en la India y radicado en EE. UU. desde hace más de treinta años. En el hospital universitario de la ciudad de Albuquerque, en el estado de Nuevo México, se encontró en cierto momento de su carrera frustrado por la gran cantidad de pacientes con hepatitis C que no eran diagnosticados a tiempo debido a los ocho meses de espera para concretar una consulta con un especialista, o bien porque no podían seguir el largo tratamiento que esta enfermedad requería. La mayoría de estos pacientes vivían en zonas rurales alejados del centro universitario, y no contaban con los recursos ni con el tiempo para trasladarse a la ciudad con el fin de consultar al especialista y ser tratados. En el 2003, Arora decidió utilizar las tecnologías de comunicación que rápidamente se habían diseminado en esos años, y comenzó un programa de educación continua a médicos generales, rurales, de familia, enfermeras, agentes comunitarios o promotores de salud

que se encontraban radicados en las localidades donde vivían sus pacientes con hepatitis C. Utilizando internet y las posibilidades de cualquier computadora para realizar videoconferencias e incluso por teléfono, logró en poco tiempo especializar a estos equipos de salud del primer nivel de atención en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que lo preocupaba. Con el tiempo, cientos de pacientes en localidades remotas se vieron beneficiados con la atención sanitaria especializada sin moverse de su lugar de residencia, del mismo modo que se beneficiaron sus médicos con la adquisición de nuevos conocimientos.

Actualmente, el modelo ECHO (acrónimo de Extension for Community Healthcare Outcomes) trabaja sobre más de 100 patologías o condiciones clínicas, y más de 100 universidades o centros especializados replican el modelo en 30 países, entre ellas Harvard y el MD Anderson en EE. UU., y la Universidad de la República en Uruguay, primer país en Latinoamérica en aplicar esta metodología. Más de 100 personas altamente calificadas integran hoy el equipo interdisciplinario del Instituto ECHO en la Universidad de Nuevo México, que durante su desarrollo ha logrado el respaldo de múltiples organizaciones públicas y privadas, incluyendo el gobierno de los EE. UU. a través de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), U.S. Department of Defense (DoD), U.S. Department of Veterans Affairs, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), entre muchos otros. En 2017 el Congreso de EE. UU. aprobó por

Correspondencia: Henry Cohen
Correo electrónico: hcohen1954@gmail.com

unanimidad un proyecto de ley para evaluar y poner en funcionamiento esta metodología. Asimismo, la red de académicos, especialistas y equipos de salud en todos los programas que desarrolla ECHO en el mundo (comunidad metaECHO) se fortalece continuamente con múltiples vías de intercambio y cooperación permanente, el desarrollo conjunto de mejores prácticas, la colaboración en evaluación de resultados e investigación mediante metaconferencias, sesiones de entrenamiento por teleconferencia, visitas de apoyo técnico entre países, etc. Recientemente, ECHO se propuso la meta superior de llegar a beneficiar a mil millones de personas en el mundo, para lo cual el Instituto comprendió que necesitaría la ayuda de otros centros que fueran capaces de entrenar y replicar el modelo convirtiendo *hubs* en “*superhubs*”. Estos centros de referencia ya han replicado el modelo y tienen la trayectoria y capacidad para entrenar a otras organizaciones en el mundo, con el respaldo del Instituto de la Universidad de Nuevo México. De este modo, podemos afirmar que ECHO es una organización y al mismo tiempo un movimiento de carácter internacional.

Un trabajo publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2011 fue un verdadero hito en la evolución de ECHO. Ahora y su equipo demostraron que el tratamiento de la hepatitis C fue tan exitoso en los sitios del interior en los que se aplicó la metodología ECHO como en la propia Universidad de Nuevo México, pero el acceso de las minorías al tratamiento fue muy superior allí donde se aplicó ECHO (Arora S y col. *N Engl J Med* 2011; 364: 2199-2207).

2. Misión

La misión del Proyecto ECHO es expandir la capacidad de proveer mejor asistencia para enfermedades frecuentes y complejas en áreas rurales y en lugares menos privilegiados alejados de los centros asistenciales y de los especialistas.

3. ¿Cómo funcionan las clínicas ECHO?

En las videoconferencias o “teleclínicas ECHO” se conectan simultáneamente por internet los médicos rurales, generales, especialistas y equipos de salud de las zonas alejadas y los profesores de los hospitales universitarios o centros de referencia. La dinámica es simple: los médicos del interior o periferia presentan casos clínicos complejos,

luego toda la comunidad participante plantea preguntas y comentarios, y los expertos en el hospital universitario realizan recomendaciones, desarrollando aquellos aspectos del procedimiento de diagnóstico o tratamiento que son difíciles de manejar sin la formación y experiencia especializadas. También pueden incluir breves presentaciones sobre temas frecuentes o difíciles, llamadas “didácticas”. El aprendizaje basado en casos clínicos y las buenas prácticas compartidas son las bases de esta metodología.

Repitiendo esta dinámica periódicamente y mediante el aprendizaje mutuo de la experiencia de todos, estos equipos de salud de zonas alejadas se especializan progresivamente y pueden tratar por sí mismos a la mayoría de estos pacientes complejos, al tiempo que conforman una comunidad de práctica de escala nacional y provee un programa de educación médica continua que permite que estos profesionales permanezcan en sus localidades asistiendo a sus pacientes.

A diferencia de la consulta clínica a distancia (“telemedicina”), esta metodología evita la atención directa de los pacientes por teleconferencia porque de esa forma no se desmonopoliza el conocimiento ni se multiplica la cantidad de pacientes asistidos.

Para incluir nuevas enfermedades, ellas deben ser prevalentes, con alto impacto en la sociedad (salud y económico), de manejo complejo, que existan tratamientos en evolución y que su tratamiento tenga una influencia positiva en la evolución del paciente.

4. ECHO Uruguay: 2014-2018

Uruguay no es un país con grandes barreras naturales ni distancias demasiado extensas como para que la población no pueda acceder a los servicios de salud elementales. Además, el Estado uruguayo garantiza a los ciudadanos una de las más amplias coberturas sanitarias de la región, que se ha profundizado sustancialmente desde la creación y desarrollo del Sistema Nacional Integrado de Salud en el año 2007. Sin embargo, el país no escapa del grave problema global de la concentración de servicios de salud especializados en la capital, ubicada en el extremo sur, con todo el perjuicio que ello representa para la población más alejada así como los costos incrementados para todo el sistema. Según datos del Sindicato Médico del Uruguay, de los 14.726 médicos en actividad en el año 2010, solo 3.501 (22%) estaban radicados en el interior

del país, y de estos la amplia mayoría se encontraban concentrados en los departamentos al sur del Río Negro, más cercanos a Montevideo.

El autor de este editorial tuvo oportunidad de visitar la sede del Instituto ECHO en la Universidad de Nuevo México a comienzos de 2012 y desde entonces trabaja en la replicación de ECHO en la Universidad de la República. Desde hace ya algunos años, la Universidad viene desarrollando un proceso de descentralización hacia el interior del país, por lo que no es sorprendente que ECHO Uruguay haya recibido el apoyo inmediato de los rectores Rodrigo Arocena y Roberto Markarián, y del decano de la Facultad de Medicina, Fernando Tomasina. En 2014, ese apoyo se tradujo en la aprobación de un convenio marco entre ambas universidades. Como parte de este convenio, la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, en tanto *hub* internacional del Instituto ECHO, accede gratuitamente a los sistemas informáticos para videoconferencia y gestión del proyecto (*software*) y al asesoramiento en los niveles técnicos y organizativos necesarios para el buen desarrollo del proyecto.

Participan de ECHO Uruguay médicos y equipos de salud de organizaciones públicas y privadas de todos los departamentos del país, en un proceso que viene sumando integrantes continuamente. Médicos generales y especialistas, enfermeras, licenciadas y otros profesionales de la salud se reúnen en policlínicas rurales o urbanas en el interior, o en sus propios domicilios, para participar de las teleclínicas con los centros de referencia. Para participar, es suficiente contar con una computadora, tableta o teléfono conectado a internet. El médico que presenta el caso debe contar con el consentimiento informado de su paciente.

Como resultado de esta conjunción de esfuerzos de personas y organizaciones convocadas por la Facultad de Medicina para hacer posible ECHO en Uruguay, desde agosto de 2014 a diciembre de 2018, el proyecto trabajó en todo el país, en un total de 19 patologías o condiciones clínicas. Ellas son: hepatitis C, HIV-SIDA, anemias, insuficiencia cardíaca, neurorehabilitación, trastornos del espectro autista, cáncer ginecológico, cuidados paliativos pediátricos, cuidados paliativos de adultos, enfermedades autoinmunes sistémicas, medicina familiar y comunitaria, enfermedades no transmisibles (hipertensión, tabaquismo, dislipemia, obesidad, diabetes, cáncer de pulmón), fortalecimiento del primer nivel de atención en pediatría

y ECHO cuidadores (destinada a formar personas que trabajan en el Sistema Nacional de Cuidados)

En este período, un total de veinte personas de Uruguay viajaron a Albuquerque con el fin de recibir entrenamiento de parte del Instituto ECHO de la Universidad de Nuevo México. La mayoría de ellos también participaron en la Conferencia MetaECHO en abril de 2016, a la cual concurrieron 500 delegados de todos los centros ECHO del mundo.

Gracias al trabajo continuo y la fuerza de esta idea, ECHO Uruguay ha reunido el apoyo de varias organizaciones. Estas son, hasta la fecha: Ministerio de Salud Pública; Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE); Federación Médica del Interior (FEMI); Fondo Nacional de Recursos; Sanidad Policial - Ministerio del Interior; Programa Salud.uy - Presidencia de la República; Academia Nacional de Medicina; Sindicato Médico del Uruguay; Colegio Médico del Uruguay; World Gastroenterology Organisation (WGO). Puntualmente, también recibió el apoyo de las Embajadas de EE. UU. y Gran Bretaña en Uruguay, para las visitas del prof. Sanjeev Arora - fundador y Director del Instituto ECHO - y del Prof. Max Watson -Director de ECHO en Irlanda del Norte -. Ambas tuvieron un enorme impacto entre académicos y equipos de salud y dieron un importante impulso al proyecto. Como parte de alianzas estratégicas, cabe destacar la cooperación del Programa Uruguay Crece Contigo - Ministerio de Desarrollo Social, en la gesta y evolución de la clínica ECHO - Anemias en conjunto con la cátedra que la coordina (Hematología, Hospital de Clínicas), así como en el desarrollo de una experiencia ECHO panamericana sobre cáncer cervical por la alianza de la Clínica de Cáncer Ginecológico con el Proyecto ECHO del M.D. Anderson en EE. UU. En 2015 ECHO Uruguay fue declarado de interés ministerial por el Ministerio de Salud Pública y en 2016, de interés nacional por el entonces presidente de la República, Prof. Dr. Tabaré Vázquez.

Asimismo, contribuyeron económicamente al Proyecto ECHO Uruguay en este período varias empresas, de las cuales tres pertenecen a la industria farmacéutica, aportando a la implementación de todas las patologías y acorde a las pautas éticas de la Facultad de Medicina. La totalidad de los fondos del Proyecto ECHO Uruguay son administrados por la Fundación Manuel Quintela perteneciente al Hospital de Clínicas.

ECHO Uruguay. Resultados de participación agosto 2014 - diciembre 2018

Departamentos del Uruguay donde se registran equipos de salud integrando ECHO	19 (100%)
Médicos, enfermeras y otros integrantes de equipos de salud de todo el país	+ 3000
Profesores/especialistas que coordinan teleclínicas desde Montevideo	+ 60

4.1. Uruguay como *superhub* o centro de referencia regional

El crecimiento y expansión del Proyecto ECHO dentro y fuera de EE. UU. han llevado a su director, el prof. Sanjeev Arora, a promover la idea de crear réplicas del Instituto ECHO con capacidad de gestionar las coordinaciones internacionales en el marco del proyecto, e iniciar y entrenar a equipos universitarios y de centros especializados, que a su vez aplicarán el modelo ECHO en sus países. La experiencia de fundar *superhubs* o centros de referencia se inició en 2015 con la participación de una selección de hubs ECHO que contaban con una trayectoria destacada y actualmente despliegan múltiples teleclínicas. Las seleccionadas inicialmente fueron: Universidad de Wyoming y Academia Americana de Pediatría en EE. UU.; Universidad de Irlanda del Norte en Europa y ECHO India, que coordina un conjunto de organizaciones de investigación y promoción de la salud en ese país.

La Universidad de la República fue la primera organización en aplicar el modelo ECHO en América Latina.

A fines de 2015, ECHO Uruguay fue seleccionado por la Universidad de Nuevo México para ser el primer *superhub* en América Latina y por ello se dispuso el entrenamiento de un equipo técnico que pudiera asumir las nuevas responsabilidades que esta categoría requiere.

Esta propuesta implicó para la Facultad de Medicina de la Universidad de la República la firma de un nuevo convenio específico con el Instituto ECHO y la Universidad de Nuevo México en el cual se asumen mayores responsabilidades, a la vez que significa un reconocimiento al trabajo del proyecto nacional en su escaso tiempo

de ejecución. En el entrenamiento inicial realizado en los meses de enero de 2016 en Nuevo México, participaron además de Uruguay otras tres universidades de EE. UU.: Washington, Missouri y Chicago. Esta nueva fase o categorización del proyecto se inició en el segundo semestre de 2016.

Las características de ECHO Uruguay como *superhub* estarán definidas por dos circunstancias:

- 1.- La Universidad de la República se convierte en un centro de referencia para todas las universidades y centros especializados de Latinoamérica que decidan replicar el modelo ECHO. La especificidad lingüístico-cultural mucho más cercana que la de EE. UU. y la reducción de los costos facilitan notoriamente el desarrollo de nuevos centros en la región.
- 2.- ECHO Uruguay detenta teleclínicas únicas en el mundo en dos áreas: anemias y otras enfermedades hematológicas frecuentes y enfermedades autoinmunes sistémicas. También tuvo la iniciativa de generar la primera teleclínica ECHO panamericana sobre el tema cáncer cervical, en conjunto con el M.D. Anderson de EE. UU.

Por lo tanto, el *superhub* ECHO Uruguay tiene potencialmente un alcance regional o iberoamericano, pero podrá ser también temático para aquellos equipos de especialistas interesados en una patología o condición clínica que se aborda específicamente en nuestro proyecto nacional. Sin embargo, cabe aclarar que las universidades

o centros interesados pueden elegir libremente el *superhub* donde adscribirse y recibir entrenamiento, así como referirse al propio Instituto ECHO en la Universidad de Nuevo México.

Los destinatarios o público objetivo de la propuesta de ECHO Uruguay como *superhub* son fundamentalmente universidades y centros especializados de Latinoamérica, algunos de los cuales ya han contactado a ECHO Uruguay y recibido orientación. ECHO Uruguay es entonces, por el momento, el único *superhub* que ofrece entrenamiento en idioma español. Hasta ahora ha colaborado activamente en su replicación en Argentina, Brasil, Ecuador, Venezuela, México, Australia, además de asesorar a otros países que están preparándose para ello. Actuando específicamente como *superhub*, ha formado equipos en Brasil y México, así como a un grupo de países, desde un nodo en Quito, Ecuador. En este marco, Cuidados Paliativos de Adultos ha conseguido una muy importante inserción en todo el país y gracias a un proyecto impulsado por el Ministerio de Relaciones Exteriores, formó en el tema a más de 500 colegas en México, proceso que finalizó en 2018.

5. ¿Qué esperamos para el futuro?

ECHO Uruguay comenzó en 2018 un curso optativo para pregrados en la Facultad de Medicina de Montevideo para introducir conceptos sobre ECHO en la currícula, titulado: “¿Qué es el Proyecto ECHO y cómo lo puedo aplicar en mi práctica médica?”, que esperamos que tenga un crecimiento progresivo en la currícula de la Facultad.

Por otra parte, se espera que tres nuevas clínicas se incorporen cada año y que las solicitudes del exterior, también sean crecientes.

En resumen, ECHO:

- Es un movimiento que está revolucionando las normas de atención médica a nivel global.
- Moviliza los conocimientos en vez de movilizar a los pacientes.
- Desmonopoliza el conocimiento, y democratiza y amplifica el acceso a la atención médica de los menos favorecidos en todo el mundo.

Conflicto de intereses. Proyecto ECHO Uruguay recibió fondos de Gilead, ABBVIE y Roche.

Imagen infrecuente en paciente con colecistitis aguda

Pablo Ezequiel Finno, Marcelo Zicari, Andrés Tomat, Fernando Guerrero

Hospital Interzonal General de Agudos Luisa Cravenna de Gandulfo. Lomas de Zamora, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):11-12

Recibido: 17/09/2017 / Aceptado: 13/11/2017 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

El hemocolecisto, definido como la inflamación mural de la vesícula biliar por obstrucción del conducto cístico por coágulos intravesiculares, es una rara patología que se debe sospechar en pacientes anticoagulados con dolor abdominal en hipocondrio derecho. Ecográficamente se observa un engrosamiento e irregularidad focal de la pared vesicular y material ecogénico intraluminal compacto que no proyecta sombra acústica posterior. El tratamiento quirúrgico es de elección ante duda diagnóstica o bien para evitar complicaciones tales como colangitis, cuadros de hemorragia digestiva alta o hemoperitoneo por perforación de la vesícula biliar.

Palabras claves. Colecistitis aguda, hemocolecisto, tratamiento anticoagulante.

Uncommon image in a patient with acute cholecystitis

Summary

Hemocolecyst, defined as mural inflammation of the gallbladder due to obstruction of the cystic duct by intravesicular clots, is a rare pathology that should be suspected in anticoagulated patients with abdominal pain in the right hypochondrium. Echographically, there is a thickening and focal irregularity of the vesicular wall and a compact intraluminal echogenic material that does not project posterior acoustic shadows. Surgical treatment is of choice for diagnostic doubt or to avoid complications such as cholangitis, upper gastrointestinal bleeding or hemoperitoneum due to perforation of the gallbladder.

Key words. Acute Cholecystitis, hemocholecyst, anticoagulant treatment.

Correspondencia: Pablo Ezequiel Finno
Balcarce 351 (C.P.: B1832AJC). Lomas de Zamora, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 4243-9099
Correo electrónico: pablofinno@gmail.com

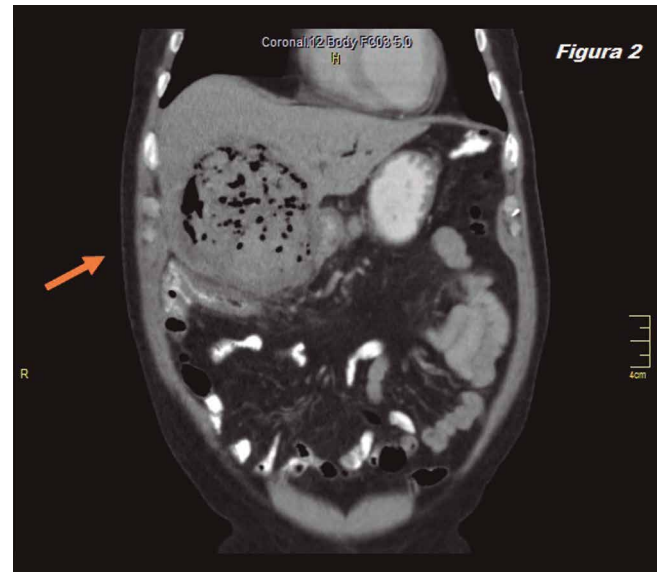
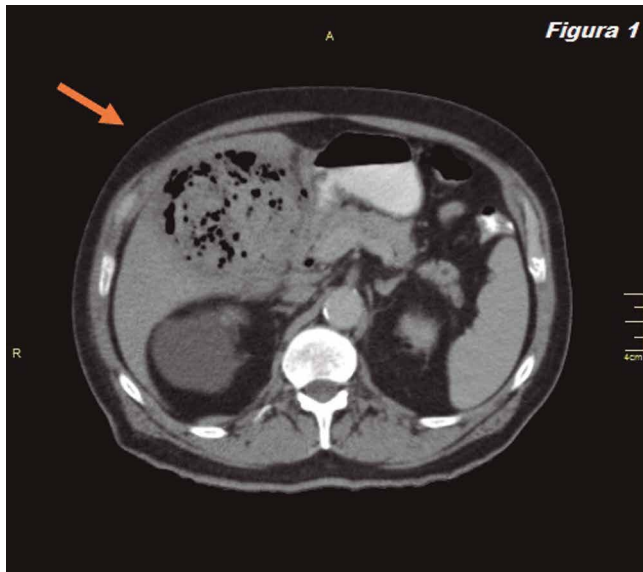
Caso clínico

Paciente de 84 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, medicado con enalapril, carvedilol,

metformina y acenocumarol. Acude al servicio de emergencia de nuestra institución por un cuadro de 24 horas de evolución de dolor abdominal en hipocondrio derecho, fiebre y vómitos. Examen físico: abdomen tenso, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho con defensa y reacción peritoneal. Laboratorio: leucocitos 19.000/mm³, plaquetas 205.000/mm³, bilirrubina total: 1,7 mg/dl, bilirrubina directa: 1 mg/dl, TGO: 165 U/L, TGP:

156 U/L, fosfatasa alcalina: 386 U/L, tiempo de protrombina: 35%, KPTT: 15"; el resto sin alteraciones. Ecografía abdominal: vesícula distendida, paredes engrosadas, contenido ecogénico difuso con componente gaseoso que no proyecta sombra acústica posterior. Se efectuó una tomografía computada abdominal (TCA) cuyos hallazgos son motivo de esta presentación (Figuras 1 y 2).

Figuras 1 y 2. Sobre topografía vesicular, imagen redondeada de 10 x 12 cm con contenido sólido gaseoso.



¿Cuál es su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 87

Placas elevadas de esófago: no todo es acantosis glucogénica

Nicolás González,¹ Agustina Belloso,¹ Marta Otero,² Dardo Centurión²

¹ Clínica de Gastroenterología (Prof. Henry Cohen).

² Departamento de Anatomía Patológica (Prof. Dardo Centurión). Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):13

Recibido: 21/03/2018 / Aceptado: 03/04/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Caso clínico

Paciente de 57 años de edad, sexo femenino, que consultó por dispepsia tipo dolor epigástrico, sin síntomas ni signos de alarma (disfagia, adelgazamiento, hematemesis, anemia o repercusión general). Se realizó videogastroscofia (VGC) que mostró a nivel esofágico, de manera difusa y en toda su extensión, múltiples placas blanquecinas, de 3 a 10 mm de diámetro, algunas de ellas confluentes (Figura 1). Se realizó una cromoendoscopia electrónica

con FICE (Fujinon Intelligent Chromoendoscopy) con el objetivo de conseguir una mejor caracterización de las lesiones y de sus límites (Figura 2). Se tomaron múltiples biopsias que fueron enviadas para el estudio anatomopatológico.

Figura 1. Múltiples placas blanquecinas confluentes de 3 a 10 mm de diámetro en todo el esófago.

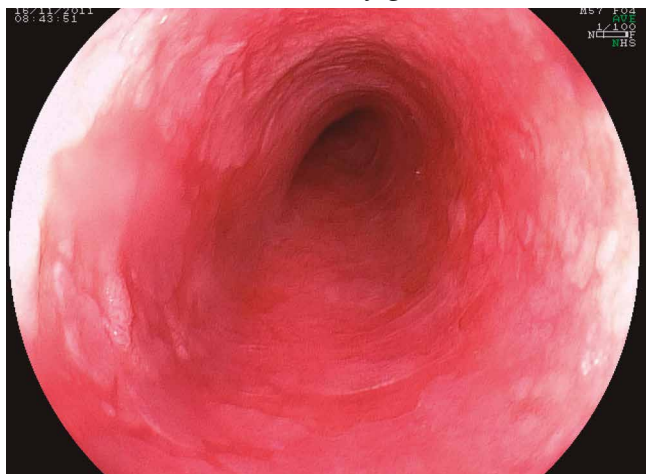


Figura 2. Con FICE (filtro 4) se evidencian más claramente las placas blanquecinas y se delimitan mejor los bordes de las lesiones.



Correspondencia: Nicolás González
Clínica de Gastroenterología. Hospital de Clínicas, Av Italia 2870,
Piso 4. Montevideo, Uruguay.
Tel.: +59 824808472
Correo electrónico: nicolasendoscopia@yahoo.es

¿Cuál es su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 88

Análisis de criterios diagnósticos y escores pronósticos en pacientes internados con presunción de hepatitis alcohólica

Escores pronósticos en hepatitis alcohólica

Norberto Adrián Gerling,¹ Carla Garate,² Oscar Furlong,² Ariel Izcovich,³ Fernando Gabriel Tortosa,¹ Carlos García Dans⁵

¹ División Clínica Médica, Hospital Zonal Bariloche "Ramón Carrillo", San Carlos de Bariloche.

² División Clínica Médica, Sanatorio del Sol, San Carlos de Bariloche.

³ División Clínica Médica, Hospital Alemán, CABA.

⁴ Servicio de Gastroenterología, Hospital Zonal Bariloche "Ramón Carrillo", San Carlos de Bariloche. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):14-21

Recibido: 15/03/2017 / Aceptado: 06/11/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

*Evaluar la precisión de los escores pronósticos y describir las características de los pacientes internados con sospecha de hepatitis alcohólica. **Materiales y métodos.** Estudio analítico, observacional, de tipo cohorte retrospectiva, durante el período entre octubre de 2010 a mayo de 2015. Se realizó con el CIE-10 una búsqueda en la base de datos del diagnóstico de hepatitis alcohólica. Con el objeto de seleccionar el modelo óptimo para predecir la mortalidad dentro de los primeros 28 días, se realizaron las respectivas curvas ROC con los modelos pronósticos MELD, GAHS, ABIC y mDF. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada uno de los escores para valorar la mortalidad en la población estudiada. **Resultados.** De 119 pacientes, 41 pacientes cumplieron criterios de HA aguda. De estos, 38 (92,7%) eran de sexo masculino y la edad promedio de 44*

*años (rango 27-62 DS 9). Este grupo presentó los siguientes escores: MELD 26 (DS 6), GAHS 10 (DS 1), mDF 65 (DS 24) y ABIC 8,37 (DS 1,07). La mortalidad dentro de los 28 días de internación fue de 22% (n=9). Para MELD mayor o igual a 21 la mortalidad observada fue de 32%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 63% y 69% (VPP 2,03 VPN 2,54). Para mDF mayor o igual a 32 la mortalidad observada fue de 31%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 100% y 38% (VPP 1,6 VPN 0,03). Para ABIC mayor o igual a 6,71 la mortalidad observada fue de 38%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 89% y 53% (VPP 1,89 VPN 0,21). Para Glasgow mayor o igual a 9 la mortalidad observada fue de 43%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 100% y 63% (VPP 2,7 VPN 0,02). La prevalencia de HA en nuestra población fue de 10 casos cada 1000 internaciones por año. **Conclusiones.** MELD subestimó la mortalidad real, con una baja sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad en nuestra población. La mDF, por su parte, sobreestimó la mortalidad real, siendo un predictor de alta sensibilidad pero baja especificidad. En cambio ABIC y Glasgow fueron los más precisos en la población estudiada, prediciendo la mortalidad con una alta sensibilidad y especificidad en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica aguda.*

Correspondencia: Norberto Adrián Gerling
Moreno 601 (C.P.: R8400AMM). San Carlos de Bariloche, Río Negro,
Argentina
Tel.: (011) 15 4042 8407
Correo electrónico: gerlingnorberto@gmail.com

Palabras claves. Hepatitis alcohólica, factores pronósticos, criterios diagnósticos, escores.

Scores and diagnosis criteria analysis in hospitalized patients with suspected alcoholic hepatitis

Scores in alcoholic hepatitis

Summary

*Evaluate the accuracy of the prognoses scores and describe the characteristics of admitted patients suspected of alcoholic hepatitis. **Materials and methods.** Analytical, observational, retrospective cohort study, during the period of time between October 2010 to May 2015. The research was conducted according to the ICD-10 in the database with a diagnosis of alcoholic hepatitis. With the aim to select the optimal model to predict the mortality within the first 28 days, the respective ROC curves with the described predictions models MELD, GAHS, ABIC and mDF were performed. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of each one of the calculated scores for rating the mortality in the population studied, was calculated. **Results.** From 119 patients, 41 fulfilled the acute AH criteria. Out of the diagnosed individuals with AH, 38 (92.7%) were male and the average age of 44 years (range 27-62 DS 9). This group presented the following scores: MELD 26 (DS 6), GAHS 10 (DS-1), mDF 65 (DS 24) and ABIC 8.37 (DS 1.07). The mortality within the 28 days of hospitalization was of 22% (n=9). For MELD greater or equal to 21 the observed mortality was of 32%. The sensitivity and specificity observed was of 63% and 69% (VPP 2.03 VPN 2.54). For mDF value greater than or equal to 32 the observed mortality was of 31%. The observed sensitivity and specificity was of 100% and 38% (VPP 1.6 VPN 0.03). For ABIC greater or equal to 6.71 the mortality observed was of 38%. The sensitivity and specificity observed was of 89% and 53% (VPP 1.89 VPN 0.21). For Glasgow greater or equal to 9 the observed mortality was of 43%. The sensitivity and specificity observed was of 100% and 63% (2.7 VPP VPN as 0.02). It was calculated the prevalence of AH in our population it was of 10 cases every 1000 in-patients per year. **Conclusions.** MELD score underestimated the actual mortality, with a low sensitivity and specificity for predicting mortality in our population. On the other hand, the mDF, overstated the actual mortality, being a predictor of high sensitivity but low specificity. Alternately, ABIC and Glasgow were the most accurate over the studied population, predicting the mortality with a high sensitivity and specificity in patients with a diagnosis of acute alcoholic hepatitis.*

Key words. Alcoholic hepatitis, prognostic factors, diagnosis criteria, scores.

Abreviaturas

mDF: función discriminante de Maddrey modificada.

GAHS: Glasgow Alcoholic Hepatitis Score.

MELD: Model for End stage Liver Disease.

ABIC: Age/Bilirrubin/INR/Creatinine Score.

HA: hepatitis alcohólica.

EHA: enfermedad hepática alcohólica.

AST: aspartato aminotransferasa.

ALT: alanina aminotransferasa.

La asociación entre consumo de alcohol y enfermedad hepática alcohólica (EHA) ha sido históricamente establecida en todo el mundo. El consumo compulsivo y excesivo de alcohol representa a nivel mundial una de las primeras causas de daño hepático crónico. En Estados Unidos es la tercera causa de muerte prevenible,¹ mientras que en Europa representa el 3,8% de las muertes globales.² En nuestro país, según datos publicados en 2011,³ se estima en 2 millones las personas adictas al alcohol y en 25.000 las muertes al año por problemas relacionados con el uso y abuso del alcohol.

El abuso crónico puede tener como consecuencia el desarrollo de una EHA, espectro de patologías que abarca, desde el punto de vista anatomopatológico, la esteatosis, la hepatitis alcohólica (HA) o la hepatitis crónica (como la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular).⁴ La HA es un síndrome clínico caracterizado principalmente por ictericia y falla hepática en pacientes con alto consumo de alcohol durante décadas (más de 80 g/día) y EHA subyacente. Su forma de presentación severa está relacionada con una alta mortalidad (40-60% a 6 meses).⁵ La prevalencia a nivel mundial se estima en aproximadamente un 20% y puede estar presente en el 10-35% de los pacientes alcohólicos internados.^{1,5} Los datos sobre prevalencia, incidencia, epidemiología o datos pronósticos publicados en Argentina sobre esta enfermedad son escasos.⁶

En los últimos años se ha avanzado en la validación de diferentes escores para valorar tanto la severidad (que requiere una terapéutica específica), como el pronóstico a corto y mediano plazo (28 y 90 días respectivamente). Entre las opciones para evaluar severidad se encuentran la función discriminante de Maddrey modificada (mDF)⁷, utilizada desde hace más de tres décadas, y el escore de Glasgow (GAHS), validado recientemente.⁸ Para evaluar mortalidad las alternativas son el Model for End stage Liver Disease (MELD)^{9, 10} y también el escore Age/Bilirrubin/International normalized ratio/serum Creatinine (ABIC).¹¹ Para evaluar la respuesta a la terapéutica se uti-

liza el modelo de Lille.^{12, 13} La ventaja que presentan estos escores por sobre la valoración clínica no estructurada es que al basarse en parámetros objetivos, tanto clínicos como de laboratorio, son fácilmente reproducibles en diferentes medios y contextos.

El propósito del presente trabajo es describir las características de una población de pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis alcohólica en Argentina. Ante la escasez de datos sobre esta condición en nuestro medio, la información proporcionada por el presente estudio puede resultar de mayor relevancia.

Objetivo primario

- Evaluar la precisión de los escores pronósticos en hepatitis alcohólica.

Objetivo secundario

- Describir las características de los pacientes internados con sospecha de hepatitis alcohólica.

Pacientes y métodos

El presente es un estudio analítico, observacional, de tipo cohorte retrospectiva. La recopilación de información se realizó mediante el análisis de la base de datos de las internaciones del Servicio de Clínica Médica del Hospital Zonal "Ramón Carrillo" y de las historias clínicas confeccionadas por los profesionales actuantes, durante el período comprendido entre octubre de 2010 y mayo de 2015. La búsqueda se realizó de acuerdo con el CIE-10 en dicha base de datos, con los diagnósticos de hepatitis alcohólica (código K70.1).

El criterio de inclusión utilizado fue: todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica al ingreso, egreso u óbito.

Luego, se analizó cada historia clínica y se utilizaron los siguientes criterios clínico-bioquímicos¹ para el diagnóstico:

- Historia clínica de etilismo (más de 80 g/día en hombres y más de 40 g/día en mujeres).
- Ictericia de rápida aparición (dentro de las dos semanas anteriores al ingreso).
- Falla hepática aguda, caracterizada por empeoramiento de los trastornos coagulopáticos o aumento de la bilirrubina; o encefalopatía hepática.
- Criterios de laboratorio: leucocitosis con neutrofilia,

aumento de transaminasas en niveles menores a 300 U/l, bilirrubina total > a 5 mg/dl, tiempo de protrombina > 3" sobre el control, razón AST/ALT > a 2.

- Observación ultrasonográfica de cambios morfológicos que sugieren daño hepático (hígado graso, hepatomegalia, disminución del tamaño del órgano, aspecto nodular, aumento de la ecogenicidad o patrón heterogéneo, borramiento de las estructuras vasculares venosas a nivel periférico).¹⁴

De las internaciones analizadas, los criterios de exclusión fueron:

- Falta de cumplimiento de los criterios expuestos.
- Diagnóstico ultrasonográfico de causas obstructivas de ictericia (por ejemplo: litiasis).
- Cuadro de hemorragia digestiva.
- Síndrome ascítico edematoso.
- Sepsis.
- Pacientes quemados.
- Otras causas de hepatitis aguda (virales, por ejemplo).

Sobre las internaciones de pacientes que obedecieron a criterios diagnósticos para HA aguda (Tabla 1), se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, días de internación, número de internaciones, enfermedades asociadas, falla renal, complicaciones de la insuficiencia hepática y administración de tratamiento específico. En todos los casos se registraron los valores de laboratorios de ingreso y con esos datos se calculó si existía o no necesidad de tratamiento según los escores de GAHS y mDF. Además, se calculó la mortalidad a los 28 y 90 días estimada con el MELD y ABIC. El modelo de Lille, que fue calculado al séptimo día en pacientes que recibieron tratamiento específico, fue el utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento.

El análisis estadístico se realizó por medio del programa IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation 2011). Los datos de distribución de la muestra fueron expresados como porcentajes, media y desviación estándar (DS). Se utilizó además como medida de dispersión el intervalo de confianza (IC) de 95%. El análisis de significancia se realizó a través del test de Student (comparación de medias), de Chi cuadrado (comparación de proporciones) o método exacto de Fisher en el caso de que correspondiera. Las diferencias entre grupos se analizaron con el test de corrección de Bonferroni.

Para el análisis de la precisión de los escores pronósticos, se realizó el método de correlación de Pearson entre mortalidad observada dentro de los 28 días de internación y la mortalidad estimada por los escores de MELD, GAHS, ABIC y mDF.

Con el objetivo de seleccionar el modelo óptimo para predecir la mortalidad dentro de los primeros 28 días, se realizaron las respectivas curvas ROC con los modelos pronósticos antes descritos (MELD, GAHS, ABIC y mDF).

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada uno de los escores calculados para valorar la mortalidad en la población estudiada. Asimismo, se calculó la sensibilidad y especificidad combinada para los escores de ABIC y Glasgow con respecto a la mortalidad.

Se consideró una asociación estadísticamente significativa la presencia de una $p < 0,05$ con un intervalo de confianza 95% distinto de 1. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0,05$, mientras que un valor de $p < 0,01$ fue considerado altamente significativo.

Tabla 1. Características epidemiológicas.

MORTALIDAD 28 días

NO					SI							
% del n de la columna	% de la fila	Varianza	Recuento	Media	% del n de la columna	% de la fila	Varianza	Recuento	Media			
		82	30	42			76	8	46	EDAD	M	SEXO
		41	2	47			-	1	62	EDAD	F	
		54	32	19			41	9	26	MELD		
		2	32	8			1	9	10	GLASGOW		
		492	32	39			553	9	65	MADDREY (mDF)		
		1,31	32	6,57			1,14	9	8,37	ABIC		
12,5	50,0		4		44,4	50,0		4		SÍ	USO CORTICOIDES	
87,5	84,8		28		55,6	15,2		5		NO		
50,0	100,0		2		0,0	0,0		0		SÍ	RESPUESTA CORTICOIDES	
33,3	50,0		2		100,0	66,7		4		NO		
43,8	63,6		14		88,9	36,4		8		SÍ	COMPLICACIONES ASOCIADAS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA	
56,2	94,7		18		11,1	5,3		1		NO		

Resultados

Sobre un total de 119 internaciones en el período analizado, 78 (65%) fueron excluidas por lo siguiente: 29 (37%, IC95%: 28-46) incumplimiento de criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio o ultrasonográficos, 22 (28%, IC95%: 19-38) presencia de hemorragia digestiva, 10 (12,8% IC95%: 7,7-19,2) síndrome ascítico edematoso y 11 (14% IC95%: 9-19) infecciones.

Un total de 41 pacientes cumplían criterios clínicos y

bioquímicos de HA aguda. De estos, 38 (92,7%) eran de sexo masculino y la edad mediana de 44 años (rango: 27-62). Este grupo presentó los siguientes escores: MELD 26 (DS 6), GAHS 10 (DS 1), mDF 65 (DS: 24) y ABIC: 8,37 (DS: 1,07).

La mortalidad dentro de los 28 días de internación fue de 22% (9 individuos). La mediana de días de internación fue de 11,8 días (rango: 2-87). Las reinternaciones estuvieron representadas por 34 individuos (83% del

Table 2. *Precisión de los escores pronósticos.*

Correlación, escore y mortalidad real (Pearson)	Esp	Sen	ABC (IC95%)	Mortalidad real	Mortalidad predicha	Valor	Score
0,39	69%	63%	0,78 (0,63-0,92)	0,32	0,2	≥ 21	MELD
0,44	38%	100%	0,78 (0,61-0,98)	0,31	0,5	≥ 32	mDF
0,56	53%	89%	0,86 (0,73-0,99)	0,38	0,3	≥ 6,71	ABIC
0,53	63%	100%	0,86 (0,75-0,98)	0,43	0,54	≥ 9	GHAS

total), de los cuales 20 (59%) presentaban enfermedades asociadas o comorbilidades ($p < 0,05$).

Se comparó la mortalidad predicha para valores determinados de los diferentes escores evaluados con la mortalidad real observada en nuestra población (Tabla 2), así como la sensibilidad y especificidad de los escores observadas en nuestra población.

Para un valor de escore MELD mayor o igual a 21 (mortalidad predicha 20%) la mortalidad observada fue de 32%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 63% y 69% (VPP: 2,03 - VPN: 2,54).

Para un valor de escore Maddrey mayor o igual a 32 (mortalidad predicha 50%) la mortalidad observada fue de 31%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 100% y 38% (VPP: 1,6 - VPN: 0,03).

Para un valor de escore ABIC mayor o igual a 6,71 (mortalidad predicha es mayor a 30%) la mortalidad observada fue de 38%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 89% y 53% (VPP: 1,89 - VPN 0,21).

Para un valor de escore Glasgow mayor o igual a 9 (mortalidad predicha 54%) la mortalidad observada fue de 43%. La sensibilidad y especificidad observada fue de 100% y 63% (VPP: 2,7 - VPN: 0,02).

La correlación (Pearson) entre los escores y la mortalidad observada dentro de los 28 días fue de 0,39 para el escore MELD, de 0,44 el de Maddrey, ABIC: 0,56 y para el escore de Glasgow 0,53.

El análisis de la curva ROC de escores pronósticos y mortalidad mostró un área bajo la curva para MELD de

0,78 (IC95%: 0,63-0,92) y para GHAS de 0,86 (IC95%: 0,76-0,98). Para el escore mDF el área bajo la curva fue de 0,78 (IC95%: 0,61-0,95), mientras que para el ABIC, de 0,86 (IC95%: 0,73-0,99) ($p < 0,01$) (Figura 1).

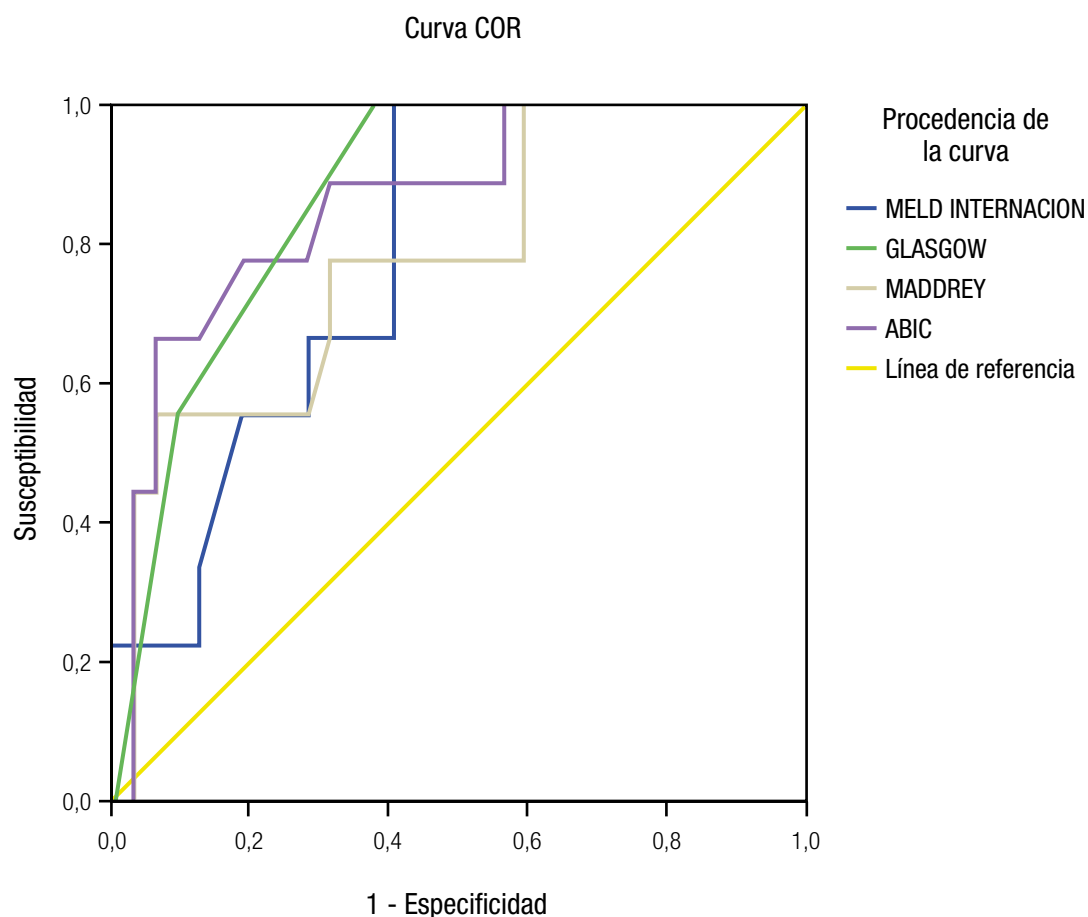
El total de pacientes que recibió corticoterapia fue de 8 (19,5%; IC95%: 7,4-31,6). Se valoró el total de individuos con indicación de uso de corticoides (Tabla 3). De aquellos con un mDF mayor a 32 y GHAS mayor a 9, solo en 6 individuos, el 21% (IC95%: 6-35), se utilizaron corticoides como parte de la estrategia terapéutica de la HA. Utilizando el modelo de Lille, se valoró la respuesta al tratamiento; solo 2 pacientes respondieron al tratamiento (4,8%; IC95%: -1,7-11,5). Su uso se asoció con una mayor mortalidad RR 3,3 (IC95%: 1,14-9,56).

Discusión

Al analizar los escores, observamos que en nuestra población el escore MELD en el día 1 subestimó la mortalidad real. Esto fue observado en la crítica que Dunn y colaboradores realizaron sobre este escore para predecir la mortalidad en la población internada con hepatitis alcohólica severa¹⁵. El escore mDF, por su parte, tampoco fue preciso para predecir la mortalidad, sobreestimándola en nuestra población. Algunos autores proponen elevar el valor de corte a 33 o 37 con el objetivo de mejorar la especificidad de este escore.^{15, 16}

En tanto, los escores ABIC y Glasgow¹⁷ fueron los más precisos para estimar la mortalidad en nuestra po-

Figura 1. Curva ROC que compara escores pronósticos para predecir la mortalidad durante los primeros 28 días en individuos con hepatitis alcohólica.



Área bajo la curva

Intervalo de confianza asintótico al 95%		Sig.	Error típ.	Área	Variables resultado de contraste
Límite inferior	Límite superior				
,923	,633	,012	,074	,778	MELD
,979	,757	,001	,056	,868	GLASGOW
,951	,608	,011	,087	,780	MADDREY
,999	,733	,001	,068	,866	ABIC

blación. Esto está apoyado por la correlación entre Glasgow y ABIC y mortalidad así como un área bajo la curva elevada, lo que denota la alta sensibilidad y especificidad de estos escores para predecir la mortalidad. De acuerdo con la bibliografía⁸ el escore de Glasgow tiene una precisión del 81% para predecir la mortalidad a los 28 días, en contraste con el escore de Maddrey que tiene solo un 49% de precisión. Este mantiene su precisión ya sea en hepatitis diagnosticada clínicamente o confirmada por biopsia, dato a tener en cuenta en centros como en el que nos desempeñamos, que no cuenta con servicio de Hemodinamia.¹⁸⁻²²

Tabla 3. Uso de corticoides en individuos con hepatitis alcohólica severa.

USO CORTICOIDES					
NO	SÍ				
Recuento	Recuento				
15	6	SÍ	GAHS > 9	SÍ	mDF > 32
6	2	NO			
0	0	SÍ	GAHS > 9	NO	
12	0	NO			

La combinación de escores, evaluada por Louvet y col.²³ con escores estáticos como mDF, MELD y ABIC y escores dinámicos como el de Lille, tiene un potencial para predecir la mortalidad luego de 2 y 6 meses, significativamente superior al uso aislado de los mismos, así como la capacidad de predecir respuesta al tratamiento en la población estudiada, y se perfilan como el objetivo de nuevas investigaciones en hepatitis alcohólica severa.

Por otra parte, encontramos en nuestra serie una mortalidad del 22% durante la internación, asociada además a una morbilidad elevada y a reinternaciones frecuentes por complicaciones asociadas con hipertensión portal. La mortalidad global de acuerdo con la bibliografía²⁴⁻²⁶ es de aproximadamente 6% para el período agudo. En un estudio danés,²⁶ la mortalidad a los 28 días fue del 15%, a los 3 meses del 24% y a los 5 años del 56%, con un incremento de la mortalidad posterior en pacientes cirróticos. Otro estudio realizado en el Reino Unido²⁷ mostró que la sobrevida a los 5 años fue del 32% luego de una hospitalización por hepatitis alcohólica aguda. La abstinencia es el factor independiente que mejora la supervivencia a largo

plazo en esta población.

Queremos agregar que existen escasos datos de prevalencia e incidencia de hepatitis alcohólica en Argentina. El trabajo realizado por Jmelnitzky⁶ muestra una prevalencia de hepatitis alcohólica en autopsias de 2,4%, la cual asciende a 24,6% en aquellos pacientes con alcoholismo crónico. Teniendo en cuenta este dato, no creemos apropiado calcular la prevalencia en el presente estudio, ya que como comentamos anteriormente, no contamos con la posibilidad de realizar biopsias hepáticas transyugulares.

Para finalizar, postulamos la necesidad de ampliar el conocimiento de los criterios diagnósticos y los escores pronósticos de modo que permita optimizar la oportunidad terapéutica y mejorar el seguimiento de los pacientes.

Sostén financiero. Los autores no declaran conflictos de interés o soporte financiero.

Agradecimientos. Agradecemos a Anabel Feely y a Silvina Fernández por su ayuda en la correcta redacción y traducción de este texto.

Referencias

1. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009; 360: 2758-2769.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol 2012; 57: 399-420.
3. Dirección Nacional de Salud Mental y Adicciones. Algunos datos sobre el consumo de alcohol en Argentina. Sistema de Vigilancia Epidemiológica en Salud Mental y Adicciones. Ministerio de Salud de la Nación 2011; 4.
4. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic Liver Disease. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2010; 51: 307-328.
5. Testino G. Alcoholic Hepatitis. J of Med and Life 2013; 6: 161-167.
6. Jmelnitzky A. Alcoholic hepatitis: epidemiologic nature and severity of the clinical course in Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam 1987; 17: 287-297.
7. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978; 75: 193-199.
8. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day PC, Hayes PC, Murray LS, Morris AJ. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut 2005; 54: 1174-1179.
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33: 464-470.

10. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
11. Domínguez M, Rincón D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, García Pagán JC, Fernández R, Moreno M, Bañares R, Arroyo V, Caballería J, Ginés P, Bataller R. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-2756.
12. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Díaz E, Fartoux L, Dharency S, Texier F, Hollebeque A, Serfaty L, Boleslawski E, Deltenre P, Canva V, Pruvot FR, Mathurin P. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-1354.
13. CHRU Lille Hepatology Unit. The Lille Model. 2014. Disponible en: <http://www.lillemodel.com>
14. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnóstico por Ecografía, 3ra edición. Editorial Marbrán, 2006: 77-147.
15. Dunn W, Jamil LH, Brown LS. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-358.
16. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 453-459.
17. Forrest EH, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Hayes PC, Day CP. Comparison of the Glasgow alcoholic hepatitis score and the ABIC score for the assessment of alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 701-702.
18. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy --indications, accuracy, quality of specimens, and complications-- a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47: 284-294.
19. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease: Clinical versus Morphological Diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 691-696.
20. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda, Aigelsreiter A, Jalan R. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 55: 1103-1111.
21. Sandhal TD, Jepsen P, Ott P, Vilstrup H. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1127-1132.
22. Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, Thalassinou E, Dhar A, Bruno S, O'Beirne J, Patch D, Thorburn D, Burroughs AK, Karatapanis S, Luong TV. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 721-732.
23. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, Trépo E, Nahon P, Ganne-Carrié N, Naveau S, Díaz E, Gustot T, Lassailly G, Cannesson-Leroy A, Canva-Delcambre V, Dharency S, Park SA, Moreno C, Morgan TR, Duhamel A, Mathurin P. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 398-406.
24. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 714-719.
25. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168: 649-656.
26. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population-based cohort study. *J Hepatol* 2011; 54: 760-764.
27. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 584-595.

Utilidad del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces como método diagnóstico no invasivo

María Soledad Muñoz,¹ María Laura Valle Rossi,¹ Luciana Ferrer,² Romina Medeor,¹ Pablo Herrera Najum,² Luis López,¹ Pablo Rodríguez²

¹Área de Microbiología, Servicio de Bioquímica.

²Servicio de Gastroenterología.

Instituto Modelo de Cardiología S.R.L. Córdoba, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):22-31

Recibido: 01/09/2017 / Aceptado: 28/09/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es causa de úlcera péptica y desarrollo del cáncer gástrico. Se detecta mediante métodos invasivos y no invasivos. Este estudio prospectivo se realizó para evaluar la utilidad de la detección de antígeno en heces como prueba no invasiva para el diagnóstico de enfermedad producida por *H. pylori*. Se comparó con la biopsia y su detección histológica, método de referencia invasivo, analizando la asociación entre ambos. Se realizaron endoscopia-biopsia y análisis de heces en 104 pacientes con síntomas del tracto digestivo superior. Se incluyó a pacientes que tomaban inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y consumidores de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de esta prueba no invasiva comparadas con el método de referencia fueron mayores en pacientes que no toman IBPs: 85,7%, 76,5%, 88,2, 73,9 respectivamente. Igual situación se observa con AINEs (S: 74,5%, E: 84,0%, VPP: 90,4, VPN: 61,9). El

mejor rendimiento se obtuvo sin consumo de IBPs ni AINEs (S: 91,7%, E: 85,7%, VPP: 93,0, VPN: 84,1). **Conclusiones.** La detección de antígeno en heces es una prueba no invasiva, fácil y rápida para el diagnóstico y confirmación de enfermedad. En pacientes vírgenes de IBPs y AINEs no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, no hay asociación estadísticamente significativa entre ésta y el método de referencia en pacientes que toman IBPs (S: 52,8%, E: 75,0%, VPP: 81,1, VPN: 44,0) o AINEs (S: 55,0%, E: 50,0%, VPP: 69,1, VPN: 35,4). Se sugiere evitar estos fármacos o emplear otros métodos para su detección.

Palabras claves. *Helicobacter pylori*, test de antígeno en materia fecal, endoscopia.

Utility of antigen detection of *Helicobacter pylori* in stool as a diagnostic noninvasive method

Summary

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is cause of peptic ulcer disease and gastric cancer development. Its detection is divided into invasive and noninvasive test. This prospective study was conducted to find out the utility of antigen detection in stool as a noninvasive test for the diagnosis of disease produced by *H. pylori*. It was compared to the invasive gold standard endoscopy-biopsy to analyze association between both methods. Endoscopy-biopsy and stool specimens

Correspondencia: María Soledad Muñoz
Av. Sagrada Familia 359. Córdoba, Argentina
Tel.: 00 54 351 4858585 (Int. 485) / Fax: 00 54 351 4858595 (Int. 490)
Correo electrónico: munsol@hotmail.com

were performed in 104 patients with symptoms attributable to upper digestive tract. Patients taking proton pump inhibitors (PPIs) as well as those consuming non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were included. The sensitivity (S), specificity (Sp), positive (PPV) and negative (NPV) predictive value of this noninvasive test compared to the gold standard are higher in patients who are not taking PPIs: 85.7%, 76.5%, 88.2%, 73.9%, respectively. Same situation is observed with NSAIDs: S: 74.5%, Sp: 84.0%, PPV: 90.4%, NPV: 61.9%. The best performance is seen in patients without PPIs and NSAIDs: S: 91.7%, Sp: 85.7%, PPV: 93.0%, NPV: 84.1%. Concluding, the antigen detection in stool is a noninvasive, easy, rapid test for the diagnosis and confirmation of disease, mostly in patients not taking PPIs and NSAIDs where no significant difference was found. Nevertheless, there is no statistically significant association between this test and the gold standard in patients taking PPIs (S: 52.8%, Sp: 75.0%, PPV: 81.1%, NPV: 44.0%) or NSAIDs (S: 55.0%, Sp: 50.0%, PPV: 69.1%, NPV: 35.4%). It is suggested avoiding the use of these drugs or employing other methods for its detection.

Key words. *Helicobacter pylori*, stool antigen test, endoscopy.

Abreviaturas

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

AgHp: antígeno de *Helicobacter pylori*.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

MALT: linfoma del tejido linfóide asociado a las mucosas.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ELISA: inmunoensayo enzimático cuantitativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

AUC: área bajo la curva ROC.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gram negativa, con forma de espiral o "S", microaerófila, fastidiosa por sus condiciones de cultivo y requerimientos nutricionales.^{1,2} Coloniza en forma casi exclusiva la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local de intensidad y extensión variables y una respuesta inmune sistémica fácilmente evidenciable. Sin embargo, esta respuesta inmune específica no es capaz de eliminar la bacteria que, en la mayoría de los casos, persiste durante toda la vida del individuo.²

El descubrimiento de este microorganismo ha supuesto una evolución en la gastroenterología. En 1983 se aislaron del estómago de seres humanos microorganismos con forma espiralada, y en 1989 se estableció el género *Helicobacter*.^{2,3} En el período transcurrido entre su primer aislamiento hasta la actualidad el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la bacteria ha sido enorme, habiéndose demostrado que constituye la principal causa de gastritis crónica, úlceras pépticas y es un factor necesario para el desarrollo de otras enfermedades digestivas como el carcinoma gástrico o el linfoma gástrico (MALT).^{1,3-5}

Como un colonizador ávido de la mucosa gástrica, este microorganismo debe poseer una serie de características que incluyen una citoxina vacuolizante VacA, proteína CagA, proteína DupA, lipopolisacárido, flagelos, adhesinas, producción de ureasa, capacidad de formación de *biofilm*, entre otros. La importancia de la biopelícula es fundamental para su patogenicidad,³⁻⁵ ayudando en la permanencia en ambientes hostiles, como en el estómago humano y el medio ambiente natural.² En virtud de la capacidad para colonizar la mucosa gástrica, persistir a pesar de las defensas inmunes del huésped y causar daño tisular, *H. pylori* es un patógeno bacteriano agresivo e importante. La movilidad le permite escapar de la acidez del estómago, refugiarse y colonizar la mucosa gástrica en íntima asociación con el epitelio. Es probable que la enzima ureasa desempeñe un papel fundamental en la supervivencia y crecimiento de este patógeno en el estómago, creando un microambiente alcalino.^{2,3,6}

El cáncer de estómago o cáncer gástrico se desarrolla lentamente en un período de muchos años y se puede propagar de varias maneras: a través de la pared del estómago e invadir los órganos cercanos, y también puede diseminarse a los vasos linfáticos y a los ganglios linfáticos adyacentes.^{7,8} A menudo ocurren cambios precancerosos en el revestimiento interno (mucosa) del estómago y estos cambios tempranos casi nunca causan síntomas y, por lo tanto, no se detectan.

El cáncer gástrico supone la tercera causa mundial de muerte por cáncer, con alrededor de 1 millón de nuevos casos y 720.000 muertes estimadas en el año 2012.^{8,9}

La prevalencia de *H. pylori* en el cáncer gástrico es difícil de conocer, ya que la bacteria puede desaparecer durante la malignización del tejido. La gastritis crónica es un importante factor de riesgo para su desarrollo;^{6,8} por este motivo la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud

(OMS) lo considera desde 1994 como un agente carcinógeno tipo 1 asociado con cáncer gástrico.^{8, 10, 11} La progresión es desde la gastritis inicial al carcinoma, pasando por la atrofia, metaplasia y displasia. El punto crucial es la atrofia gástrica, ya que la erradicación de *H. pylori* en estómagos cuya mucosa se encuentra ya en fase de atrofia no parece reducir de forma importante el número de casos que finalmente desarrollan carcinoma.¹² Por el contrario, la erradicación del microorganismo en una fase previa sí parece prevenir esta patología. Este hecho hace pensar que *H. pylori* no produce cáncer gástrico per se, sino un estado de atrofia que podría desembocar en él, debiendo centrarse los esfuerzos terapéuticos en prevenir el paso de la gastritis a la atrofia gástrica.⁹

Es un patógeno de amplia distribución mundial, afecta en promedio a más de la mitad de la población,¹³ pero varía según el área geográfica estudiada. La prevalencia a fines de los noventa y principio del año 2000 fue la más alta en países de América Central y América del Sur.¹⁴ En los países en vías de desarrollo en donde el contacto con el microorganismo se produce en las primeras etapas de la vida, con respecto a aquellos desarrollados, su incidencia decae progresivamente tanto por las medidas de salud pública sanitarias como por los efectos de cohorte.^{5, 15}

La mayoría de las personas permanecen colonizadas, salvo que la erradicación por medio de la utilización de fármacos terapéuticos adecuados sea exitosa.¹⁶ La permanencia parece ser debido a la capacidad tanto para adaptarse a las respuestas inmunológicas del huésped como para soportar el ambiente gástrico en constante cambio.^{6, 7}

No se conoce con exactitud el mecanismo de la transmisión pero se cree que probablemente se deba al contacto interpersonal (oral-oral, oral-fecal) o una fuente común, ya que la que la transmisión de *H. pylori* se produce sobre todo entre miembros de la misma familia.^{3, 4, 6, 17, 18} La edad, el nivel de desarrollo de la zona y factores socioeconómicos individuales parecen también influir claramente en la adquisición del microorganismo.^{4, 5, 17, 18}

Debido a la infección por este microorganismo, que puede causar complicaciones, toma especial relevancia clínica el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de la evolución de los pacientes.

Los test utilizados para diagnóstico usualmente se dividen en métodos invasivos y no invasivos. Los invasivos incluyen la endoscopia, detección histológica, test del aire espirado, cultivo y métodos moleculares. Los no invasivos comprenden la detección de antígeno en heces, la prueba del aliento y serología.^{4, 11, 13, 19-22}

El objetivo de este trabajo es comparar el desempeño de un método no invasivo como es la detección de antígeno *H. pylori* en heces, tomando como método de referencia la detección histológica con muestra obtenida por biopsia gástrica.

Material y métodos

Se estudió prospectivamente a 104 pacientes de ambos sexos, con una edad superior a 17 años, con sospecha de infección de *H. pylori*, ya que estos pacientes acudieron al servicio de gastroenterología de nuestra institución por síntomas atribuibles al tracto digestivo superior en el período comprendido entre noviembre de 2014 y mayo de 2016. Fueron sometidos a una endoscopia, con previo consentimiento informado, firmado voluntariamente para participar en la investigación, obteniéndose 2 biopsias de antro, 2 de ángulo y 2 de cuerpo de estómago para el estudio histológico; dividiéndose en grupos: población total; consumidores y no de antiinflamatorios no esteroideos (AINES); consumidores y no de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y aquellos sin ninguna medicación previa. Además se analizaron según la edad en 3 grupos: menor a 40 años, entre 40 y 60 años, y mayor a 60 años. Se consideraron criterios de exclusión el tratamiento durante el último mes con antibióticos y derivados del bismuto, la administración previa de tratamiento erradicador de *H. pylori*, la cirugía gástrica y la presencia de enfermedades graves asociadas como cáncer de estómago y enfermedad inflamatoria intestinal. Se incluyó a todos los pacientes que presentaron síntomas digestivos superiores con indicación de endoscopia digestiva gástrica.

El estudio recibió aprobación bioética para su ejecución en el Instituto Modelo de Cardiología de Córdoba, Argentina.

Se solicitó a cada paciente una muestra de heces que se congeló a -20° C hasta su análisis.

Se determinó la presencia de antígeno de *H. pylori* (AgHp) en heces, mediante un inmunoensayo enzimático cuantitativo (ELISA) de fase sólida basado en el principio del sándwich. El método empleado se conoce como Juego de Examen del Antígeno *H. pylori* EIA y utiliza anticuerpos de *H. pylori* para detectar selectivamente su antígeno en excremento humano. La aparición de color corresponde a su presencia. Como limitaciones del método, el paciente que es sometido al examen no debe haber ingerido antibiótico o estar con tratamiento antibacteriano ya que esta terapia farmacéutica puede originar falsas interpreta-

ciones. Se debe cumplir con los requerimientos de validación de los cuatro calibradores provistos para dar por legítimos los resultados obtenidos. El Juego de Examen del Antígeno *H. pylori* EIA ha sido comparado con un examen del Antígeno *H. pylori* EIA que es líder comercial, usando muestras clínicas. Los resultados evidencian que la sensibilidad del Juego de Examen del Antígeno *H. pylori* EIA es 98,6% (92,4-100,0%) y la especificidad de 95,4% (90,3-98,3%), con un intervalo de confianza del 95%.

Se realizaron análisis descriptivos, inferenciales con el test chi cuadrado, con tablas de contingencia y curvas ROC de las variables consideradas, adaptándose como método de referencia la detección de *H. pylori* por biopsia tomada en la endoscopia.

Resultados

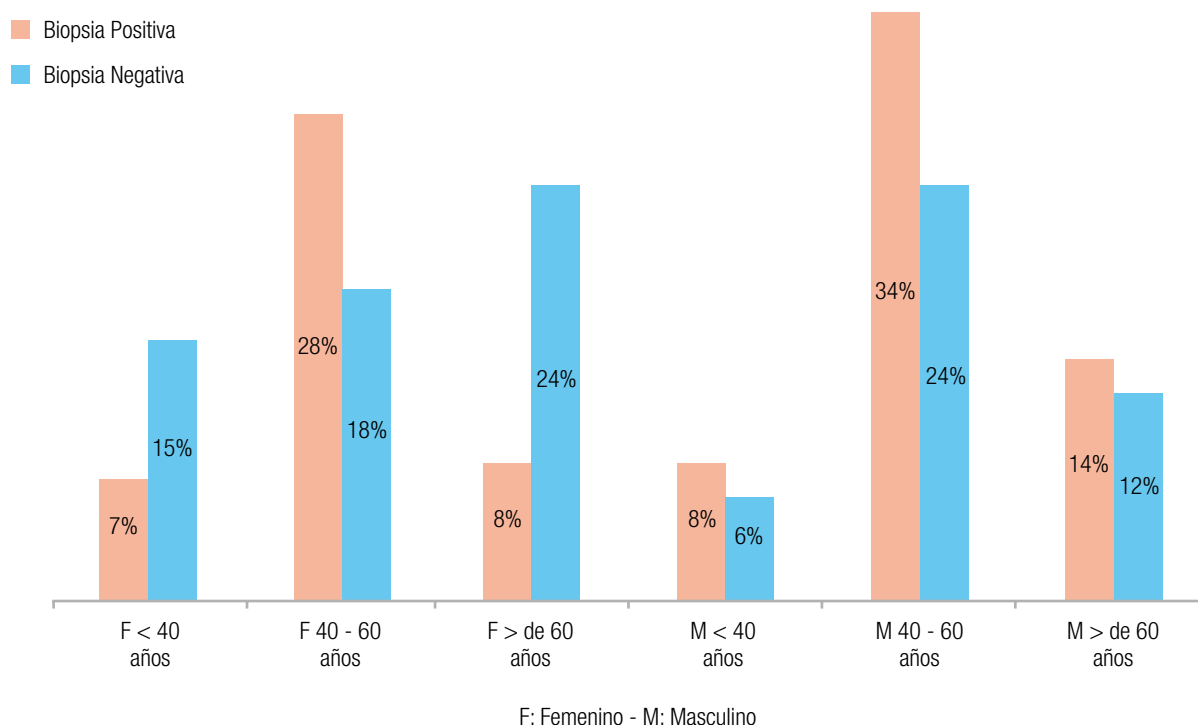
De los 104 pacientes que cumplían los criterios para participar en el estudio, la distribución según el sexo fue de 48% para mujeres y 52% para hombres, con una me-

diana de edad de 51 años (rango: 17-73). La mayor prevalencia de *H. pylori* se produce en el rango de edad de 40 a 60 años en ambos sexos, pero es mayor en hombres que en mujeres (Figura 1).

En nuestro estudio, la prevalencia global de la infección por *H. pylori* fue de 68% en los pacientes a quienes se les efectuó una endoscopia gástrica. La pesquisa llevada a cabo en esta población consideró la presencia de síntomas atribuibles al tracto digestivo superior, luego de la selección realizada criteriosamente por el gastroenterólogo de acuerdo con los criterios de exclusión descriptos y el consumo de IBP y/o AINES. No es posible afirmar que la presencia de síntomas clínicos diversos o de otros probables interferentes no modifiquen esta prevalencia.

Con respecto al test de enzimoimmunoensayo, existe una asociación estadísticamente significativa entre la detección de AgHp en materia fecal y la detección de *H. pylori* por biopsia, para la población total ($p < 0,0001$), para aquellos pacientes vírgenes de IBP y AINES ($p < 0,0001$), para los que no consumen IBP ($p < 0,0001$) como así también para los que no ingieren AINES (p

Figura 1. Incidencia de *H. pylori* según sexo y edad.



< 0,0001) (Tabla 1). Sin embargo, existe una muy baja exactitud diagnóstica en los pacientes consumidores de IBP ($p = 0,12$) como así también en aquellos que ingieren AINES ($p = 0,81$), demostrándose en estos últimos la peor situación (Tabla 1).

El coeficiente de chance Odds indica que hay una probabilidad 7 veces mayor de tener un diagnóstico positivo de antígeno en materia fecal cuando la biopsia es positiva, que tener un diagnóstico negativo de antígeno en materia fecal cuando la biopsia es positiva.

Tabla 1. Evaluación de los niveles de significancia y los coeficientes de contingencia en las distintas subpoblaciones.

	Nivel de significancia $p < 0,05$	Coeficiente de contingencia
Población total	< 0,0001	0,37
Sin IBP y sin AINES	< 0,0001	0,61
Sin IBP	<0,0001	0,50
Con IBP	0,12	0,21
Sin AINES	< 0,0001	0,47
Con AINES	0,81	0,04

La sensibilidad y la especificidad del test de detección de AgHp en toda la población estudiada son aceptables, 69% y 76% respectivamente (Figura 2a). El alto valor predictivo positivo (VPP) indica que el 85% de las veces el test será positivo para pacientes que se encuentren colonizados por *H. pylori*, avalando la manifestación de síntomas del tracto digestivo superior, a pesar del consumo de IBP y/o AINES, y correlacionando con la mayor especificidad (Tabla 2). Se puede afirmar entonces que se trata de un test específico. Con respecto al valor predictivo negativo (VPN), solo el 54% de las veces en que el paciente no esté colonizado, el test será negativo; lo que se corresponde con una menor sensibilidad (Tabla 2).

El test de detección de AgHp en materia fecal refleja su mayor rendimiento en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en la población virgen de tratamiento con IBP y AINES (Tabla 2) (Figura 2b). De todas maneras, de los 38 pacientes del total de la población, 2 presentaron biopsias negativas con detección de AgHp

positivo. Se puede analizar si se trata de un falso positivo para el AgHp o quizás un falso negativo de la biopsia que es operador dependiente, así como también está supeditado a la porción de muestra extraída. De igual manera, otros 2 pacientes presentaron detección de antígeno negativa con biopsias positivas. En este caso, la biopsia es considerada un verdadero positivo por tratarse de nuestro método de referencia y es posible atribuir el falso negativo del antígeno a la liberación intermitente del mismo por parte del *H. pylori*.

Comparando las poblaciones de pacientes no consumidores de IBP con respecto a aquellos que sí lo hacen, es notable la variación en la sensibilidad del test; no así en la especificidad, que no se modifica prácticamente, indicando de este modo que se detecta el microorganismo cada vez que está presente. Esto se acompaña coherentemente con un alto VPP (Tabla 2) (Figuras 2c y 2d). La relevante modificación en la sensibilidad demuestra la importancia de la interferencia del consumo de IBP para esta técnica y se acompaña, por ende, de un bajo VPN (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los parámetros estadísticos en las distintas subpoblaciones.

	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP	VPN	AUC
Población total	69,01	75,76	85,27	54,64	0,72
Sin IBP y sin AINES	91,67	85,71	93,03	84,11	0,89
Sin IBP	85,70	76,50	88,22	73,91	0,81
Con IBP	52,78	75,00	81,15	44,01	0,64
Sin AINES	74,51	84,00	90,43	61,87	0,79
Con AINES	55,00	50,00	69,07	35,37	0,53

De la población que no ingiere IBP, 4 pacientes presentaron un test de antígeno AgHP positivo con biopsia negativa. A nuestro criterio, existe una alta probabilidad de que se trate de verdaderos positivos y falsos negativos para la biopsia por los motivos anteriormente mencionados, pudiendo inferirse por el alto VPP y una significativa especificidad (Tabla 2). Asimismo, de los 52 pacientes que no consumen IBP, 5 tuvieron biopsias positivas con test de antígeno AgHP negativos. De estos últimos, 3 no ingerían IBP pero sí AINES, y los otros 2 eran vírgenes

de ambos fármacos. Los falsos negativos de los test de materia fecal para detección de AgHP se acompañan de una disminución en la sensibilidad, pero no se puede descartar alguna otra interferencia (Figura 2d).

Asimismo, el coeficiente de chance Odds indica que hay una probabilidad 2,38 veces mayor de tener un diagnóstico positivo de antígeno en materia fecal cuando no se toman inhibidores de la bomba de protones que cuando se los toma (Tabla 3).

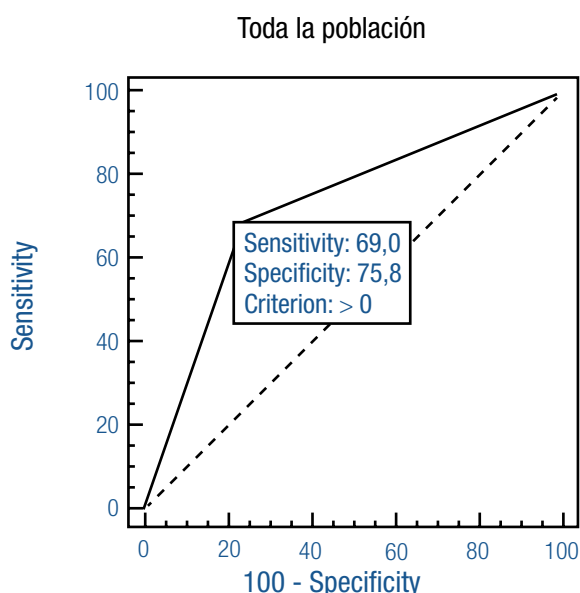
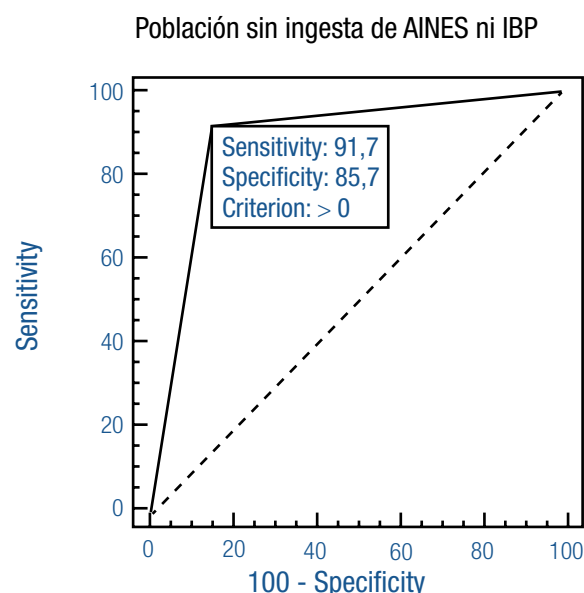
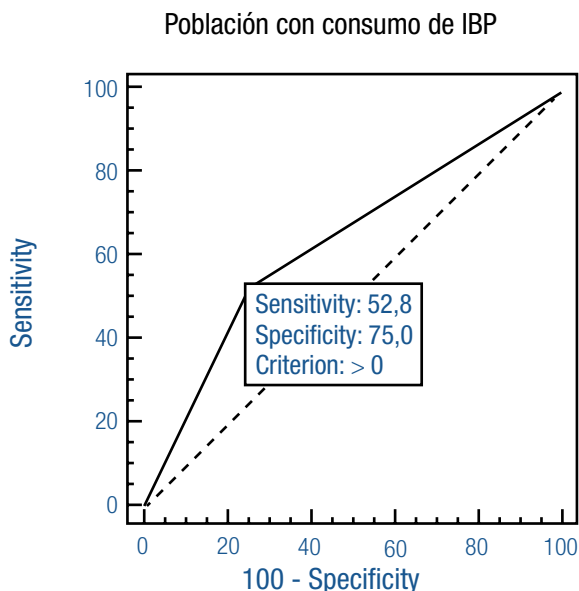
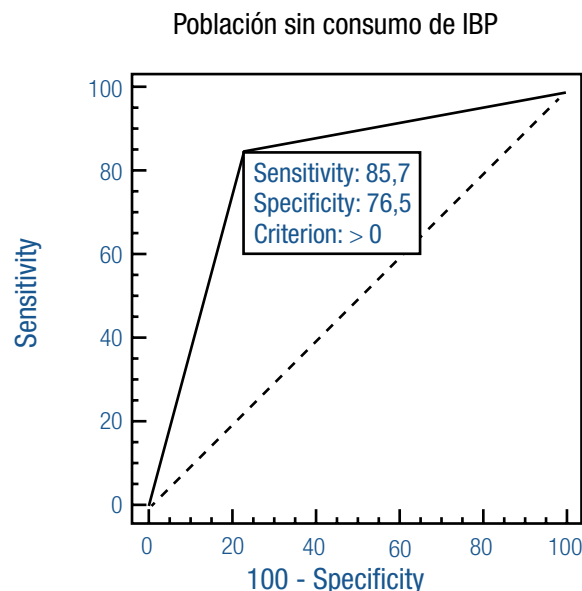
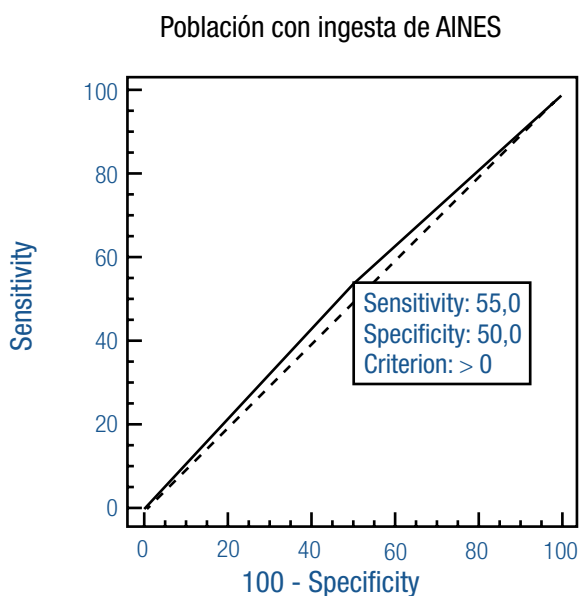
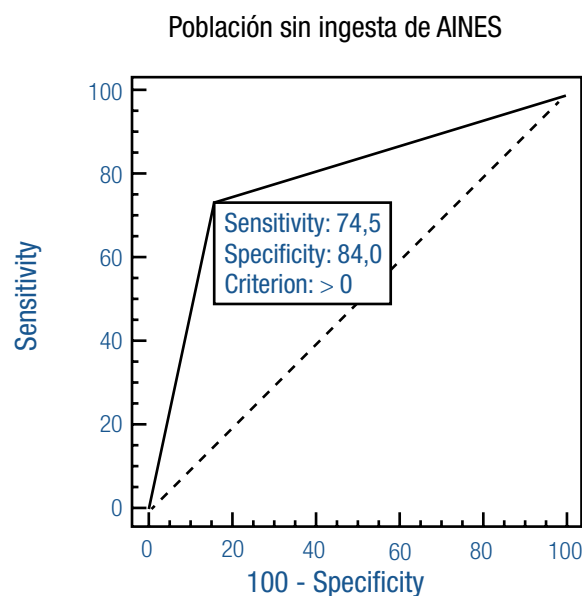
Figura 2. Comparación de curvas ROC con las respectivas sensibilidad y especificidad en cada población.**Figura 2a.****Figura 2b.**

Figura 2c.**Figura 2d.****Figura 2e.****Figura 2f.**

En cuanto a la ingesta de AINES, si cotejamos los resultados obtenidos para la población consumidora con respecto a la que no lo es, la situación que se refleja es la peor de todas las analizadas. La sensibilidad y la especificidad son las más bajas que se obtuvieron, demostrando una relevante interferencia de estos fármacos en

el test de detección de AgHP (Tabla 2) (Figuras 2e y 2f). El nivel de significancia es el más alto obtenido de todos los examinados, lo cual indica que no existe una relación estadísticamente significativa entre ambos métodos ($p = 0,81$) (Tabla 1).

Asimismo, el coeficiente de Odds indica que existe

Tabla 3. Asociación entre la toma de antiinflamatorios no esteroideos y la ingesta de inhibidores de la bomba de protones y la presencia de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces.

	Odds de AgHp MF	
	Valor	Intervalo
IBP	2,38	1,09 - 5,21
AINES	0,93	0,40 - 2,20

menos probabilidad de tener un diagnóstico positivo de antígeno en materia fecal cuando se ingieren AINES (Tabla 3).

Del total de la población, 27% consumían AINES. De estos, el 14% obtuvo un test de detección de AgHp positivo, con biopsia negativa. Esta situación podría explicarse de la misma forma que para el caso de IBP. Pero la situación inversa, es decir, test de detección de AgHp negativo con biopsia positiva, se dio en el 32% de los casos de esta subpoblación. Podrían adjudicarse estos falsos negativos a la liberación intermitente de antígeno por parte de *H. pylori*, pero es conveniente tener una especial consideración por la probable alteración que provocan estos fármacos en la técnica para la detección de AgHp. Esto lleva a poner en consideración la utilización de un método alternativo, por su baja actitud diagnóstica, o la suspensión de la medicación.

Reafirma este razonamiento el notable aumento de la sensibilidad y la especificidad, como así también el bajo nivel de significancia de la subpoblación que no consume AINES (Tabla 1 y 2) (Figuras 2e y 2f). Esto supone, entonces, que existe una relación estadísticamente significativa. El alto VPP permite inferir que el test es útil para la detección de antígeno en heces en esta subpoblación. Esto se acompaña de una alta especificidad, casi semejante a la de la población virgen de ambos fármacos. La sensibilidad también se modifica considerablemente, viéndose reflejada en la disminución de falsos negativos del test y un aumento del VPN. Solo un 17% de esta subpoblación

presentó detección de AgHp negativo con biopsia positiva. Y la situación inversa se dio en el 5% de los casos.

Discusión

Existen varios métodos de detección y diagnóstico para *H. pylori*, invasivos como la biopsia de mucosa gástrica para histología y cultivo; y no invasivos como la determinación de anticuerpos en suero, la prueba de la ureasa, la detección de antígenos y anticuerpos contra *H. pylori* en saliva, orina, heces y el cultivo en materia fecal.^{3, 13, 19, 21, 24} Las principales ventajas de estos últimos es la forma de obtención de la muestra, ya que no requiere ningún tipo de procedimiento riesgoso para el paciente, la rapidez en el resultado, lo que permite instaurar un tratamiento antibiótico adecuado, la sencillez de la técnica y el menor costo comparado con la detección histológica del microorganismo. La detección de antígeno en heces no es suficiente para el diagnóstico de úlcera péptica y/o gastritis.

La eficacia de estos ensayos varía de acuerdo con el método de referencia utilizado para confirmar infección por *H. pylori*, la fuente de antígeno para el ensayo y la población estudiada.^{24, 25} Además de esta variabilidad, puede no diferenciarse en todos los casos entre infecciones activas vs pasadas por *H. pylori*. Por este motivo, la aplicación de métodos invasivos debe ser también llevada a cabo para la confirmación del diagnóstico en caso de ser necesario.

Estos puntos toman relevancia si se cuenta con un kit comercial de detección de AgHp en materia fecal que logre una buena eficacia analítica. De acuerdo con nuestra población estudiada, se puede afirmar la utilidad de este test como método diagnóstico no invasivo.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre el método estudiado y el método de referencia.

La sensibilidad es del 92%, la especificidad del 86% y los VPP y VPN del 93% y 84% respectivamente cuando se estudia a pacientes vírgenes de AINES e IBP. Estos valores se modifican notablemente según la subpoblación estudiada.

Por lo anteriormente descrito, se considera que la realización de un solo test no es recomendable para la detección de *H. pylori*, ya que cada resultado va a depender de la prevalencia y de las cepas del microorganismo en las diferentes circunstancias clínicas de cada paciente. En cambio, dos o más pruebas son una buena estrategia de diagnóstico en la rutina clínica para llegar a un resultado más preciso^{20, 22, 24} La distribución irregular de la bacteria en la mucosa gástrica y la liberación intermitente de antígeno son algunos de los motivos por los cuales un solo test realizado puede arrojar un resultado erróneo.²⁵

La infección por *H. pylori* es un problema de salud pública que requiere el apoyo de autoridades sanitarias para la realización de estudios de prevalencia y factores asociados en cada grupo poblacional; como así también procedimientos auxiliares de diagnóstico accesibles y rápidos. Así se establecerían medidas de control y acciones sanitarias adecuadas.^{1, 13, 14}

Se sugiere, luego de realizado y analizado este estudio, y habiendo considerado la bibliografía internacional, la realización en primera instancia de un método de detección no invasivo en pacientes que presenten signos y síntomas compatibles del tracto digestivo superior para la búsqueda de *H. pylori*. De resultar negativa cualquiera de las metodologías no invasivas disponibles, recurrir a la realización de métodos invasivos, que conllevan otros riesgos.

De todas maneras, consideramos conveniente ampliar el número de casos para mayor representatividad, como así también evaluar la utilidad del método en pacientes que recibieron tratamiento para el control de la erradicación de *H. pylori*.

Sostén financiero. Se agradece el aporte económico para la provisión de reactivos a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Agradecimientos. Se agradece especialmente la colaboración personal y desinteresada del Prof. Dr. Rafael H. Gallerano y la provisión de reactivos suministrados por el Instituto Modelo de Cardiología y la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Se agradece también a la Dra. anatomopatóloga Gabriela Sambuelli por su importante aporte.

Referencias

1. Calik Z, Karamese M, Acar O, Aksak Karamese S, Dicle Y, Albayrak F, Serpil C, Bulent G, Alpgiray T, Mustafa C, Halil Y. Investigation of *Helicobacter pylori* antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. *Brazilian Journal of Microbiology* 2016; 47: 167-171.
2. Bailey & Scott. *Campylobacter, Arcobacter y Helicobacter*. En: Bailey & Scott, ed. Diagnóstico Microbiológico, 11th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana 2004: 499-501.
3. Lawson A. *Helicobacter* en: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington DC: ASM Press, 2015: 1013-1027.
4. Rollan Rodríguez, A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. *Revista Médica de Chile* 2013: 123-136.
5. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal Medical* 2002; 347: 1175-1186.
6. Somodevilla Solís Á. Factores de virulencia, aspectos inmunológicos y patrones de sensibilidad en aislamientos clínicos de *Helicobacter pylori*. Universidad Complutense de Madrid 2012.
7. Abadi AT, Kusters JG. Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterology* 2016; 16: 94.
8. Song Z, Zhou L. *Helicobacter Pylori* and gastric cancer: clinical aspects. *Chinese Medical Journal* 2015; 128: 3101-3105.
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine* 2002; 345: 784-789.
10. Moller H, Heseltine E, Vainio H. Working group report on schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Meeting held at IARC, LYON, 1994. *International Journal of Cancer* 1995; 60: 587-589.
11. Sreekumar J, France N, Taylor S, Matthews T, Turner P, Bliss P, Brook A, Watson A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by carbon-13 urea breath test using a portable mass spectrometer. *SAGE Open Medicine* 3; 2015.
12. Zhang S, Moss S. Cell recruitment in gastric carcinogenesis. *AGING (Albany NY)* 2017; 9: 1-2.
13. Castillo-Montoya V, Ruiz Bustos E, Valencia Juillerat M, Álvarez Hernández G, Sotelo Cruz N. Detección de *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes mediante coproantígeno monoclonal y su asociación con gastropatías. *Cirugía y Cirujanos* 2016.

14. Axon A. *Helicobacter pylori* and Public Health. *Helicobacter* 2014; 19: 68-73.
15. Watson CL, Owen RJ, Said B, Lai S, Lee JV, Surban-Lee S, Nichols G. Detection of *Helicobacter pylori* by PCR but not culture in water and biofilm samples from drinking water distribution systems in England. *Journal of Applied Microbiology* 2004; 97: 690-698.
16. Guías Clínica AUGÉ. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con ulcera péptica. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile 2013.
17. Rivas-Traverso F, Hernández F. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Revista Biomédica* 2000; 11: 190-191.
18. Ramírez Ramos A, Sánchez R. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2008): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2009; 29: 158-170.
19. Saha R, Roy P, Das S, Kaur N, Kumari A, Kaur IR. Application of a stool antigen test to evaluate the burden of *Helicobacter pylori* infection in dyspepsia patients. *Indian Journal of Pathology & Microbiology* 2016; 59: 66-68.
20. Bermúdez Díaz L, Torres E, Domínguez L, Rodríguez González BL. Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Medicina* 2009; 48: 1-14.
21. Honar N, Minazadeh A, Shakibazad N, Haghighat M, Saki F, Javaherizadeh H. Diagnostic accuracy of urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in children with dyspepsia in comparison to histopathology. *Arquivos de Gastroenterología* 2016; 53: 108-112.
22. On SL. Identification methods for campylobacters, helicobacters and related organisms. *Clinical Microbiology* 1996; 9: 405.
23. Marchildon PA, Ciota LM, Zamaniyan FZ, Peacock JS, Graham DY. Evaluation of three commercial enzyme immunoassays compared with the ^{13}C urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Journal Clinical Microbiology* 1996; 34: 1147.
24. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Leeansaksiri W, Loyd R, Matrakool L, Panpimanmas S. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016; vol. 17.
25. Gisbert J, del Mar Cabrera M, María Pajares J. Detección del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces para el diagnóstico inicial de la infección y para la confirmación de su erradicación tras el tratamiento. *Medicina Clínica* 2002; 118: 401-404.

Conocimiento sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año en grupo de pediatras mexicanos

Karla Lorena Chávez-Caraza,¹ María Teresa Sánchez-Ávila,² Jaime Javier Cantú-Pompa,^{2, 4} José Juan Góngora-Cortés,³ Oscar Alejandro García-Valencia,³ Carla Samara Tufiño-Sánchez,³ Francisco Manuel Vallarta-Martínez,³ María de los Ángeles Estrella González-Camid¹

¹ Departamento de Pediatría.

² Departamento de Medicina Interna.

³ Tecnológico de Monterrey. Escuela de Medicina.
Monterrey, Nuevo León, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):32-43

Recibido: 25/11/2017 / Aceptado: 15/11/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

El reflujo gastroesofágico (RGE) es frecuente durante el primer año de vida, con una prevalencia del 85%. **Objetivo.** Evaluar el conocimiento de los pediatras mexicanos sobre el diagnóstico y tratamiento de la ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico) en los menores de 1 año. **Material y métodos.** Encuesta, semicuantitativa, transversal. Se elaboró y validó una encuesta mediante metodología Delphi. Se aplicó mediante Google Forms de manera voluntaria y anónima. Se evaluó con base en las recomendaciones de las Sociedades Norteamericana y Europea para la Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición y de la Secretaría de Salud de México. Se clasificaron acorde al número de respuestas correctas: malo (0-4), regular (5-7) y bueno (8-10). Se analizó con estadísticas descriptivas e inferenciales utilizando Microsoft Excel 2013 y SPSS Statistics 20. **Resultados.** 139 médicos respondieron la encuesta. La mayoría subespecialistas (59,7%). El 93,1% de los encuestados

obtuvo un puntaje < 8 respuestas correctas. Las mujeres obtuvieron mejores resultados ($p = 0,03$). Los gastroenterólogos mostraron mejor puntaje comparados con los neumólogos, pero no respecto de los demás grupos. El 47,5% sobreestimó la prevalencia de ERGE, el 12,2% solicitaría una pHmetría ante sospecha de ERGE y el 42,4% iniciaría terapia empírica. El 85,1% de los encuestados indicaría algún procinético, principalmente cisaprida (49,6%). **Conclusión.** En este grupo de pediatras la mayoría no sigue las recomendaciones de diagnóstico y/o tratamiento de la ERGE, pero considera tener un conocimiento amplio. Es imperante fomentar entre los pediatras mexicanos el conocimiento basado en las guías clínicas para el manejo de la ERGE.

Palabras claves. Reflujo gastroesofágico, encuesta, pediatría.

Knowledge about gastroesophageal reflux disease in children under one year old in a group of Mexican pediatricians

Summary

Physiologic gastroesophageal reflux had a prevalence of 85% during the first year of life. **Objectives.** To evaluate knowledge of Mexican pediatricians regarding the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in patients

Correspondencia: Jaime Javier Cantú-Pompa
Escuela Nacional de Medicina, Tecnológico de Monterrey. Batallón de San Patricio 112 (C.P. 66278). Col. Real de San Agustín, San Pedro Garza García, Nuevo León, México
Correo electrónico: jjcantup@gmail.com

*under one year old. **Methods.** This is a questionnaire, semi-quantitative, and transversal study. A survey with 18 questions was developed and validated using Delphi methodology. Google Forms platform was used to distribute and apply the survey to general pediatricians and sub-specialists. Participation was anonymous and voluntary. The evaluation was based on American and European Societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Secretaría de Salud of Mexico. Performance was classified on correct answers: poor (0-4), regular (5-7), and good (8-10). Statistical descriptive and inferential analysis was applied using Microsoft Excel 2013 and SPSS Statistics 20. **Results.** 139 pediatricians were surveyed. 59.7% of the surveyed pediatricians have a sub-specialty. 93.1% of the surveyed obtained a score < 8 correct answers. Women got better scores evaluations against men ($p = 0.03$). Gastroenterologists obtained better scores when comparing against pulmonologists but not in respect of other groups. Most (47.5%) of the pediatricians overestimated GERD prevalence, a few (12.2%) would consider a pHmetry in the presence of GERD and most of the pediatricians considered initiating empiric therapy (42.4%). Most (85.1%) of the pediatricians would use a motility agent, most likely cisapride (49.6%). **Conclusion.** In this sample pediatricians do not follow guidelines recommendations of diagnosis and/or treatment of GERD, despite most of them consider having a considerable knowledge of this disease. It is imperative to promote knowledge among Mexican pediatricians based on clinical guidelines for the management of GERD.*

Key words. Gastroesophagic reflux disease, survey, pediatricians.

Abreviaturas

RGE: reflujo gastroesofágico.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

NASPGHAN: Asociación Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

ESPGHAN: Asociación Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

El reflujo gastroesofágico funcional (RGE) se define como un proceso fisiológico que ocurre secundariamente a la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior

permitiendo el paso del contenido gástrico hacia el esófago con o sin regurgitaciones y vómito.¹ Los episodios de RGE se presentan hasta en un 80% de los individuos sanos, con una duración menor a 5 minutos posterior a la ingesta de alimentos y cursan con pocos o ningún síntoma.² Hasta el 85% de los infantes tienen un episodio relacionado antes de cumplir los dos meses de vida, y se resuelven en el 95% sin necesidad de intervención antes de cumplir el primer año.^{3,4}

Por el contrario, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se presenta cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas y/o complicaciones y tiene una prevalencia del 5-15% en los niños menores de un año.² Estas cifras se encuentran en aumento, por lo que es importante tener un conocimiento adecuado para su manejo y tratamiento.⁵ No obstante, diversos estudios han mostrado que los médicos actualmente cuentan con un escaso conocimiento de esta patología en cuanto al tratamiento y el manejo adecuado recomendado por las guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales,^{6,7} lo que lleva a un mal uso de las herramientas diagnósticas y a la sobreprescripción de terapias empíricas.⁴

En un estudio que evaluó a 100 pediatras italianos sobre el diagnóstico y tratamiento de la ERGE,⁷ se encontró que uno de los medicamentos más erróneamente prescritos son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los cuales fueron recetados por el 82% de los pediatras en situaciones que no ameritaban su uso de acuerdo con las guías propuestas por la Asociación Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) y la Asociación Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN).²

Objetivo

Evaluar los conocimientos y aptitudes de médicos pediatras sobre RGE y ERGE en menores de 1 año de edad mediante la aplicación de un cuestionario electrónico.

Material y métodos

Tipo de estudio

De métodos mixtos (cualitativo y cuantitativo), basado en la aplicación de una encuesta para evaluar conocimientos.

Aplicación y elaboración del cuestionario

Se elaboró una encuesta para la evaluación de conocimientos en relación con la ERGE. Esta se validó mediante la metodología de Delphi.⁸ Para la construcción

del cuestionario se reunieron siete expertos para determinar los reactivos a incorporar. Participaron en la elaboración del cuestionario: 2 pediatras, 2 gastroenterólogos pediatras, un asesor estadístico y 2 gastroenterólogos de adultos. Este grupo realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura sobre ERGE y de los instrumentos en español e inglés diseñados para evaluar conocimientos sobre este tema.^{2, 6, 7, 10} Se definió consenso como el acuerdo de 6 o más expertos. El grupo utilizó preguntas de algunos cuestionarios encontrados en la literatura, pero se incorporaron elementos y reactivos nuevos, la mayoría en forma de casos clínicos. Del consenso del grupo se obtuvo un cuestionario integrado por 18 reactivos (7 demográficos, 1 epidemiológico, 1 de diagnóstico, 8 de tratamiento y 1 de autoevaluación del conocimiento). Se utilizaron las guías de la NASPGHAN-ESPGHAN² y la Secretaría de Salud de México/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)⁹ para la evaluación de las respuestas. El cuestionario se presenta en el Anexo 1.

En el período de junio a agosto de 2016, se distribuyó la encuesta a pediatras generales y subespecialistas. El formato de aplicación de la encuesta fue en línea mediante la plataforma Google Forms. El método de muestreo fue por conveniencia. Al final de la encuesta se incluyó una retroalimentación para cada una de las preguntas.

Consideraciones éticas

El trabajo no involucró riesgos ni intervenciones para los participantes por tratarse de un estudio basado en encuestas. La participación fue anónima y voluntaria. Este trabajo cuenta con la aprobación del comité de ética de nuestra institución.

Análisis de datos

Se desarrolló un puntaje de calificación en base a 10 preguntas (1 epidemiológica, 1 de diagnóstico y 8 de tratamiento). Las calificaciones se clasificaron de manera arbitraria en tres categorías según el número de respuestas correctas: malo (0-4), regular (5-7) y bueno (8-10).

Los años de experiencia se calcularon sobre la base del año de graduación como especialista y la diferencia con el año actual; además de este dato, se agrupó por rangos de decenios para facilitar el análisis.

En relación con la subespecialidad, en tal pregunta, se permitió una respuesta abierta para los encuestados, y posteriormente se recodificó agrupando para permitir el análisis. Para la comparación de grupos por subespecialidad se tomaron únicamente en cuenta aquellos con 10 integrantes de tal subespecialidad, si no, se recodificaron dentro de la clasificación de “otras subespecialidades”.

Se compararon los resultados obtenidos de acuerdo al sexo, la edad, la subespecialidad y la experiencia laboral. Para las variables cuantitativas se realizó estadística descriptiva como distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó estadística inferencial comparativa con método de análisis de la varianza por rangos para la estimación de parámetros y el contraste de hipótesis. El análisis estadístico descriptivo se efectuó utilizando los programas informáticos de Microsoft Excel 2013 y SPSS Statistics 20. La significancia estadística se consideró cuando el estadístico fue $p < 0,05$.

Resultados

Se obtuvo un total de 139 encuestas. De los encuestados 85 fueron hombres (61,15%) y 54, mujeres (38,8%). La mediana de edad de los encuestados fue de 45,5 años (rango: 27-73). La mediana de experiencia clínica fue de 16 años (rango: 1-46).

En la Tabla 1 se muestra la clasificación por rangos de los años de experiencia de los encuestados, donde se puede apreciar que la mayoría tiene un rango de 1-9 años de experiencia. La mayor parte de los encuestados cuenta con una subespecialidad (59,7%). En la Tabla 2 se presentan las subespecialidades con mayor participación en la encuesta (las cuales son Neumología, Neonatología y

Tabla 1. Años de experiencia por rangos del grupo encuestado.

Experiencia en años	Cantidad de encuestados	Porcentaje (%)
1-9 años	46	33,09
10-19 años	32	23,0
20-29 años	32	23,02
30-39 años	25	17,99
40-49 años	4	2,88
Total	139	100

Tabla 2. Subespecialidades de los médicos encuestados.

Subespecialidad	Número de encuestados	Porcentaje (%)	Puntaje promedio (desviación estándar)
Neumología	29	20,86	3,44 (1,54) *
Neonatología	16	11,51	4,56 (1,99)
Gastroenterología	10	7,19	5,6 (2,79) *
Otras subespecialidades	28	20,14	3,78 (2,09)
Pediatras generales	56	40,29	4,12 (1,83)
Total	139	100,0	4,5 (1,92)

*Comparación de los grupos y significancia estadística $p = 0,02$ (Chi²)

Gastroenterología), su representación y su promedio de puntajes. La Tabla 3 muestra los puntajes de acuerdo con la evaluación arbitraria. Casi la totalidad de los encuestados (93,5%) cuenta con certificación por el consejo de especialidad o subespecialidad.

Tabla 3. Distribución de la evaluación de los puntajes por grupos.

Grupo	Malo	Regular	Bueno
Pediatras generales n (%)	30 (53,57)	24 (42,86)	2 (3,57)
Neumología n (%)	23 (79,31)	5 (17,24)	1 (3,45)
Neonatología n (%)	8 (50,00)	6 (37,5)	2 (12,5)
Gastroenterología n (%)	3 (30,00)	5 (50,00)	2 (20,00)
Otras subespecialidades n (%)	20 (71,43)	6 (21,43)	2 (7,14)
Total	84 (60,43)	46 (33,09)	9 (6,47)

En el Anexo 2 se presentan los resultados de todos los encuestados por cada una de las preguntas de conocimientos y la de autoevaluación. La mayor parte estimó de forma adecuada la prevalencia de ERGE, indicó el estu-

dio adecuado para su diagnóstico, sugirió como manejo el cambio a fórmula hidrolizada en un caso de sugerente alergia a las proteínas de la leche, e indicaría otras posibilidades diagnósticas y no inhibidores bomba de protones ante un cuadro de cólico del lactante. Por otro lado, la mayoría trataría a menores de 1 año ante la sospecha de ERGE y ante un caso de RGE gran parte sugeriría cambios en el estilo de vida, dieta y de posición. Ante un caso de ERGE en un menor de 1 año, pocos solicitarían una pHmetría (12,2%) y, además, gran parte indicó iniciar tratamiento con terapia empírica (42,4%). Gran parte de los encuestados indicarían algún procinético, siendo la cisaprida el principalmente elegido (49,6%). Con cierta tendencia a la mayoría (51,1%), considerarían el uso de fórmulas espesantes. El 48,9% de los encuestados consideró inocuos a los inhibidores de la bomba de protones.

Se obtuvieron los siguientes resultados al realizar el análisis por grupos. En el análisis por sexo se encontró una tendencia ($p = 0,08$) a que las mujeres presentaran mejor puntaje, con media de 5, contra el de los hombres que fue de 3. Al comparar estos resultados conforme a la clasificación arbitraria de los puntajes, se obtuvo significancia estadística ($p = 0,01$), donde las mujeres fueron evaluadas con un puntaje como “regulares” contra los hombres que presentaron “malos”. Al comparar los puntajes y las evaluaciones de estos para la edad, los años de experiencia y la certificación por consejo, las diferencias entre los grupos no fueron significativas.

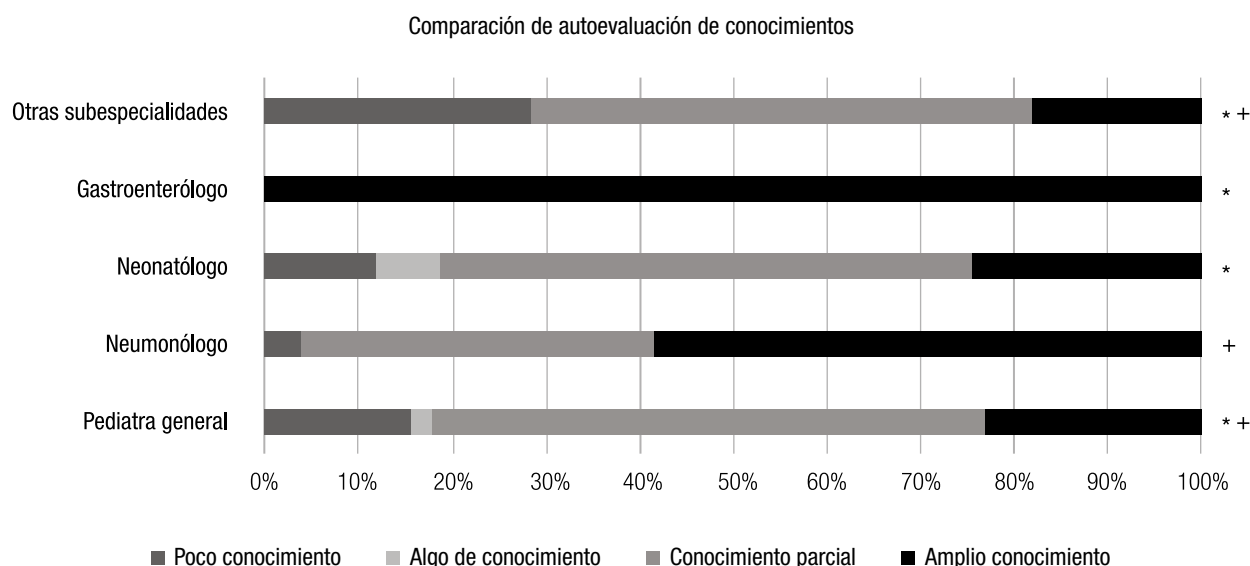
Al comparar los resultados de los pediatras generales con los de los subespecialistas, no hubo diferencia significativa entre los puntajes. Al comparar la autoevaluación

de su conocimiento sobre ERGE sí se encontró diferencia estadística con significancia ($p = 0,03$), donde los subespecialistas tendían a considerar mayor su conocimiento. Al comparar los grupos de subespecialistas, gastroenterólogos, neumólogos y neonatólogos y otros subespecialistas y los pediatras generales, se encontró diferencia entre los puntajes ($p = 0,03$); esta diferencia solo fue significativa ($p = 0,02$) entre los gastroenterólogos y los neumólogos, teniendo los primeros un mayor puntaje. Al comparar por evaluación de los puntajes, también existió diferencia por subespecialidad ($p = 0,02$); sin embargo, al comparar los diversos grupos no se confirmó ninguna diferencia entre la evaluación de los puntajes por grupos. Al contrastar las diferencias entre la autoevaluación de conocimientos,

se encontró diferencia entre los grupos ($p < 0,001$). La Figura 1 muestra la comparación de este análisis de la autoevaluación de cada uno de los grupos mediante la representación con porcentajes relativos por grupo.

De forma significativa, los gastroenterólogos tienden a autoevaluarse con mayor conocimiento en relación con los pediatras generales, otros subespecialistas y neonatólogos; sin embargo, la comparación entre los gastroenterólogos y los neumólogos no mostró diferencia en su autoevaluación del conocimiento sobre ERGE. Así mismo, al comparar las diferencias de autoevaluación de los neumólogos contra los otros grupos, solo fueron significativas respecto de los otros subespecialistas y pediatras generales.

Figura 1. Comparación de autoevaluación de conocimientos en porcentajes relativos para el grupo.



* Diferencia de grupos estadísticamente significativa respecto de los gastroenterólogos.

+ Diferencia de grupos estadísticamente significativa respecto de los neumólogos.

Discusión

El RGE es una condición fisiológica que se presenta con mayor frecuencia durante la infancia y suele resolverse de manera natural sin tratamiento;² no obstante, es muy importante su diferenciación de la ERGE en la cual existen complicaciones para la salud del niño, su calidad de vida y la de los padres.² No realizar un diagnóstico que diferencie entre RGE y ERGE supone un gasto excesivo en salud, además del impacto del diagnóstico inadecuado en la calidad de vida de los padres y niños. Con esta

justificación se han desarrollado guías para el diagnóstico y manejo adecuado de esta última.² El cumplimiento de estos lineamientos debe ser una prioridad para todos los pediatras en la práctica diaria. No obstante, se ha demostrado en diversos estudios a nivel mundial que la adherencia a las guías es pobre incluso en médicos entrenados en el tema.⁷

Este trabajo evaluó el conocimiento del diagnóstico y manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en un grupo de pediatras mexicanos de acuerdo con las

guías actuales de la NASPGHAN-ESPGHAN y de la Secretaría de Salud de México. De los resultados, cabe resaltar la pobre adherencia a las guías de referencia entre los encuestados, ya que el 90 por ciento no sigue las recomendaciones más recientes. Estos resultados obtenidos son acordes a otros encontrados en grupos de distintas nacionalidades.^{6, 7, 10}

Una de las conductas que van en contra de las recomendaciones generales en la que más incurrieron los pediatras de este grupo fue en cuanto al diagnóstico. A pesar de que las guías no reconocen el diagnóstico clínico solo como un método confiable. En este grupo el porcentaje es menor al reportado en pediatras italianos (48%),⁷ pediatras colombianos (67,4%)⁶ y americanos (34%).¹⁰ Por lo que se podría suponer que en nuestro grupo, al menos, existe una mayor conciencia de la utilidad de la pH-metría con impedancia para confirmar el diagnóstico de ERGE.

Al comparar el grupo encuestado con el grupo de pediatras colombianos, el primero presenta un mayor uso de IBP como terapia empírica, en comparación con el segundo, donde solo el 25,6% de los pediatras colombianos iniciaría la terapia empírica con estos fármacos.⁶ En cambio el grupo de pediatras americanos utilizaría los IBP en 82% como terapia y antagonistas H2 en 19%.¹⁰ Estos resultados, aunque de difícil interpretación ya que nuestra evaluación se enfoca en el manejo de pacientes menores de 1 año y los otros trabajos se enfocan en la población pediátrica general, muestran, aunque de forma indirecta, la necesidad de reconocer los IBP como terapia farmacológica de elección en el manejo de ERGE.

Conclusión

Existe una falta de adherencia importante a las guías actualizadas para el diagnóstico y tratamiento de la RGE y ERGE en este grupo de pediatras mexicanos. En nuestros hallazgos ni la edad, ni la experiencia laboral ni la certificación por consejo se relacionaron con el puntaje obtenido, aunque sí incidió el sexo, siendo las mujeres quienes presentaban mejores puntajes y evaluación. Por otro lado, la subespecialidad de gastroenterología tiende a un mejor puntaje en comparación con los neumólogos.

La gran mayoría de los encuestados obtuvo un puntaje subóptimo (malo a regular). No obstante, la mayoría de los encuestados considera tener un conocimiento excelente o muy bueno.

De forma similar a los resultados en otros grupos de pediatras de otras nacionalidades,^{6, 7, 10} este trabajo demuestra un pobre apego a las recomendaciones de las

guías de práctica clínica sobre ERGE.

Este trabajo no indaga acerca de las razones de estos resultados, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas para la mejora de estas prácticas. Sugerimos estudios que confirmen nuestros hallazgos en otros grupos y exploren las razones de no apego a las recomendaciones de práctica más recientes. Así como reconocemos como limitación del trabajo el tamaño de la muestra y el sesgo de selección que esta pudiera tener.

La implementación de programas de educación médica continua sobre RGE y ERGE puede ser considerada una alternativa para mejorar el apego a las guías con el enfoque de mejorar el impacto de las recomendaciones basadas en la evidencia médica científica.

Contribuciones de los autores.

María Teresa Sánchez-Ávila: idea del proyecto, revisión del manuscrito en formatos preliminares y finales.

Karla Lorena Chávez-Caraza: idea del proyecto, revisión del manuscrito en sus formas preliminares y finales.

Jaime Javier Cantú-Pompa: elaboración de cuestionario, escritura del manuscrito final y análisis estadísticos.

José Juan Góngora-Cortés: elaboración del cuestionario y análisis estadísticos.

Oscar Alejandro García-Valencia: escritura del manuscrito en formas preliminares.

Carla Samara Tufiño-Sánchez: diseño y aplicación de cuestionario.

Francisco Manuel Vallarta-Martínez: diseño y aplicación de cuestionario.

María de los Ángeles Estrella González-Camid: idea del proyecto, diseño y aplicación de cuestionario.

Exención de responsabilidad. *Este trabajo es responsabilidad de los autores involucrados, así como la información proporcionada y en ningún momento representa los puntos de vista de la entidad donde trabajan o estudian los autores.*

Financiamiento. *Este trabajo no contó con apoyo económico de ningún tipo para su realización.*

Conflictos de interés. *Ninguno de los autores declara conflicto de interés.*

Agradecimientos. *Agradecemos a los médicos que participaron contestando esta encuesta.*

Nota. Este trabajo se presentó como presentación oral en la Semana Nacional de la Gastroenterología 2016 de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Una forma preliminar del resumen se ha publicado en las memorias de ese congreso. Este trabajo es el producto de un curso de introducción a los procesos de investigación.

Referencias

1. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Oresteins S, Rudolph C, Vakil N, Vandenplas Y. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the paediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1278-1295.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Soundheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
3. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 19-27.
4. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatric* 2012; 160: 193-198.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880.
6. Ortega-Ordóñez RR, Velasco-Benítez CA. Acerca de los conocimientos, actitudes y prácticas sobre enfermedad por reflujo gastrofágico en pediatras colombianos, brasileiros, italianos y americanos. *Rev Gastrohup* 2015; 17: S2.
7. Quitadamo P, Urbonas V, Papadopoulou A, Roman E, Pavkov DJ, Orel R, Dias JA, Kostovski A, Miele E, Villani A, Staiano A. Do pediatricians apply the 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux after being trained? *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 356-359.
8. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ. Using consensus groups methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Medical Teacher* 2016: 1-6.
9. Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico y de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pediatría en el primer y segundo nivel de atención. Mexico: Secretaría de Salud; 2014.
10. Díaz DM, Winter HS, Colletti RB, Ferry GD, Rudolph CD, Czinn SJ, Cochran W, Gold BD, NASPGHAN/CDHFN Scientific advisory board. Knowledge, attitudes and practice styles of North American pediatricians regarding gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 56-64.

Anexo 1

Preguntas demográficas

NOTA: inicialmente la encuesta estaba planteada para aplicarse en pediatras y otorrinolaringólogos, pero por cuestiones del proyecto no fue posible aplicarse a estos últimos.

1. Edad: _____ 2. Género: Masculino ☐ Femenino ☐

3. ¿Cuál es su especialidad? Pediatra ☐ Otorrinolaringólogo ☐

4. ¿En qué año se recibió como médico especialista? _____

5. ¿Cuenta usted con subespecialidad o posgrado? Sí ☐ No ☐

6. De ser sí su respuesta anterior, ¿cuál es? _____

7. ¿Está usted certificado por el Consejo Mexicano de Pediatría? Sí ☐ No ☐

Las siguientes son las preguntas que evaluaron conocimiento. Los reactivos en negrita son aquellos considerados como correctos.

Epidemiología

8.- ¿Qué porcentaje de los niños menores de un año tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico?

a) 5-15% ☐ b) 15-30% ☐ c) 30-40% ☐ d) Más del 45% ☐

Diagnóstico

9.- En caso de sospechar de enfermedad por reflujo gastroesofágico. ¿Cuál de los siguientes estudios consideraría para confirmar su diagnóstico?

- a) Historia clínica y exploración física exhaustiva.
- b) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.
- c) **pHmetría con impedanciometría de 24 horas.**
- d) Estudio de vaciamiento gástrico con radionúclidos.
- e) Endoscopia superior con biopsias.
- f) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.

Tratamiento

10. Ante la sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, antes de ordenar pruebas diagnósticas, ¿inicia usted una prueba terapéutica con un bloqueador de ácido gástrico?

- a) Sí, con bloqueadores H₂.
- b) Sí, con magaldrato.
- c) Sí, con inhibidores de la bomba de protones.
- d) No

11. Caso A. Lactante de 2 meses de edad ubicado en el percentil 90 para peso y talla es llevado a consulta por presentar emesis sin esfuerzo de 2 a 4 veces por día desde hace una semana y sin presentar signos y síntomas extraintestinales. Alimentado con leche de fórmula de primera etapa. ¿Cuál de las siguientes sería su recomendación inmediata para el manejo del paciente?

- a) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.
- b) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.
- c) Dieta, posición, cambios en el estilo de vida.
- d) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.
- e) Cambio de fórmula a parcialmente hidrolizada de proteínas.
- f) Cambio de fórmula a hidrolizadas de proteínas.
- g) Cambiar a una fórmula de leche antirreflejo y seguimiento del control del niño sano.
- h) Continuar con la misma dieta y seguimiento en el control del niño sano.

12. Caso B. Lactante de 3 meses de edad ubicado en el percentil 50 con pobre ingesta alimentaria y arqueamiento de la espalda, así como irritabilidad, desde hace 5 días. Alimentado con leche de fórmula de primera etapa. ¿Cuál de las siguientes sería su recomendación inmediata para el manejo del paciente?

- a) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.
- b) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.
- c) Dieta, posición, cambios en el estilo de vida.
- d) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.
- e) Cambio de fórmula a parcialmente hidrolizada de proteínas.
- f) Cambio de fórmula a hidrolizadas de proteínas.
- g) Cambiar a una fórmula de leche antireflujo y seguimiento del control del niño sano.
- h) Continuar con la misma dieta y seguimiento en el control del niño sano.

13. Caso C. Lactante de 2 meses ubicado en el percentil 75 de peso y talla para la edad, que presenta llanto inexplicable y vómitos posprandiales e intermitentes y datos de eczema, así como antecedentes heredofamiliares de alergia. Alimentado con fórmula de primera etapa. ¿Cuál de las siguientes sería su recomendación inmediata para el manejo del paciente?

- a) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.
- b) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.
- c) Dieta, posición, cambios en el estilo de vida.
- d) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.
- e) Cambio de fórmula a parcialmente hidrolizada de proteínas.
- f) Cambio de fórmula a hidrolizadas de proteínas.
- g) Cambiar a una fórmula de leche antireflujo y seguimiento del control del niño sano.
- h) Continuar con la misma dieta y seguimiento en el control del niño sano.

14. Caso D. Lactante menor de 2 meses de edad con llanto inexplicable de predominio nocturno, episodios de irritabilidad con regurgitaciones aisladas, distensión abdominal y con buen apetito. Con base en su sospecha diagnóstica, ¿prescribiría los inhibidores de protones?

- 1) Si los síntomas son frecuentes o muy molestos para el lactante o la madre.
- 2) Solicito prueba confirmatoria de enfermedad por reflujo gastroesofágico y de ser positiva, inicio inhibidores de la bomba de protones.
- 3) No, consideraría otras opciones diagnósticas antes de iniciar un tratamiento farmacológico empírico.

15. Los siguientes agentes procinéticos (promotilidad) son utilizados en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, si fuera este el caso, ¿cuál agente es el que prescribe con mayor frecuencia?

- a) Metoclopramida
- b) Eritromicina
- c) Betanecol
- d) Cisaprida
- e) Domperidona
- f) Ninguno

16. En caso de enfermedad por reflujo gastroesofágico, ¿consideraría usted acertado el uso de agentes espesantes en la leche o fórmula?

- a) Sí ☐ b) No ☐

17. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es el más frecuente en el tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones en niños?

- a) Nefritis intersticial.
- b) Hematemesis.
- c) Fracturas de cadera.
- d) Infecciones de vías respiratorias bajas.
- e) No se asocian a efectos adversos.

Cómo se considera el médico

18. ¿Cuál considera que es su nivel de conocimientos sobre el manejo y tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico?

- a) Tengo un amplio conocimiento sobre el tema y sigo las recomendaciones de las guías clínicas.
- b) Conozco parcialmente los aspectos relevantes sobre el tema y eventualmente sigo las recomendaciones basadas en guías clínicas.
- c) Tengo alguna idea sobre el tema y no sigo las recomendaciones de las guías clínicas.
- d) Nunca había escuchado sobre el tema.

A continuación, mostramos la retroalimentación que se proporcionó al final de la encuesta a los participantes.

Retroalimentación

El reflujo gastroesofágico funcional RGE es el paso del contenido gástrico hacia el esófago con o sin regurgitaciones y vómito. Es un proceso fisiológico que se presenta en niños sanos hasta en un 80% de los lactantes. En los primeros meses de vida aproximadamente el 50% de los lactantes entre 1 mes o 3 meses tienen un episodio de regurgitación al día.¹

Así mismo, la enfermedad por reflujo gastroesofágico ERGE está presente cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas y complicaciones. Con una prevalencia del 5-15% en los niños menores de un año.

Para diferenciar entre RGE y ERGE se realiza el diagnóstico en base a la historia clínica y de acuerdo con las guías clínicas se debe confirmar el diagnóstico mediante pHmetría con impedancia. Ante la sospecha de ERGE la evidencia científica recomienda confirmar el diagnóstico antes de iniciar cualquier tratamiento, ya que una prueba terapéutica con un bloqueador de ácido no mejora los síntomas del paciente.

En el manejo del paciente con RGE, el diagnóstico es en base a la historia clínica y en su manejo está indicado la correcta posición después de comer, así como tranquilizar a los padres y el control de peso y talla; ya que el 90% de los niños mejoran hacia el primer año de vida.²

En un niño con síntomas de reflujo gastroesofágico se debe considerar el diagnóstico de alergia a las proteínas de leche de vaca APLV, ya que hasta un 15-40% de los niños con síntomas de reflujo gastroesofágico son secundarios a intolerancia a la proteína de la leche de vaca. El diagnóstico de esta entidad se basa en la historia clínica y en una prueba de reto con cambio a fórmula hidrolizada por 3 semanas. También, se deben considerar otros problemas gastrointestinales comunes en el lactante, tales como el cólico del lactante y la APLV que también presentan irritabilidad.

En el paciente con diagnóstico de enfermedad por reflujo, el tratamiento de elección son los inhibidores de la bomba de protones, siendo el esomeprazol el único recomendado en lactantes. El uso de la ranitidina se puede utilizar en todas las edades sin embargo no se recomienda por presentar taquifilaxia.

En cuanto a los espesantes y fórmulas antirreflujo no han demostrado reducir el índice de reflujo, pero sí la visibilidad de vómito, por lo que su utilidad en el manejo de la ERGE es limitada.³

Respecto del uso de agentes procinéticos no existe evidencia de su efectividad en el manejo de la enfermedad por reflujo a excepción de la cisaprida, cuyo uso se encuentra limitado por los efectos secundarios a nivel de la conducción cardíaca.

Se recomienda un uso juicioso de los IBP ya que en niños suelen presentar efectos adversos como infecciones gastrointestinales, malabsorción de vitaminas y minerales, y neumonía, que es el más frecuente.⁴

Referencias

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Soundheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
2. Hegar B, Vandeplas Y. Gastroesophageal reflux: natural evolution, diagnostic approach and treatment. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 1-7.
3. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 19-27.
4. David A. Johnson; Edward C. Oldfield IV reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 458-464.

Anexo 2**Tabla 4. Resultados de la sección de conocimientos y autoevaluación de todos los encuestados.**

Pregunta	Respuestas	Resultados (%)	Totales
La enfermedad por reflujo gastroesofágico se puede presentar en niños menores de un año, ¿cuál es la prevalencia en este grupo de edad?	a) 5-15%	72 (51,80)	
	b) 15-30%	40 (28,78)	
	c) 30-40%	12 (8,63)	
	d) Más del 45%	15 (10,79)	
En caso de sospechar de enfermedad por reflujo gastroesofágico, ¿cuál de los siguientes estudios consideraría para confirmar el diagnóstico?	a) Historia clínica y exploración física exhaustiva.	31 (22,30)	
	b) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.	11 (7,91)	
	c) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.	91 (65,47)	
	d) Estudio de vaciamiento gástrico con radionúclidos.	2 (1,44)	
	e) Endoscopia superior con biopsias.	2 (1,44)	
	f) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.	2 (1,44)	
Ante la sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, antes de ordenar pruebas diagnósticas, ¿inicia usted una prueba terapéutica con un bloqueador de ácido gástrico?	a) Sí, con bloqueadores H2.	25 (17,99)	
	b) Sí, con magaldrato.	3 (2,16)	
	c) Sí, con inhibidores bomba de protones.	62 (44,6)	
	d) No.	49 (35,25)	
Caso A. Lactante de 2 meses de edad ubicado en el percentil 90 para peso y talla es llevado a consulta por presentar emesis sin esfuerzo de 2 a 4 veces por día desde hace una semana y sin presentar signos y síntomas extraintestinales. Alimentado con leche de fórmula de primera etapa. ¿Cuál de las siguientes sería su recomendación inmediata para el manejo del paciente?	a) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.	2 (1,44)	
	b) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.	0 (0)	
	c) Dieta, posición, cambios en el estilo de vida.	65 (46,76)	
	d) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.	2 (1,44)	
	e) Cambio de fórmula a parcialmente hidrolizada de proteínas.	6 (4,32)	
	f) Cambio de fórmula a hidrolizadas de proteínas.	1 (0,72)	
	g) Cambiar a una fórmula de leche antirreflejo y seguimiento del control del niño sano.	17 (12,23)	
	h) Continuar con la misma dieta y seguimiento en el control del niño sano.	46 (33,09)	
Caso B. Lactante de 3 meses de edad ubicado en el percentil 50 con pobre ingesta alimentaria y arqueamiento de la espalda así como irritabilidad, desde hace 5 días. Alimentado con leche de fórmula de primera etapa. ¿Cuál de las siguientes sería su recomendación inmediata para el manejo del paciente?	a) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.	9 (6,47)	
	b) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.	17 (12,23)	
	c) Dieta, posición, cambios en el estilo de vida.	14 (10,07)	
	d) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.	59 (42,45)	
	e) Cambio de fórmula a parcialmente hidrolizada de proteínas.	14 (10,07)	
	f) Cambio de fórmula a hidrolizadas de proteínas.	7 (5,04)	
	g) Cambiar a una fórmula de leche antirreflejo y seguimiento del control del niño sano.	16 (11,51)	
	h) Continuar con la misma dieta y seguimiento en el control del niño sano.	3 (2,16)	
Caso C. Lactante de 2 meses ubicado en el percentil 75 de peso y talla para la edad, que presenta llanto inexplicable y vómitos postprandiales e intermitentes y datos de eczema, así como antecedentes heredofamiliares de alergia. Alimentado con fórmula de primera etapa. ¿Cuál de las siguientes sería su recomendación inmediata para el manejo del paciente?	a) Serie gastrointestinal superior/trago de bario.	1 (0,72)	
	b) pHmetría con impedanciometría de 24 horas.	2 (1,44)	
	c) Dieta, posición, cambios en el estilo de vida.	0 (0)	
	d) Terapia empírica para supresión de ácido gástrico.	2 (1,44)	
	e) Cambio de fórmula a parcialmente hidrolizada de proteínas.	41 (29,5)	
	f) Cambio de fórmula a hidrolizadas de proteínas.	90 (64,75)	
	g) Cambiar a una fórmula de leche antirreflejo y seguimiento del control del niño sano.	3 (2,16)	
	h) Continuar con la misma dieta y seguimiento en el control del niño sano.	0 (0)	

Pregunta	Respuestas	Resultados (%)	Totales
Caso D. Lactante menor de 2 meses de edad con llanto inexplicable de predominio nocturno, episodios de irritabilidad con regurgitaciones aisladas, distensión abdominal y buen apetito. Con base en su sospecha diagnóstica, ¿prescribiría los inhibidores de protones?	1) Si los síntomas son frecuentes o muy molestos para el lactante o la madre.	37 (26,62)	
	2) Solicito prueba confirmatoria de enfermedad por reflujo gastroesofágico y de ser positiva inicio inhibidores de la bomba de protones.	24 (17,27)	
	3) No, consideraría otras opciones diagnósticas antes de iniciar un tratamiento farmacológico empírico.	78 (56,12)	
Los siguientes agentes procinéticos (promotilidad) son utilizados en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, si fuera este el caso, ¿cuál agente es el que prescribe con mayor frecuencia?	a) Metoclopramida.	7 (5,04)	
	b) Eritromicina.	3 (2,16)	
	c) Betanecol.	0 (0)	
	d) Cisaprida.	69 (49,64)	
	e) Domperidona.	39 (28,06)	
	f) Ninguno.	21 (15,11)	
En caso de enfermedad por reflujo gastroesofágico, ¿consideraría usted acertado el uso de agentes espesantes en la leche o fórmula?	a) Sí.	71 (51,08)	
	b) No.	68 (48,92)	
¿Cuál de los siguientes efectos adversos es el más frecuente en el tratamiento con los Inhibidores de la Bomba de Protones en niños?	a) Nefritis intersticial.	25 (17,99)	
	b) Hematemesis.	3 (2,16)	
	c) Fracturas de cadera.	9 (6,47)	
	d) Infecciones de vías respiratorias bajas.	3 (2,46)	
	e) No se asocian a efectos adversos.	68 (48,92)	
¿Cuál considera que es su nivel de conocimientos sobre el manejo y tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico?	a) Tengo un amplio conocimiento sobre el tema y sigo las recomendaciones de las guías clínicas.	49 (35,25)	
	b) Conozco parcialmente los aspectos relevantes sobre el tema y eventualmente sigo las recomendaciones de las guías clínicas.	68 (48,92)	
	c) Tengo alguna idea sobre el tema y no sigo las recomendaciones de las guías clínicas.	2 (1,44)	
	d) Nunca había escuchado sobre el tema.	20 (14,39)	

Ultrasonido endoscópico como predictor de la respuesta patológica completa en cáncer de recto

Melissa Jiménez-Morales, J Octavio Alonso-Lárraga, J Guillermo De La Mora-Levy, Julio C Sánchez-del Monte, María del Carmen Manzano-Robleda, Armando Alonso-Martínez, Flora M Oña-Ortiz, Mauro E Ramírez-Solís, Angélica Hernández-Guerrero

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):44-53

Recibido: 22/01/2018 / Aceptado: 16/03/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

Se ha estudiado la posibilidad de predecir de forma preoperatoria la respuesta patológica completa en el cáncer de recto con el fin de identificar a los pacientes que responderían a la neoadyuvancia e individualizar las estrategias terapéuticas. El ultrasonido endoscópico de recto es un método preciso para la evaluación de la invasión local tumoral y de los ganglios linfáticos. **Objetivo.** Evaluar el potencial del ultrasonido endoscópico como predictor de la respuesta patológica completa a la neoadyuvancia posterior a la cirugía en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de recto de enero 2014-diciembre 2016. **Resultados.** Obtuvimos una asociación estadística entre el estadio de la T por ultrasonido endoscópico y la respuesta patológica completa ($p = 0,015$). No así para la N, afectación de esfínteres, afectación circunferencial y grosor máximo del tumor ($p = 0,723$, $p = 0,510$, $p = 0,233$ y $p = 0,114$; respectivamente). Al aplicar el análisis de regresión logística multivariado para valorar el grado de influencia de las variables predictoras sobre la respuesta patológica, ninguna de estas variables se asoció con

la respuesta patológica completa. **Conclusión.** La predicción de la respuesta patológica completa en el cáncer de recto se ha considerado como el punto crucial sobre el cual se podrían individualizar los tratamientos para el cáncer de recto. Hasta el momento ningún método de imagen ha logrado demostrar eficacia en la predicción de la respuesta patológica completa, y a su vez no hay una asociación directa entre algún hallazgo endosonográfico que la pueda predecir con exactitud.

Palabras claves. Respuesta patológica completa, cáncer de recto, ultrasonido endoscópico.

Endoscopic ultrasound and complete pathological response in rectal cancer

Summary

The possibility of preoperatively predict the complete pathological response in rectal cancer has been studied in order to identify patients who would respond to neoadjuvant and individualize therapeutic strategies. The endoscopic ultrasound of the rectum is an accurate method for the evaluation of the local invasion of the tumor and the lymph nodes. **Aim.** To evaluate the potential of endoscopic ultrasound as a predictor of the complete pathological response to neoadjuvant after surgery in patients with locally advanced rectal cancer. **Material and methods.** A retrospective study was realized in patients with rectal cancer from January 2014 to December 2016. **Results.** We obtained a statistical association between the stage of the T by endoscopic ultrasound and the complete

Correspondencia: Melissa Jiménez-Morales
Calzada de Tlalpan 4456. Ciudad de México, México
Tel.: +52 15534919132
Correo electrónico: melijm@gmail.com

pathological response ($p = 0.015$). Not so for N, sphincter involvement, circumferential involvement and maximum tumor thickness ($p = 0.723$, $p = 0.510$, $p = 0.233$ and $p = 0.114$, respectively). When applying the multivariate logistic regression analysis to assess the degree of influence of the predictor variables on the pathological response, none of these variables was associated with the complete pathological response. **Conclusion.** The prediction of the complete pathological response in rectal cancer has been considered as the crucial point on which treatments for rectal cancer could be individualized. So far, no imaging method has been able to demonstrate efficacy in predicting the complete pathological response, and in turn there is no direct association between an endosonography finding that can accurately predict it.

Key words. Complete pathological response, rectal cancer, endoscopic ultrasound.

Abreviaturas

QR: quimio-radioterapia.

ETM: escisión total del mesorrecto.

RPc: respuesta patológica completa.

ACE: antígeno carcinoembrionario.

USE: ultrasonido endoscópico.

TC: tomografía computarizada.

La terapia de elección para el cáncer de recto localmente avanzado no metastásico (estadio II/III de la American Joint Committee on Cancer) consiste en la terapia multimodal basada en quimio-radioterapia (QR) preoperatoria, escisión total del mesorrecto (ETM), y quimioterapia adyuvante.¹⁻³

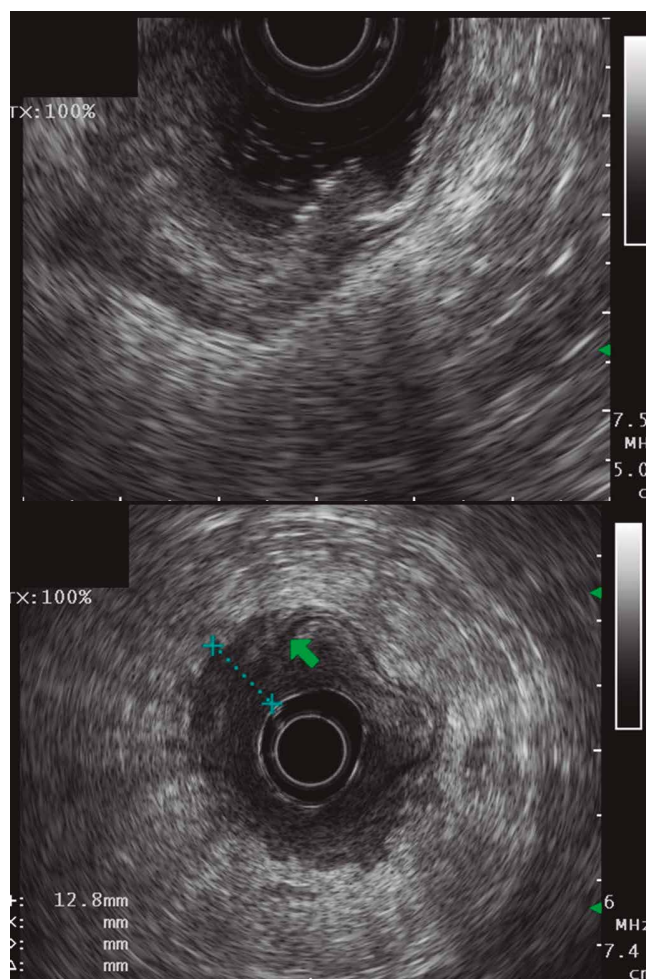
La respuesta patológica completa (RPc) a la QR neoadyuvante se ha asociado con reducción en la enfermedad a distancia, mejoría en el control local, recurrencias locales menores al 1% y supervivencia en más del 95% a 5 años, en comparación con pacientes sin RPc.^{4,5}

Se ha estudiado la posibilidad de predecir de forma preoperatoria la RPc mediante métodos clínicos, patológicos, radiológicos y moleculares.⁶⁻⁹ Con el fin de identificar a los pacientes que responderían a la neoadyuvancia, individualizar las estrategias terapéuticas, evitar cirugías radicales y estomas definitivos, conservando el recto, sin comprometer los resultados oncológicos de los pacientes.^{4,10}

Resultados de tres grupos han encontrado asociación entre el estadio clínico de la T (sistema de estadificación TNM) y la posibilidad de obtener RPc de 58% para T1, 28% para T2, 16% para T3 y 12% para T4.⁸ A su vez la RPc se ha asociado con una buena diferenciación tumoral, el diámetro tumoral pequeño, estadio temprano para T y N, tumores no circunferenciales, no ulcerados, y bajos niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE) pretratamiento.^{6,11,12} Sin embargo, estos tienen baja sensibilidad y especificidad y otros estudios contradicen estos resultados.⁶

El ultrasonido endoscópico (USE) de recto es uno de los métodos más precisos para la evaluación de la invasión local del cáncer de recto y los ganglios linfáticos perirectales.¹³ Estudios comparativos muestran que la precisión del USE para el estadiaje de la T es del 80-95% (Figura 1)

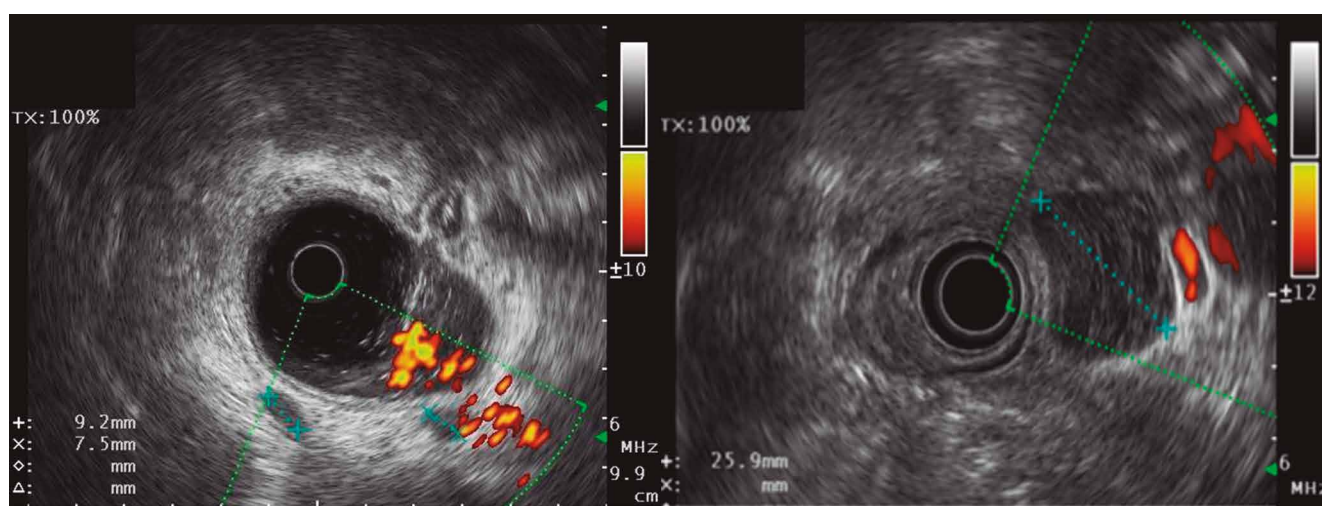
Figura 1. Valoración por ultrasonido endoscópico del tumor primario (T) según TNM en cáncer de recto. El tumor invade a través de la muscular propia el tejido peri-colorrectal (T3).



comparada con la tomografía computada (TC) (65-75%) y la RM (75-85%). Para la estadificación de los ganglios linfáticos es del 70-75% (Figura 2), en comparación con la TC (55-65%) y la RM (60-70%) (14). El USE se recomienda como un método de estadiaje preciso para la selección de lesiones tempranas apropiadas para resección endoscópica o resección transanal.¹³

La exactitud del estadiaje posterior a la radioterapia neoadyuvante disminuye significativamente debido al edema, necrosis y fibrosis causadas por la radioterapia, es por esto que la precisión diagnóstica del USE para la T disminuye a un 50% en el contexto post-radioterapia.^{15, 16} Ningún estudio de imagen ha demostrado ser el más preciso para re-estadificar posterior a la terapia preoperatoria y antes de la cirugía.¹⁷

Figura 2. Valoración por ultrasonido endoscópico de las adenopatías regionales en tumores de recto.



No obstante, el uso del USE como predictor de la RPC no ha sido ampliamente evaluado. El estudio de Li y col. es el primero en proponer mediciones seriadas del USE y el grosor del tumor posterior a QR como predictores de la RPC, y a su vez de mejoría en la supervivencia.¹⁸

Objetivo

Este estudio tiene como objetivo evaluar el potencial del ultrasonido endoscópico como predictor de la respuesta patológica completa a la neoadyuvancia posterior a la cirugía en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de recto registrados durante el período enero

2014-diciembre 2016 en el Instituto Nacional de Cancerología de México, obteniéndose la aprobación por el Comité de Ética de dicho Instituto.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (estadio II/III de la American Joint Committee on Cancer) confirmado por examen físico, radiografía de tórax, o TC, sin tratamiento previo. A los que se les realizó colonoscopia con confirmación histopatológica de adenocarcinoma, con localización del tumor inferior a la unión recto-sigmoidea o en los primeros 15 cm desde la línea pectínea.

Estadificados en el período pretratamiento con ultrasonido endoscópico de recto, que recibieron QR neoadyuvante, resección quirúrgica con ETM y estadiaje patológico posterior al tratamiento.

Criterios de exclusión

Los pacientes excluidos fueron aquellos con tumores estenosantes no franqueables por colonoscopia o ultrasonido endoscópico, con tumores irresecables o sincrónicos.

Se determinó el estadio pretratamiento mediante un ultrasonido endoscópico utilizando un ecoendoscopio radial Olympus GF-UE160 con frecuencias de 7,5-12 MHz, con el paciente en decúbito lateral izquierdo se realizó el rastreo desde la bifurcación de la aorta hasta la identificación de los esfínteres anales. Se describieron las siguientes variables: grosor máximo del tumor (> 10 y ≤ 10 mm), afectación de esfínteres, afectación circunferencial del tumor ($> 50\%$ y $\leq 50\%$) y el estadio clínico por USE de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC 7ª edición.

Se recolectaron datos demográficos, clínicos y patológicos de los pacientes, como edad, género, medición del antígeno carcinoembrionario (ACE) pretratamiento, con un valor de corte > 10 y ≤ 10 ng/ml. El tratamiento neoadyuvante fue un esquema largo de radioterapia de intensidad modulada, más quimioterapia concomitante.

El análisis de los especímenes patológicos se realizó por el Servicio de Patología y fue tomado del expediente electrónico. Se evaluó la calidad de la escisión del mesorrecto, el grado de resección quirúrgica del tumor, el estadio patológico (ypTNM) y el grado de respuesta patológica.

Clasificándose esta última de acuerdo al grado de regresión tumoral (GRT) de la AJCC 2010 (clasificación de Ryan modificada) en: GRT0, respuesta completa (sin células tumorales viables); GRT1, respuesta moderada (grupo pequeño de células tumorales o células individuales); GRT2, respuesta mínima (cáncer residual con fibrosis) y GRT3, respuesta pobre (con mínima o sin eliminación de células tumorales).

A su vez para el fin de este estudio la respuesta patológica se clasificó en el grupo con RPc (GRT0) y todos los demás sin respuesta o con respuesta variable como el grupo sin respuesta patológica completa (GRT1, GRT2, GRT3).¹⁹

Para este estudio se consideró afectación de esfínteres, cuando el tumor infiltra uno o ambos esfínteres del recto; afectación circunferencial del tumor, cuando existe compromiso circunferencial si el tumor se distribuye en

más del 50% de la circunferencia del recto; grosor del tumor, a la máxima medida en milímetros de grosor de la pared del recto en el sitio del tumor; grado de resección quirúrgica, definiéndose como R1 si el margen de resección circunferencial es positiva por neoplasia, o si el margen de resección está a menos de 1 mm y R0 si el margen de resección circunferencial es negativo por neoplasia;⁴ respuesta patológica completa (RPc), la ausencia de células de adenocarcinoma en la pared del recto ni en nódulos linfáticos regionales (ypT0N0M0), clasificada como GRT0;^{20, 4} sin respuesta patológica completa, a la ausencia de respuesta patológica completa o grado variable de respuesta (GRT1, GRT2, GRT3).

Análisis estadístico

Las posibles diferencias entre los pacientes que tuvieron RPc vs aquellos que no tuvieron RPc en variables clínico-patológicas se evaluaron con la prueba chi cuadrado. Se realizó análisis de regresión logística para la predicción de la RPc. Para el análisis estadístico se empleó el programa Stata/MP 13.0 (Stata, College Station, TX), considerando significativos los valores de $p < 0,05$.

Las diferencias entre los grupos se evaluaron con la prueba chi cuadrado. Se realizó análisis de regresión logística para la predicción de la variable dependiente. El valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el programa Stata/MP 13.0 (Stata, College Station, TX) para el análisis estadístico.

Resultados

Se incluyó a 78 pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. A todos se les realizó USE rectal, recibieron QR neoadyuvante, resección quirúrgica más ETM, y estadificación patológica postoperatoria.

Los pacientes incluidos recibieron radioterapia de intensidad modulada a dosis de 50,4 Gy en 28 fracciones. El régimen de quimioterapia concomitante utilizado fue capecitabina 2,5g/m² día 1-14 cada 3 semanas por 4 ciclos en un 87,2% de los pacientes, y capecitabina más oxaliplatino en 12,8%.

Las características demográficas de los pacientes y las variables asociadas a la RPc se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y variables asociadas con la RPc ($n = 78$).

Característica	n (%)
Edad (años) mediana (rango)	60,5 (32-83)
Género	
Mujeres n (%)	32 (41)
Hombres n (%)	46 (59)
ACE pretratamiento (ng/ml) mediana (rango)	3,28 (0,39-3321)
Estadio clínico por USE	
I	2 (2,6)
IIA	18 (23,1)
IIB	4 (5,1)
IIC	2 (2,6)
IIIA	5 (6,4)
IIIB	32 (41,0)
IIIC	15 (19,2)
Estadio clínico de T por USE	
T2	8 (10,3)
T3	51 (65,4)
T4	19 (24,4)
Estadio clínico de N por USE	
N0	26 (33,3)
N1A	15 (19,2)
N1B	20 (25,6)
N1C	1 (1,3)
N2A	9 (11,5)
N2B	7 (9,0)
Afectación de esfínteres	
Sí	24 (30,8)
No	54 (69,2)
Afectación circunferencial	
> 50%	53 (67,9)
≤ 50%	25 (32,1)
Grosor del tumor (mm) mediana (rango)	15,7 (8-34,6)

RPc, respuesta patológica completa; ACE, antígeno carcinoembrionario; USE, ultrasonido endoscópico.

Las mujeres ($n = 32$) corresponden a un 41,0%, y un 59,0% ($n = 46$) a hombres, con una mediana de edad de 60,5 años (rango: 32-83). ACE pretratamiento con una mediana de 3,28 ng/ml (rango: 0,39-3321). Los estadios clínicos obtenidos según ecoendoscopia fueron los estadios I al IIIC. Por hallazgos endosonográficos en cuanto a la valoración tumoral de la pared del recto un 10,3% ($n = 8$) corresponden a T2, 65,4% a T3 ($n = 51$), y 24,4% a T4 ($n = 19$). Para el estadiaje linfático un 33,3% ($n = 26$) corresponden a N0, y con presencia de nódulos linfáticos en 66,7% ($n = 52$). Afección de esfínteres en 30,7% ($n = 24$), compromiso circunferencial del recto por el tumor en > 50% del lumen en 67,9% de los casos ($n = 53$). Con

respecto a la medición del grosor máximo del tumor este se valoró en 56 de los 78 pacientes. La mediana del grosor máximo del tumor fue de 15,7 mm (rango: 8-34,6), para este se estableció un corte de > 10 mm y ≤ 10 mm de acuerdo a la distribución de los datos. En cuanto a los resultados histopatológicos posteriores a neoadyuvancia y cirugía (Tabla 2) se estadificaron como T0 16,7% ($n = 13$), Tis 2,6% ($n = 2$), T1 10,2% ($n = 8$), T2 30,7% ($n = 24$), T3 33% ($n = 26$) y T4 6,4% ($n = 5$). Para el estadiaje patológico de nódulos linfáticos, N0 70,5% ($n = 55$), y agrupando todos los estadios con presencia de adenopatías positivas por malignidad un 29,5% ($n = 23$). Para el grado de resección R0 la tasa fue de 92,3% ($n = 72$)

Tabla 2. Resultados histopatológicos posteriores al tratamiento ($n = 78$).

Variable	n (%)
ypT	
T0	13 (16,7)
Tis	2 (2,6)
T1	8 (10,2)
T2	24 (30,8)
T3	26 (33,3)
T4	5 (6,4)
ypN	
N0	55 (70,5)
N1A	8 (10,2)
N1B	6 (7,7)
N1C	3 (3,8)
N2A	3 (3,8)
N2B	3 (3,8)
Grado de resección tumoral	
R0	72 (92,3)
R1	6 (7,7)
Escisión total del meso-recto	
Completa	63 (80,8)
No completa	15 (19,2)
Grado de regresión tumoral (AJCC)	
0 (Completo)	13 (16,6)
1 (Moderado)	24 (30,8)
2 (Mínimo)	24 (30,8)
3 (Pobre)	17 (21,8)
Respuesta patológica agrupada	
Completa	13 (16,7)
Sin RPc	65 (83,3)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; RPc: respuesta patológica completa.

y R1 de 7,7% (n = 6). En un 80,8% (n = 63) se realizó ETM, y en un 19,2% (n = 15) la escisión del mesorrecto fue incompleta. Finalmente, la RPc (GRT0) obtenida fue de 16,7% (n = 13), y al agrupar las respuestas moderada, mínima y sin respuesta (GRT1, GRT2 y GRT3) la tasa fue de 83,3% (n = 65). Dentro del grupo de los pacientes con RPc 30,7% correspondieron a T2 (n = 4), 38,5% a T3 (n = 5) y 30,7% a T4 (n = 4). Para el grupo sin RPc encontramos que el estadio T2 fue de 6,1% (n = 4), T3 70,8% (n = 46) y T4 23,1% (n = 15).

De acuerdo con el objetivo del estudio que es evaluar el potencial del ultrasonido endoscópico como predictor de la RPc, al realizar el análisis de los factores que determinamos como posibles predictores mediante la prueba chi cuadrado obtuvimos una asociación estadística entre el estadio de la T por USE y la RPc ($p = 0,015$). No así para la N por USE, afectación de esfínteres, afectación circunferencial y grosor máximo del tumor ($p = 0,723$, $p = 0,510$, $p = 0,233$ y $p = 0,114$; respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Predictores de RPc posterior a QR neoadyuvante y cirugía (n = 78).

Variables	RPc n	Sin RPc n	p
Género			
Masculino	8	38	0,837
Femenino	5	27	
Edad (años)			
> 45	10	55	0,497
≤ 45	3	10	
ACE pretratamiento (ng/ml)			
> 10	2	15	0,540
≤ 10	11	50	
T por USE			
T2	4	4	0,015 *
T3	5	46	
T4	4	15	
N por USE			
N0	6	20	0,723
N1a	2	13	
N1b	4	16	
N1c	0	1	
N2a	1	8	
N2b	0	7	
Afectación de esfínteres			
Sí	3	21	0,510
No	10	44	
Afectación circunferencial			
> 50%	7	46	0,233
≤ 50%	6	19	
Grosor del tumor (mm)			
> 10	8	38	0,114
≤ 10	4	6	

RPc: respuesta patológica completa; QR: quimio-radioterapia; ACE: antígeno carcinoembrionario; USE: ultrasonido endoscópico. χ^2 * $p < 0,05$

A su vez al aplicar el análisis de regresión logística multivariado para valorar el grado de influencia de las va-

riables predictoras sobre la respuesta patológica, ninguna de estas variables se asoció con la RPc (Tabla 4).

Tabla 4. Predictores multivariantes de la RPc.

Variables	<i>p</i> *
Género	0,541
Edad	0,362
ACE	0,426
T2	0,895
T3	0,393
Esfínteres	0,539
Circunferencia	0,147
Grosor	0,159

RPc, respuesta patológica completa; ACE, antígeno carcinoembrionario. *Análisis de regresión logística.

Discusión

En nuestro estudio documentamos una tasa de respuesta patológica completa de 16,7%, lo cual concuerda con los reportes de la literatura del 10 al 20%.^{4, 6, 21} En el análisis estadístico univariado encontramos una asociación entre el estadio de la T por USE con la RPc, no así con los otros probables predictores (afectación de esfínteres, afectación circunferencial del tumor, grosor del tumor). Sin embargo, en el análisis de regresión logística ningún valor de *p* obtenido fue estadísticamente significativo. Por lo tanto, podemos decir que no existe una relación directa entre alguna medición del ultrasonido endoscópico en el período pretratamiento con la predicción de la RPc, y la identificación de los pacientes que obtendrían una RPc antes del tratamiento no la podemos establecer de forma contundente.

En el estudio de Ning Li y col. realizaron mediciones

secuenciales del diámetro mayor tumoral mediante ultrasonido endoscópico en 41 pacientes con cáncer de recto estadio II y III, previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, 2 semanas posteriores a su inicio, y de 6 a 8 semanas posterior al término de la quimio-radioterapia. Ellos encontraron una correlación entre la medida del grosor máximo posterior al tratamiento y del radio de la medición posterior a la QR neoadyuvante con el diámetro pretratamiento, con la RPc y el grado de regresión tumoral (*p* = 0,001 y *p* = 0,026, respectivamente).

A pesar de que estudios previos han sugerido que la exactitud y utilidad del USE en el re-estadiaje del cáncer de recto se ve comprometida por el edema y fibrosis que el tratamiento neoadyuvante ocasiona, estos resultados sugieren que la correlación de la medición por ultrasonido endoscópico posterior y pretratamiento, además de la medición máxima del grosor tumoral en el período

posterior a la neoadyuvancia pudieran predecir la sensibilidad terapéutica del cáncer de recto.¹⁸ Cabe mencionar que además del tamaño de la muestra, el hecho de tener solamente una medición pretratamiento puede afectar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Distintos factores influyen en la respuesta patológica a la neoadyuvancia, desde la distinta sensibilidad a la quimio-radioterapia por la naturaleza individual del tumor, el tiempo entre el término de la neoadyuvancia a la resección quirúrgica, entre otros.^{9, 22, 23}

Múltiples estudios prospectivos no controlados reportan que la tasa de recurrencia local y supervivencia general en pacientes con RPc sometidos a procedimientos quirúrgicos sin ETM es similar a las de aquellos a los que sí se les realizó ETM.^{10, 24}

Dado los buenos resultados oncológicos de los pacientes con respuesta patológica completa los esfuerzos por identificar este grupo se han convertido en un reto.

El mayor obstáculo es que dicha respuesta solo puede ser evaluada con la pieza quirúrgica. La predicción clínica de la respuesta patológica permitiría una selección de los pacientes en los cuales la cirugía y la ETM podría evitarse.^{3, 25}

Conclusión

La predicción de la respuesta patológica completa en el cáncer de recto localmente avanzado es un reto que continúa bajo investigación, ya que este tema se ha considerado como el punto crucial sobre el cual se podrían dirigir de forma personalizada los tratamientos para el cáncer de recto localmente avanzado. Hasta el momento ningún método de imagen ha logrado demostrar eficacia en la predicción de la respuesta patológica completa, y a su vez no hay una asociación directa entre algún hallazgo endosonográfico que pueda predecirla con exactitud.²¹

Las respuestas variables entre los tumores a la quimio-radioterapia neoadyuvante sugieren una compleja relación con la biología del tumor, debido probablemente a diversas vías moleculares que regulan la sensibilidad a la quimio-radioterapia.⁶

Contribuciones de los autores

Todos los autores contribuyeron de forma sustancial para la realización de este manuscrito. Todos ellos han

participado en el diseño del estudio, la redacción del manuscrito y su discusión. Todos los autores leyeron y aprobaron el texto final. La presente investigación no ha recibido becas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o sin ánimo de lucro.

Referencias

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R, German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
2. Berardi R, Maccaroni E, Onofri A, Morgese F, Torniai M, Tiberi M, Ferrini C, Cascinu S. Locally advanced rectal cancer: the importance of a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17279-17287.
3. Moaven J, Shami VM. Predicting pathologic response: the "bottom line" in the management of locally advanced rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 675-676.
4. Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 301-307.
5. Smith JJ, García-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1797-1808.
6. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2016; 18: 234-246.
7. Russo AL, Ryan DP, Borger DR, Wo JY, Szymonifka J, Liang WY, Kwak EL, Blaszkowsky LS, Clark JW, Allen JN, Zhu AX, Berger DL, Cusack JC, Mamon HJ, Haigis KM, Hong TS. Mutational and clinical predictors of pathologic complete response in the treatment of locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 34-39.
8. Yoo BC, Yeo SG. Clinical utility of pretreatment prediction of chemoradiotherapy response in rectal cancer: a review. *EPMA J* 2017; 8: 61-67.
9. Pérez RO. Predicting response to neoadjuvant treatment for rectal cancer: a step toward individualized medicine. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1057-1058.
10. Habr-Gama A, Pérez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 234-239.
11. Qiu HZ, Wu B, Xiao Y, Lin GL. Combination of differentiation and T stage can predict unresponsiveness to neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1353-1360.
12. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemo radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 698-703.
13. Cârțână ET, Gheonea DI, Săftoiu A. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1756-1766.
14. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3: 36.

15. Marone P, de Bellis M, Avallone A, Delrio P, di Nardo G, D'Angelo V, Tatangelo F, Pecori B, Di Girolamo E, Iaffaioli V, Lastoria S, Battista Rossi G. Accuracy of endoscopic ultrasound in staging and restaging patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 666-670.
16. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 109-112.
17. de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS, Rijkers AP, van Eijck CH. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* 2016; 159: 688-699.
18. Li N, Dou L, Zhang Y, Jin J, Wang G, Xiao Q, Li Y, Wang X, Ren H, Fang H, Wang W, Wang S, Liu Y, Song Y. Use of sequential endorectal US to predict the tumor response of preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 669-674.
19. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, Park SC, Oh JH, Yu A, Nam BH. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat* 2016; 48: 998-1009.
20. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemo radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 918-928.
21. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 368-375.
22. São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernández LM, Perez RO. New strategies in rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 587-604.
23. Pérez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Fernández LM, Gama-Rodrigues J, Camargo AA. Should we give up the search for a clinically useful gene signature for the prediction of response of rectal cancer to neoadjuvant chemo-radiation? *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 895-897.
24. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, Nadalin W, Pérez RO. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1109-1117.
25. Heald RJ, Beets G, Carvalho C. Report from a consensus meeting: response to chemoradiotherapy in rectal cancer - predictor of cure and a crucial new choice for the patient: on behalf of the Champalimaud 2014 Faculty for 'Rectal cancer: when NOT to operate'. *Colorectal Dis* 2014; 16: 334-337.

Breath test and genotyping for lactose intolerance in patients with Gaucher's disease treated with miglustat

Blanca Medrano-Engay,^{1, 6} Pilar Irún,² Marcio Andrade-Campos,^{1, 3} Fernando Medina-Monroy,⁴ Alberto Almeida,^{1, 7} Miguel Pocoví,⁵ Pilar Giraldo^{1, 3, 6}

¹ Unidad de Investigación Trasnacional, Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS).

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), ISCIII.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Zaragoza, Spain.

⁴ Unidad de Gastroenterología, Nutrición y Endoscopia Pediátrica (UGANEP). Bucaramanga, Colombia.

⁵ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza.

⁶ Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG).

⁷ Universidad San Jorge. Zaragoza, Spain.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):54-64

Recibido: 26/03/2018 / Aceptado: 13/07/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Summary

The iminosugar miglustat, is a treatment for some lysosomal storage disorders that induces gastrointestinal side effects. A retrospective study that evaluates two different tests to assess lactose intolerance was done with the aim to determine whether lactose intolerance is responsible for gastrointestinal symptoms in patients with type 1 Gaucher's disease. Forty patients with Gaucher's disease treated or not with miglustat and twenty controls. For that they ingested 50 g lactose, followed by a hydrogen methane breath test. Genotyping and sequencing of a single nucleotide polymorphism (SNP) rs4988235, (CC genotype for lactase non-persistence; TC/TT for lactase persistence) were tested on them. Gastrointestinal symptoms were present in 47.6% (19/40) of patients, 35%

(14/40) of whom had a positive hydrogen methane breath test; of these 14 patients, 12 patients were CC-positive and 2 patients were TC-positive. The number of CC alleles was significantly greater in Gaucher's disease patients compared to controls (62.5% vs. 43.8%). Of the patients who had gastrointestinal symptoms on miglustat treatment, 60.0% had the CC genotype. **Conclusion.** Hydrogen methane breath test and genotyping for SNPs could be used indistinctly to diagnose lactase deficiency. We have observed that not all gastrointestinal symptoms induced by miglustat in Gaucher's disease are justified by lactase deficiency.

Key words. Breath test, Gaucher disease, lactose intolerance, polymorphism single nucleotide.

Prueba de aliento y genotipado para la intolerancia a la lactosa en pacientes con enfermedad de Gaucher tratados con miglustat

Resumen

El iminoazúcar miglustat, medicamento empleado para tratar algunas enfermedades de depósito lisosomal, induce efectos adversos gastrointestinales. Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo que compara dos pruebas de diagnós-

Correspondencia: Blanca Medrano Engay
Paseo Isabel La Católica 1-3 (50009). Traslational Research Unit.
Miguel Servet University Hospital. IIS Aragón. Zaragoza. Spain
Tel.: +34651739434
Correo electrónico: mbmedranoaragon@gmail.com

tico diferentes para evaluar la intolerancia a la lactosa con el objetivo de determinar si esta intolerancia es responsable de los síntomas adversos gastrointestinales en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Cuarenta pacientes con enfermedad de Gaucher tratados o no con miglustat y veinte controles. Para ello ingirieron 50 g de lactosa, y a continuación efectuaron la prueba de aliento de hidrógeno y metano. Además, se les realizó genotipificación y secuenciación de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs4988235, (CC: no persistencia de lactasa, TC / TT: persistencia de lactasa). Los síntomas gastrointestinales estaban presentes en el 47,6% (19/40) de los pacientes, el 35% (14/40) de los cuales tenían una prueba positiva de aliento de hidrógeno y metano; de estos 14 pacientes, 12 pacientes fueron CC positivos y 2 pacientes fueron TC positivos. El número de alelos CC fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Gaucher en comparación con los controles (62,5% frente a 43,8%). De los pacientes que tenían síntomas gastrointestinales en el tratamiento con miglustat, 60,0% tenían el genotipo CC. **Conclusión.** La prueba de aliento de hidrógeno y el genotipado para SNP podrían usarse indistintamente para diagnosticar la deficiencia de lactasa. Hemos observado que no todos los síntomas gastrointestinales inducidos por miglustat en la enfermedad de Gaucher se justifican por la deficiencia de lactasa.

Palabras claves. Test de aliento, enfermedad de Gaucher, intolerancia a la lactosa, polimorfismo de un solo nucleótido.

Abbreviations

SNP: single nucleotide polymorphism.

CC: genotype for lactase non-persistence.

TC/TT: for lactase persistence.

GD1: type 1 Gaucher's disease.

CEIC: Ethical Committee for Clinical Research.

ppm: parts per million.

PCR: polymerase chain reaction.

PPV: positive predictive value.

NPV: negative predictive value.

LBT: lactose hydrogen methane breathe test.

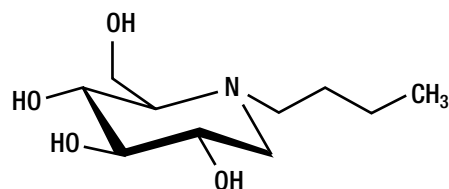
Type 1 Gaucher's disease (GD1) (OMIM 230800) is an inborn autosomal-recessive disorder of lysosomal metabolism characterized by the accumulation of glucocerebroside in different organs and systems. It is a consequence of the deficiency in the activity of the enzyme glucocerebrosidase (acid β -glucosidase).¹

The actual therapy of GD1 is based in the periodic intravenous administration of enzyme replacement thera-

py used widely since 1990. Other strategy of therapy was introduced in 2002 in EU with an oral inhibitor of substrate accumulation (miglustat) that induce a reversible blocking of the enzyme glucosylceramide synthase that catalyses the rate-limiting stage in the glycosphingolipid biosynthesis pathway.²

Miglustat is a synthetic iminosugar, analogue of D-glucose (Figure 1), is a derivative of an α -glucosidase inhibitor (N-butyl-Deoxynojirimycin). The α -glucosidase inhibitors act like competitive inhibitors of the carbohydrates in need to digest by the enzymes: specifically α -glucosidase enzymes in the brush border of the small intestines. The membrane-bound intestinal α -glucosidases hydrolyze oligosaccharides, trisaccharides, and disaccharides to glucose and other monosaccharides in the small intestine. Due to this, in the colon, bacteria will digest the non-digested complex carbohydrates and induce side effects such as gastrointestinal bloating and diarrhoea.³

Figure 1. Chemical formulation of N-butyl-Deoxynojirimycin.



The other derivatives of α -glucosidase N-hydroxyethyl-deoxynojirimycin are oral anti diabetic drugs that work by preventing the digestion of carbohydrates.

Gastrointestinal side effects such as diarrhoea, flatulence and abdominal pain/discomfort have been described in more than 60% of the patients with Gaucher's disease who are treated with miglustat during clinical trials and in real-world clinical practice settings. These adverse events are generally mild or moderate in severity and occurring mostly during the initial weeks of therapy, however, they constitute the major cause of discontinuation.⁴ Some studies have shown *in vitro* that miglustat inhibits intestinal disaccharidases such as sucrose, maltase, and also lactase.⁵ Furthermore, also *in vivo*, miglustat shows the ability to inhibits the digestion of maltose, sucrose, starch and the final hydrolysis and absorption of oligosaccharides and disaccharides.⁶

Functional gastrointestinal disorders (GI) are very common, with an incidence around 40% among general population.⁷ Up to 30% of those cases could be justified

by an intolerance to lactose in the meridional countries.⁸ Lactase non-persistence phenotype is linked to an inherited single polymorphism trait, in the Caucasian population, is irregularly distributed, ranging from 3 to 70% depending to the geographical areas in Europe. Higher incidence reaching up to 100% had founded in other populations such Asians.^{9, 10}

Nevertheless, secondary lactase deficiency is an acquired and reversible form that may occurs in diseases affecting large areas of the small intestinal mucosa and can be observed associated to several infections as tropical sprue, infectious enteritis, small bowel bacterial overgrowth or inflammatory chronic diseases as bowel disease, celiac or different situations as, short bowel syndrome, radiation enteritis, gastrointestinal surgery, drugs this situation is more common in countries with a high prevalence of infection by intestinal parasites.^{9, 11, 12}

Lactose malabsorption is defined as an inefficient lactose digestion due to lactase non-persistence or due to intestinal disease, such as inflammation.¹³

Lactose malabsorption exists in three different forms: congenital, primary, and secondary. Congenital lactase deficiency is an extremely rare autosomal recessive, life-long gastrointestinal disorder, leading to watery diarrhoea from the first exposure to breast milk in infants.¹⁴⁻¹⁶ Primary lactose malabsorption, also known as adult-type hypolactasia or lactase non-persistence, is the most common phenotype found in humans and results in a decline in lactase enzymatic activity in the small intestine. A single nucleotide polymorphism (TC-13910) 14 kb upstream from the *lactase* gene locus is associated with adult-type hypolactasia.^{14, 15, 17}

The detection of the *lactase* gene locus -13910 C > T polymorphism, with CC genotype for lactase non-persistence and TC and TT genotypes for lactase persistence, has been shown previously to be as reliable as the hydrogen methane breath test for predicting lactose malabsorption in European populations.¹⁸⁻²⁰

The prospective study presented here try to deep in the most common adverse effect induced by miglustat therapy and evaluate the influence of lactose intolerance and lactose malabsorption, determined by non-invasive tests (hydrogen methane breath test and genotyping for the single nucleotide polymorphism rs4988235) in the development of gastrointestinal symptoms in patients with Gaucher's disease exposed or not to therapy with miglustat.

Patients and methods

Ethical approval

The study was conducted according to a study design approved by the Ethical Committee for Clinical Research,

Aragón (CEIC Aragón), Spain. The research study was conducted according to the Declaration of Helsinki. All subjects, who participated in the study, agreed to participate in the study and signed informed consents.

Subjects studied

A prospective study was designed and conducted at the Gaucher's Unit of the Translational Research Unit, Miguel Servet University Hospital, IIS Aragon, Spain, between January 2013 and December 2014. The studied subjects included a group comprised by 40 patients with Gaucher's disease, selected from the Spanish Registry of Gaucher's Disease: 17 (42.5%) male patients and 23 (57.5%) female patients, median age 45 years (range: 14-76), and a group of 20 healthy controls: 7 (35%) male subjects and 13 (65%) female subjects, median age 40.5 years (range: 23-56).

Prior to the start of the study, a detailed clinical history was recorded for each patient in both groups, including concomitant drugs administration and type of therapy for Gaucher's disease and a history of gastrointestinal symptoms.

Hydrogen methane breath test

The hydrogen methane breath test was performed following a 6-hour overnight fast. Baseline breath concentrations of hydrogen and methane were measured. Oral lactose was given at a dose of 50 g dissolved in 300 mL of water. The amount of exhaled hydrogen and methane was measured at 25, 50, 75, 100, 125, 150, and 175 minutes following lactose ingestion. The breath measurements of hydrogen and methane were expressed in parts per million (ppm).

Prior to breath testing, patients were asked to report clinical symptoms and to avoid eating, smoking, and physical efforts. Additionally, individuals who underwent colonoscopy or were taking any antibiotics in the fortnight before the test were excluded from the study.²⁰

The breath test result was considered positive if the hydrogen (H₂) peak was > 20 ppm above the baseline value and/or the methane (CH₄) peak was > 12 ppm above the baseline value in at least two sequential measurements. Patients were classified as lactose malabsorbers if a breath hydrogen increase > 20 ppm and/or a breath methane increase > 12 ppm above the baseline value were observed within 75-175 minutes following the lactose ingestion. If lactose malabsorption was accompanied by gastrointestinal symptoms, patients were classified as lactose intolerant. Lactose-dependent small intestinal bacterial overgrowth was considered if there was an increase of > 20 ppm in breath hydrogen and/or in the breath

methane peak of > 12 ppm above, the baseline was observed up to 75 minutes following lactose ingestion.

Gas chromatography was used to measure the hydrogen and methane concentrations in exhaled breath using the QuinTron Breath Tracker analyser (QuinTron Instrument Co., Milwaukee, WI, USA). The analysis was performed centrally by ISOMED according manufacturer protocol. ISOMED PHARMA Laboratories, Spain.

Molecular analysis

Peripheral venous blood samples were obtained from each study participant and DNA was isolated using the Nucleon BACC3 kit (Amersham Biosciences, UK). The genotyping procedure involved a polymerase chain reaction (PCR) and amplification and sequencing on an ABI3500XL capillary genetic analyser (Applied Biosystems). For PCR amplification, the forward used primer was: 5'TTCATGGAGGATTACAGTGCGACAG3' and the reverse used primer were: 5'AGACGACCTTACATCAAACCTATTA3'.

The PCR mixture contained 0.2 µM primers, 1× PCR buffer, 1.5 mM MgCl₂, 0.17 mM each dNTP, 0.5 U Taq polymerase (Bio-line, UK) and 100 ng of DNA in a total volume of 15 µl. Cycling conditions were 94°C for 2 min, followed by 35 cycles of 25 sec at 94°C, 20 sec at 55°C and 40 sec at 72°C, and 7 min at 72°C as a final extension step. The PCR product was purified using ExoSAP-IT (Affymetrix) and sequenced. All products were separated on the 3500XL Genetic Analyser (Applied

Biosystems) and analysed with Variant Reporter Software v1.1.

With these procedures we have analysed in every subject the variants TG 13915, CT 13910 and CG 13907 in the *lactase* gene.

Statistics

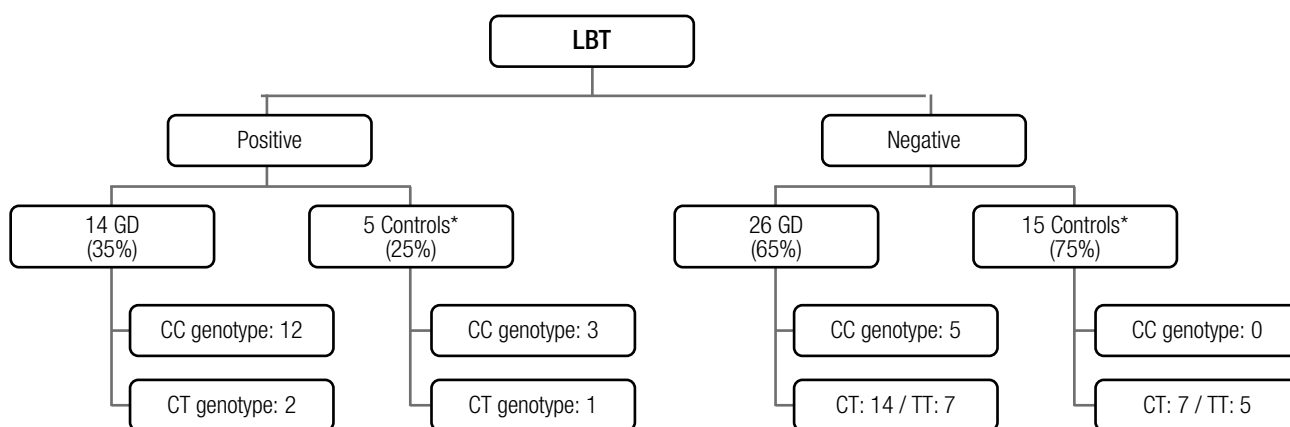
Statistical analysis was performed with SPSS18.0 software. Descriptive statistics and nonparametric statistical (Pearson test, Fisher test, U-Mann-Whitney) and correlation analyses were performed. Positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), specificity and sensitivity were calculated between results from the hydrogen methane breath test and molecular testing. Statistical agreement was calculated using Cohen's kappa statistics (κ).²¹ Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

Concordance between the hydrogen methane breath test and molecular testing

In Figure 2 there is detailed the results of Lactose hydrogen methane Breath Test (LBT) and the genotyping assays in every group. Only 14/40 (35%) Gaucher's disease patients and 5/20 (25%) of controls had a LBT positive, while 26/40 (65%) and 15/20 (75%) respectively showed a negative hydrogen methane breath test. In Table 1 is detailed the general characteristics of patients and controls.

Figure 2. Results of Lactose Breath Test (LBT) and genotyping assays.



Total GD: 40. Total control: 20

CC genotype - lactase non-persistence; CT/TT genotypes- lactase persistence.

LBT positive indicates hydrogen peak ≥ 20ppm and/or methane peak ≥ 12 ppm.

LBT negative: hydrogen peak < 20 ppm and/or methane peak < 12 ppm over baseline after 75 minutes.

Table 1. General characteristics of both groups: Gaucher's disease (GD) and control.

GD No	Age	Gender	Genotype GBA	Miglustat (YES/NO)	GlSE to miglustat	C/T-13910 SNP rs4988235t	LBT	GI symptoms for LBT
1	59	F	N370S/L444P	Yes	No	CC	-	No
2	74	F	N370S/N370S	No		TT	-	No
3	76	F	N370S/c.500insT	Yes	No	TT	-	No
4	31	M	N370S/RecNcil	Yes	No	CC	+	Yes
5	33	M	N370S/V398I	Yes	No	CT	-	No
6	59	F	N370S/T134P	Yes	Yes	CT	-	No
7	53	F	N370S/L444P	Yes	No	CC	+	No
8	17	M	R463H/G377S	Yes	No	CT	-	No
9	49	M	N370S/L336P	Yes	Yes	CC	+	Yes
10	41	M	N370S/L444P	Yes	No	CT	-	No
11	37	M	N370S/L444P	No		CC	+	Yes
12	72	M	N370S/L444P	Yes	Yes	TT	-	Yes
13	53	F	N370/L444P	Yes	Yes	CC	-	No
14	52	M	N370S/c.1207insA	No		CT	-	No
15	46	F	N370S/L444P	Yes	No	TT	-	No
16	48	M	N370S/L444P	No		CC	+	Yes
17	18	F	N370S/L444P	No		CT	-	No
18	16	F	N370S/c.84insG	No		CC	-	No
19	63	F	N370S/N370S	Yes	Yes	CC	+	No
20	15	M	N370S/L444P	No		CC	-	No
21	51	F	N370S/G202R	Yes	Yes	CT	-	Yes
22	36	M	N370S/c.84insG	Yes	Yes	CC	+	Yes
23	22	M	N370S/R285C	No		CC	+	Yes
24	50	F	N370S/L444P	No		CC	-	Yes
25	14	F	N370S/R47X	No		CT	-	No
26	34	M	N370S/L444P	No		CT	-	No
27	28	F	N370S/RecNcil	Yes	No	CC	+	Yes
28	16	F	N370S/L444P	No		CT	-	No
29	37	F	N370S/N370S	Yes	Yes	TT	-	No
30	65	F	N370S/P391L	Yes	Yes	CC	+	Yes
31	33	M	S13L/G202R	No		TT	-	No
32	49	F	N370S/L444P	No		CT	-	No
33	57	F	N370S/L444P	No		TT	-	No
34	18	F	N370S/R463H	Yes	No	CT	+	Yes
35	36	F	N370S/W (-4)X	No		CT	-	No
36	53	M	N370S/G202R	No		CT	-	No
37	58	M	N370S/L444P	Yes	No	CT	-	No
38	26	F	N370S/c.708delC	No		CT	+	No
39	51	M	N370S/R163X	Yes	Yes	CC	+	Yes
40	44	F	N370S/Y412H	No		CC	+	Yes

CONTROL

GD No	Age	Gender	C/T-13910 SNP rs4988235t	LBT	GI symptoms for LBT
1	23	M	CC	+	Yes
2	39	F	TC	-	No
3	46	M	TC	-	No
4	31	F	TT	-	No
5	56	F	CC	+	Yes
6	33	M	TT	-	No
7	40	M	TT	-	Yes
8	28	F	nd	-	No
9	41	F	CT	-	No
10	55	F	TT	-	No
11	55	F	nd	-	No
12	52	M	CT	-	No
13	26	M	CT	-	Yes
14	43	F	CT	-	No
15	56	F	CT	+	No
16	51	F	nd	+	Yes
17	31	M	TT	-	No
18	46	F	CT	-	Yes
19	26	F	CC	+	Yes
20	32	F	nd	-	Yes

nd: not done

Regarding the genetic study, in Table 2 is showing the distribution of polymorphism CT-13910 in patients and control group. Genotyping revealed that the lactase non-persistence genotype (CC-positive) were present in 17/40 (42.5%) patients. Of the CC-negative patients (23/40, 57.5%), 7/40 (17.5%) were TT homozygous and 16/40

(40.0%) carried the heterozygous genotype TC. The others polymorphisms (TG-13915 and CG-13907) were analysed in all subjects and they are not expressed.

The comparison between the hydrogen methane breath tests and the molecular tests indicates that from the 17 Gaucher's disease patients carrying the CC ge-

Table 2. Distribution CT- 13910 polymorphism in Gaucher's disease (GD) and control groups.

Group	CC	CT	TT	Total
Control (%)	3 (18.7)	8 (50.0)	5 (31.3)	16
Gaucher's disease (%)	17 (42.5)	16 (40.0)	7 (17.5)	40
Total	20	24	12	56

notype, 12 had a positive hydrogen methane breath test (71%) ($p = 0.0001$) (Figure 3). Respect to the control group, the genotyping (16/20 analysed) revealed a lower presence of the lactase non-persistence genotype (3/16, 18.7%) and all of the CC carriers also presented a positive hydrogen methane breath test results ($p = 0.007$) Figure 3. In the CC-negative carriers controls (13/16, 81.3%), 5 (31.3%) were TT homozygous and 8 (50.0%) carried the heterozygous genotype TC (Table 2).

Discordance between the hydrogen methane breath test and molecular testing

The Table 3 shows the genetic profile and the hydrogen methane breath test distribution in the Gaucher's disease patients and control groups. Globally, in 5/38

(13.2%) CC-positive subjects, the hydrogen methane breath test was negative and 3/18 (16.7%) CC negative subjects tested were positive in the hydrogen methane breath test, demonstrating a strong correlation between both non-invasive assessments ($p = 0.0001$).

The Cohen's kappa statistical analysis showed a statistical agreement (0.67) between the two methods, hydrogen methane breath test and genotyping.²¹ When compared with the genotyping, the sensitivity of the hydrogen methane breath test was 75% and 92% the specificity, while the negative and positive predictive values (NPV and PPV) were 87%, and 83% respectively. In subjects with at least one T allele, the presence of a negative hydrogen methane breath test indicates a lactase persistence phenotype. While in subjects non-carrying a T allele, the

Figure 3. Concordance between Lactose Breath Test (LBT) and CC, CT/TT genotypes.

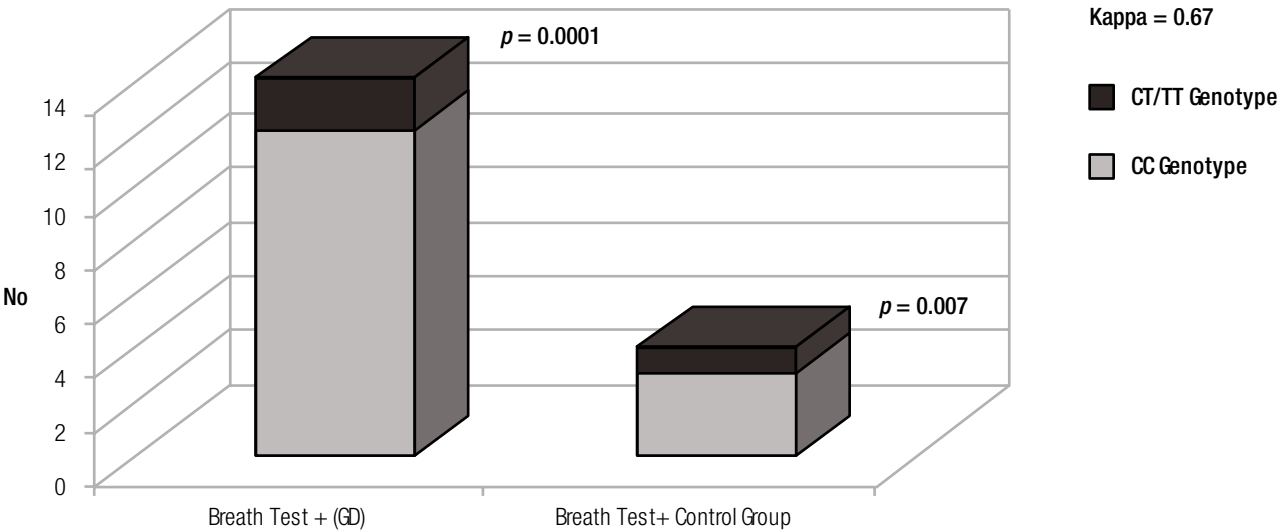


Table 3. Discordance between lactose breath test (LBT) and genotyping in both groups.

LBT	CC GD	CC Control	CT/TT GD	CT/TT Control	Total
Positive	12	3	2	1	18
Negative	5	0	21	12	38
Total	17	3	23	13	56

CC genotype - lactase non-persistence; CT/TT genotypes- lactase persistence
CC vs. positive LBT $p = 0.0001$.

positivity of the hydrogen methane breath test identified the subjects with the lactase non-persistent phenotype. Non-agreement between both techniques (false positive and false negatives) could be related with other causes like secondary lactase deficiency.

The clinical records of the two patients with a negative genetic test but a positive hydrogen methane breath test, was further investigated (to discharge secondary causes of lactose intolerance). One 26-year-old woman with TC genotype), had no reported gastrointestinal symptoms in spite of the positive hydrogen methane breath test. The other case, an 18-year-old woman with TC phenotype showed a 60 and 72 ppm hydrogen methane basal levels, which were maintained in four subsequent measurements. It was assumed that this patient had malabsorption due to intestinal bacterial overgrowth, as she also reported symptoms of bloating and abdominal pain.

The clinical records of the five Gaucher's disease patients who had a positive molecular test but a negative hydrogen methane breath test were investigated. Two patients probably corresponding to have intestinal bacterial overgrowth, and one had infection with *Helicobacter pylori*. In three other patients, no associated gastrointestinal disease could be found, but in two of these cases lactase-persistence could have been mediated by other no detected genetic polymorphisms. One patient, a 16-year-old man with a CC genotype, may have had lack of genotype expression prior to adulthood, as has been previously reported.²²

From the control group a 56-year-old woman with a TC genotype (lactase persistence phenotype), who showed a positive hydrogen methane breath test, also reported symptoms of irritable bowel syndrome that can be the cause of the secondary lactase deficiency.

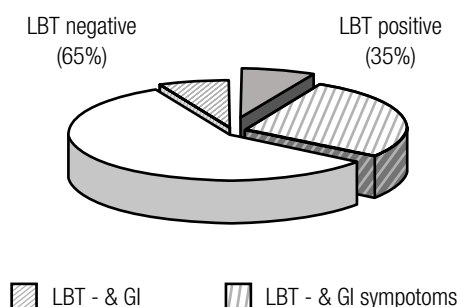
Gastrointestinal symptoms

In 26 GD patients with negative hydrogen methane breath test 3 (11.5%) were developed gastrointestinal symptoms during the procedure. By contrast, in 14 GD patients with positive hydrogen methane breath test other 3 (21.4%) have not any gastrointestinal symptoms during the test. In the control group, the percentage of subjects with negative hydrogen methane breath and gastrointestinal manifestations during the procedure was higher 26.6% but without statistical significance, only one subject in the positive breath test group has not any gastrointestinal symptoms (Figure 4).

Regarding the subgroup of Gaucher's disease patients exposed to miglustat who reported gastrointestinal symptoms secondary to therapy, 10/21 (47.6%) (A subgroup); the results of the hydrogen methane breath test are detailed in Figure 4. Of them, only 4 patients (40.0%), fulfilled the diagnosis of lactose intolerance (breath test positive and development of symptoms during the test) as described in material and methods and 2 (20.0%) had a negative hydrogen methane breath test and gastrointestinal symptoms. The B subgroup, 11/21 (52.4%) Gaucher's disease patients who had intake miglustat therapy without reporting gastrointestinal symptoms secondary to therapy, 8 (72.7%) did not have gastrointestinal symptoms during the hydrogen methane breath test, in spite of the fact that in 4 of them the hydrogen methane breath test was positive Figure 5. In the group of patients never exposed to miglustat therapy, C subgroup, 5/19 (26.3%) had gastrointestinal symptoms during the hydrogen methane breath test and positive hydrogen methane breath test, except one patient with a negative hydrogen methane breath test and gastrointestinal symptoms (Figure 5).

Figure 4. Percentage of Lactose Breath Test (LBT) and Gastrointestinal (GI) symptoms in Gaucher's disease (GD) group and control group.

Results Lactose Breath Test vs GI Symptoms in GD patients



Results Lactose Breath Test vs GI Symptoms in Control Group

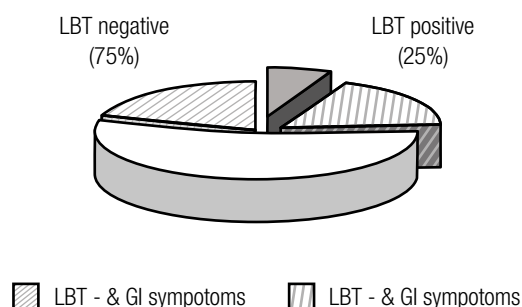
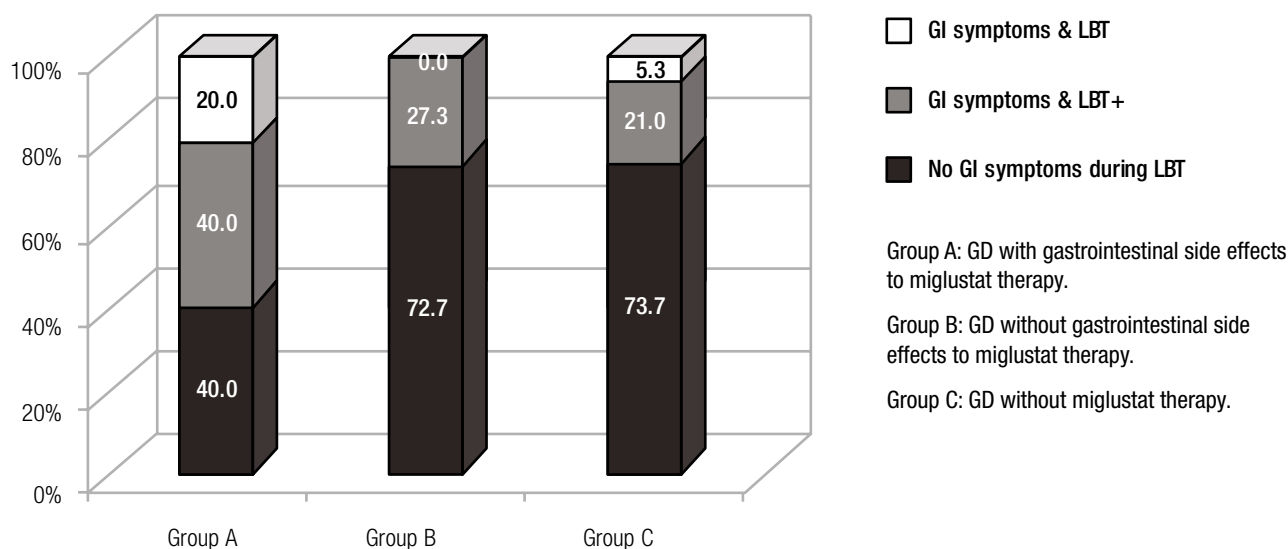


Figure 5. Gastrointestinal (GI) symptoms related to lactose breath test (LBT) in different groups of Gaucher's disease (GD) patients exposed or no to miglustat.



Concerning the results obtained in the alimentary habits, medicines intake and gastrointestinal rhythm survey, we have observed that 10/40 patients considered themselves as poor tolerance to milk and avoid their ingestion, of them six had a positive hydrogen methane breath test (60%) and 4 were CC genotype.

Discussion

The purpose of this prospective study was to determine whether lactose intolerance was responsible for gastrointestinal symptoms in patients with Gaucher's disease and to evaluate two diagnostic tests for this association. Genotyping and sequencing of a single nucleotide polymorphism rs4988235, were performed using polymerase chain reaction (CC genotype for lactase non-persistence and the TC/TT genotypes for lactase-persistence) and the hydrogen methane breath test were compared.

In this study, around a half of patients under miglustat therapy had reported mild to moderate gastrointestinal symptoms and the third part had a lactose positive hydrogen methane breath test. In Spain, the incidence of gastrointestinal symptoms in patients with Gaucher's disease treated with miglustat is lower than expected, possibly due to the Mediterranean diet and the low carbohydrate dietary intake recommended during the first weeks of therapy.²³

Concerning the concordance between the positivity of the lactose hydrogen methane breath test and CC genotype, a strong correlation was founded; in fact, the

83.3% of subjects with a positive lactose breath test were CC-positive. The total number of C alleles was significantly greater in Gaucher's disease patients compared with controls (62.5% *vs.* 43.8%). Of the patients who had gastrointestinal symptoms on miglustat treatment, 60.0% had the CC genotype. These findings in line with some previous studies as the ones performed by Krawczyk in European population.²⁰ However, the value obtained in the Cohen's kappa statistics (0.67) for agreement assessment was slightly inferior to that reported in previous studies^{18,20} but superior to the published by Enko.¹¹

In the present study, from the Gaucher's disease patients with a CC-negative genotype ($n = 23$), the majority 21 (91.3%) had a negative breath test, and only two (8.7%) had a positive breath test who may have suffered from secondary lactase deficiency or other conditions that require further clinical investigation.

Among the limitations of the hydrogen methane breath test performance and the posterior measurement were both user-dependent and dependent upon non-controlled pre-analytical factors.^{24,25} Other factors as the previous use of antibiotics.²⁶ The colonic pH and the orocecal transit time can influence in the accuracy of the test and cause false negative results.²⁷⁻³⁰ However, in our study, subjects who had completed antibiotic therapy were excluded for at least 4 weeks from the breath test, because this exposition could trigger alterations of the colonic bacterial flora. Based on the followed protocol we assume that, external factors have not influenced the results of

the study and the variations obtained among the different polymorphisms needs to be assumed considering that the molecular analysis of SNPs may not be able to explain all the variations of lactase expression, due to genetic heterogeneity in the regulation of this expression as has been previously reported,³¹ in our study we have analysed the TG-13915 and CG-13907 polymorphism that are nearest of CT 13910 in the *lactase* gene following previous studies, which described them as associate variants to lactase persistence in different populations including the Caucasians.³²

In some cases, it may be difficult to interpret adequately the clinical manifestations, for example the symptoms of lactose intolerance may have been exaggerated, while some individuals with lactase non-persistence may be well-tolerate up to 12 g of oral lactose,³³ although many individuals may now diagnose themselves as being lactose intolerant, these individuals may be lactase persistent and be suffering from irritable bowel syndrome.

An important finding of this study was that the presence of gastrointestinal symptoms induced by miglustat were not directly related with the lactose tolerance genotype, the observed differences among the cases with lactose malabsorption phenotype in Gaucher's disease patients treated or not with miglustat and control group were not significant. In order to explain the gastrointestinal symptoms in Gaucher's and other lysosomal patients treated with miglustat, other intestinal enzymes involved in the absorption of sucrose and maltose must be studied to perform a more complete intestinal enzyme profile. Dietary modifications such as reduced consumption of dietary sucrose, maltose and lactose have been shown to improve the gastrointestinal tolerability of miglustat and reduce the magnitude of any changes in body weight, particularly if it is initiated at or before the start of therapy. Also miglustat dose escalation at treatment initiation may also reduce gastrointestinal disturbances.³⁴

Conclusion

Hydrogen methane breath test and/or the genotyping for SNPs may be used indistinctly to diagnose lactase deficiency because there is a high concordance in the results. In this study we have observed that not all gastrointestinal symptoms induced by miglustat in Gaucher's disease are justified by lactase deficiency.

Acknowledgements. *To patients and participants in the study for their invaluable collaboration and selfless participation. To Charleston Group. Cambridge Language for the English editing review.*

Financial support. *This work has been partially granted by PS 12/01219, PS15/00616 and FEETEG.*

Conflict of interest. *Blanca Medrano-Engay, Pilar Irún, Alberto Almeida, Miguel Pocoví and Fernando Medina-Monroy declares no conflict of interest. Pilar Giraldo has received research support, educational grants, and travel support, honoraria for consultancies and speakers fees from Genzyme, Shire HGT, Amicus, Protalix and Actelion. All fees are donated to the Spanish Gaucher Foundation for research support.*

Authorship

Blanca Medrano-Engay and Pilar Giraldo: study design, data collection, data analysis and interpretation of results, draft of manuscript.

Alberto Almeida: laboratory support.

Pilar Irún, Miguel Pocoví: participation in procedure and interpretation of genetic tests, revision of manuscript.

Marcio Andrade-Campos: interpretation of results, revision of manuscript and editing English.

Fernando Medina-Monroy: revision of manuscript and editing English.

References

1. Beutler E, Grabowski G. Gaucher Disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease 7th ed. New York: McGraw Hill; 1995. 2641-2670.
2. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, Aerts JF, van Weely S, Zimran A. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* 2007; 110: 2296-2301.
3. Nash RJ, Kato A, Yu CY, Fleet GW. Iminosugars as therapeutic agents: recent advances and promising trends. *Future Med Chem.* 2011; 3: 1513-1521.
4. Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, Brand M, Muller A, Schaaf B, Giorgino R, Zimran A. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51: 116-124.
5. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of alpha-glucosidases, but not beta-galactosidases. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 949-954.
6. Andersson U, Butters TD, Dwek RA, Platt FM. N-butyldeoxygalactonojirimycin: a more selective inhibitor of glycosphingolipid biosynthesis than N-butyldeoxynojirimycin, *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 821-829.

7. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 121-129.
8. Camilleri M, Murray J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17 ed. Mexico DF: McGraw-Hill Co; 2009.
9. Gudmand-Høyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol* 1996; 216: 111-121.
10. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994; 202: 7-20.
11. Enko D, Rezanka E, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 464382.
12. Saavedra J, Perman J. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 475-502.
13. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 151-159.
14. Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 29-33.
15. Madry E, Fidler E, Walkowiak J. "Lactose intolerance-current state of knowledge," *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria* 2010; 9: 343-350.
16. Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T, Peltonen L, Savilahti E, Jarvela I. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 339-344.
17. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233-237.
18. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, Behlis Z, Stutz B, Goetze O, Eckardstein AV, Fried M, Tutuian R. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br J Nutr* 2010; 104: 900-907.
19. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 371-376.
20. Krawczyk M, Wolska M, Schwartz S, Gruenhage F, Terjung B, Portincasa P, Sauerbruch T, Lammert F. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 135-139.
21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
22. Seppo L, Tuure T, Korpela R, Jarvela I, Rasinpera H, Sahi T. Can primary hypolactasia manifest itself after the age of 20 years? A two-decade follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1082-1087.
23. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernández-Galán MA, Barez A, Franco R, Alonso D, Martín A, Latre P, Pocovi M. Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica* 2009; 94: 1771-1775.
24. Thompson DG, Binfield P, De Belder A, O'Brien J, Warren S, Wilson M. Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut* 1985; 26: 1349-1352.
25. Payne DL, Welsh JD, Claypool PL. Breath hydrogen (H₂) response to carbohydrate malabsorption after exercise. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 147-150.
26. Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R, Peled Y. Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 1978; 19: 602-605.
27. Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 1981; 67: 643-650.
28. Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, Meryn S, Gangl A. Acidic colonic microclimate possible reason for false negative hydrogen breath tests. *Gut* 1988; 29: 21-26.
29. El Oufir L, Flourie B, Bruley des Varannes S, Barry JL, Cloarec D, Bornet F, Galmiche JP. Relations between transit time, fermentation products, and hydrogen consuming flora in healthy humans. *Gut* 1996; 38: 870-877.
30. Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res* 2008; 2: 046002.
31. Poulter M, Hollox E, Harvey CB, Mulcare C, Peuhkuri K, Kajander K, Sarner M, Korpela R, Swallow DM. The causal element for the lactase persistence/non-persistence polymorphism is located in a 1 Mb region of linkage disequilibrium in Europeans. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 298-311.
32. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghorji J, Bumpstead S, Pritchard JK, Wray GA, Deloukas P. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007; 39: 31-40.
33. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 113-121.
34. Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, Hendriksz CJ, Kuter DJ, Mengel E, Pastores GM. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 991-1001.

Presentación clínica infrecuente de lesión VPH anorrectal

Carmen Aguiar,¹ Alejandra Arriola,¹ Macarena Vassel,¹ Sylvia Jaumandreu,² María Carmen Rodríguez,³ Carmen Álvarez³

¹ Área de Diagnóstico y Tratamiento HPV Rectoanal. MUCAM.

² Laboratorio de Citopatología. CITOLAB.

³ Laboratorio Carmen Álvarez Santín.
Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):65-68

Recibido: 24/09/2017 / Aceptado: 07/11/2017 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

El virus papiloma humano (VPH) es un importante factor de riesgo carcinogénico; es el causante del 90% de los cánceres anales. En los últimos años, el gran avance en el conocimiento sobre la infección del VPH ha impulsado el desarrollo de técnicas para el diagnóstico de las lesiones, provocadas por este virus en el canal anal. La confirmación por biopsia es hasta ahora el método patrón de oro para la confirmación de la enfermedad. Sin embargo, en algunos casos la biopsia negativa no descarta la persistencia de la infección y el consecuente riesgo evolutivo.

Palabras claves. Papilomavirus humano, neoplasia intraepitelial anal, cáncer anal.

Infrequent clinical presentation of anal HPV lesion

Summary

The human papillomavirus (HPV) is an important carcinogenic risk factor, being the cause of 90% of anal cancer. In the last few years, the advance in the knowledge of the HPV infection has boosted the development of techniques for diagnosis of the lesions caused by this virus in the anal canal. So far, the confirmation via biopsy is the gold standard for this disease's confirmation. However, in some cases the negative biopsy does not rule out the persistency of the infection and its consequent evolutionary risk.

Key words. Human papillomavirus, intraepithelial anal neoplasia, anal cancer.

El virus papiloma humano (VPH) es el causante de la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo y un importante factor de riesgo carcinogénico, responsable del 90% de los cánceres anales.¹

Se han reportado más de 100 genotipos de VPH, de los cuales alrededor de 40 muestran tropismo por la mucosa oral y del tracto anogenital.¹

El cáncer anal y el de cérvix uterino, ambos asociados a la infección por VPH, presentan una etiopatogenia e

Correspondencia: Carmen Aguiar
José Félix Zubillaga 1119 bis. Montevideo, Uruguay
Tel.: 598 99131695
Correo electrónico: carycarus@yahoo.com

histomorfología similar,² por lo que los métodos de detección de lesiones precursoras del cáncer anal son similares.³ En el ano a estas lesiones se las denomina neoplasia intraepitelial anal (NIA) y se clasifican de acuerdo con el grado de displasia en NIA 1 de bajo grado y NIA 2 y 3 de alto grado.⁴ La importancia de su búsqueda sistematizada responde al aumento de la incidencia del cáncer anal, que oscila entre 30 y 100/100.000 habitantes por año en grupos de riesgo.

La citología anal mediante técnica de Papanicolau (PAP) es un buen método de tamizaje para la búsqueda de lesiones precursoras, pero su especificidad no supera el 50%.² Frente a un resultado anómalo, de acuerdo con la conocida clasificación de Bethesda (LSIL, ASCUS, HSIL, ASC-H) se propone realizar una anoscopía de alta resolución (AAR). Del mismo, las lesiones de cérvix, la tinción con ácido acético al 4% y la magnificación aportan una mejor delimitación de las lesiones en ano y recto bajo para la toma de biopsias dirigidas.^{2, 5, 6}

Se describen como factores de riesgo para la existencia de lesiones precursoras de cáncer anal: la infección por el VIH, la multiplicidad de parejas sexuales, el tabaquismo, el inicio temprano de las relaciones sexuales, el coito anal, la presencia de verrugas en piel anogenital y en el caso de las mujeres la presencia de lesiones VPH en tracto genital inferior.^{1, 4, 5, 7}

En el año 2013 se crea en Médica Uruguay de Montevideo el Área de Diagnóstico y Tratamiento del VPH Rectoanal. Se confeccionó un protocolo para la búsqueda sistematizada de NIA en el que se describieron los grupos de riesgo: 1) hombres que tienen sexo con hombres (HsexH) VIH positivo, 2) HsexH, 3) mujeres con lesiones VPH en el tracto genital inferior y 4) hombres o mujeres con verrugas anogenitales condilomatosas.⁸

Se valoró el rendimiento de la citopatología, PAP, frente al análisis histológico de muestras obtenidas mediante AAR como método patrón de oro. Se demostró una sensibilidad del PAP del 92% y una especificidad del 46%. Fue la primera búsqueda sistematizada de lesiones precursoras de cáncer anal en nuestro medio.⁸ Dado el excelente rendimiento, se adoptó al PAP como método de tamizaje de la NIA, realizándose AAR con biopsia solo en los casos de PAP positivos. En el momento actual estamos valorando el rendimiento del test de Genotipificación Biomolecular que permitirá determinar la infección por genotipos virales con capacidad para el desarrollo de cáncer, HPV de alto riesgo.^{8, 9}

En el contexto de dicha investigación hemos observa-

do que, en algunas oportunidades, la presencia de lesiones intraepiteliales displásicas en el PAP no siempre se corresponde con lesión evidente ni en la imagen magnificada 100x ni en el análisis histológico de muestras randomizadas. Si bien es un hallazgo infrecuente, hay estudios que describen la presencia de displasia en pacientes con mucosa aparentemente normal.¹⁰

Se presenta y discute el caso de una paciente que debutó con lesiones anales por VPH, LSIL en PAP y NIA1 en la histología. Luego del tratamiento se observó un aumento del grado de displasia en PAP, HSIL, sin lesiones evidentes en AAR y en el análisis histológico. Un año después consultó por lesiones bucales de tipo HPV, sin lesiones evidentes en canal anal. Se realizó test de genotipificación molecular, test VPH, en muestras de canal anal que informó genotipo 68, de alto riesgo oncogénico.

Caso clínico

Mujer de 32 años tabaquista, con antecedente de múltiples parejas sexuales. Sin patología ginecológica a destacar, con test de VIH y VDRL negativos. Enviada por condilomas perianales al Área de Diagnóstico y Tratamiento HPV Rectoanal. Se realizó PAP intra anal que informó lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LSIL. Siguiendo el protocolo se realizó AAR, observando en área de transición ano rectal lesión elevada que se biopsió (Figura 1). El análisis histológico informó neoplasia intraepitelial de bajo grado, NIA 1. Se inició tratamiento de lesiones internas con topicaciones semanales de ácido tricloroacético (TCA). Las verrugas de piel fueron tratadas en dermatología.

Figura 1. Imagen de 1er AAR con acetotinción y magnificación 100x. Se observa lesión elevada de aspecto VPH.

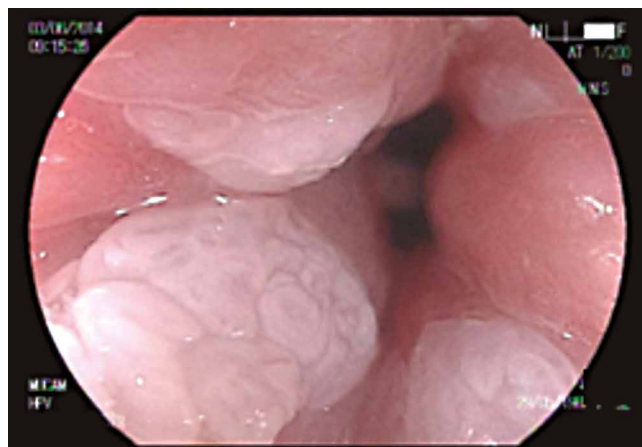


Figura 2. Lesión Intraepitelial Anal de Alto Grado (HSIL). Extendido con reguero de células pavimentosas inmaduras, con alta relación núcleo citoplasmática, núcleos hipercromáticos marcada irregularidad de la cromatina y de la membrana nuclear. Detalle de células aisladas en el ángulo inferior de la imagen.

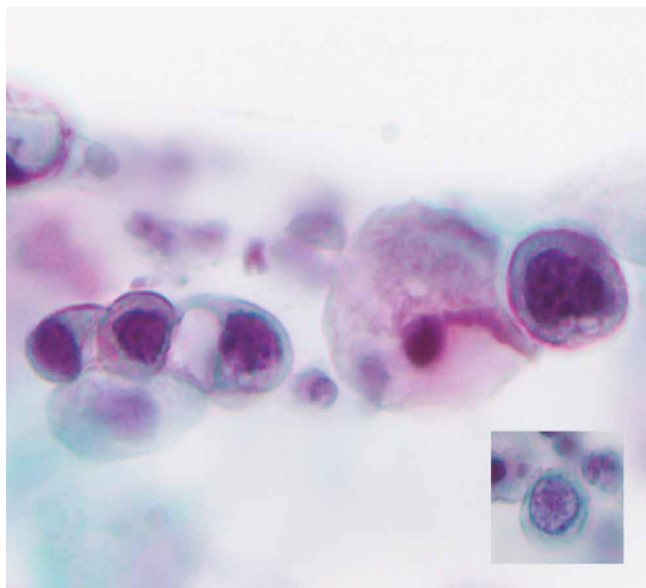


Figura 3. Lesión exofítica verrucosa en borde de lengua.



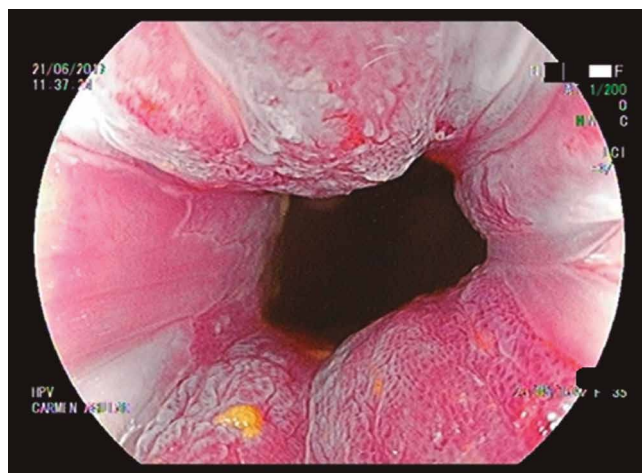
A los 6 meses se realizó una revisión. No se observaron lesiones en piel perianal ni lesiones internas en la anoscopia convencional. Se tomaron muestras para PAP intra anal y el análisis citológico informó lesión intraepitelial de alto grado, HSIL (Figura 2). Sin lesiones evidentes para la AAR, se tomaron muestras con biopsias randomizadas en área de transición anorrectal. El análisis histológico informó mucosa normal.

La paciente interrumpió los controles y concurrió un año después con dolor en la cavidad oral, adenomegalias submaxilares dolorosas y lesiones exofíticas verrucosas en el borde y en la base de la lengua (Figura 3), mucosa yugal y amígdalas. El análisis citológico con técnica de PAP de estas lesiones informó atipías de células escamosas de resultado incierto, ASCUS. Se solicitó nuevamente VIH y VDRL con resultados negativos. El PAP ginecológico, ecografía pélvica y transvaginal fueron normales.

No se observaron lesiones en la piel perianal. Se repitió AAR sin observarse lesiones (Figura 4) y el análisis histológico de las biopsias randomizadas fue negativo. Se tomaron muestras de mucosa anal para test HPV que informaron serotipo 68 de alto riesgo para cáncer anal.

En la evolución presentó disminución espontánea en número y tamaño de las lesiones bucales. Continuó con controles pautados en la institución de salud Médica Uruguay de Montevideo en el Área de Diagnóstico y Tratamiento del VPH Rectoanal con muy buena adherencia.

Figura 4. Imagen de AAR cromoendoscopia laser LCI, magnificada 100 x. Se observa el área de transición sin lesiones.



Discusión

La infección por VPH puede producir lesiones externas en piel anal, internas en la mucosa del canal y en áreas de metaplasia escamosa del recto bajo.

Las lesiones internas deben ser buscadas siempre que existan lesiones externas o aún en su ausencia, en grupos de riesgo. Tienen morfologías diversas, desde lesiones muy similares a las externas, verrugas, hasta mínimas irregularidades mucosas como el patrón en mosaico que presentó nuestra paciente en la primer AAR. Existe la posibilidad, aunque poco frecuente, de la presencia de displasia en ausencia de lesiones visibles.¹² Surawicz y col. han propuesto distintas hipótesis para explicar este hallazgo: tamaño pequeño de las lesiones o que las atípías celulares ocurran en la profundidad de las glándulas. En nuestro caso utilizamos endoscopia de alta resolución con tinción y magnificación 100x, lo que aleja la posibilidad del subdiagnóstico de lesiones pequeñas. La lesión dejó de ser evidente también para la histología, pero es posible que las muestras puedan haber sido realizadas en mucosa sana. La infección VPH persistente en el canal anal de esta paciente fue comprobada por el test de Genotipificación Biomolecular que evidenció un genotipo 68, con alto riesgo para desarrollo de cáncer.

Según la clasificación de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, los genotipos VPH de alto riesgo oncogénico son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. En los casos de infección persistente por motivos no totalmente conocidos, pero probablemente vinculados a una alteración en la inmunidad local,⁹ un virus de alto riesgo puede integrarse al genoma de la célula epitelial del huésped. Estos genotipos presentan en su cápside las proteínas E6 y E7 que al sobreexpresarse inhiben los genes guardianes del genoma que codifican las proteínas P53 y PRb, inductoras de apoptosis. Es aún escaso el conocimiento del potencial oncogénico en canal anal de los genotipos 26, 53, 66, 67, 70, 73 y 82.^{11, 12}

Conclusión

Es necesario profundizar el conocimiento sobre la prevención del cáncer anal en grupos de riesgo donde la tasa de incidencia de esta enfermedad aumenta considerablemente con respecto a la población general. Se impone el uso de técnicas de tamizaje como el PAP anal o los Test VPH previo a la indicación de AAR. Se propone hacer una búsqueda sistematizada de las lesiones precursoras de cáncer anal en pacientes que pertenecen a grupos de riesgo. Una vez realizado el diagnóstico deberá realizarse el tratamiento de estas lesiones. Estará indicado el segui-

miento postratamiento en los casos con lesiones displásicas o infección persistente por genotipos oncogénicos en las técnicas de tamizaje.

Sostén financiero. *Para la realización de esta investigación no se recibió ningún apoyo en forma de subvenciones, equipo, fármacos u otros.*

Referencias

1. Daling JR, Madeleine M, Johnson L. Human Papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101: 270-280.
2. 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: in accuracy of anal cytology as a predictor of histologic high grade intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *CID* 2004; 38:1490-1492.
3. Dunne EF, Nielson C, Stone K, Markowitz L, Giuliano A. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194: 1044-1057.
4. Moscicki A, Darragh T, Berry JM, Roberts J, Khan M, Boardman L, Chiao E, Einstein M, Goldstone S, Jay N, Likes W, Stier E, Welton M, Wiley D, Palefsky J. Screening for anal cancer in women. *Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 27-42.
5. 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.
6. Palefsky J, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 187-200.
7. 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.
8. Aguiar C, Jaumandreu S, Alvarez C, Rodríguez M, Ortega C. Lesiones rectoanales internas por VPH, diagnóstico mediante PAP anal y Anoscopia de Alta Resolución con biopsias, 1era serie en Uruguay. *Rev Med Urug* 2015; 31: 96-101.
9. Leiding J, Holland S. Warts and All: HPV in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1030-1048.
10. 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.
11. 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.
12. Surawicz CM, Crichtlow C, Sayer J, Hurt C, Hawes S, Kirby P. High grade anal dysplasia in visually normal mucosa in homosexual men: seven cases. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1776-1778.
13. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V. A review of human carcinogens part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-322.
14. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.

Presentación inusual de un divertículo de Meckel

Mariel Tacchi,¹ Fernando Ragone,¹ Cecilia Curvale,¹ Carolina Conlon,² Renata Spiazzi,² María Claudia Milano,² Raúl Matano¹

¹ Servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce.

² Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Alejandro Posadas.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):69-72

Recibido: 02/10/2017 / Aceptado: 12/09/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Resumen

El divertículo de Meckel es la malformación congénita más frecuente del tracto gastrointestinal. Su prevalencia oscila entre el 1 y el 2% de la población general. Presentamos un paciente de 16 años con melena y descompensación hemodinámica que en la videocápsula endoscópica evidenció una lesión tumoral y en el Meckel-scan presentó un resultado falso negativo.

Palabras claves. Hemorragia digestiva, divertículo de Meckel, cápsula endoscópica.

Unusual presentation of a Meckel Diverticulum

Summary

Meckel's Diverticulum is the most frequent congenital malformation of the gastrointestinal tract. Its prevalence ranges from the 1 to the 2% of the general population. We present a 16-year-old patient with melena and hemodynamic decompensation, who in the Video Capsule Endoscopy showed a tumor lesion and presented a false negative result in the Meckel-Scan.

Key words. Digestive bleeding, Meckel's diverticulum, endoscopic capsule.

Abreviaturas

DM: divertículo de Meckel.

ID: intestino delgado.

VCE: videocápsula endoscópica.

Correspondencia: Cecilia Curvale
Yatay 223. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 1540878193
Correo electrónico: cecicurvale@hotmail.com

El divertículo de Meckel (DM) es la malformación congénita más frecuente del tracto gastrointestinal. Su prevalencia oscila entre el 1 y el 2% de la población ge-

neral. Se trata de un remanente no obliterado del conducto onfalomesentérico, una estructura que conecta el saco vitelino primitivo con el intestino medio durante el desarrollo fetal, el cual debería obturarse entre la quinta y séptima semana de gestación. Se localiza en el intestino delgado (ID), entre los 40 y 100 cm proximales a la válvula ileocecal, en el borde antimesentérico. En la literatura se resumen las principales características del DM con la “regla del 2”: prevalencia del 2%, se manifiesta durante los 2 primeros años de vida, es 2 veces más frecuente en hombres que en mujeres, se encuentra a 2 pies de la válvula ileocecal (60 cm), mide 2 cm de diámetro y 2 pulgadas de longitud (5 cm), puede contener distintos tipos de mucosa ectópica, las 2 más frecuentes son la gástrica y la pancreática.¹

La primera descripción de un divertículo del intestino delgado se le atribuye a Fabricius Hildanus en 1598. En 1742, otro divertículo estrangulado en una hernia inguinal fue reportado por Littré (hernia de Littré). En 1809, el alemán Johann Friedrich Meckel realizó la primera publicación de sus observaciones en la anatomía y embriología del divertículo que lleva su nombre. En 1898, Kuttner reportó la intususcepción del intestino delgado secundario a la invaginación de un DM.²

Caso clínico

Paciente masculino de 16 años sin antecedentes personales ni familiares, que consultó por un episodio de melena con descompensación hemodinámica. Se le realizó

una videoendoscopia digestiva alta hasta segunda porción duodenal y una videocolonoscopía hasta íleon terminal sin hallazgos patológicos. Se continuó la evaluación con una angiografía mesentérica que informó tronco celíaco, arteria mesentérica superior e inferior sin alteraciones; no se observaron lesiones sangrantes ni extravasación al tubo digestivo.

El paciente se mantuvo estable y sin evidencias de re-sangrado. Se repitieron las endoscopías digestivas alta y baja previo al estudio endoscópico del ID, ambas normales. Se realizó una videocápsula endoscópica (VCE), presentando el paciente un retardo en la evacuación gástrica, por lo que la cápsula llegó al duodeno al mismo tiempo que el paciente reinició su alimentación, por lo que no fue posible evaluar la mucosa del ID.

Con sospecha de patología diverticular, por la edad del paciente y la forma de presentación, se realizó un Meckel-scan, el cual no evidenció áreas compatibles con captación del radionucleido vinculable a mucosa gástrica ectópica. Luego se realizó una nueva VCE que informó, en topografía del cuadrante inferior derecho, habiendo alcanzado el 47% del tránsito total del ID, una lesión elevada, vegetante, que ocupaba casi la totalidad de la luz, cubierta por mucosa de aspecto normal, con depresión central, franqueable, de aspecto subepitelial (Figura 1). Las alternativas etiológicas evaluadas fueron un leiomioma, lipoma o GIST de ID. Se decidió realizar tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste, sin hallazgos de masas, adenopatías ni líquido libre. Durante la la-

Figura 1. Imagen de la VCE. Saco diverticular invertido hacia la luz intestinal. VCE: videocápsula endoscópica.

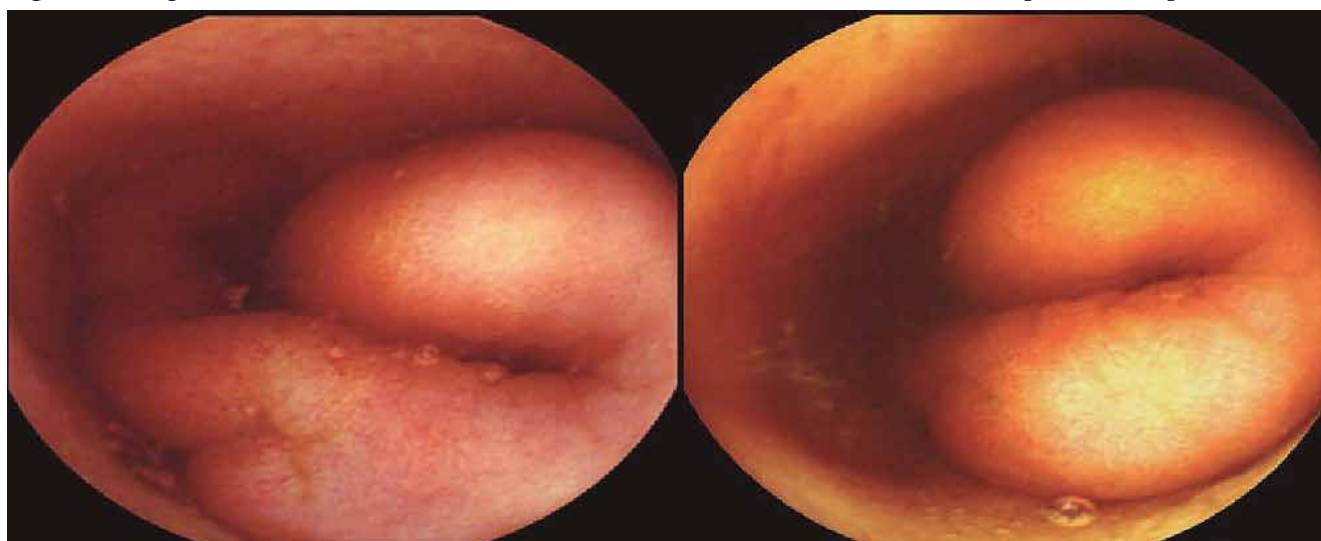
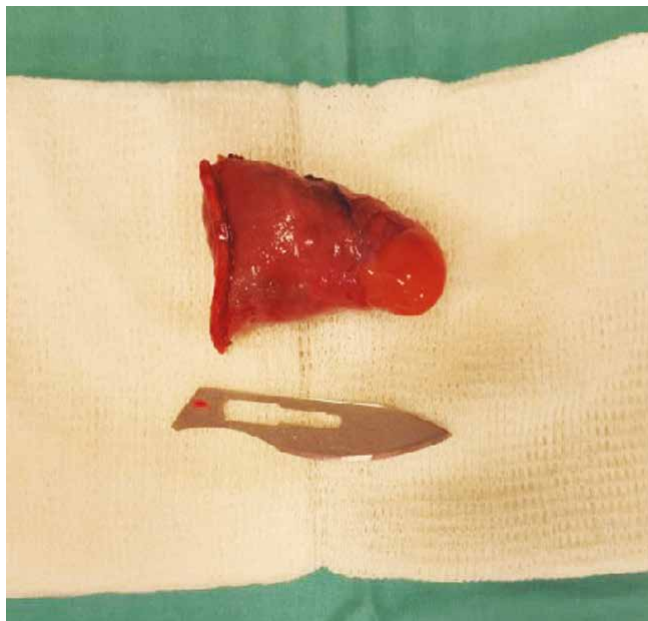


Figura 2. Pieza quirúrgica de la resección laparoscópica del divertículo.



paroscopia exploradora se observó en el íleon a un metro del ciego, un DM que se resecó sin complicaciones posoperatorias (Figura 2). La anatomía patológica informó: fragmento intestinal sacular de 6 x 2,8 cm con mucosa intestinal, gástrica y parénquima pancreático (exocrino y endocrino). Diagnóstico: DM con presencia de heterotopía gástrica y pancreática.

Discusión

En el presente caso, se reporta un DM invertido hacia la luz intestinal, desde la base del propio divertículo, que se manifestó clínicamente con una hemorragia digestiva con descompensación hemodinámica en un paciente de 16 años sin antecedentes relevantes. El divertículo se identificó por VCE simulando un tumor de ID.

Diversos autores coinciden en que el 80% de los pacientes portadores de DM permanecen asintomáticos. Las manifestaciones son más frecuentes en niños (60% antes de los 10 años), dentro de los dos primeros años de vida y es tres a cuatro veces más frecuente en hombres.¹ Los signos y síntomas son variados: el 50% de los DM sintomáticos se presentan como una hemorragia digestiva evidente u oculta (más frecuente en niños que en adultos). Entre un 10 y 20% debuta con un episodio de diverticu-

litis, más común en adultos, que puede complicarse con perforación libre y peritonitis, lo que frecuentemente se interpreta en el preoperatorio como una apendicitis aguda. También puede provocar una obstrucción intestinal, producto del vólvulo del ID alrededor del DM fijo a la pared abdominal o por intususcepción, o la incarceration en una hernia inguinal o femoral.²

Entre las formas infrecuentes de presentación tenemos cuadros similares a una enfermedad inflamatoria intestinal (dolor recurrente, anemia, hipoalbuminemia, pérdida de peso), anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 (secundario a sobrecrecimiento bacteriano del ID), desarrollo de tumores en el divertículo (adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos, GISTs, neoplasia mucinosa papilar intraductal), úlcera péptica crónica, fístula vésicodiverticular, inversión o torsión del DM.

Respecto al DM invertido, presentación que tenía nuestro caso, es más frecuente en hombres con una relación 2,3/1 y una edad promedio de 28 años. Estos divertículos que se invierten suelen tener 4 cm de longitud en promedio y se desconoce su fisiopatología: algunos autores hablan de una peristalsis anormal en el ID cercano al DM y otros, de tejido ectópico en el fondo del mismo.

El diagnóstico puede realizarse con Meckel-scan (gamma cámara con pertechnetato de Tc^{99m}), que es más sensible y específico en niños (sensibilidad del 90% y especificidad del 95%). Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico. Las razones de falsos negativos son la edad adulta, la ausencia de mucosa gástrica, la isquemia mesentérica y sangrados muy profusos. La angiografía mesentérica puede evidenciar el sitio de extravasación o bien demostrar la presencia de la arteria vitelina, rama de la arteria mesentérica superior, como una red tortuosa dilatada que se dirige al cuadrante inferior derecho con patrón serpiginoso y sin colaterales, considerándose un signo patognomónico del DM.¹

Respecto de la VCE, no hay estudios de sensibilidad ni especificidad para esta patología. Sin embargo, se describieron múltiples signos endoscópicos como el doble lumen, el orificio diverticular, la estenosis con sangrado, la úlcera, o el cambio de aspecto de la mucosa intestinal a la gástrica ectópica.⁴

Dentro del abanico terapéutico la diverticulectomía posee baja morbilidad, las resecciones segmentarias del ID con anastomosis término-terminal tiene mayores tasas de morbilidad, aunque son propuestas por algunos autores como el método ideal en el sangrado ya que elimina toda posibilidad de mucosa ectópica remanente.⁵

Si bien hay consenso en tratar a todos los DM sintomáticos, existe alguna controversia respecto del manejo de los casos incidentales en pacientes asintomáticos. Algunos autores sostienen que solo deberían ser tratados aquellos con factores de riesgo: hombres, menores de 45 años, divertículos mayores a 4 cm, presencia de mucosa ectópica visible o palpable o de una banda fibrosa que lo adhiere a la pared abdominal.^{3, 4, 6}

Si bien es una condición de baja prevalencia, el DM debe ser sospechado principalmente en la población pediátrica. El diagnóstico preoperatorio de un DM complicado puede resultar un desafío debido a la superposición clínica e imagenológica con otras patologías quirúrgicas agudas y condiciones inflamatorias abdominales. Conocer las características embriológicas, clínicas, patológicas y radiológicas de esta entidad puede facilitar su diagnóstico.

Sostén financiero. *El presente reporte no cuenta con sostén financiero ni conflictos de intereses.*

Referencias

1. Clark JK, Paz DA, Ghahremani GG. Imaging of Meckel's Diverticulum in Adults: Pictorial Essay. *Journal of Clinical Imaging* 2014; 38: 557-564.
2. Yahchouchy EK, Marano AF, Etienne JC, Fingerhut AL. Meckel's diverticulum. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 658-662.
3. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: A Systematic Review. *J R Soc Med* 2006; 99: 501-505.
4. Fini L, Girelli CM, Zurleni T, Bernasconi G. The PillCam Detection of Meckel's Diverticulum. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2013; 1: 284-285.
5. Tauro LF, George C, Rao BS, Martis JJ, Menezes LT, Shenoy HD. Asymptomatic Meckel's Diverticulum: In diverticulectomy indicated? *The Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 198-202.
6. Alexander A, Farish-Williford H, Hashmi M. *JAAPA* 2015; 28: 1-2.

Ressecção laparoscópica de teratoma hepático hilar

Talita Di Santi,¹ Victor Subyung Lee,¹ Marcelo Callado Fantauzzi,¹ Gabriela Tomaz Martinho,¹ Rafael Guedes de Toledo Barros,¹ Andreas Johann Molnar Koszka,² Andre Ibrahim David²

¹ Faculdade de Ciências Médicas. Santa Casa de São Paulo.

² Hospital Samaritano. São Paulo.

Brasil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):73-76

Recibido: 14/10/2017 / Aceptado: 26/12/2017 / Publicado online: 18/03/2019

Resumo

Teratomas hepáticos são neoplasias benignas raras. Anatômica-mente, eles são mais frequentes no lobo direito do fígado. No entanto, o relato de caso a seguir se refere a um teratoma na região do hilo hepático. Os exames de ultrassonografia e de tomografia diagnosticaram um cisto hepático em uma mulher de 38 anos com queixa de dor abdominal há 6 meses. A conduta adotada foi um destelhamento do cisto por videolaparoscopia. Durante o procedimento, além do cisto, foi identificado um Teratoma de Hilo Hepático, cujas dimensões eram 7,2 x 4,0 x 3,0 cm, confirmado pela anatomia patológica. Portanto, foi detectado um caso raro de teratoma de hilo hepático, em que os exames realizados não tinham feito um diagnóstico preciso. A abordagem laparoscópica foi segura, apesar dessa incoerência no diagnóstico.

Palavras chave. Hilo hepático, tumor, laparoscopia, teratoma.

Resección laparoscópica de un teratoma del hilio hepático

Resumen

Los teratomas hepáticos son neoplasias benignas raras. Anatómicamente son más frecuentes en el lóbulo derecho del hígado. Sin embargo, el siguiente relato de caso se refiere a un teratoma en la región del hilio hepático. Los exámenes ultrasonográficos y tomográficos diagnosticaron un cistohepático en una mujer de 38 años con dolor abdominal hace 6 meses. La conducta adoptada fue destello del quiste por videolaparoscopia. Durante el procedimiento, además del quiste, fue identificado un teratoma del hilio hepático de 7,2 x 4,0 x 3,0 cm, confirmado por la anatomía patológica. Por lo tanto, tenemos un caso raro de teratoma de hilio hepático, en el cual los exámenes realizados no brindaron el diagnóstico preciso. El abordaje laparoscópico fue seguro, a pesar de esta incoherencia en el diagnóstico.

Palabras claves. Hilio hepático, tumor, laparoscopia, teratoma.

Laparoscopic resection of a hepatic hilum teratoma

Summary

Liver teratomas are rare benign neoplasms. Anatomically, they are more frequent in the right lobe of the liver. However, this case report is about a teratoma found in the hepatic hilum. The ultrasonography and the tomographic exams showed hepatic cyst in a woman (age 38 years) with abdominal pain. The conduct adopted was laparoscopic resec-

Correspondencia: Talita Di Santi
Avenida Paulista, 671 (CEP 01311-000). Bairro Bela Vista,
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 32630952.
Correo electrónico: tadisanti@gmail.com

tion. During the procedure, in addition to the cyst, a hepatic hilum teratoma was identified, whose dimensions were 7.2 x 4.0 x 3.0 cm, confirmed by the pathological anatomy. Therefore we have a rare case of hepatic hilum teratoma, in which the exams performed did not make the precise diagnosis. The laparoscopic approach was safe, despite this incoherence in the diagnosis.

Key words. *Hepatic hilum, tumor, laparoscopy, teratoma.*

Os teratomas são neoplasias caracterizadas pelo crescimento anormal de tecidos derivados de células germinativas, as quais podem estar presentes em diversas regiões do corpo. Por derivarem desse tipo de células, os teratomas ocorrem com frequência decrescente em ovários, testículos, mediastino anterior, retroperitônio, região sacrococcígea e crânio.¹

Desse modo, teratomas hepáticos são extremamente raros. Constituem menos de 1% de todos os teratomas.² A maioria deles ocorrem em crianças menores de três anos de idade e de sexo feminino. Além disso, eles geralmente se desenvolvem no lobo direito do fígado.³

O diagnóstico de teratoma pode não ser aparente por meio de radiografia então normalmente, o exame histológico comprova o diagnóstico definitivo.⁴ Contudo, o exame histológico é um método delicado e invasivo. Por este motivo, busca-se aprimorar exames de imagem para precisão do diagnóstico. A angiografia é um dos métodos mais utilizados para determinar o local do tumor e sua relação com os vasos hepáticos, porém o fato de necessitar de anestesia pode limitar a abordagem. Já as imagens de tomografia convencionais podem não alcançar a

localização e as relações com os vasos de modo preciso, mas mesmo assim são utilizadas. Há testes recentes de uso de imagens tomográficas em 3D, as quais houve uma comprovação de que são melhores do que a tomografia convencional na avaliação da viabilidade de ressecção tumoral (localização, tamanho e relações com os vasos). Isso porque a rotação e a profundidade das imagens 3D permitem reservar os vasos, principalmente a veia porta.⁵ Existem poucos relatos de casos publicados na literatura sobre teratomas hepáticos ou, mais especificamente, de hilo hepático. Este relato é relevante para a ampliação do conhecimento sobre o tema, bem como para a precisão dos métodos diagnósticos. Isso porque há um registro do procedimento laparoscópico, através de vídeo e também exames de imagem.

História clínica

Relata-se o caso de uma mulher de 38 anos (altura 1,64 m e peso 80 kg), que apresentou sensação de empachamento e dor abdominal há seis meses. Não havia outros eventos prévios clinicamente significantes e a paciente também não apresentava comorbidades prévias associadas, com exceção ao seu sobrepeso (IMC = 29,7). Ela negava alergias, hábitos ou uso de medicamentos contínuos.

Exames complementares

1. Ultrassonografia que mostrou cisto hepático.
2. Tomografia convencional que confirmou cisto extenso (com região de hiper-realce central) em lobo esquerdo, registrado através das seguintes imagens:
 - A. Corte coronal (Figuras 1, 2 e 3):

Figura 1.

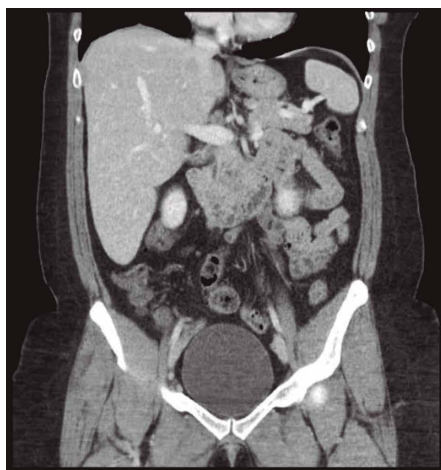


Figura 2.



Figura 3.



B. Corte transversal (Figuras 4 e 5):

Figura 4.

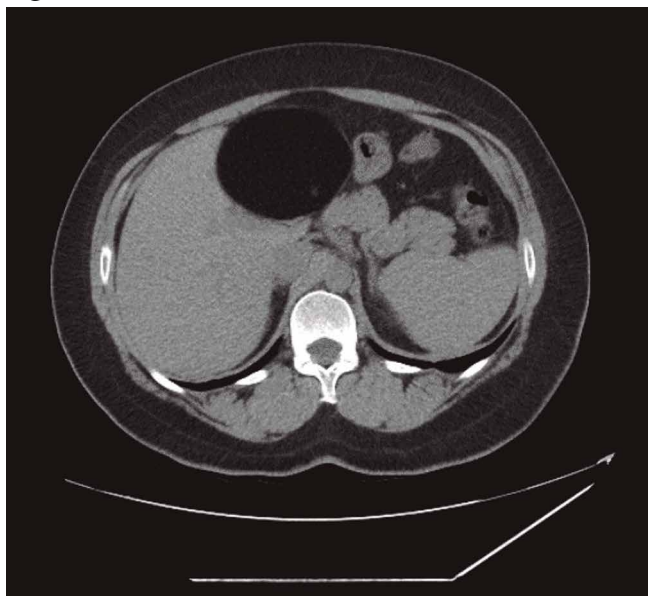
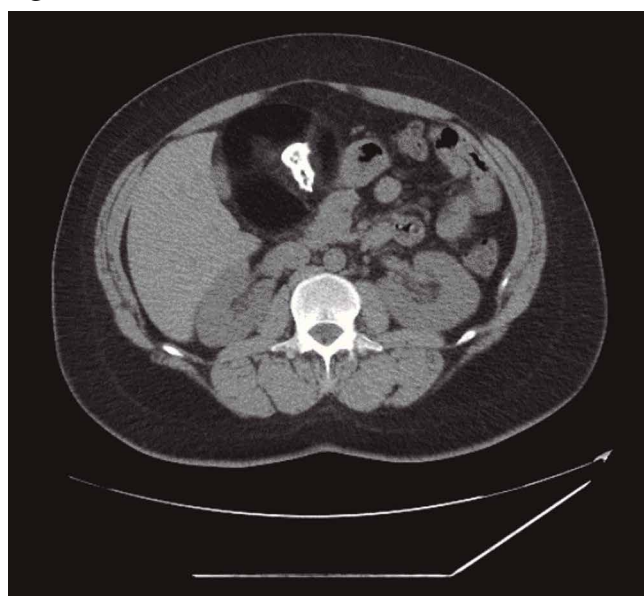


Figura 5.



Conduta e diagnóstico final

A conduta adotada foi o destelhamento do cisto por laparoscopia guiada através de vídeo (Figuras 6 e 7). O local dessa massa tumoral, o hilo hepático, é uma região delicada, principalmente pela passagem da artéria hepática e da veia porta. A cirurgia foi concluída sem anormalidades e a paciente teve alta no segundo dia de pós-operatório.

Após o procedimento, o diagnóstico final foi de Teratoma de Hilo Hepático. Um tumor extremamente raro no local e nas condições apresentadas.

Figura 6. O processo cirúrgico de destelhamento do cisto.

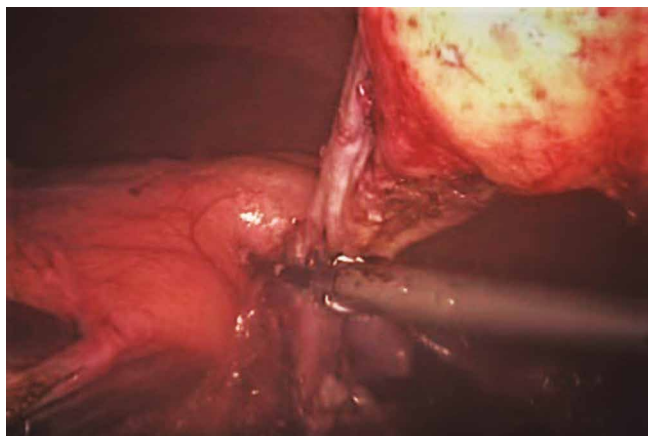


Figura 7. Continuação do processo cirúrgico.



Estudo anatomo-patológico

Registrou-se um teratoma hepático (Figuras 1 e 2 acima), de dimensões 7,2 x 4,0 x 3,0 cm. Segmento irregular de tecido amarelado e macio com presença de elementos dentários e de áreas pétreas.

Laudo a seguir:

Microscopia:**1) Fígado:**

Teratoma: proliferação de tecidos derivados dos folhetos germinativos constituídos, predominantemente por pele e anexos cutâneos, ausência de componentes imaturos ou componentes somáticos atípicos e não há indícios morfológicos de malignidade.

Macroscopia:**1) Fígado:**

Segmento irregular de tecido amarelado e macio, parcialmente recoberto por tecido membranáceo, acinzentado, liso e brilhante.

Medidas: 7,2 x 4,0 x 3,0 cm.

Superfície externa: presença de área granulosa, que foi tingida de azul.

Superfície de corte: presença de elementos dentários e áreas pétéreas. Acompanha estrutura cística quebrada.

Medidas: 4,7 x 4,0 x 2,5 cm.

Superfície externa: castanho-vinhosa, parcialmente recoberto por tecido adiposo.

Superfície interna: castanha e rugosa, com áreas amareladas e granulosas de permeio

Cassete 1 - 2016199111 cortes representativos.

Cassete 2 - 2016198471 cortes representativos.

Cassete 3 - 2016198371 cortes representativos.

Cassete 4 - 2016198321 cortes representativos.

Cassete 5 - 2016198186 cisto.

Cassete 6 - 2016198830 cisto.

Cassete 7 - 2016198516 cisto.

Discussão e conclusão

Lesões císticas hepáticas são comumente encontradas nos exames de imagem. O diagnóstico preciso é importante para determinar seu grau de malignidade e a conduta a aplicar. Relatou-se um caso raro de teratoma de hilo hepático em uma mulher de 38 anos. Há poucos casos na literatura como este, na revisão bibliográfica realizada foram encontrados não mais de trinta casos.² O fato de serem mais comuns em crianças e de representarem menos de 1% das lesões císticas hepáticas, torna o relato importante para a ampliação de conhecimento sobre o tema.

Nesse caso, os métodos diagnósticos realizados foram imprescindíveis. O USG, complementado com a tomografia convencional, permitiram a análise da localidade e do tamanho do teratoma para a abordagem cirúrgica, apesar de não haver sido utilizada tecnologia em 3D. O diagnóstico anatomo-patológico de proliferação de tecidos derivados dos folhetos germinativos constituídos, predominantemente por pele e anexos cutâneos, trouxeram uma certeza quanto ao tamanho e a ausência de sinais de malignização da lesão.

A precisão diagnóstica permitiu a exérese do cisto hepático complexo por via laparoscópica. Desse modo, houve boa evolução da paciente, com alta hospitalar no segundo dia pós-cirúrgico e sem queixas dolorosas.

Figura 8. Imagem do teratoma após cirurgia.



Figura 9. Imagem do teratoma após cirurgia.

**Referências**

1. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR. Holland-Frei Cancer Medicine, Harvard Medical School Boston, Massachusetts 2003.
2. Certo M, Franca M, Gomes M, Machado R. Liver teratoma. Acta Gastro Belg 2008.
3. Rahmat K, Vijayanathan A, Abdullah B, Amin S. Benign teratoma of the liver: a rare cause of cholangitis", University of Malaya, Malaysia 2006.
4. Davidson AJ, Hartman DS, Goldman SM. Mature teratoma of the retroperitoneum: radiologic, pathologic, and clinical correlation. Radiology 1989.
5. Dong Q, Xu W, Jiang B, Lu Y, Hao X, Zhang H, Jiang Z, Lu H, Yang C, Cheng Y, Yang X, Hao D. Clinical applications of computerized tomography 3-D reconstruction imaging for diagnosis and surgery in children with large liver tumors or tumors at the hepatic hilum. Qing Dao University, China 2007.

True giants' splenic cysts: report of two cases with laparoscopic approach

Santiago Reimondez, Álvaro Alcaraz, Santiago Josseu Olguin, Franco José Signorini, Agustina Vigilante, Enzo Giordano, Lucio Ricardo Obeide

Hospital Privado Universitario de Córdoba. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):77-80

Recibido: 21/11/2017 / Aceptado: 02/07/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Summary

Cystic degeneration of the spleen is a rare entity. True cysts represent 10% of these lesions and the association with CA 19-9 elevation is infrequent. Surgical resection is indicated for cysts greater than 4 cm in diameter. We present two cases of this pathology. The first one was an 18-year-old woman with incidental finding of splenic cyst. CT scan reported a 15 cm diameter upper pole lesion with displacement of adjacent organs, with liquid content and no signs of acute complication. CA 19-9 level was 499 U/ml. Test for hydatidosis was negative. The second patient was a 16-year-old man who complained about pain and palpable tumor in the left hypochondrium. CT scan showed splenic cyst lesion of 20 cm in a similar location. CA 19-9 level was 108 U/ml. Total laparoscopic splenectomy was performed in both cases, without complications. The histopathology showed squamous cystic wall lining compatible with epidermoid cyst. Laboratory control at 3 months reported normalization of CA 19-9 level. Epidermoid cyst is a rare splenic lesion. Total laparoscopic splenectomy in tumors greater than 10 cm and in contact with the splenic hilum has good outcomes in experienced surgeon hands and should be considered the election treatment.

Key words. Splenic cyst, laparoscopic, CA 19-9, splenectomy.

Quiste esplénico benigno gigante: reporte de dos casos con resolución laparoscópica

Resumen

La degeneración quística del bazo es una entidad rara y poco frecuente. Los quistes verdaderos representan el 10% de estas lesiones y su asociación con la elevación del marcador CA 19-9 es poco frecuente. La resección quirúrgica está indicada en tumores mayores de 4 cm de diámetro. Presentamos dos casos de esta patología. El primero fue una mujer de 18 años con hallazgo incidental de quiste esplénico. La TC informó lesión de 15 cm en el polo superior con desplazamientos de órganos adyacentes, de contenido líquido y sin signos de complicaciones agudas. CA 19-9: 499 U/ml. Test para hidatidosis negativos. El segundo caso fue un varón de 16 años con dolor y masa palpable en hipocondrio izquierdo. TC informó lesión quística esplénica de 20 cm con localización similar. CA 19-9: 108 U/ml. En ambos casos se realizó esplenectomía total laparoscópica, sin complicaciones. La histopatología informó epitelio escamoso de recubrimiento sobre una pared quística compatible con quiste epidermoide. El laboratorio de control a los 3 meses mostró normalización del marcador CA 19-9. El quiste esplénico epidermoide es una entidad poco frecuente. La esplenectomía total laparoscópica en tumores mayores de 10 cm y/o en contacto con el hilio esplénico presenta buenos resultados en manos de cirujanos con experiencia y debe ser considerada el tratamiento de elección.

Palabras claves. Quiste esplénico, CA 19-9, laparoscopia, esplenectomía.

Correspondencia: Santiago Reimondez
Naciones Unidas 346 (C.P.: 5000). Córdoba Capital, Argentina
Tel.: 54 - 0351 - 4688200 interno 865
Correo electrónico: santi_rei@hotmail.com

Cystic degeneration of the spleen is a rare entity. They are currently classified as parasitic cysts (mainly produced by granulosus echinococcus infection) and non-parasitic cysts. The latter are subclassified as primary or true cysts and secondary or pseudocysts, by the presence of an epithelial or mesothelial lining in the cystic wall.¹⁻³

Epithelial splenic cysts (true cysts) represent approximately 10% of the splenic cystic lesions, usually diagnosed in women under 40 years old.⁴ The association of this type of splenic cyst with elevation of serum CA 19-9 antigen had been reported.^{5,6}

Surgical resection is indicated in tumors larger than 4 cm (even in the absence of symptomatology) and with elevation of antigenic markers due to the risk of malignization. Multiple case reports support the laparoscopic approach.^{5,7}

We present two cases of giant epithelial splenic cysts with serum CA 19-9 antigen elevation, resolved with total splenectomy under laparoscopic approach.

Clinical case 1

An 18-year-old woman was admitted due to car accident, with no medical or surgical history of relevance, she presented multiple excoriations in left shoulder and left quadrants of the abdomen. Labs and x rays were normal.

She was discharged with close follow up. Two days later referred non-specific abdominal pain. Abdominal CT scan was performed, with an incidental finding of a splenic cystic lesion of approximately 15 cm diameter in the upper pole and hilum region, with displacement of adjacent structures (Figure 1-A). No signs of bleeding, infection, septication, or calcification inside the lesion were reported. Serum CA 19-9 was 499 ml/dl. Indirect immunofluorescence assay for hydatidosis was negative.

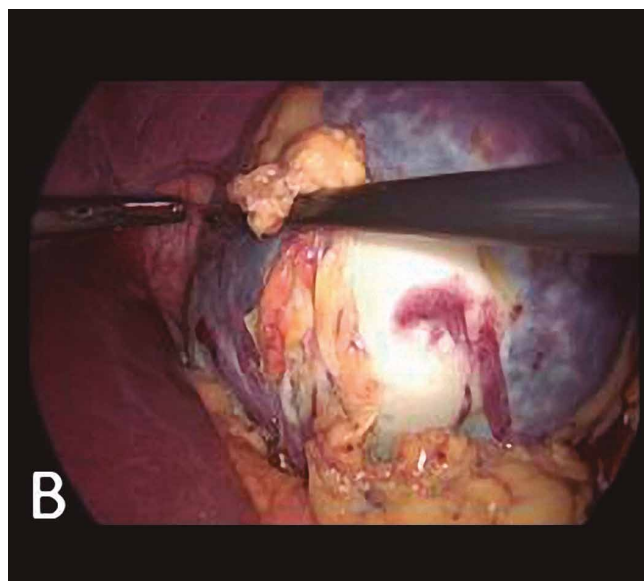
True splenic cyst was suspected and total laparoscopic splenectomy was proposed. The patient was placed in right lateral decubitus at 45° with left arm extended and in abduction. Two 10-mm trocars and two 5-mm trocars were placed in the left hypochondrium. Exploration of the abdominal cavity showed no signs of liver or peritoneal metastasis.

A giant splenic tumor was noticed in the upper pole, without adjacent structures involvement (Figure 1-B). Section of gastrosplenic ligament and short vessels was performed with Ligasure® and monopolar coagulation was used for a complete release of splenic angle. After identification and dissection of the pancreas tail, individua-

Figure 1. A. CT axial view. In upper poles of spleen a Cystic lesion of 15 cm with displacement of adjacent organs.



Figure 1. B. Laparoscopic vision of the lesion.



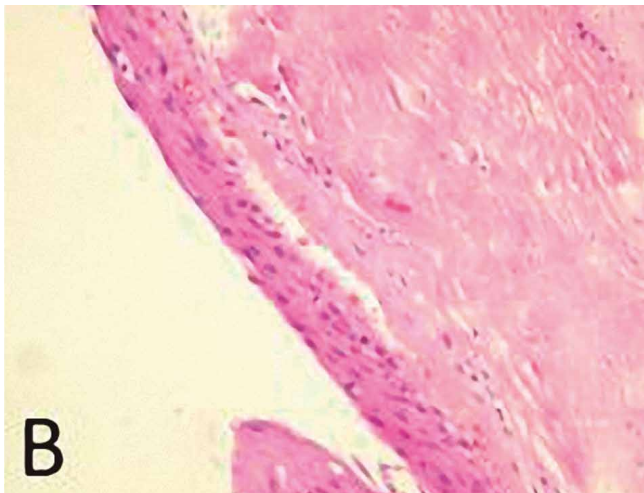
lization and section of the splenic vessels was done with vascular 45mm stapler. Finally, the diaphragmatic ligament was sectioned and the surgical sample was placed in plastic bag to be removed by Pfannenstiel incision with indemnity of cystic lesion. The histopathology showed cystic tumor of 15 x 12 x 3 cm, with dense connective tissue as a wall covered by squamous epithelium, compa-

tible with true splenic cyst (Figure 2). Laboratory control at three months reported normalization of CA 19-9 level.

Figure 2. A. Complete surgical sample after drainage of liquid content.



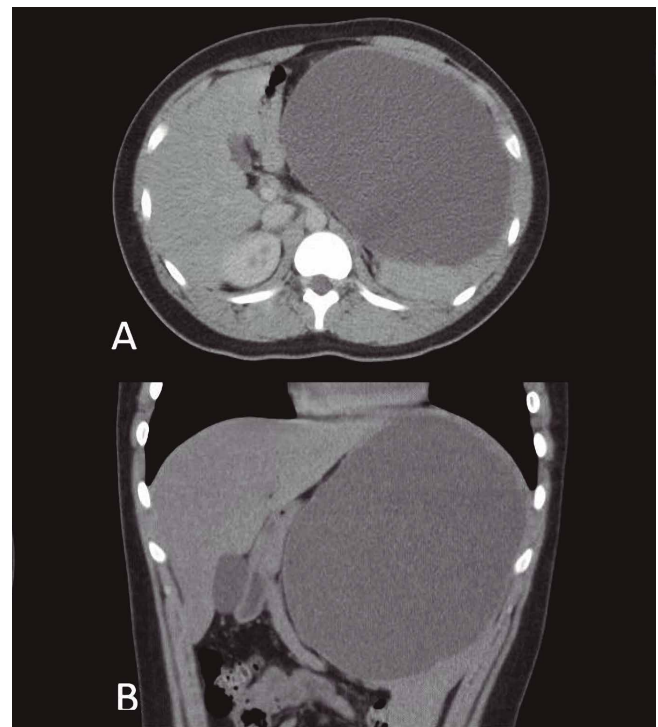
Figure 2. B. Microscopic vision with squamous epithelium of cystic wall lining.



Clinical case 2

A 16 years-old man was admitted complaining about pain and palpable tumor in the left hypocondrium. No medical or surgical history of relevance was recorded. Laboratory and x-rays were normal. Serum CA 19.9 level was 108 U / ml. Immunofluorescence Assay for hydatidosis was reported negative. Abdominal CT scan showed a 20 cm in diameter cystic lesion in the upper pole of the spleen, in contact with the splenic hilum and displacement of adjacent organs (Figure 3). The same proposal was considered.

Figure 3. A. CT axial view. **B.** CT coronal view. Cystic lesion of 20 cm in upper pole of the spleen with displacement of adjacent organs.



Total laparoscopic splenectomy was performed with the same technique previously described. The histopathological examination revealed a 20 x 11 x 10 cm true splenic cyst with the same epithelium characteristics on microscopic examination (Figure 4). Laboratory control at three months showed normalization of the tumor marker level.

Figure 4. A. Surgical sample after drainage of the content.

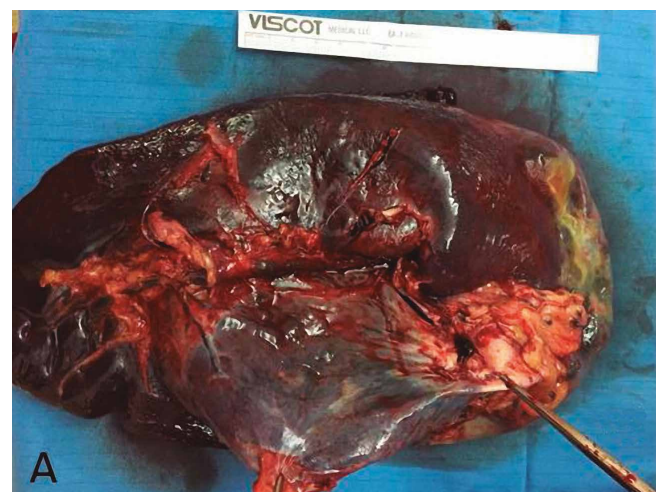
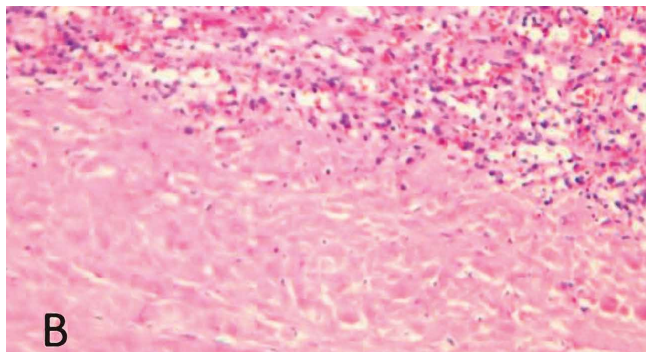


Figure 4. B. Microscopic vision with squamous epithelium of cystic wall lining.



Discussion

Cystic degeneration of the spleen is a rare entity and only 10% of these are true cysts. The definitive diagnosis is supported by histopathology findings of squamous cystic wall lining.

Ethology is unknown, however they are believed to be congenital metaplastic alterations that occur on early embryological age in the development of the splenic mesonephric tissue.⁸

Usually diagnosed in young women, these lesions can reach sizes up to 15 cm in diameter or more, but are mostly diagnosed as asymptomatic incidental imaging findings.⁴ In our first case, pain referred due to a car accident led to this finding, since there were no signs of acute complication such as bleeding, rupture or infection. In the second patient symptomatology was believed secondary to tumor mass effect.

Splenic cysts greater than 5 cm by imaging methods should be surgically resected, as they have an increased risk of complications such as spontaneous rupture, infection, or bleeding.⁹ Although nowadays the indication of total or partial splenectomy is controversial, tumors larger than 10 cm with elevated serum CA 19.9 antigen and/or hilum involvement should be resected by total splenectomy, to rule out malignant process and avoid recurrences.^{10,11}

In both cases, the presence of a tumor on the upper pole and in intimate contact with the splenic hilum led the authors to consider total splenectomy as the choice of treatment.

Regarding the approach, laparoscopic surgery had shown better outcomes with improvements in morbidity rates, postoperative pain and early hospital discharge.¹² In the presented cases, the patients were discharged on the second postoperative day and two years later they don't show signs of recurrence.

There are several case reports that associate the presence of true splenic cyst with increase of serum tumor markers like CA 19.9. This oncologic marker is believed to be segre-

gated by the cyst wall epithelium. The cystic fluid immunohistochemistry is usually positive for this antigen. In our cases only serological studies were performed with marker elevation (499 U/ml and 108 U/ml). There are no reports of elevation of this marker in other types of splenic cystic lesions, so these findings should increase suspicion of epidermoid cyst.

However, the possibility of an overgrowth malignant process should not be ruled out and other diagnosis test should be considered. Serological control at three months after surgery was found within normal values as expected.

In summary, benign epithelial splenic cyst is a rare congenital lesion, usually presented in young asymptomatic women with a serum Ca 19.9 elevation. Surgical resection continues to be the gold standard of treatment due to the risk of complications.

Laparoscopic approach for partial or total splenectomy is a good option in experienced surgeon hands, with good oncological outcomes, low complication rates and early hospital discharge.

Conflict of interest. No conflict to declare.

References

1. Fowler RH. Nonparasitic benign cystic tumors of the spleen. *Int Abstr Surg* 1953; 96: 209-227.
2. Martín JW. Congenital splenic cysts. *Am J Surg* 1958; 96: 302-308.
3. Ingle SB, Hinge (Ingle) CR, Patrike S. Epithelial cysts of the spleen: a minireview. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13899-13903.
4. Morgenstern L. Nonparasitic splenic cysts: pathogenesis, classification, and treatment. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 306-314.
5. Hoshino A, Nakamura Y, Suzuki H, Mizutani S, Chihara N, Matsunobu T, Maejima K, Miura K, Hanawa H, Nomura S, Toyoda T, Yamagishi S, Nakata R, Muraki A, Uchida E. Giant epidermoid cyst of the spleen with elevated CA 19-9 production managed laparoscopically: report of a case. *J Nippon Med Sch* 2013; 80: 470-474.
6. Matsumoto S, Mori T, Miyoshi J, Imoto Y, Shinomiya H, Wada S, Nakao T, Shinohara H, Yoshida S, Izumi K, Okazaki J, Mugiuruma N, Takayama T. Huge splenic epidermoid cyst with elevation of serum CA19-9 level. *J Med Invest* 2015; 62: 89-92.
7. Lobascio P, Carbotta G, Laforgia R, Fedele S, Sederino MG, Minafra M, Delvecchio A, Ferrarese F, Palasciano N. Total laparoscopic splenectomy for giant epidermoid cyst: a case report. *G Chir* 2017; 38: 202-204.
8. Rana APS, Kaur M, Singh P, Malhotra S, Kuka AS. Splenic epidermoid cyst - a rare entity. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 175-176.
9. Inokuma T, Minami S, Suga K, Kusano Y, Chiba K, Furukawa M. Spontaneously ruptured giant splenic cyst with elevated serum levels of CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen. *Case Rep Gastroenterol* 2010; 4: 191-197.
10. Tuqan NA, Saleeby GW. Primary reticulum-cell sarcoma of the spleen. *Radiology* 1959; 72: 868-871.
11. Shuman RL, Bouterie RL. Cystadenocarcinoma of the pancreas presenting as a splenic cyst. *Surgery* 1976; 80: 652-654.
12. Matsutani T, Uchida E, Yokoyama T, Matsushita A, Matsuda A, Sasajima K. Laparoscopic unroofing of a large pseudocyst of the spleen: report of a case. *J Nippon Med Sch* 2009; 76: 319-322.

Laparoscopic approach of the splenic artery aneurysm Report of three cases and literature review

Franco José Signorini,¹ Tomas Kruse,¹ Verónica Gorodner,² Pablo Sergio Maldonado,¹ Lucio Ricardo Obeide,¹ Federico Moser¹

¹ Departamento de Cirugía General, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba.

² Programa de Unidades Bariátricas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(1):81-86

Recibido: 24/11/2017 / Aceptado: 18/10/2018 / Publicado online: 18/03/2019

Summary

The splenic artery aneurysm is a rare entity, with a prevalence of less than 1%, but it is the most frequent among the visceral artery aneurysms. Nowadays the first treatment option is the endovascular when possible, although in some cases (large aneurysm, AV fistula, technical impossibility or complications of endovascular procedure) surgical approach indicated. In this study, we describe the laparoscopic approach for this pathology with and without splenectomy according to different scenarios. This procedure is feasible and safe in teams with vast laparoscopic experience.

Key words. Aneurysm, splenic artery, laparoscopic, spleen preserving, splenectomy.

Abordaje laparoscópico del aneurisma de la arteria esplénica

Reporte de tres casos y revisión de la literatura

Resumen

El aneurisma de la arteria esplénica es una entidad rara, con una prevalencia menor al 1%, pero es la más frecuente dentro de los aneurismas arteriales viscerales. En la actualidad la primera opción de tratamiento es la endovascular cuando sea posible, aunque en algunos casos (aneurismas de gran tamaño, fistulas arterio-venosas, imposibilidad técnica o complicaciones del procedimiento endovascular) el abordaje quirúrgico está indicado. En este estudio describimos el abordaje laparoscópico para esta patología con y sin esplenectomía de acuerdo con las diferentes situaciones. Este método es factible y seguro en equipos quirúrgicos con experiencia en laparoscopia.

Palabras claves. Aneurisma, arteria esplénica, laparoscópico, preservación esplénica, esplenectomía.

Correspondencia: Tomás Kruse
Naciones Unidas 346 (C.P.: 5000). Departamento de cirugía general,
Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina
Tel: 00 54 351 6749838 - Tel/Fax: 00 54 351 4688200 (int. 865)
Correo electrónico: tomaskruse746@gmail.com

The splenic artery aneurysm defined as the presence of dilation greater than 1 cm in the diameter of the vessel, and the true aneurysm, which comprises the three layers of the wall (intima, media, adventitia), must be differentiated from the pseudo-aneurysm, consisting of only one or two layers.¹

It is a rare entity, with a prevalence of less than 1%, but it is the most frequent (approximately 60% of the cases) among the visceral artery aneurysms.² Its diagnosis is often difficult due to its nonspecific symptomatology. In some cases, its initial manifestation is rupture, causing haemorrhagic shock. It is more common in women with a ratio of 4:1, and related with multiparity.³ Although abdominal ultrasound has proved to be a useful diagnostic tool, the gold standard for diagnosis is a computed tomography (CT) of high resolution. Digital subtraction angiography reserved to the selected cases. Nowadays, the first treatment option is the endovascular treatment when possible, although in some cases (large aneurysm, AV fistula, technical impossibility or complications of endovascular procedure) surgical approach is indicated.⁴ We present three cases of splenic artery aneurysm demanding surgery that were approached laparoscopically.

Case serie and technique

The first case was a 55-year-old female with no history of vascular disease, with 2 C-sections. In a context of suspected nephrolithiasis, the CT scan incidentally revealed a 28 mm splenic artery aneurysm in the middle third, with mural thrombosis. MR angiography (Figure 1) and selective arteriography (Figure 2) subsequently confirmed these findings. Due to the twisting path of the vessel accompanied by a moderate narrowing of the ostium of the celiac trunk and the presence of intra-arterial thrombosis, it was discarded the possibility of endovascular treatment and we opted for laparoscopic surgery. Position and preparation of the patient was identical in all cases: the patient placed in a 30° right lateral decubitus position. The surgeon positioned between the patient's legs and the assistant towards the left side of the patient. The operation performed under general anaesthesia. The skin of the abdomen prepped and draped in the usual sterile fashion. Four trocars were used: a 12-mm trocar was placed in the midline supraumbilical position under direct vision using the Optiview® system, a 10-mm trocar was placed in the left flank (anterior axillary line), a 5-mm trocar in the right upper quadrant and another 5-mm in the left lower quadrant (mid axillary line). Entering the cavity, a tumour observed in the lesser sac nears the lesser curvature of the stomach. Splenic artery dissection was performed to the middle portion of the pancreas and it was possible to see the partially thrombosed aneurysm of 4 x 4 cm. By blunt maneuvers and harmonic scalpel dissection, the upper face of the pancreas dissected and a metallic vascular clamp placed immediately proximal to the aneurysm to observe the splenic vascularization. Dissection of the le-

Figure 1. LMR angiography where the splenic artery aneurysm can be seen (case 1).

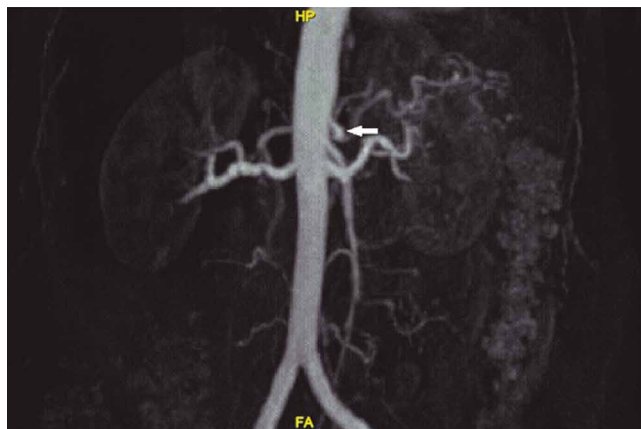
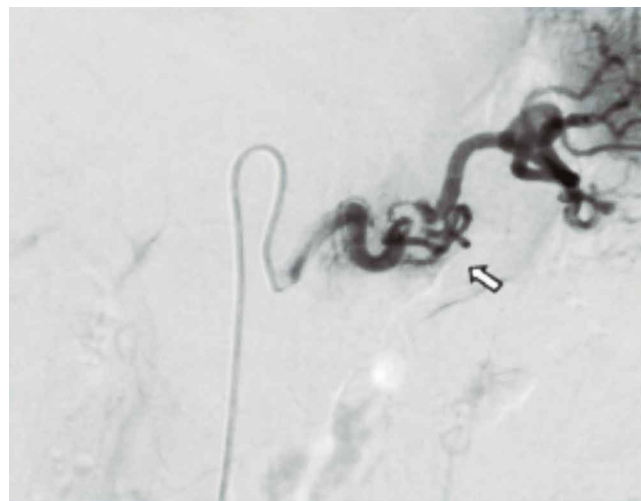


Figure 2. Selective angiography of the first case.

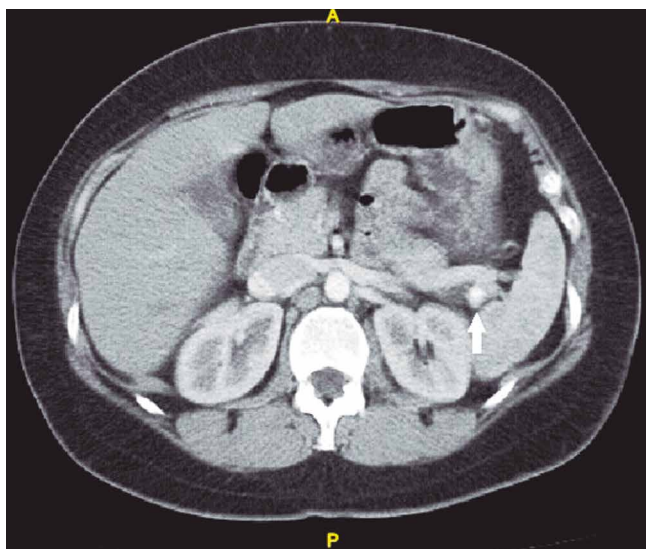


sion with harmonic scalpel was completed (Figure 5) and the afferent and efferent artery of the aneurysm severed using vascular clips (Hemolog®). Good splenic perfusion confirmed by irrigation through collaterals previously studied by arteriography. The metal clamp removed and adhesions of the aneurysm to the splenic vein and small pancreatic vessels were resected using harmonic scalpel. Finally, the piece extracted through a 3 cm laparotomy in the subcostal trocar site. The postoperative period was uncomplicated and discharge was after 72 hours. At the annual clinical check-up, Doppler ultrasound showed no new vascular malformations and normal spleen vascularization. The progress was asymptomatic.

The second case was a female of 33 years, previously healthy. She consulted for nonspecific back pain and abdominal ultrasound performed finding dilation of the

splenic artery. This finding confirmed with CT angiography (Figure 3) showing a dysplastic type abdominal aneurysm of 26 x 6 mm, with no evidence of complications. We initially opted for an endovascular treatment, which was complicated with the rupture of the aneurysm (CT scan showed retroperitoneal and intra-abdominal bleeding) and the need for hospitalization in intensi-

Figure 3. CT angiography where dysplastic type abdominal aneurysm of 26x6 mm is depicted (case 2).



ve care unit. The complication was not associated with shock and intubation was not necessary. She responded well to a transfusion of one unit of red blood cells and fluid replacement with crystalloid. At the subsequent check-up, CT confirmed the persistence of the aneurysm. A new assessment performed and laparoscopic surgery was scheduled. Entering the cavity, we proceeded down the splenic flexure, separating the omental apron, followed by the opening of the lesser sac, sectioning the gastro colic ligament with harmonic scalpel. Splenic artery aneurysm observed in the rear part of the pancreas. We continued dislocating the spleen for better exposure, and then carefully dissected the splenic vein from splenic artery and from the aneurysm by ligation of efferent venous vessels from the arterial aneurysm. Dissection continued with the afferent and efferent branch of the splenic artery aneurysm and ultimate section of the aneurysm with 60 mm vascular stapling. The irrigation of the spleen was found unscathed. After careful haemostasis, the aneurysm removed from the abdominal cavity. The postoperative period passed favourably, with discharge 24 hours after the procedure. The clinical evolution was good, CT control at 6 months after surgery with no evidence of aneurysm.

The third case was a 66-year-old male, type 2 diabetic with hypertension. In an annual clinical check-up, abdominal ultrasound (Figure 4) found a 30 mm saccular image in the lower polar branch of the splenic artery, co-

Figure 4. 30 mm saccular image in the lower polar branch of the splenic artery is shown (case 3).

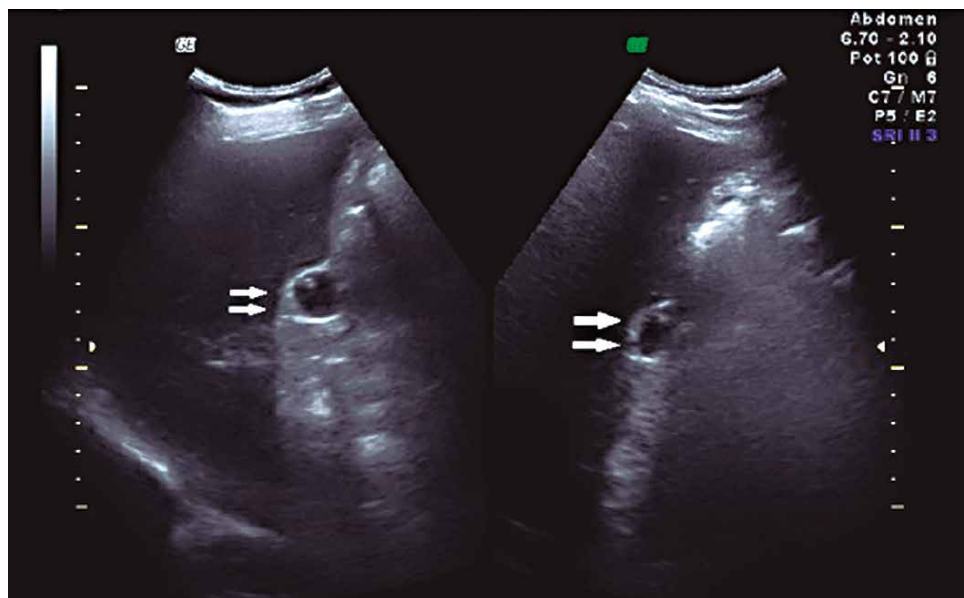
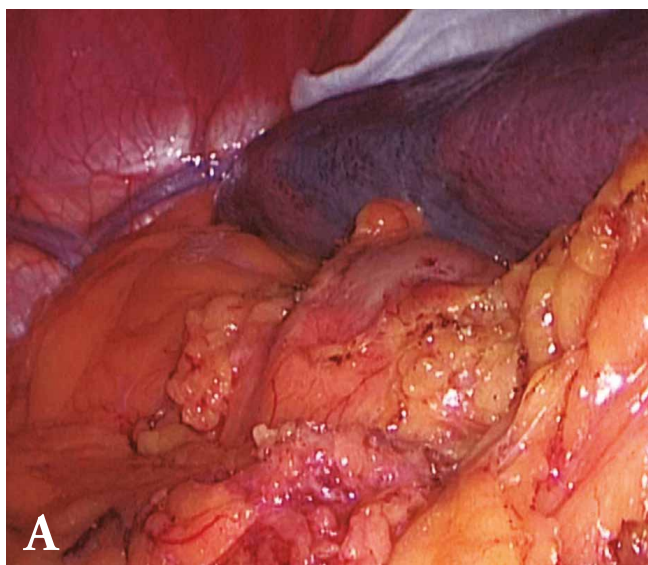


Figure 5. *Splenic artery aneurysm dissected of the first case.*



Figure 6. *A y B. Spleen central and complete ischemia of the third case.*



responding to an aneurysm that, being partially thrombosed and very close to the splenic hilum, was excluded from endovascular treatment. Because it was also associated with central splenic infarction laparoscopic approach decided. The mesocolon attached to the gastro-splenic omentum freed, using harmonic scalpel and then the gastocolic omentum and lesser sac of the omentum opened, showing the tail of the pancreas. After careful dissection, we managed to find the splenic artery aneurysm of approximately 5 x 3 cm. Once the aneurysm released, clips placed on its afferent and efferent branches. Using a linear cutter stapler of 60 mm with white cartridge, it sectioned. After clipping, complete ischemia of the spleen was observed (Figure 6) and therefore it decided to perform laparoscopic splenectomy. There was good post-operative evolution, with discharge at 72 hours. The subsequent clinical evolution was good.

Discussion

Splenic artery aneurysm defined as the presence of expansion greater than 1 cm in the diameter of the vessel. The true aneurysm, comprising the three layers of the wall (intima, media, adventitia) must be differentiated from pseudo aneurysm, comprising only one or two of them (the latter is believed to be related to inflammatory processes like chronic pancreatitis).¹

It presents rarely, with a prevalence between 0.1 and 0.2% (although in autopsies of individuals over 60 years, a prevalence of up to 10.4% has been recorded).² Among intra-abdominal aneurysms, it is third in frequency behind those of the abdominal aorta and iliac arteries, and is the most frequent of the visceral aneurysms, covering 60% of these. It is more common in women, with a ratio of 4:1 compared to men, and is often associated with pregnancy (it is believed that this could be due to the hyperdynamic state and hormonal effects in the vessel wall) and with portal hypertension in cirrhosis patients.³

The diagnosis is often difficult due to nonspecific symptoms, and it may present with diffuse, dull abdominal pain, or pain located in the left upper quadrant. In some case, the initial manifestation could be rupture causing haemorrhagic shock. The diagnostic gold standard is CT, which enables arterial reconstruction and to appreciate its features, location, etc. Abdominal ultrasound is also very useful and is preferred in cases of patients admitted with ruptured aneurysm and hypovolemic shock for a rapid diagnosis of intraperitoneal bleeding located in the upper abdomen, ruling out other causes, particularly obstetric in pregnant patients where the differential diagnosis becomes even more difficult. Finally, Digital subtraction angiography reserved to the selected cases.⁵

Splenic artery aneurysms are indicated for treatment in the following situations: Symptomatic patients, asymptomatic with lesions > 2 cm, pregnant women or women of childbearing age with SAA > 1 cm. Lesions between 1 and 2 cm in asymptomatic patients should be monitored every 6 months to assess growth.⁶

Other authors consider that lesions in cirrhotic patients or candidates for liver transplantation must also be treated.² The method of choice has traditionally been open surgery, although nowadays the use of endovascular techniques has begun to displace traditional surgery. Embolization can be performed by placing balls or "coils" within the aneurysmal sac, as well as placing endovascular stents; since the main complication is splenic infarction due to technical problems.⁷ Sticco et al. conducted a comparative study of cases of SAA, treated endovascular vs. conventional surgery. The results showed significant differences in the rates of cardiovascular and respiratory complications, which were higher in open surgical procedure, as well as a higher rate of surgical infections. The average hospitalization time was also higher for the open surgery group, but the in-hospital mortality rate was similar for both groups.⁸ Hogendoorn et al. performed a meta-analysis comparing the results found in endovascular methods, open surgery and conservative treatment. The result showed endovascular procedures with a lower rate of complications, including aneurysmal rupture, and lower rate of peri-operative mortality (follow-up at 30 days). However, this group presented a higher rate of long-term complications and need for reoperation.⁹

The laparoscopic approach in experienced surgeon hands is a simple, safe, minimally invasive technique with rapid recovery compared with open. Through this approach, the aneurysm could be ligated, resected, excluded or obliterated with or without splenectomy.¹⁰ Sometimes distal pancreatectomy is also required,¹¹ the lateral approach may aid preservation of the short gastric collateral supply and to proceed to laparoscopic splenectomy if necessary. Most reports recommend this approach for distal aneurysm.¹² On the other hand, if the aneurysm is located at the proximal third of the artery, splenic conservation should be attempted.¹³ The anterior approach can provide access to the proximal segment and the remainder of the intraabdominal cavity for concomitant procedures.¹⁰

In our experience, the first case approached laparoscopically as the artery was long and tortuous. In addition the presence of thrombosis promotes migration of the endovascular coil and recanalization of the pedicle aneurysm.¹⁴ Moreover, post-embolization syndrome reported in at least a third of cases and, although only a few pa-

tients require surgery for this reason because of splenic infarction it is, possible that many of them remain with a decreased splenic function. The ability of the laparoscopic approach to combine management of the splenic aneurysm with a possible concomitant splenectomy (as in the third case), prevents the development of this syndrome generated by splenic hypoperfusion.¹⁵

The use of the vascular clamp in this case had two aims: first, to ensure good splenic perfusion through the collaterals, and second, to enable good vascular control in case of a rupture of the aneurysm sac, because dissection is a delicate procedure and the sudden rupture of the thin wall of the aneurysm should always be feared.¹⁶

The only case, which addressed by endovascular route, suffered ruptured aneurysm as a complication intra procedure and required supportive measures and subsequent re-intervention with more expenses and hospital stay. In the third case, hemodynamic not indicated because the aneurysm was distal with a practically hilar location. In addition, the spleen already showed a central infarction and the embolization of the lesion without control of splenic perfusion was an unacceptable risk. The laparoscopic approach may thus be the choice in selected cases because of its good post-operative recovery and splenic control as well as the already mentioned contraindications for endovascular intervention.

Conclusions

To take into account, splenic artery aneurysm is a rare entity especially among high-risk groups (pregnant women and cirrhotic patients), because the complications of this disease carry a high rate of morbidity and mortality. An appropriate therapeutic method is essential. The endovascular approach considered the main choice but laparoscopic treatment should take place especially in cases where splenic perfusion is seriously threatened. Conventional surgery reserved only for hemodynamic emergency.

Conflicts of interest. None.

References

1. Yagmur Y, Akbulut S, Gumus S, Demircan F. Giant splenic artery pseudoaneurysm: a case report and literature review. *Int Surg* 2015; 100: 1244-1248.
2. Akbulut S, Otan E. Management of giant splenic artery aneurysm: comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1016.
3. Davis T, Minardi J, Knight J, Larrabee H, Schaefer G. Ruptured splenic artery aneurysm: rare cause of shock diagnosed with bedside ultrasound. *West J Emerg Med* 2015; 16: 762-765.

4. Wang CX, Guo SL, Han LN, Jie Y, Hu HD, Cheng JR, Yu M, Xiao YY, Yin T, Chu FT, Liang FQ. Computed tomography angiography in diagnosis and treatment of splenic artery aneurysm. *Chin Med J* 2016; 129: 367-369.
5. Jackson HT, Diaconu SC, Maluso PJ, Abell B, Lee J. Ruptured splenic artery aneurysms and the use of an adapted fast protocol in reproductive age women with hemodynamic collapse: case series. *Case Rep Emerg Med* 2014; 2014: 454923.
6. Pejkić S, Tomić I, Opačić D, Pejinović L, Grubor N, Činara I, Davidović L. Splenic artery aneurysms: two cases of varied etiology, clinical presentation and treatment outcome. *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143: 326-331.
7. Guang LJ, Wang JF, Wei BJ, Gao K, Huang Q, Zhai RY. Endovascular treatment of splenic artery aneurysm with a stent-graft: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2073.
8. Sticco A, Aggarwal A, Shapiro M, Pratt A, Rissuci D, D'Ayala M. A comparison of open and endovascular treatment strategies for the management of splenic artery aneurysms. *Vascular* 2016; 24: 487-491.
9. Hogendoorn W, Lavida A, Hunink MG, Moll FL, Geroulakos G, Muhs BE, Sumpio BE. Open repair, endovascular repair, and conservative management of true splenic artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2014; 60: 1667-1676.
10. Ha JF, Sieunarine K. Laparoscopic splenic artery aneurysm resection: review of current trends in management. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: e67-e70.
11. Obuchi T, Sasaki A, Nakajima J, Nitta H, Otsuka K, Wakabayashi G. Laparoscopic surgery for splenic artery aneurysm. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 338-340.
12. Sandford RM, Lloyd DM, Ross Naylor A. Laparoscopic ligation of splenic artery aneurysm. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 102-103.
13. Barbaros U, Özemir IA, Aksakal N, Tükenmez M, Kiliç B, Ağcaoğlu O, Dinççağ A, Seven R, Mercan S. Laparoscopic surgery of the splenic artery and vein aneurysm with spontaneous arteriovenous fistula. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: e127-e130.
14. Gao BL, Li MH, Wang YL, Fang C. Delayed coil migration from a small wide-necked aneurysm after stent-assisted embolization: case report and literature review. *Neuroradiology* 2006; 48: 333-337.
15. Tsugawa K, Hashizume M, Tomikawa M, Tanoue K, Migou S, Sugimachi K. Laparoscopic splenectomy for splenic artery aneurysm. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2631-2634.
16. Pietrabissa A, Ferrari M, Berchiolli R, Morelli L, Pugliese L, Ferrari V, Mosca F. Laparoscopic treatment of splenic artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2009; 50: 275-279.

Solución del caso: Imagen infrecuente en paciente con colecistitis aguda

Viene de la página 11

En la TCA se observa una vesícula distendida con contenido sólido y gaseoso. Exploración quirúrgica: incisión de Kocher subcostal derecha. Vesícula de coloración rojo vinoso con contenido a tensión. Colecistectomía parcial. Extracción de abundantes coágulos sanguíneos de su interior. Colocación de una sonda Pezzer. Realización de colangiografía intraoperatoria que evidencia la vía biliar expedita. Paciente con buena evolución clínica posoperatoria. Se otorga el alta hospitalaria a las 48 horas con mejoría de los parámetros analíticos.

El hemocolecisto, patología descrita por primera vez por Fitzpatrick en 1961, es la presencia de sangre en el interior de la vesícula biliar.¹ Se ha asociado a diversos eventos, tales como neoplasias de la vesícula biliar, aneurisma de la arteria cística, traumatismos, cirrosis hepática y tratamiento anticoagulante.² La principal diferencia entre esta entidad y la colecistitis hemorrágica es que en esta última la obstrucción del flujo biliar a nivel del conducto cístico está dada por la presencia de un lito que genera una disrupción de la mucosa de la pared vesicular y por ende una hemorragia en el interior de su luz; mientras que en el hemocolecisto, la obstrucción del flujo biliar está dado por la existencia de coágulos intravesiculares que desencadenan la inflamación mural de la vesícula biliar.²

El efecto adverso más frecuente del tratamiento anticoagulante es la hemorragia, que es grave entre el 0,4 y el 2,6% de los casos, con una mortalidad del 0,6%. El hemocolecisto es una rara patología de la vesícula biliar que se debe tener en cuenta en pacientes que reciben anticoagulantes. El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho debido a la distensión vesicular por obstrucción del conducto cístico con coágulos sanguíneos. Ante un cuadro de peritonitis generalizada y fiebre se debe sospechar la perforación de la vesícula biliar y, por consiguiente, del hemoperitoneo. Los episodios de hemorragia digestiva alta, manifestados por melena o hematemesis, se deben a una comunicación entre la vesícula y el tracto gastrointestinal.⁴ La colangitis, a causa de la obstrucción de la vía biliar principal con un coágulo, es rara.⁵ Ecográficamente se observa un en-

grosamiento e irregularidad focal de la pared vesicular, membranas y material ecogénico intraluminal no móvil sin sombra acústica posterior;⁵ hallazgos difíciles de distinguir de una colecistitis gangrenosa o un cáncer de vesícula. En la TCA se observa una imagen de alta densidad en el interior de la vesícula biliar (entre +55 y +75 Unidades Hounsfield) correspondiente a la hemorragia dentro de ella (Figuras 1 y 2).⁵ El ecodoppler contribuye a diferenciar la imagen de un coágulo con la neovascularización presente en una neoplasia vesicular.⁵ En el 30% de los casos la CPRE pone en evidencia un sangrado a nivel de la ampolla duodenal.¹ Si bien el tratamiento conservador es factible de llevarse a cabo en pacientes hemodinámicamente estables, la colecistectomía de urgencia está indicada para evitar complicaciones.^{2,3} La vía de abordaje depende del estado clínico del paciente y de la experiencia del equipo actuante. Ante la duda diagnóstica con patología tumoral, el tratamiento quirúrgico es de elección.⁵

Referencias

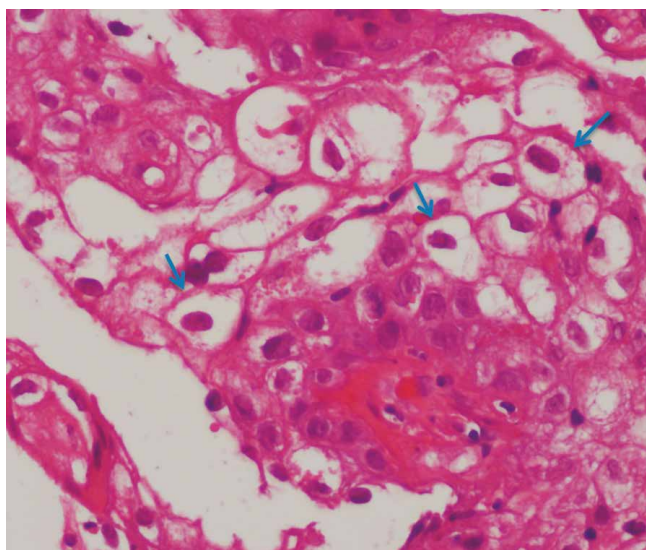
1. Shin KY, Heo J, Kim JY, Lee SJ, Jang SY, Park SY. A case of hemocholecyst associated with hemobilia following radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 148-151.
2. Morris DS, Porterfield JR, Sawyer MD. Hemorrhagic cholecystitis in an elderly patient taking aspirin and cilostazol. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: 203-207.
3. Zangrandi F, Piotto A, Tregnaghi A, Pelizzo MR. Hemocholecyst associated with antithrombotic therapy. *Can J Surg* 2009; 52: 297-298.
4. Shope TR, Bass TL, Haluck RS. Laparoscopic management of traumatic hemorrhagic cholecystitis. *JSLs* 2004; 8: 93-95.
5. Pandya R, O'Malley C. Hemorrhagic cholecystitis as a complication of anticoagulant therapy: rol of CT in its diagnosis. *Abdom Imag* 2008; 33: 652-653.

Solución del caso: Placas elevadas de esófago: no todo es acantosis glucogénica

Viene de la pagina 13

La anatomía patológica informó hallazgos compatibles con lesión papilomatosa y focos sugestivos de infección viral (coilocitos) (Figura 3).

Figura 3. Con hematoxilina-eosina, se muestran los coilocitos (flechas) que son típicos de la infección viral por HPV. Constituyen células escamosas grandes, redondeadas (“célula en balón”), con núcleos aumentados de tamaño, desplazados hacia la periferia, que poseen una halo paranuclear.



Se realizó genotificación del ADN viral para los serotipos considerados de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), sin detectarse ADN viral.

La infección crónica por virus del papiloma humano (HPV) ha sido implicada como un factor predisponente para el desarrollo de carcinoma escamoso esofágico, si bien esta asociación es controversial.^{1, 2} Tampoco se conoce el mecanismo por el cual puede ocurrir este acontecimiento.^{3, 4}

No existe actualmente un consenso sobre el manejo o seguimiento de la condilomatosis esofágica. En este caso, debido a la extensión difusa de las lesiones en todo el esófago y al no detectarse ADN viral de riesgo oncogénico alto, se decidió con el equipo multidisciplinario realizar un seguimiento endoscópico con biopsias seriadas cada 6 meses.

Referencias

1. Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, Gao L. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 270-281.
2. Petrick JL, Wyss AB, Butler AM, Cummings C, Sun X, Poole C, Smith JS, Olshan AF. Prevalence of human papillomavirus among oesophageal squamous cell carcinoma cases: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110: 2369-2377.
3. Odze R, Antonioli D, Shocket D, Noble-Topham S, Goldman H, Upton M. Esophageal squamous papillomas. A clinicopathologic study of 38 lesions and analysis for human papillomavirus by the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 489-490.
4. Shimizu M, Ban S, Odze RD. Squamous dysplasia and other precursor lesions related to esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 797-811.

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 49 N°1 año 2019