

Chile en la literatura internacional

Nos sumamos en este número a la serie de publicaciones relacionadas con autores latinoamericanos, en este caso reproducimos artículos originales de autores chilenos que han sido publicados en revistas internacionales relacionadas con la gastroenterología, ya sea en temas básicos, clínicos, hepatológicos y endoscópicos.

Se ha realizado una búsqueda selectiva en metabuscadores como EMBASE, PUBMED y MD- CONSULT y se adiciona a datos personales.

Roque Sáenz,¹ José Parietti²

¹ Jefe de Docencia e Investigación

² Gastroenterólogo. Paysandú Uruguay. Becado 2008

"The Latin-American Gastrointestinal Endoscopy Training Center", Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago. Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:85-89

1.- Lack of diagnostic utility of specific immunoglobulin M in *Helicobacter pylori* infection in children

Serrano C, González CG, Rollán A, Duarte I, Torres J, Pena AJ [S] and Harris P

J. Pediatric Gastroenterol Nut 2008;47:612-617.

La infección por *H pylori* produce una respuesta inmune sistémica con aumento inicial de la IgM y posterior elevación de niveles de anticuerpos específicos IgG e IgA séricos. La edad y consideraciones regionales pueden modificar la precisión de los test serológicos. Se determinó en este estudio la precisión de IgG, IgA e IgM en la determinación de infección por *H pylori* en diferentes grupos de edad. Se estudió a 179 pacientes referidos a endoscopia. Fueron positivos para infección por *H pylori* aquellos con histología o test de ureasa positivos. Se midieron títulos de IgG, IgA e IgM séricos mediante *enzyme-linked immunoabsorbent assay*. Se obtuvieron curvas, *cut-off*, valores de sensibilidad y especificidad. Se exploró el grado de acuerdo y la correlación entre títulos de inmunoglobulinas y marcadores de inflamación. El 58% de los adultos, el 62% de los adolescentes y el 25% de los niños eran positivos para *H pylori*. La sensibilidad y especificidad fue mayor en menores de 12 años para IgG e IgA. Todos los valores de comportamiento diagnóstico fueron menores para IgM. La concordancia fue de 0.5 para adultos y 0.7 para adolescentes y niños. No hubo concordancia de IgM con otros métodos. Hubo correlación entre marcadores de inflamación, carga de *H pylori* y títulos de inmunoglobulinas para IgG e IgA. Estas asociaciones disminuían con la edad y no se observaron con IgM. Los tests serológicos

cos IgG e IgA alcanzaron altos valores de desempeño, particularmente en niños menores de 12 años, siendo considerados métodos razonables de tamizaje una vez que los valores de *cutoff* se ajustan a la población local y a la edad. IgM no representa una contribución adicional.

El estudio de Carolina Serrano, pone en el tapete variantes sobre el estudio serológico de marcadores de *H pylori* que son de interés en el diagnóstico, especialmente en poblaciones o condiciones clínicas donde las investigaciones endoscópica o histológica no son necesarias como ocurre en la infancia y adolescencia o en poblaciones en las cuales el riesgo de enfermedades graves como el cáncer gástrico son menores. El estudio de correlación de niveles séricos de IgG, IgA e IgM, comparados con positividad histológica o test de ureasa, mostró niveles razonables para IgG e IgA, pero no para IgM. Se debe establecer valores de "*cutoff*" para la población a cargo y la correlación es menos útil con IgM.

2.- *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-Cell response

Harris PR, Wright SW, Serrano C, Riera F, Duarte I, Torres J, Peña A, Rollán A, Viviani P, Guiraldes E, Schmitz JM, Lorenz RG, Novak L, Smythies LE, Smith PD.

Department of Pediatrics, Pontificia Universidad Católica de Chile and Hospital Dr Sótero del Río, Santiago, Chile.

Gastroenterology, 2008;134:491-499

La infección por *H pylori* en niños causa rara vez ulceraciones de la mucosa gastroduodenal.

Debido a que en adultos el *H pylori* induce inflamación gástrica dependiente de células T y las células T reguladoras (T reg) suprimen la patología dependiente de células T, evaluamos la histopatología

gástrica y la respuesta de células T reg en niños y adultos infectados por *H pylori*.

Se evaluó en forma prospectiva presencia de *H pylori* e histopatología según la clasificación de Sydney y la respuesta de células T reg, en 36 niños y 79 adultos con síntomas abdominales en Santiago, Chile, usando inmunoensayo, inmunohistoquímica y reacción de polimerasa en cadena en tiempo real.

18 (50%) de los niños y 51 (65%) de los adultos estaban infectados con *H pylori*.

Los niños y los adultos estaban colonizados con niveles similares de *H pylori*. Sin embargo, el nivel de gastritis era sustancialmente menor en niños comparado con los adultos ($P < .05$). Además de la menor inflamación gástrica, se encontró un marcado incremento del número de células T reg, de los niveles de citoquinas de las células T reg (*transforming growth factor* [TGF]- Beta 1 e Interleuquina-10 [IL-10]) en la mucosa.

Gástrica de niños infectados con *H pylori* comparados con adultos infectados ($P < .03$ y $< .05$ respectivamente).

La infección por *H pylori* en niños se asoció con un incremento marcado de los niveles gástricos de TGF- Beta 1 y de RNA mensajero de Interleuquina 10. El TGF- Beta 1 gástrico, en niños infectados con *H pylori* se localizaba predominantemente en células CD25 + y Foxp3 +, indicando una fuente T reg para TGF-Beta 1.

En niños infectados con *H pylori* comparados con adultos infectados la patología gástrica es menor y la respuesta de células T reg está aumentada, lo que sugiere que la respuesta gástrica de células T reg regula la disminución de la inflamación y ulceraciones inducidas por *H pylori* en niños.

Este artículo permite profundizar y entender mejor los mecanismos de inflamación gástrica en infectados con *H pylori* y las diferencias del compromiso de la mucosa gástrica en niños y en adultos en los que la influencia de las células T reg jugarían un rol primordial y abre una línea de trabajo orientada a la protección de la mucosa gástrica mediante modificaciones en estas células reguladoras.

3.- Divertículo colónico invertido: un hallazgo endoscópico infrecuente

Sáenz R, Kinney Timothy P, Santander R, Yazigi R, Navarrete C, Gobelet J y Waye J

The Latin American OMGE/OMED Gastrointestinal Endoscopy

Training Center, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Chile.

Gastroenterol Hepatol 2008;31:285-288

El aspecto de los divertículos colónicos invertidos (DCI) puede ser similar a las lesiones elevadas sésiles. El objetivo del estudio fue describir las características endoscópicas de los DCI para evitar errores diagnósticos y además reportar la frecuencia relativa de esta condición.

Se revisó la base de datos computacional analizando a pacientes sometidos a colonoscopia entre 2001 y 2004. Se identificó a los portadores de DCI evaluando las características de los pacientes y los datos macroscópicos de los DCI, consignando la localización, características endoscópicas y la presencia de pólipos colónicos sincrónicos.

El 0.7% de los pacientes sometidos a colonoscopia mostraron DCI. 33 pacientes de edad media de 62.3 años y una relación hombre/mujer de 1/1.2. El 89% de los DCI estaba en área de divertículos múltiples, el 75% en el sigmoides. Un paciente presentaba una hemorragia activa originada en DCI y fue tratado con inyectoterapia local.

Se describen las características endoscópicas de los DCI. No hubo complicaciones en esta serie.

Los DCI son un hallazgo endoscópico inhabitual que se puede complicar con hemorragia local.

Los errores diagnósticos pueden ser peligrosos y la biopsia o la resección endoscópica puede provocar complicaciones serias. Los criterios endoscópicos descritos deben ser considerados para evitar complicaciones asociadas a biopsias y resección.

Esta comunicación pone en alerta al endoscopista de la existencia y características de los DCI para evitar acciones terapéuticas peligrosas en estos casos. Se describen las características del diagnóstico endoscópico y un gráfico muy didáctico de algunas de las imágenes de casos de DCI.

4.- Importance of routine preoperative upper GI endoscopy: why all patients should be evaluated?

Muñoz R, Ibáñez L, Salinas J, Escalona A, Pérez G, Pimentel F, Guzmán S, Boza C

Department of Digestive Surgery, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta #350, Santiago, Chile. Obes Surg 2008;16.

La obesidad mórbida se asocia a diferentes alteraciones y enfermedades gastrointestinales. La pérdida de peso inducida quirúrgicamente se ha constituido

en el mejor tratamiento para los obesos mórbidos. El *by pass* gástrico con Y de Roux es el procedimiento que se realiza con mayor frecuencia en el mundo. Existe preocupación sobre las dificultades en la evaluación posterior del remanente gástrico para detectar cáncer gástrico precoz. Sin embargo, se ha enfatizado el realizar en forma rutinaria una endoscopia digestiva alta pre-operatoria, aún en pacientes asintomáticos, para detectar anomalías.

El objetivo principal de este estudio es identificar los hallazgos más frecuentes en las endoscopias pre-operatorias.

Se recolectan los datos de una base de datos prospectiva y de las historias clínicas de pacientes con informes disponibles de endoscopia, que habían sido sometidos a *by pass* gástrico con Y de Roux desde febrero de 1999 a junio de 2006. Se realizó un análisis de regresión logística para detectar variables clínicas que pudiesen estar asociadas a endoscopia anormal.

Se incluyeron 626 pacientes. 452 (72%) mujeres, con edad e índice de masa corporal de 38.5 +/- 11.3 años y 42 +/- 6.5 kg/m², respectivamente. Se encontraron anomalías en 288 (46%) pacientes. La edad de los pacientes con endoscopia anormal y normal fue de 40 +/- 11 y 36.8 +/- 11 años, respectivamente ($p < 0.001$). Los hallazgos más frecuentes fueron gastritis 21% ($n = 132$), esofagitis 16% ($n = 100$), y hernia hiatal 10.7% ($n = 67$). Duodenitis se demostró en 7.8% ($n = 49$), úlceras gástricas 2.7% ($n = 17$), úlcera duodenal 2.6% ($n = 16$), pólipos gástricos 1.3% ($n = 8$), esófago de Barrett y cáncer gástrico 0.16% ($n = 1$ cada uno). La edad fue la única variable clínica asociada a endoscopia anormal (*odds ratio* = 1.03, con 95% de intervalo de confianza 1.02-1.05).

La endoscopia pre-operatoria de rutina detecta diferentes anomalías que necesitan un enfoque específico antes de la cirugía. Se debe realizar endoscopia pre-operatoria en todos los pacientes antes de someterse a este tipo de cirugía.

Este estudio enfatiza la necesidad de evaluar en el pre-operatorio la patología esófago gastroduodenal, ya que podría significar una modificación en el plan de la misma cirugía. Tiene especial interés en lugares donde la frecuencia de cáncer esofágico o gástrico es mayor. En esta serie se pesquisó un cáncer gástrico.

Se recomienda también el conocer el *status* de *H pylori* y erradicar antes de la cirugía.

5.- Diagnostic properties of a symptoms scale for diagnosing reflux esophagitis

Torres-Quevedo R, Manterola C, Sanhueza A, Bustos L, Pineda V, Vial M

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Universidad de Concepción, Chile.

J Clin Epidemiol. 2009 Jan; 62(1):97-101.

Se determinó la precisión y los valores predictivos de una escala de síntomas para diagnosticar esofagitis por reflujo (ER).

Se utilizaron criterios de estudio estándar. Todos los pacientes reclutados desde dos centros en Chile se sometieron tanto a endoscopia digestiva (estándar de referencia) y a una escala de síntomas reconocida como válida y reproducible para el diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERG). La variable ER se enfrentó como dicotómica. Se construyó una curva receptora operativa característica.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y *likelihood ratios* positivo y negativo de la escala.

El estudio incluyó 238 sujetos (57.6% mujeres), con edad promedio 44.2 +/- 13.0 años. El 57.1% de ellos, presentó ER. Con un valor de *cut-off* de 6, se confirmó la asociación entre los síntomas de la escala y ER con un *odds ratio* de 7.26 y una clasificación correcta, por ejemplo, de precisión diagnóstica de 73.1%. Se obtuvo valores de sensibilidad, especificidad, predictivo positivo y negativo, y *likelihood ratios* positivo y negativo de 74.3%, 71.6%, 77.7%, 67.6%, 2.61, y 0.36, respectivamente.

Se demuestra la utilidad en el diagnóstico de ER de una escala de síntomas de siete ítems cuando se compara con la endoscopia como *gold standard*.

Al utilizar un *cut-off* de 6 puntos, la precisión diagnóstica del uso de la escala fue de 73.1%.

Estos datos permiten contar con un instrumento diagnóstico útil y de costo marginal para diagnosticar y tratar pacientes sintomáticos con ER. especialmente útil en escenarios clínicos con medios limitados y permite distribuir mejor la necesidad de realizar estudios endoscópicos en una población a cargo o al menos realizar terapia adecuada y evaluar con endoscopia a los refractarios o como control de terapia.

Agrega un nuevo instrumento al ya validado y similar de diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esta vez para diagnóstico de ER.

6.- Study of celiac disease in patients with non-alcoholic fatty liver and autoimmune hepatic diseases

Valera JM, Hurtado C, Poniachik J, Abumohor P, Brahm J

Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile. - valeramillas@yahoo.com

Gastroenterol Hepatol 2008;31:8-11

La Enfermedad Celíaca (EC) se ha asociado a enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y a otras enfermedades crónicas del hígado (ECH), tales como Cirrosis Biliar Primaria (CBP), hepatitis autoinmune (HAI) y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP).

Se estudia la frecuencia de marcadores serológicos de EC en pacientes con NAFLD y ECH, y su correlación con la biopsia duodenal.

Estudiamos en pacientes con NAFLD, CBP, HAI y CEP, mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta, anticuerpos Anti-Endomisio (AE) IgA y Anti-Gliadina IgA-IgG (AG) y "Anti-Tissue" transglutaminasa humana (tTG) IgA mediante técnica de ELISA. Los pacientes con serología positiva para al menos un marcador se sometieron a endoscopia digestiva alta y biopsias duodenales.

Se encontraron marcadores Positivos de EC en 9 de 101 pacientes (8.9%): 7 pacientes fueron positivos para tTG solamente, 1 para AE y AG, y 1 paciente para los 3 anticuerpos.

La positividad fue la siguiente: 3/38 (7.9%) en NAFLD, 3/44 (6.8%) en CBP, 2/16 (12.5%) en HAI y 1/3 en CEP. Se realizó endoscopia a 8 pacientes, 7 tenían biopsia duodenal normal y 1 con estadio Marsh I de EC con NAFLD y AE y AG positivos. El único paciente con los 3 marcadores positivos falleció durante el estudio sin realizarse endoscopia. Ninguno de los pacientes tenía síntomas sugerentes de EC.

Se encontró una alta prevalencia de tTG positivo en pacientes con EHC y NAFLD. Sin embargo, se recomienda realizar biopsia duodenal en estos pacientes ya que se demostró que las biopsias eran normales en la mayoría de los pacientes en este estudio.

La frecuencia de positividad para marcadores de anticuerpos de celiaquía en enfermedades crónicas del hígado como se señala en este artículo es alta 8.9% y la asociación puede estar presente. Sin embargo, la biopsia duodenal aparece normal en la mayoría de casos, siendo esta última considerada el *gold standard*.

La probable relación en la presencia de "interfe-

rencias" en la detección de anticuerpos en enfermedades hepáticas en relación a la gravedad del daño no fue estudiada y podría existir algún factor de error.

Sin embargo, antes de someter a los pacientes portadores de enfermedades hepáticas crónicas con marcadores positivos para EC a dieta sin gluten debería estudiarse su biopsia duodenal y evitar tratamientos innecesarios.

7.- Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice

Zúñiga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, Jarufe N, Arrese M, Lammert F, Miquel JF

Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Liver Int 2008;28:935-947

La absorción del colesterol intestinal puede influenciar la formación de cálculos vesiculares y su modulación podría ser una estrategia terapéutica útil para la enfermedad litiasica vesicular.

Ezetimiba (EZET) es un agente reductor del colesterol que inhibe específicamente la absorción intestinal de colesterol.

Se investigó si EZET puede prevenir la formación de cálculos vesiculares en ratones.

Cepas de ratones C57BL/6 susceptibles de presentar cálculos vesiculares fueron alimentados con dietas litogénicas y control con o sin uso simultáneo de EZET. La dieta litogénica aumentó el contenido y la secreción biliar de colesterol e indujo formación de barro o cálculos vesiculares en el 100% de los animales. La administración de EZET redujo la absorción intestinal de colesterol en un 90% en los controles y un 35% en ratones con dieta litogénica. EZET previno la aparición de cristales de colesterol y cálculos. Además, los ratones alimentados con dieta litogénica más EZET mostraron un 60% de reducción en el índice de saturación biliar de colesterol. Se hace notar que el tratamiento con EZET produjo un aumento significativo en el flujo biliar (+50%, $P < 0.01$) tanto como en las cifras de secreción de sales biliares, fosfolípidos y glutatión (+60%, +44% y +100%, respectivamente, $P < 0.01$), la cual se asoció a un aumento moderado de la expresión de transportadores hepáticos de sales biliares. Además, se estimó la expresión relativa de niveles de *Niemman-Pick C1 Like 1* (NPC1L1) en el eje enterohepático en humanos. Los niveles de expresión de NPC1L1 fueron 15- a 30-veces mayores en

el duodeno comparados con el hígado a la transcripción y niveles de proteínas, respectivamente, sugiriendo una acción preferencial EZET sobre la absorción intestinal de colesterol en humanos.

En un modelo murino, de GSD, EZET previene la formación de cálculos vesiculares al reducir la absorción intestinal de colesterol y aumentar el flujo biliar dependiente e independiente de sales biliares. EZET podría ser útil en prevenir GSD en pacientes susceptibles.

Aparece un nuevo fármaco que podría tener utilidad en la prevención de la litogénesis biliar al modificar la absorción intestinal de colesterol y aumentar el flujo biliar.

Existen situaciones clínicas relevantes en las cuales este efecto podría ser beneficioso: Enf. Caroli, panlitiasis, enfermos en ayuno obligado en unidades de paciente crítico, en alimentación parenteral, barro biliar, litiasis en el puerperio, etc.

El grupo de trabajo de Nervi, Miquel y col, sigue desde hace décadas una línea muy prolífica de investigación en secreción biliar y litogénesis que les permite abrir una ventana interesante en la prevención de la patología litiásica biliar.

Santiago de Chile. Chile. Enero de 2009