

A C T A

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 46 N°3 año 2016

ISSN: 2469-1119

IN 182 Defecto de relleno del colédoco medio
Carlos Robles Medranda, Roberto Oleas Narea, Gustavo Calle, Martha Fernández, Miguel Ramón Soria Alcívar

183 Dolor abdominal crónico en una paciente joven y saludable con un hallazgo poco usual en la endoscopia
Patricia Guzman Rojas, Vanessa Valenzuela Granados, Jorge Espinoza-Rios, Luis Enrique Vasquez, Ricardo Prochazka Zarate, Jose Luis Tasayco

MO 184 Prevalencia y características clínico-patológicas de tumores colorrectales de crecimiento lateral en Brasil
Carlos Eduardo Oliveira dos Santos, Júlio Carlos Pereira-Lima, Daniele Malaman, Tiago dos Santos Carvalho, Michele Lemos Bonotto



Figura 1. LST granular homogeneous.

192 Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Constipación en pacientes con enfermedades neurológicas. Comparación de dos 95 tratamientos (combinación de laxantes osmóticos y estimulantes)
Laura M Ávila Couso, Mario Sibilla, Julio Trochon, Maximiliano García, Tomás Loewenberg, Hovanes Mesropian, Diego Haidar, Adrián Eliseiri, Gastón Baiona, Cristina Banzas, Mario Sember

201 Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cirrosis
María Nelly Gutiérrez Acevedo, Verónica Peuchot, Victoria Ardiles, Diego Giunta, Sebastián Marciano, Liliana Paloma Rojas Saunero, Gabriel Darío Waisman, Bruno Rafael Boietti, María Lourdes Posadas-Martínez

205 Síndrome de tuberculosos abdominal. Análisis de 100 casos clínicos
Walter Vasen, Eduardo Mauriño, Diego Ferro, Claudia Brotto, Pablo Fernández Marty, Ana Cabanne

213 Situación actual de la disección endoscópica de la submucosa en América Latina
Nicolás González, Adolfo Parra-Blanco, Vítor Arantes, Klaus Mönkemüller

CC 220 Tratamiento mini-invasivo de lesión hepática pos-traumatismo cerrado de abdomen
Pablo Acquafresca, Mariano Palermo, Eduardo Houghton, Caetano Finger, Mariano Giménez

224 Heterotopía gástrica rectal: a propósito de un caso
José Antonio Moreno Araya, Elizabeth Umaña Solís, Carolina Vargas Arias, Alejandra Ochoa Palominos, Marta Bonilla Rojas

CO 227 Hepatitis tóxica inducida por lamotrigina. Reporte de un caso y revisión de la literatura
Juan Jacobo Padilla Garrido, Mauricio Sepúlveda Copete

RE 230 Consenso Argentino de Trasplante Hepático
Andrés E Ruf, Nora G Cejas, Eduardo de Santibañez, Federico G Villamil

237 Hepatitis autoinmune en la infancia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y 131 Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)
Mirta Ciocca, Cinthia Bastianelli, Patricia Nacif, Gilda Porta, Flor Ramírez, Gloria Ríos, Jorge Romero, Carolina Rumbo

246 Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana 160 de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)
Fernando Sarmiento Quintero, Verónica Botero, Daniel D Agostino, Laura Delgado Carbajal, María Rita Dewaele Olivera, Celina Guzmán, Edgar Játiva, Graciela Teresita Martín, Milton Mejía Castro, Lourdes Ortiz Paranza, María Cecilia Pabón Uego, Luis Peña Quintana, Rubén E Quirós Tejeira, Nelson Ramírez Rodríguez, Margarita Ramonet, Juan Rivera Medina, Marta Sanabria, Claudia P Sánchez Franco, Lidia Patricia Valdiviezo

265 Calidad de las guías de práctica clínica para el manejo del cáncer colorrectal. Una revisión de la literatura
Juan Sebastián Castillo Londoño, Miguel Zamir Torres-Ibargüen, Yudy Andrea Medina-Torres, Andrés Leonardo González Rangel, Carolina Sandoval-Salinas, Giancarlo Buitrago Gutiérrez



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.

Martín Olmos
Hospital Bernardino Rivadavia, CABA.

Lisandro Pereyra
Hospital Alemán, CABA.

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

SECCIÓN IMÁGENES
Roberto Mazure

PÁGINA WEB
Gabriela Longarini

SECRETARIA
Mariela García Muñoz

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN
Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL
Candela Córdova

CORRECTOR
Hernán Sassi

REVISORES NACIONALES

Ana Adet	Carlos Miguel Lumi
Mario Barugel	Pablo Luna
Sandra Basso	Fernando Man
Román Bigliardi	Mariano Marcolongo
Fernando Cairo	Ricardo Mastai
María Cristina Cañero Velasco	Eduardo Mauriño
Marcela Carballido	Guillermo Méndez
Sebastián Augusto Carrica	Alberto Muñoz
Mariano Cartier	Fabio Nachman
Cecilio Cerisoli	Alejandro Nieponice
Fernando Chirido	Marina Orsi
Daniel Cimmino	Silvia Pedreira
Karina Colliá	María Marta Piskorz
Luis Colombato	Graciela Salis
Rodolfo Corti	Alicia Sambuelli
Federico Cuenca Abente	Edgardo Smecuol
Cecilia Curvale	Luis Soifer
Jorge Daruich	Laura Sole
Juan Andrés De Paula	Silvia Susana Soler
Luis Durand	Eduardo Sosa
Nora Fernández	Hugo Tanno
José L. Fernández	María del Carmen Toca
Alfredo García	Lucio Uranga
Andrea González	Carlos Vaccaro
Nicolás González	María Inés Vaccaro
Estanislao Gómez	Walter Vasen
Ubaldo Gualdrini	Federico Villamil
Martín Guidi	Luis Viola
Silvia Gutiérrez	Marta Wegener
Hui Jer Hwang	David Zagalsky
Juan Lasa	Hugo Zandalazini
María Eugenia Linares	

REVISORES INTERNACIONALES

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

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



SAGE

Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

**COMISIÓN DIRECTIVA
SAGE - PERÍODO 2016**

PRESIDENTE

Silvia C. Pedreira

VICEPRESIDENTE

Sonia Niveloni

SECRETARIA

Laura I. Solé

PROSECRETARIA

Raquel A. González

TESORERA

Adriana R. Zelter

PROTESORERA

María Carolina Bolino

VOCALES TITULARES

María Eugenia Linares

Diego Fernández

Omar R. Miravalle

VOCALES SUPLENTE

Mariel Iriarte

Paola Adami

Viviana Valcarce

CONSULTOR EX-PRESIDENTE

Ángel Nadas

CONSEJO ASESOR DE SAGE

Ángel Nadas

Luis M. Bustos Fernández

Alfredo García

Claudio Bilder

Horacio Vázquez

SGU

Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

**COMISIÓN DIRECTIVA
SGU - PERÍODO 2015-2016**

PRESIDENTE

Asadur Jorge Tchekmedyan

1º VICEPRESIDENTE

Claudio Iglesias

2º VICEPRESIDENTE

María Antonieta Pessolano

SECRETARIA

Luciana Nicoloff

TESORERO

Alicia Perez Medeiros

SECRETARIA DE ACTAS

Cecilia Torres

VOCALES

Javier Barreiro

Guido Annuiti

Suplentes preferenciales

Ethel Szafer

Álvaro Fiorini

Mónica Noble

PROGRAMACIÓN NACIONAL

Eduardo Gutiérrez Galiana

PROGRAMACIÓN INTERNACIONAL

Horacio Gutiérrez Galiana

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Rosario Terra

Laura Delgado

Álvaro Piazze

Suplentes preferenciales

Artigas Escudero

José Figueroa

Carlos Batalla

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.



IMÁGENES
DEL NÚMERO

Defecto de relleno del colédoco medio

Carlos Robles Medranda, Roberto Oleas Narea, Gustavo Calle, Martha Fernández, Miguel Ramón Soria Alcívar

182

Dolor abdominal crónico en una paciente joven y saludable con un hallazgo poco usual en la endoscopia

Patricia Guzman Rojas, Vanessa Valenzuela Granados, Jorge Espinoza-Rios, Luis Enrique Vasquez, Ricardo Prochazka Zarate, Jose Luis Tasayco

183

MANUSCRITOS
ORIGINALES

Prevalencia y características clínico-patológicas de tumores colorrectales de crecimiento lateral en Brasil

Carlos Eduardo Oliveira dos Santos, Júlio Carlos Pereira-Lima, Daniele Malaman, Tiago dos Santos Carvalho, Michele Lemos Bonotto

184

Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Constipación en pacientes con enfermedades neurológicas. Comparación de dos tratamientos (combinación de laxantes osmóticos y estimulantes)

Laura M Ávila Couso, Mario Sibilla, Julio Trochon, Maximiliano García, Tomás Loewenberg, Hovanes Mesropian, Diego Haidar, Adrián Eliseiri, Gastón Baiona, Cristina Banzas, Mario Sember

192

Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cirrosis

Marta Nelly Gutiérrez Acevedo, Verónica Peuchot, Victoria Ardiles, Diego Giunta, Sebastián Marciano, Liliana Paloma Rojas Saunero, Gabriel Darío Waisman, Bruno Rafael Boietti, María Lourdes Posadas-Martínez

201

Síndrome de tuberculosos abdominal. Análisis de 100 casos clínicos

Walter Vase, Eduardo Mauriño, Diego Ferro, Claudia Brotto, Pablo Fernández Marty, Ana Cabanne

205

Situación actual de la disección endoscópica de la submucosa en América Latina

Nicolás González, Adolfo Parra-Blanco, Vitor Arantes, Klaus Mönkemüller

213

CASOS
CLÍNICOS

Tratamiento mini-invasivo de lesión hepática pos-traumatismo cerrado de abdomen

Pablo Acquafresca, Mariano Palermo, Eduardo Houghton, Caetano Finger, Mariano Giménez

220

Heterotopía gástrica rectal: a propósito de un caso

José Antonio Moreno Araya, Elizabeth Umaña Solís, Carolina Vargas Arias, Alejandra Ochoa Palominos, Marta Bonilla Rojas

224

Hepatitis tóxica inducida por lamotrigina. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Juan Jacobo Padilla Garrido, Mauricio Sepúlveda Copete

227



CONSENSO	Consenso Argentino de Trasplante Hepático <i>Andrés E Ruf, Nora G Cejas, Eduardo de Santibañez, Federico G Villamil</i>	230
REVISIÓN	Hepatitis autoinmune en la infancia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) <i>Mirta Ciocca, Cinthia Bastianelli, Patricia Nacif, Gilda Porta, Flor Ramírez, Gloria Ríos, Jorge Romero, Carolina Rumbo</i>	237
	Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) <i>Fernando Sarmiento Quintero, Verónica Botero, Daniel D'Agostino, Laura Delgado Carbajal, María Rita Dewaele Olivera, Celina Guzmán, Edgar Játiva, Graciela Teresita Martín, Milton Mejía Castro, Lourdes Ortiz Paranza, María Cecilia Pabón Uego, Luis Peña Quintana, Rubén E Quirós Tejeira, Nelson Ramírez Rodríguez, Margarita Ramonet, Juan Rivera Medina, Marta Sanabria, Claudia P Sánchez Franco, Lidia Patricia Valdiviezo</i>	246
	Calidad de las guías de práctica clínica para el manejo del cáncer colorrectal. Una revisión de la literatura <i>Juan Sebastián Castillo Londoño, Miguel Zamir Torres-Ibargüen, Yudy Andrea Medina-Torres, Andrés Leonardo González Rangel, Carolina Sandoval-Salinas, Giancarlo Buitrago Gutiérrez</i>	265

◆ INDEX

IMAGES OF THE NUMBER	Filling defect in mind common bile duct <i>Carlos Robles Medranda, Roberto Oleas Narea, Gustavo Calle, Martha Fernández, Miguel Ramón Soria Alcívar</i>	182
	Chronic abdominal pain in a young healthy patient with an unusual finding on upper endoscopy <i>Patricia Guzman Rojas, Vanessa Valenzuela Granados, Jorge Espinoza-Rios, Luis Enrique Vasquez, Ricardo Prochazka Zarate, Jose Luis Tasayco</i>	183
ORIGINAL ARTICLES	Prevalence and clinicopathologic features of colorectal laterally spreading tumors in Brazil <i>Carlos Eduardo Oliveira dos Santos, Júlio Carlos Pereira-Lima, Daniele Malaman, Tiago dos Santos Carvalho, Michele Lemos Bonotto</i>	184
	Randomized controlled clinical trial. Constipation in patients with neurological diseases. Comparison of two treatments (combination of osmotic and stimulant laxatives) <i>Laura M Avila Couso, Mario Sibilla, Julio Trochon, Maximiliano García, Tomás Loewenberg, Hovanes Mesropian, Diego Haidar, Adrián Eliseiri, Gastón Baiona, Cristina Banzas, Mario Sember</i>	192



	Incidence of venous thromboembolism in cirrhotic patients	201
	<i>Marta Nelly Gutiérrez Acevedo, Verónica Peuchot, Victoria Ardiles, Diego Giunta, Sebastián Marciano, Liliana Paloma Rojas Saunero, Gabriel Darío Waisman, Bruno Rafael Boietti, María Lourdes Posadas-Martínez</i>	
	Abdominal syndrome tuberculosis. Analysis of 100 clinical cases	205
	<i>Walter Vaseen, Eduardo Mauriño, Diego Ferro, Claudia Brotto, Pablo Fernández Marty, Ana Cabanne</i>	
	Current status of endoscopic submucosal dissection in Latin America	213
	<i>Nicolás González, Adolfo Parra-Blanco, Vitor Arantes, Klaus Mönkemüller</i>	
CASE REPORTS	Minimally invasive treatment of liver injury after abdominal blunt trauma	220
	<i>Pablo Acquafresca, Mariano Palermo, Eduardo Houghton, Caetano Finger, Mariano Giménez</i>	
	Gastric heterotopia in the rectum: a case report	224
	<i>José Antonio Moreno Araya, Elizabeth Umaña Solís, Carolina Vargas Arias, Alejandra Ochoa Palominos, Marta Bonilla Rojas</i>	
	Lamotrigine induced toxic hepatitis. Case report and literature review	227
	<i>Juan Jacobo Padilla Garrido, Mauricio Sepúlveda Copete</i>	
CONSENSUS	Argentine Consensus on Liver Transplantation	230
	<i>Andrés E Ruf, Nora G Cejas, Eduardo de Santibañez, Federico G Villamil</i>	
REVIEW	Autoimmune hepatitis in childhood. Working group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)	237
	<i>Mirta Ciocca, Cinthia Bastianelli, Patricia Nacif, Gilda Porta, Flor Ramírez, Gloria Ríos, Jorge Romero, Carolina Rumbo</i>	
	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Review and update. Working group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)	246
	<i>Fernando Sarmiento Quintero, Verónica Botero, Daniel D'Agostino, Laura Delgado Carbajal, María Rita Dewaele Olivera, Celina Guzmán, Edgar Játiva, Graciela Teresita Martín, Milton Mejía Castro, Lourdes Ortiz Paranza, María Cecilia Pabón Uego, Luis Peña Quintana, Rubén E Quirós Tejeira, Nelson Ramírez Rodríguez, Margarita Ramonet, Juan Rivera Medina, Marta Sanabria, Claudia P Sánchez Franco, Lidia Patricia Valdiviezo</i>	
	Quality of clinical practice guidelines for the management of colorectal cancer: A literature review	265
	<i>Juan Sebastián Castillo Londoño, Miguel Zamir Torres-Ibargüen, Yudy Andrea Medina-Torres, Andrés Leonardo González Rangel, Carolina Sandoval-Salinas, Giancarlo Buitrago Gutiérrez</i>	

Defecto de relleno del colédoco medio

Carlos Robles-Medranda,¹ Roberto Oleas Narea,¹ Gustavo Calle,^{1,2} Martha Fernández,¹ Miguel Ramón Soria Alcívar¹

¹ Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Omni Hospital. Guayaquil, Ecuador.

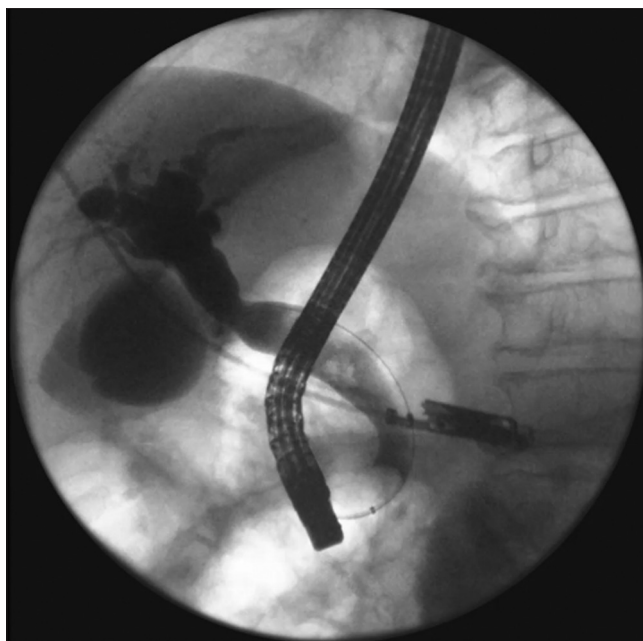
² Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:182

Recibido: 22/10/2015 / Aprobado: 27/05/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/20126

Se presenta una paciente femenina de 80 años de edad que refirió dolor en hipocondrio derecho progresivo de 2 meses de evolución con antecedentes de cirrosis criptogenética *Child Pugh A* e hipertensión arterial. Laboratorio: leucocitos 3.900/mm³ (neutrófilos 60%), plaquetas 85.000/mm³, RIN 1,3; bilirrubina total 1,5 mg/d, bilirrubina directa 1,2 mg/dl, fosfatasa alcalina 111 (44-107 UI/L), GGT 59 (0 – 55 UI/L), albúmina 3,1 g/dl, CEA 0,8 (5-10 ng/mL), CA19-9 6 (0-40 ng/mL). La ecografía abdominal demuestra una dilatación del colédoco y de la vía biliar, por lo que se decide realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que demostró: dilatación de la vía biliar con un defecto de relleno en el colédoco medio que no lo obstruía completamente, que se encontraba dilatado y no se movilizaba a pesar del paso del catéter balón (Figura 1).

Figura 1. Defecto de relleno en el colédoco medio demostrado durante la colangiografía retrógrada endoscópica.



Correspondencia: Carlos Robles-Medranda
Av. Abel Castillo y Av. Juan Tanka Marengo
Tel. (593) 42109180
Correo electrónico: carlosoakm@yahoo.es

¿Cuál sería su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 275

Dolor abdominal crónico en una paciente joven y saludable con un hallazgo poco usual en la endoscopia

Patricia Guzmán Rojas,¹ Vanessa Valenzuela Granados,² Jorge Espinoza-Ríos,³
Luis Enrique Vásquez,³ Ricardo Prochazka Zárate,² José Luis Tasayco⁴

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

³ Residencia de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

⁴ Servicio de Cirugía del Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:183

Recibido: 04/01/2016 / Aprobado: 24/06/2016 / Publicado en *www.actagastro.org* el 03/10/20126

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 28 años de edad que acude a la clínica por presentar dolor abdominal postprandial localizado en epigastrio de tipo opresivo que persiste pese al tratamiento médico instaurado en ocasiones previas. Al examen físico se encuentra un abdomen plano, blando, depresible con ruidos hidroaéreos presentes y no se palpan masas. Se decide entonces realizar una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), identificán-

dose en el duodeno un objeto extraño de forma tubular de 0,8 cm de diámetro por 15 cm de longitud, el cual se encuentra enclavado por su extremo proximal en la primera porción duodenal y libre por su extremo distal en la segunda porción duodenal (Figuras 1 A y B). Posteriormente a la identificación de dicho objeto, se realizan múltiples intentos para extraerlo del tracto gastrointestinal, sin embargo, no se logra dicho objetivo (Figura 1 C).

Figura 1.



¿Cuál es su diagnóstico?

Correspondencia: Patricia Guzmán Rojas
Calle Buenos Aires 251, La Molina. Lima, Perú.
Correo electrónico: patricia.guzman@upch.pe

Resolución del caso en la página 277

Prevalence and clinicopathologic features of colorectal laterally spreading tumors in Brazil

Carlos Eduardo Oliveira dos Santos,¹ Júlio Carlos Pereira-Lima,² Daniele Malaman,¹ Tiago dos Santos Carvalho,¹ Michele Lemos Bonotto²

¹ Department of Endoscopy and Gastroenterology, Santa Casa de Caridade Hospital. Bagé, RS, Brazil.

² Department of Gastroenterology and Endoscopy, Santa Casa Hospital. Porto Alegre, RS, Brazil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:184-191

Recibido: 31/08/2015 / Aprobado: 09/05/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Summary

This study aims to assess the prevalence and clinicopathologic features of colorectal laterally spreading tumors (LSTs). **Methods.** Among 2067 superficial neoplastic lesions diagnosed in 1135 consecutive patients, we evaluated 91 patients with 96 LSTs classified as granular (homogeneous and nodular mixed) and non-granular (flat elevated and pseudodepressed) types. Lesions were evaluated according to their clinicopathologic features. LSTs ≤ 20 mm were resected en bloc and LSTs > 20 mm by piecemeal resection. Recurrence was analyzed. **Results.** Overall prevalence of LSTs was 2.5% among all colonoscopies, accounting for 4.6% of superficial neoplastic lesions. Of 96 LSTs, 68 (70.8%) were granular (42 homogeneous and 26 nodular mixed). Among non-granular LSTs, 21 were flat elevated and 7 were pseudodepressed. Granular LSTs of the nodular mixed subtype were significantly larger than those of the homogeneous subtype ($p < 0.01$), with no difference in size between non-granular subtypes. Twenty-three (24%) LSTs had advanced histology. Logistic regression analysis showed that lesion size > 20 mm (OR: 12.2; IC 95%: 3.8-39.2) and pseudo-depressed (OR: 8.0; IC 95%: 1.2-55.3) and especially nodular mixed (OR: 23.3; IC 95%: 4.6-117.4) subtypes were risk factors for advanced histology. All patients underwent endoscopic mucosal resection, which was complemented with surgical interven-

tion in one case. Recurrence occurred in 6.4% (5/78) of cases and was associated with lesions > 20 mm removed by piecemeal resection ($p = 0.003$) and with advanced histology ($p = 0.009$). **Conclusions.** LST accounted for 4.6% of superficial neoplastic lesions and 10% of non-polypoid neoplasms. Those lesions > 20 mm pseudo-depressed and nodular mixed subtypes were considered risk factors for advanced histology. Endoscopic mucosal resection, even using the piecemeal technique, is still a fair option for the treatment of LSTs.

Key words. Colorectal laterally spreading tumors, piecemeal technique, LST.

Prevalencia y características clínico-patológicas de tumores colorrectales de crecimiento lateral en Brasil Latina

Resumen

Este estudio tiene como objetivo evaluar la prevalencia y las características clínico-patológicas de los tumores colorrectales de crecimiento lateral (LST). **Material y métodos.** De las 2067 lesiones neoplásicas superficiales diagnosticadas en 1135 pacientes consecutivos, nosotros evaluamos 91 pacientes con 96 LST clasificados como granulares (homogénea y nodular mixta) y no granulares (elevados y pseudo depresiones planas). Las lesiones fueron evaluadas de acuerdo a sus características clínico-patológicas. LST ≤ 20 mm fueron resecaadas en bloque y LST > 20 mm mediante resección fragmentaria. La recurrencia fue analizada. **Resultados.** La prevalencia global de LST fue 2,5% entre todas las colonoscopias, que representan el 4,6% de las lesiones neoplásicas superficiales. De los 96 LSTs, 68 (70,8%) eran de tipo granular (42 homogénea y 26 nodular mixto). Entre LST de tipo no granulares, 21 se man-

Correspondencia: Carlos Eduardo Oliveira dos Santos
Rua Gomes Carneiro, 1343
CEP 96400-130, Bagé, RS, Brasil
Tel/fax: 55-53-32410808
Correo electrónico: ddendo@uol.com.br

tuvieron elevados y 7 fueron pseudo-depresión plana. LSTs granular del subtipo nodular mixto fueron significativamente mayores que los del subtipo homogéneo ($p < 0,01$), sin diferencia en el tamaño entre los subtipos no granulares. Veinte y tres (24%) LSTs tenían histología avanzada. El análisis de regresión logística mostró que la lesión con tamaño > 20 mm (OR: 12,2; IC 95%: 3,8-39,2), con pseudo-depresión (OR: 8,0; IC 95%: 1,2-55,3) y los subtipos especialmente nodular mixtos (OR: 23,3; IC 95%: 4,6-117,4) fueron factores de riesgo para histología avanzada. Todos los pacientes fueron sometidos a resección endoscópica de la mucosa, que se completó con una intervención quirúrgica en un caso. La recurrencia se produjo en el 6,4% (5/78) de los casos y se asoció con lesiones > 20 mm removidas por resección fragmentaria ($p = 0,003$) y con histología avanzada ($p = 0,009$). **Conclusiones.** LST representó el 4,6% de las lesiones neoplásicas superficiales y el 10% de las neoplasias no polipoides, aquellas lesiones > 20 mm subtipos pseudo-depresiones y nodulares mixtos fueron considerados factores de riesgo para la histología avanzada. La resección endoscópica de la mucosa utilizando la técnica piecemeal es una opción adecuada para el tratamiento de LST.

Palabras claves. Tumores colorrectales, crecimiento lateral, LST, piecemeal technique.

Colorectal cancer is currently one of the fastest growing malignant diseases in both Western and Eastern countries. Endoscopic resection of premalignant lesions significantly reduces the incidence of colorectal cancer.¹

Three pathways have been recognized as having a role in the evolution of colorectal cancer: the adenoma-carcinoma sequence,² the theory of de novo cancer,^{3,4} and the serrated pathway,^{5,6} the latter with an important participation of sessile serrated adenoma, which tends to be larger and have a flat morphology, preferably located in the right colon and coated with mucin.⁷

Laterally spreading tumors (LSTs) are non-polypoid lesions, generally defined as flat lesions ≥ 10 mm in diameter, which are characterized by a lateral and circumferential growth in the colonic wall, with deep invasion of the submucosa occurring only at later stages. LSTs are classified as granular (LST-G) and non-granular (LST-NG) types, according to the presence or absence of a granular surface pattern. Kudo et al⁸ proposed a sub-classification of LSTs, in which LST-Gs are classified as homogeneous and nodular mixed subtypes, and LST-NGs are classified as flat elevated and pseudodepressed subtypes. The nodular mixed-subtype LST-G and the pseudodepressed-subtype LST-NG have a higher potential for malignan-

cy.⁹ The rate of invasive carcinoma in LSTs is low, and most cases are considered adenomatous lesions, where the homogeneous subtype tends to be a tubular adenoma, and the nodular mixed subtype tends to have villous features.¹⁰

In most cases, the treatment of choice is endoscopic resection, while surgical resection is indicated for lesions with massive submucosal invasion. Studies have shown that pit and capillary pattern analysis using image magnification is useful in differentiating between neoplastic and non-neoplastic lesions and in diagnosing early invasive colorectal cancer, factors that can help determine the therapeutic approach.¹¹⁻¹⁶

The present study aimed to assess the prevalence and clinicopathologic features of LSTs.

Material and methods

This was a prospective, cross-sectional, observational study of 2841 superficial colorectal lesions diagnosed in 1675 patients (31.3%) among 3623 consecutive colonoscopies, in which magnification and real or virtual chromoscopy was always available, performed from January 2007 to December 2011 in the Department of Endoscopy at Hospital Santa Casa de Caridade de Bagé, Southern Brazil. Of the total sample, 2067 (72.8%) were superficial neoplastic lesions, detected in 1135 patients, and 961 (53.5%) were non-polypoid lesions, detected in 542 patients. Ninety-six LSTs were detected in 91 patients, and the following clinicopathologic variables were analyzed: patient sex and age, endoscopic findings (morphological type and subtypes, size, site, and pit and capillary patterns), histology (adenoma with grade of dysplasia, or early cancer), and recurrence. Lesions were termed superficial when their endoscopic appearance suggested that depth was limited to the mucosa or submucosa. Exclusion criteria were inadequate bowel preparation, incomplete colonoscopy, coagulopathy, presence of inflammatory bowel disease, polyposis syndrome, advanced cancer, and previous colorectal resection.

All colonoscopies were performed by a single endoscopist (CEOS) who had great experience in colonoscopy and routinely uses magnification and chromoendoscopy.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Santa Casa de Caridade de Bagé and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients included in the study, and patient anonymity was preserved.

All patients were examined with a Fujinon 490ZW5 or 590ZW5 high-resolution magnifying video colonoscope (Fujifilm Corp, Saitama, Japan) equipped with an

EPX 4400 processor. We routinely used magnification and real-time or digital chromoendoscopy in order to delineate lesions, determine their morphology, analyze their pit and capillary patterns, and thus make a differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic lesions in order to choose the most appropriate approach for patients. The Kudo classification^{17, 18} was used as a reference for pit pattern analysis and the Teixeira classification¹⁹ for capillary pattern analysis. In both classifications, types III, IV, and V suggested neoplastic lesions. Chromoendoscopy with indigo carmine was used in pseudodepressed-subtype lesions.

Bowel preparation consisted of one-day clear liquid diet and 10% mannitol solution administered on the day of examination, and was considered appropriate in all patients included in the study. Conscious sedation was achieved with administration of midazolam and meperidine or fentanyl before examination.

Lesion characteristics

Lesion morphology was determined using the Paris classification.²⁰ LSTs were defined as flat lesions ≥ 10 mm in diameter and characterized by more horizontal than vertical growth, with absent or shallow invasion of the submucosa. LSTs were classified as granular (LST-G) and non-granular (LST-NG) types, and each type was divided into two subtypes.⁸ LST-G was divided into homogeneous (LST-G-H) and nodular mixed (LST-G-N) subtypes, and LST-NG into flat elevated (LST-NG-FE) and pseudodepressed (LST-NG-PD) subtypes (Figures 1-4). In LST-G, the homogeneous subtype appears endoscopically as a type 0-IIa, whereas the nodular mixed subtype appears as a mixture of types 0-IIa and 0-Is. In LST-NG, the flat elevated subtype has a smooth surface

Figure 1. LST granular homogeneous.

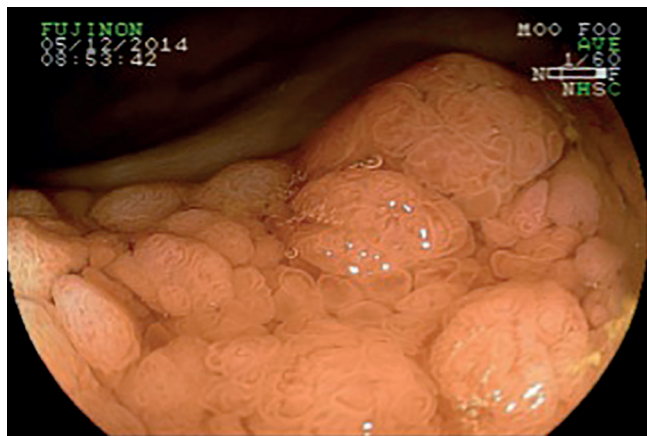


Figure 2. LST granular nodular mixed.



Figure 3. LST non-granular flat elevated.

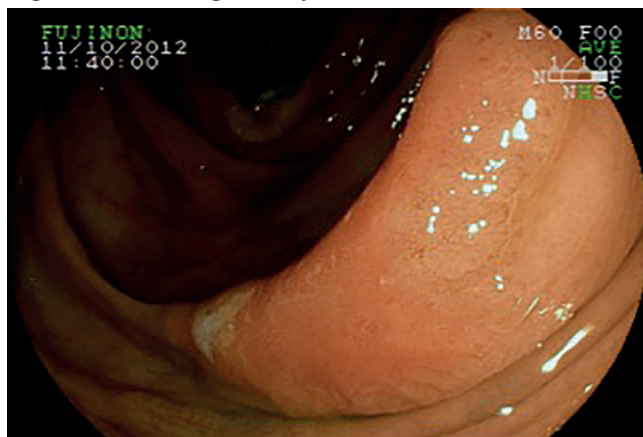
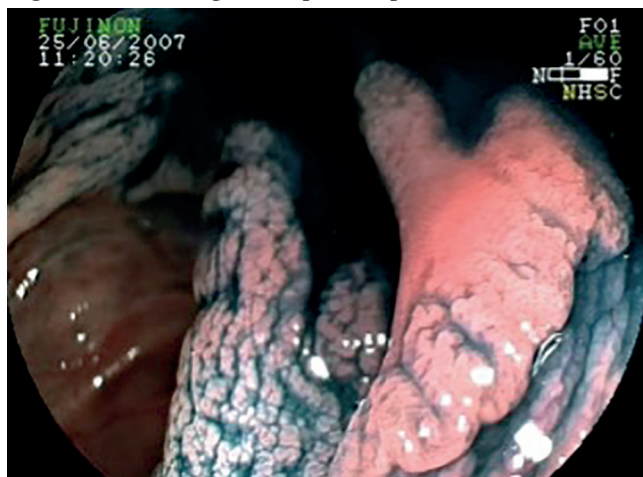


Figure 4. LST non-granular pseudodepressed.



and the pseudodepressed subtype appears as a mixture of types 0-IIc and 0-IIa, with a smooth surface as well.

LSTs are considered non-polypoid lesions because LST-G-H, LST-NG-FE, and LST-NG-PD subtypes do not exceed 2.5 mm in height, as estimated by comparison with the height of the closed cups of a biopsy forceps placed at the margin of the lesion. The LST-G-N subtype, however, exceeds 2.5 mm in height. In this case, the LST is considered a non-polypoid lesion because its maximum height does not exceed one-third of its horizontal width (height-to-width ratio $< 1:3$). Lesion size was estimated by comparing it with a fully opened biopsy forceps and confirmed after resection.

Lesions were divided into sessile serrated adenomas, adenomas with low-grade dysplasia, and neoplasms with advanced histology. Advanced histology was defined as lesions with high-grade dysplasia or early cancer.

All specimens were analyzed by a single pathologist who was blinded to the endoscopic findings. Lesions ≤ 20 mm were resected en bloc, whereas lesions > 20 mm were removed by piecemeal endoscopic mucosal resection (EMR) in a single session.

For histological analysis, specimens were mounted on Styrofoam plates and then fixed in 10% formalin. Resection was considered complete if vertical and lateral margins were free of tumor, and incomplete when there was evidence of malignancy in the lateral or deep margins. The right colon included the transverse colon, ascending colon, and cecum, whereas the left colon included the rectum, sigmoid colon, and descending colon.

Recurrence (or residual neoplasm) was defined as the presence of neoplastic tissue in the area of previous resection, as diagnosed by follow-up colonoscopy. Patients underwent follow-up colonoscopy at 6, 12, and 18 months. Recurrent/residual mucosal lesions were treated with a second EMR and identified by the scar, whereas lesions with massive submucosal invasion were referred for surgery.

Statistical analysis

Data were entered into an Excel spreadsheet and subsequently exported to Stata, version 11.2, for analysis. Descriptive analysis consisted of calculating absolute and relative frequencies (for categorical variables) and means and standard deviations (for numerical variables). Bivariate analysis was performed using Fisher's exact test for categorical variables and analysis of variance (ANOVA) for numerical variables. A simple logistic regression model was then generated to analyze characteristics associated with the diagnosis of advanced histology, and odds ratios (OR) are shown with their respective 95% confidence intervals (95% CI). The level of significance was set at 5% for two-tailed tests.

Results

The overall prevalence of LSTs was 2.5% among all colonoscopies, 8% of patients with premalignant colorectal lesions, and 16.8% of patients with non-polypoid lesions. LSTs accounted for 4.6% of superficial neoplastic lesions and 10% of non-polypoid neoplasms. Of 91 patients with 96 LSTs, 63 (69.2%) were women. Eighty-three (91.2%) patients were ≥ 50 years of age, and mean patient age was 67 ± 13 years. Eighteen (18.8%) LSTs were > 20 mm, and mean lesion size was 16.9 ± 8.1 mm. The characteristics of patients and LSTs are shown in Table 1.

Table 1. Clinicopathologic features of laterally spreading tumors (LSTs).

Variable	n (%)
Patients	91
LSTs	96
Age, years, median (range)	67 ± 13
Sex nF/M, (%)	63:28 (2.25:1)
Morphological type	
Granular	68 (70.8)
Homogenous	42
Nodular mixed	26
Non-granular	28 (29.2)
Flat elevated	21
Pseudodepressed	7
Lesion site	
Right colon	73 (76.0)
Cecum	28 (29.2)
Ascending colon	38 (39.6)
Transverse colon	7 (7.3)
Left colon	23 (24.0)
Descending colon	6 (6.2)
Sigmoid colon	5 (5.2)
Rectum	12 (12.5)
Lesion size mm mean $\pm$ SD	16 ± 8.1
Histology	
Sessile serrated adenoma	6 (6.2)
Adenoma with low-grade dysplasia	67 (69.8)
Neoplasm with advanced histology*	23 (24.0)
Initial treatment	
Endoscopic mucosal resection	96 (100.0)
En bloc	78 (81.2)
Piecemeal	18 (18.8)
Surgery	1 (1.0)
Follow-up	
Recurrence	78 (81.3)
≤ 20 mm	1 (1.6)
> 20 mm	4 (28.6)

* Adenoma with high-grade dysplasia, intramucosal cancer, or invasive cancer.

LST-G accounted for 70,8% of lesions ($n = 68$, 42 LST-G-H and 28 LST-G-N), which were of similar size to LST-NG ($n = 28$; 21 LST-NG-FE and 7 LST-NG-PD): 17.4 ± 8.9 mm vs 15.6 ± 5.4 mm ($p = 0.3$). However, LST-G-Ns were larger than LST-G-Hs (22.3 ± 8.1 mm vs 14.4 ± 8.1 mm; $p < 0.01$). There was no difference between LST-NG-FE and LST-NG-PD (15.7 ± 5.6 mm vs 15.4 ± 5.3 mm; $p = 0.9$).

LSTs were more commonly located in the ascending colon (39.6%), followed by the cecum (29.2%) and rectum (12.5%), thus predominating in the right colon (73.8%). When analyzing the association between LST site (right vs left colon) and morphology, no difference was observed between LST-G and LST-NG types ($p = 0.3$) or between LST-G-H vs LST-G-H-N subtypes ($p = 0.5$) and LST-NG-FE vs LST-NG-PD subtypes ($p = 1.0$) (Tables 2 and 3).

Table 2. Site and morphology of laterally spreading tumors (LST).

Site	LST type		p^*
	Granular	Non-granular	
Right colon	54 (74.0)	19 (26.0)	0.3
Left colon	14 (60.9)	9 (30.1)	

Values are expressed as n (%).

Table 3. Site and morphological subtypes of laterally spreading tumors (LST).

Site	LST-G subtype			LST-NG subtype		
	LST-G-H	LST-G-N	p^*	LST-NG-FE	LST-NG-PD	p^*
Right colon	32 (59.3)	22 (40.7)	0.5	14 (73.7)	5 (26.3)	1.0
Left colon	10 (71.4)	4 (28.6)		7 (77.8)	2 (22.2)	

LST-G: granular type, LST-G-H: homogeneous subtype, LST-G-N: nodular mixed subtype, LST-NG: non-granular type, LST-NG-FE: flat elevated subtype, LST-NG-PD: pseudodepressed subtype. Values are expressed as n (%).

Regarding the capillary pattern of LST-G, 77.8% (35/45) of type III capillary pattern was found in the LST-G-H subtype, and 69.6% (16/23) of type IV capillary pattern was diagnosed in the LST-G-N subtype ($p < 0.001$). In LST-NG-FE, we observed 70.6% (12/17) of type III capillary pattern, 100% (3/3) of type IV capillary pattern, and 100% (6/6) of type II capillary pattern. The only two lesions with type V capillary pattern and type Vi pit pattern were LST-NG-PD, and all other lesions of this subtype showed type III capillary pattern ($p = 0.04$) and type III pit pattern. All six lesions with type II capil-

lary pattern were sessile serrated adenomas, and five of them (83.3%) were located in the right colon.

Twenty-three (24%) lesions had advanced histology in 21 patients (14 female, 66.7%). Advanced histology was significantly more common among lesions > 20 mm ($p < 0.001$) and in lesions with capillary pattern suggestive of neoplasms (0/6 for type II pattern, 9/62 [14.5%] for type III pattern, 12/26 [46.1%] for type IV pattern, and 2/2 [100%] for type V pattern; $p = 0.001$). Lesions with advanced histology were larger than all other lesions (25.1 ± 10 mm vs 14.3 ± 5.1 mm; $p < 0.01$). There was no difference between the right colon and left colon (24.7% vs 21.7%, $p = 1.0$) or between LST-G and LST-NG, but a difference was observed between their respective subtypes (homogeneous [4.8%] vs nodular mixed [53.9%], $p < 0.001$; and flat elevated [14.3%] vs pseudodepressed [57.1%], $p = 0.04$).

Logistic regression analysis showed that LSTs > 20 mm, LST-NG-PD, and LST-G-N were predictors of advanced histology (Table 4).

Table 4. Logistic regression analysis of advanced histology.

Variables	(%)	OR (95% CI)	p^*
Right colon vs left colon	24.7 vs 21.7	1.18 (0.4-3.6)	0.78
≤ 20 mm vs > 20 mm	14.1 vs 66.7	12.2 (3.8-39.2)	< 0.01
LST-G vs LST-NG	23.5 vs 25.0	0.92 (0.3-2.6)	0.88
Homogeneous vs nodular mixed	4.8 vs 53.8	23.3 (4.6-117.4)	< 0.01
Flat elevated vs pseudo-depressed	14.3 vs 57.1	8.0 (1.2-55.3)	0.02

LST: laterally spreading tumor, LST-G: granular type, LST-NG: non-granular type, OR: odds ratio.

Seventy-eight patients with 78 LSTs had follow-up examination at 6, 12, and 18 months after EMR. There were five recurrences (6.4%). Recurrences were more common among lesions > 20 mm treated with piecemeal EMR than in lesions ≤ 20 mm (28.6% vs 1.6%, $p = 0.003$) and in lesions with advanced histology (22.2% vs 1.7%, $p = 0.009$). The mean size of recurrent lesions was 36 ± 11.9 mm ($p < 0.01$). The LST-G-N subtype was associated with more recurrences ($p = 0.05$), and showed a larger mean size than all other subtypes (22.3 ± 8.1 mm, $p < 0.01$).

All five recurrences/residual neoplasms were detected in the first follow-up colonoscopy. Four of them were adenomas and were easily treated with a second EMR, with complete removal of the lesion and no complications. Incomplete resection was found in only one case with massive sub mucosal invasion, requiring additional surgical intervention. No perforations were observed.

Discussion

LSTs are recognized as precursors of colorectal cancer. Prevalence of LSTs, however, is not high. A large multicenter study²¹ reported a prevalence of 0.93% among all colonoscopies and of 4.5% among patients with precancerous lesions, with a male predominance (55%) and a mean patient age of 66.2 years. Kim et al showed a prevalence of 2.35% among 6499 patients with colorectal adenomas, also reporting a male predominance, with a mean patient age of 62.5 years.²² Recently it was observed a prevalence of LSTs five times higher in the USA than in South Korea (2.6% vs 0.5%, $p < 0.001$).²³ Most studies on LSTs are conducted in Asia, and there is little published information on these lesions outside of Asia, especially in Latin America, which has prompted this research. Our overall prevalence was 2.5% in 3.623 consecutive colonoscopies and 8% among patients with premalignant lesions, accounting for 4.6% of superficial neoplastic lesions and 10% of non-polypoid neoplasms. LSTs were more commonly found in women (69.2%), and the mean patient age was 67 years.

Most LSTs reported in the literature are of the granular type and predominant in the right colon, which is consistent with our findings of 70.8% and 76%, respectively.^{21, 22, 24} There was no difference in size between LST-G and LST-NG in our series. However, in line with results of previous studies, LST-G-Ns were significantly larger than all other subtypes.^{24, 25} Most LST-G-Hs and LST-NG-FEs were adenomas with low-grade dysplasia (95.2% and 85.7%, respectively) and were located in the right colon (76.2% and 66.7%, respectively). LST-NG-PDs were also predominant in the right colon (71.4%).

Digital chromoendoscopy (using Flexible Intelligent Color Enhancement, FICE) or real-time chromoendoscopy (using indigo carmine) allowed us to determine lesion morphology and define their pit and capillary patterns, influencing the choice of approach to LST management. Similar to the study by Huang et al, in which type IV was the main pit pattern in the LST-G type, we also found a higher frequency of type IV pit pattern in LST-Gs, especially in the LST-G-N subtype.¹⁰ In our series, 90 lesions showed type III-V capillary patterns, which are suggestive of neoplastic lesions, and six lesions showed type II capillary pattern (all of them were LST-NG-FE), which is suggestive of non-neoplastic lesion. Five of them were located in the right colon, and one in the rectum. All six lesions were removed, following the recommendations of Rex et al, and histopathological analysis revealed that they were sessile serrated adenomas.⁶

Two lesions of the LST-NG-PD subtype showed type V capillary pattern and type Vi pit pattern along

with advanced histology. Advanced histology (adenoma with high-grade dysplasia or early cancer) was observed in 21 LSTs (23%), and was more commonly detected in lesions > 20 mm ($p < 0.001$), in capillary patterns suggestive of neoplasms (III-V; $p = 0.001$), in LST-G-N ($p < 0.001$), and in LST-NG-PD ($p = 0.043$). Previous studies have identified large lesions, with pseudodepression and large nodules (≥ 10 mm), as predictors of higher aggressiveness of LSTs.^{22, 24, 25} Unlike most studies, Xu et al²⁶ found no difference between LST-NG-FE and LST-NG-PD subtypes. Non-polypoid lesions tend to be more aggressive than polypoid lesions, with an increased risk of advanced histology.²⁷

Most LSTs are adenomatous lesions, even when they reach large diameters, allowing endoscopic resection to be performed. Prior to selection of the resection technique, it is important to distinguish between adenoma and adenocarcinoma. According to the guidelines of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society (JGES),²⁸ using magnifying endoscopy, known as optical biopsy, is more effective and highly accurate both for distinction between adenoma and adenocarcinoma and for evaluation of invasion depth than carrying out a simple biopsy, which, in addition to not providing a qualitative diagnosis, may cause fibrosis, thus hindering endoscopic treatment.

En bloc resection is the optimal treatment of colorectal neoplasms, especially adenocarcinomas, facilitating histopathological diagnosis and allowing lymphovascular invasion and invasion depth to be properly evaluated. Lesions up to 20 mm in size can be easily removed by EMR. The choice between piecemeal EMR and endoscopic submucosal dissection (ESD) for large LSTs should be based on LST subtype with magnification. LST-G-N with large nodule and LST-NG-PD, which may have multifocal submucosal invasion, whose foci are often difficult to detect, should be removed preferably by en bloc resection, for which ESD is indicated, with reduced recurrence rates.⁹ Colorectal ESD is also indicated for lesions > 20 mm, lesions that are difficult to be removed en bloc by EMR, lesions with type Vi pit pattern, carcinomas with shallow submucosal invasion, mucosal tumors with fibrosis, and recurrent or residual early carcinomas after endoscopic resection.^{9, 28} In our series, all seven cases of LST-NG-PD were ≤ 20 mm, and were removed by en bloc EMR. The ESD technique, however, is more complex than EMR and has been associated with a long learning curve and more complications, especially perforation, and its use should be limited to specialized centers.²⁶

For early detection of local recurrence, periodic observation with colonoscopy is required. Oka et al²⁹ showed that piecemeal resection, LST-G ≥ 40 mm, no pre-treat-

ment magnification, and ≤ 10 years of experience in endoscopic resection were significant risk factors for local recurrence. Recurrence has also been associated with resection of more pieces of LST.³⁰ In our series, 78 patients with 78 LSTs underwent follow-up colonoscopy at 6, 12, and 18 months after EMR. Five patients (6.4%) showed evidence of recurrence/residual neoplasm, and all cases were detected in the first follow-up examination. Recurrences were more common in lesions > 20 mm treated with piecemeal EMR and lesions with advanced histology, and LST-G-N was the subtype with the highest recurrence rate.

Even with a rate of about 28% (4/18) of recurrence/residual neoplasm for lesions removed by piecemeal EMR in our series, only one case required additional surgical intervention, because it was an LST-G-N 50 mm in size located in the right colon, which showed massive submucosal invasion on histopathological analysis. Therefore, piecemeal EMR is an acceptable option, and is still an effective option for resection of large mucosal tumors.^{31, 32}

Our study has some limitations. It was conducted in one endoscopy center and all colonoscopies were performed by a single endoscopist, who had extensive experience in magnification and colorectal resection by EMR, but without expertise in ESD.

In conclusion, the prevalence of LSTs is small and most LSTs are adenomas that can be treated endoscopically. Selection of the resection technique should be based on lesion size and morphological subtype, and magnifying endoscopic observation of lesions may be useful for evaluation of their features. LSTs > 20 mm and pseudodepressed and nodular mixed subtypes were considered risk factors for advanced histology. EMR, even using the piecemeal technique, is a good option for the treatment of LSTs. Early control in patients with lesions larger than 20 mm, which were resected piecemeal (piecemeal technique), especially pseudodepressed and nodular mixed subtypes should be performed.

Referencias

1. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696.
2. Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1974; 34: 845-849.
3. Kariya A. A case of early colonic cancer type IIc associated with familial polyposis coli. *I to Cho (Stomach and Intestine)* 1977; 12: 1359-1364.
4. Muto T, Kamiya J, Sawada T et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 847-851.
5. Jass JR, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D, Young J. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology* 2006; 49: 121-124.
6. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329.
7. Ishigooka S, Nomoto M, Obinata N, Oishi Y, Sato Y, Nakatsu S, Suzuki M, Ikeda Y, Maehata T, Kimura T, Watanabe Y, Nakajima T, Yamano HO, Yasuda H, Itoh F. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4308-4316.
8. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: S3-S47.
9. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Watanabe T, Sugai T, Sugihara K, Tsuruta O, Hirata I, Hiwatashi N, Saito H, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol* 2015; 50: 252-260.
10. Huang Y, Liu S, Gong W, Zhi F, Pan D, Jiang B. Clinicopathologic features and endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumors: experience from China. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1441-1450.
11. Santos CE, Pereira-Lima JC, Lopes CV, Malaman D, Parada AA, Salomão AD. Comparative study between MBI (FICE) and magnification chromoendoscopy with indigo carmine in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions of the colorectum. *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 111-115.
12. dos Santos CE, Lima JC, Lopes CV, Malaman D, Salomão AD, Garcia AC, Teixeira CR. Computerized virtual chromoendoscopy versus indigo carmine chromoendoscopy combined with magnification for diagnosis of small colorectal lesions: a randomized and prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1364-1371.
13. Dos Santos CE, Malaman D, Lopes CV, Pereira-Lima JC, Parada AA. Digital chromoendoscopy for diagnosis of diminutive colorectal lesions. *Diagn Ther Endosc* 2012; 2012: 279521.
14. Oliveira dos Santos, CE; Perez HJ; Mönkemüller K; Malaman D; Lopes CV; Pereira-Lima JC. Observer agreement for diagnosis of colorectal lesions with analysis of the vascular pattern by image-enhanced endoscopy. *Endoscopy International Open* 2015; 3: E240-E245.
15. Kanao H, Tanaka S, Oka S, Hirata M, Yoshida S, Chayama K. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 631-639.
16. Santos CE, Malaman D, Pereira-Lima JC. Endoscopic mucosal resection in colorectal lesion: a safe and effective procedure even in lesions larger than 2 cm and in carcinomas. *Arq Gastroenterol* 2011; 48: 242-247.

17. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A: Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-885.
18. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H: Diagnosis of colorectal tumours lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14.
19. Teixeira CR, Torresini RS, Canali C, Figueiredo LF, Mucenic M, Pereira Lima JC, Carballo MT, Saul C, Toneloto EB: Endoscopic classification of the capillary-vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying imaging. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 750-756.
20. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-S43.
21. Rotondano G, Bianco MA, Buffoli F, Gizzi G, Tessari F, Cipolletta L. The Cooperative Italian FLIN Study Group: prevalence and clinico-pathological features of colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy* 2011; 43: 856-861.
22. Kim BC, Chang HJ, Han KS, Sohn DK, Hong CW, Park JW, Park SC, Choi HS, Oh JH. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors of the colorectum according to gross appearance. *Endoscopy* 2011; 43: 100-107.
23. Cha JM, Kozarek RA, La Selva D, Gluck M, Ross A, Chiorean M, Koch J, Lin OS. Disparities in prevalence, location, and shape characteristics of colorectal neoplasia between South Korean and U.S. patients. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1080-1086.
24. Kaku E, Oda Y, Murakami Y, Goto H, Tanaka T, Hasuda K, Yasunaga M, Ito K, Sakurai K, Fujimori T, Hattori M, Sasaki Y. Proportion of flat- and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 503-508.
25. Kim KO, Jang BI, Jang WJ, Lee SH. Laterally spreading tumors of the colorectum: clinicopathologic features and malignant potential by macroscopic morphology. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1661-1666.
26. Xu MD, Wang XY, Li QL, Zhou PH, Zhang YQ, Zhong YS, Chen WF, Ma LL, Qin WZ, Hu JW, Yao LQ. Colorectal lateral spreading tumor subtypes: clinicopathology and outcome of endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 63-72.
27. dos Santos CE, Malaman D, Mönkemüller K, Dos Santos Carvalho T, Lopes CV, Pereira-Lima JC. Prevalence of non-polypoid colorectal neoplasms in southern Brazil. *Dig Endosc* 2015; 27: 361-367.
28. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara K, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015; 27: 417-434.
29. Oka S, Tanaka S, Saito Y, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Sano Y, Yamano H, Shimizu S, Yahagi N, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Ishikawa H, Sugihara K. Local Recurrence After Endoscopic Resection for Large Colorectal Neoplasia: A Multicenter Prospective Study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 697-707.
30. Terasaki M, Tanaka S, Oka S, Nakadoi K, Takata S, Kanao H, Yoshida S, Chayama K. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 734-740.
31. Chang DK. Many options to manage laterally spreading tumors. *ClinEndosc* 2015; 48: 4-5.
32. Santos CE, Malaman D, Carvalho Tdos S, Lopes CV, Pereira-Lima JC. Malignancy in large colorectal lesions. *Arq Gastroenterol* 2014; 51: 235-239.

Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Constipación en pacientes con enfermedades neurológicas. Comparación de dos tratamientos (combinación de laxantes osmóticos y estimulantes)

Laura M Ávila Couso,¹ Mario Sibilla,² Julio Trochon,³ Maximiliano García,⁴
Tomás Loewenberg,⁴ Hovanes Mesropian,⁴ Diego Haidar,⁴ Adrián Eliseiri,⁵
Gastón Baiona,⁵ Cristina Banzas,⁶ Mario Sember⁷

¹ Clínica y gastroenterología.

² Dirección médica.

³ Clínica y guardia médica.

⁴ Clínica.

⁵ UTI/UCI.

⁶ Nutrición.

⁷ Comité de Docencia e Investigación.

Clínica de Internación Aguda en Rehabilitación y Cirugía CIAREC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:192-200

Recibido: 13/10/2015 / Aprobado: 19/05/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

Comparación de tratamientos con laxantes osmóticos y estimulantes en pacientes con lesiones encefálicas y medulares para prevenir la constipación. **Material y métodos.** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, simple ciego. Se incluyeron 44 pacientes (32 hombres y 12 mujeres), con una edad media de 56,6 años. Fueron divididos en dos grupos: grupo A, 27 pacientes con lesiones encefálicas, y grupo B, 17 pacientes con lesiones medulares. En cada grupo se asignaron dos tratamientos, basados en la combinación de un laxante osmótico y un laxante estimulante: tratamiento 1 con Polietilenglicol + Picosulfato de sodio y tratamiento 2 con Lactulosa + Bisacodilo. A las 24 semanas del inicio del tratamiento, se compararon los resultados dentro de cada grupo (A y B). Como objetivo evaluado, se consideró como catarsis conservada a la regularidad en la evacuación igual o mayor a 3 deposiciones semanales, sin alcanzar la mitad de las dosis máximas estipuladas para cada laxante y, la ausencia de utilización

de enemas evacuantes. **Resultados.** Grupo A: reducción del riesgo absoluto del 45% utilizando polietilenglicol y picosulfato de sodio (RRA = 0,45; IC 95%: 15,3-74,7); es necesario el tratamiento de 3 pacientes (NNT = 2,2; IC 95%: 1,3-6,5). Con este tratamiento, solamente el 8,3% presentó constipación, en comparación con el 53,3% que utilizó el otro tratamiento con lactulosa y bisacodilo. El riesgo de presentar constipación de los pacientes que recibieron polietilenglicol y picosulfato de sodio fue de 15,7% con respecto al otro grupo, es decir, que dicho tratamiento pudo reducir el riesgo en un 84,3% relativo al otro grupo. Grupo B: reducción del riesgo absoluto del 65,3% utilizando polietilenglicol y picosulfato de sodio (RRA = 0,653; IC 95%: 29,7-100,8), siendo necesario el tratamiento de 2 pacientes (NNT = 1,53; IC95%: 1,0-3,4). Con este tratamiento, solamente el 12,5% presentó constipación, a comparación del 77,8% que utilizó el otro tratamiento con lactulosa y bisacodilo. El riesgo de presentar constipación de los pacientes que recibieron polietilenglicol y picosulfato de sodio fue de 16,1% con respecto al otro grupo, es decir, que dicho tratamiento pudo reducir el riesgo en un 83,9% relativo al otro grupo. **Conclusiones.** En ambos grupos se reconoce una marcada diferencia a favor de la utilización de polietilenglicol + picosulfato de sodio.

Palabras claves. Constipación, estreñimiento, laxantes, enfermedades neurológicas.

Correspondencia: Laura M Ávila Couso
Monroe 2141, Piso 1, Depto C, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.
Tel: (011) 4781 2883. Celular: 15 6593 2410
Correo electrónico: lavila@ciarec.com.ar, anabella_2410@yahoo.com.ar

Randomized controlled clinical trial. Constipation in patients with neurological diseases. Comparison of two treatments (combination of osmotic and stimulant laxatives)

Summary

To compare osmotic and stimulant laxatives treatments, in patients with brain and spinal cord injuries in order to prevent constipation. Materials and methods. Single-blind randomized controlled clinical trial. 44 patients were included (32 males and 12 females) mean age 56,6 years old. They were divided into two groups: Group A, 27 patients with brain injuries and, Group B, 17 patients with spinal cord injuries. In each group, two osmotic and stimulant combination treatments were assigned: Treatment 1, polyethylene glycol + sodium picosulfate, and Treatment 2: lactulose + bisacodyl. In each group (A and B), the results were compared at 24 weeks of the beginning of treatment. There were considered preserved evacuation as equal or greater than 3 bowel movements a week, without reaching the half of maximum laxatives dosis neither use of evacuants enemas.

Results. Group A: absolute risk reduction 45% with polyethylene glycol + sodium picosulfate (RRA = 0.45; IC 95%: 15.3 - 74.7), number needed to treat 3 patients (NNT = 2.2; IC 95%: 1.3 - 6.5). Only 8.3% with this treatment presented constipation, compared with 53.3% with the other treatment of lactulose + bisacodyl. The risk of constipation in patients with polyethylene glycol + sodium picosulfate was 15.7% compared to another group, this treatment reduced relative risk 84.3% compared to another group. Group B: absolute risk reduction 65.3% with polyethylene glycol + sodium picosulfate (RRA = 0.65; IC 95%: 29.7 - 100.8), number needed to treat 2 patients (NNT = 1.53; IC 95%: 1.0-3.4). Only 12.5% with this treatment presented constipation, compared with 77.8% with the other treatment of lactulose + bisacodyl. The risk of constipation in patients with polyethylene glycol + sodium picosulfate was 16.1% compared to another group, this treatment reduced relative risk 83.9% compared to another group. **Conclusions.** In both groups, there is a marked difference for the use of polyethylene glycol + sodium picosulfate.

Key words. Constipation, laxatives, neurologic diseases.

Para estandarizar la definición de constipación, expertos internacionales llegaron a un consenso, creando los criterios de ROMA III, en los cuales se denomina constipación al trastorno caracterizado por la presencia de dos o más

de los siguientes criterios, durante al menos 3 meses con inicio en los últimos 6 meses (todos estos síntomas deben estar presentes en el 25% de las deposiciones): esfuerzo defecatorio, heces compactas, sensación de evacuación incompleta, sensación de bloqueo u obstrucción anorrectal, necesidad de maniobras manuales o digitales para facilitar la defecación, menos de tres defecaciones por semana; también, la presencia ocasionalmente de heces sueltas sin el uso de laxantes, criterios insuficientes para la presencia de síndrome de intestino irritable.¹⁻⁷

En el seguimiento de los pacientes con enfermedades neurológicas, se ha encontrado una importante asociación con constipación, ya sea como consecuencia de lesiones encefálicas como así también por lesiones medulares.⁸⁻⁹ En varios estudios se evidencia que tanto la constipación como la incontinencia fecal son síntomas comunes en pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal, accidente cerebrovascular y otras patologías.¹⁰⁻¹²

En un metaanálisis reciente del año 2014, se estimó la prevalencia de la incontinencia fecal en un 75% de los pacientes con lesiones medulares (Glickman 1996; Harari 1997; Krogh 1997; Menter 1997), y 23% posterior a accidentes cerebrovasculares (Brocklehurst 1985; Harari 2003; Nakayama 1997). Con respecto a la constipación, se encontró en un 80% de pacientes con lesiones medulares (Coggrave 2009; Glickman 1996; Krogh 1997; Menter 1997). Frecuentemente coexisten incontinencia fecal y constipación en pacientes con lesiones neurológicas centrales.¹³

En un estudio realizado en Brasil, se observa la prevalencia de síntomas digestivos, posterior a un evento cerebrovascular: 50% de los casos presentaron constipación, 26,8% disminuyeron la frecuencia de la evacuación intestinal, 12,5% tuvieron evacuación incompleta.¹⁴ En otro estudio, en pacientes internados por accidente cerebrovascular y lesión cerebral traumática, se evidencia la presencia de intestino neurogénico en el 41% de los pacientes evaluados, de los cuales, el 27% presentaba constipación y el 24% incontinencia fecal.¹⁵

Las lesiones del sistema nervioso central, que afectan el centro pontino de la defecación pueden interrumpir las vías simpáticas y parasimpáticas de la defecación, alterando la coordinación de la peristalsis y la relajación del piso pelviano y el esfínter anal externo.¹⁶ Por lo tanto, estos pacientes con lesiones encefálicas presentan un riesgo de pérdida del control intestinal y de constipación severa, mucho mayor que la población general de difícil tratamiento. Asimismo, los trastornos cognitivos, agnosia, desorientación visuoespacial y el déficit de atención, producen la incapacidad para la evacuación intestinal en

un tiempo y lugar adecuado socialmente, lo que lleva progresivamente a la constipación. Contribuyen con esta situación, los efectos propios de la discapacidad, incluyendo la pérdida de movilidad, espasticidad, debilidad muscular, pérdida de independencia en su higiene personal, relacionados con el deterioro cognitivo, y el uso de medicamentos crónicos (antiparkinsonianos, antiepilépticos, benzodiacepinas, antidepresivos, antihipertensivos, diuréticos, hipolipemiantes, AINES, etc) que también afectan la función intestinal. Los problemas intestinales causan mucha ansiedad y pueden reducir la calidad de vida de estos pacientes.^{13, 16}

Los pacientes con lesiones medulares completas, con déficit motor y sensitivo de la región anorrectal, generalmente no llegan a presentar evacuación inesperada, debido al aumento de la consistencia de las heces, de modo que, se produce una retención fecal, aunque los mecanismos de continencia estén ausentes.¹⁷⁻¹⁸

Posterior a una lesión medular torácica, el reflejo gastrocólico se encuentra abolido. Existe una disminución en la motilidad basal colónica y también posterior a la estimulación. El tiempo de tránsito en todo el colon está aumentado independientemente del nivel de la lesión.^{7, 17, 19, 20} Por lo tanto, el nivel de la lesión medular supraconal no es predictivo de la función motora del colon. Se han demostrado idénticos comportamientos entre pacientes parapléjicos y cuadripléjicos, y a su vez, comportamientos diferentes en pacientes del mismo grupo. Se ha comprobado una baja del *compliance* rectal en pacientes con lesiones cervicales y torácicas, completas e incompletas, que actúa como una obstrucción funcional con aumento del tiempo de tránsito colónico.^{17, 21} En las lesiones supraconales se encuentran intactos el reflejo defecatorio y la sensación de evacuación inminente.¹⁸

Las lesiones por debajo del cono medular se han relacionado a un importante aumento del tiempo con enlentecimiento del tránsito del rectosigma.^{17, 20} Pacientes con lesiones a nivel de la cauda equina, pueden presentar atonía colónica asociada a una sensación disminuida de llenado rectal y pérdida de la contracción voluntaria del esfínter anal externo, con posterior desarrollo de constipación severa asociado a incontinencia fecal por rebosamiento. Esto es el resultado de la denervación parasimpática del recto-sigma y del esfínter anal.^{7, 16, 18, 21, 22}

En los pacientes con lesiones medulares, la marcada disminución del tránsito colónico, produce aumento de la reabsorción hídrica intraluminal colónica y formación de heces compactas, que favorece el riesgo de constipación crónica, fisura anal, hemorroides y enfermedad diverticular. En varios estudios, se evidencia que, con el

paso de los años, aumentan los síntomas relacionados con la constipación, por la ausencia progresiva de contracciones propulsivas de alta frecuencia, encargadas del movimiento colónico.²³

Con respecto al tratamiento de la constipación en pacientes con enfermedades neurológicas, el objetivo de un programa de manejo intestinal debería centrarse en la adquisición de un hábito intestinal regular, y no solamente en la evacuación completa intermitente, forzada por laxantes de rescate.²⁴

En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en 2004, sobre el tratamiento de la constipación en pacientes con accidente cerebrovascular, se realizó una intervención basada en la educación del paciente fomentando cambios del estilo de vida y el tratamiento dietario. A los 6 meses, se observó un aumento del movimiento colónico evaluado por el incremento de las deposiciones semanales.²⁵ En otro estudio, también se observó, a las 4 semanas, disminución del tiempo de tránsito colónico y disminución del requerimiento de laxantes orales o rectales, solamente modificando los hábitos del paciente.²⁶

Por lo tanto, el tratamiento debería promover hábitos intestinales regulares con una dieta basada en fibra, que disminuye el tiempo de tránsito colónico y modifica la consistencia de las heces, retardan el vaciamiento gástrico, enlentecen la absorción de glucosa, disminuyen la absorción de colesterol y ácidos biliares. También es necesaria una abundante hidratación para disminuir el riesgo de impactación fecal, principalmente en el paciente inmovilizado, y pequeñas dosis de laxantes, de forma individualizada.²⁴

Si bien no existen estudios con una muestra poblacional suficiente, en los pacientes neurológicos, con sonda de alimentación nasointestinal o gastrostomía, parece ser efectiva la suplementación de dietas enterales, tipo *standard*, con fibra insoluble (polisacárido de soja o mezclas de fibras).²⁷⁻³⁵

Si no se logra la ingesta de fibra natural, se recurre a los laxantes formadores de masa, que tienen mejor efecto que los ablandadores para evitar la pérdida anal, en estos pacientes con constipación y debilidad del esfínter anal.^{16, 25, 28-30}

Ante la falta de respuesta, se utilizan laxantes osmóticos como lactulosa o polietilenglicol que aumenta la peristalsis, y la frecuencia de evacuaciones.^{37, 39} Los laxantes osmóticos se consideran de primera elección en ancianos inmovilizados con riesgo de impactación fecal.^{24, 36}

Posteriormente, se considera el uso de laxantes estimulantes que fomentan la secreción de agua y cloro por inhibición de la bomba Na/K/ATPasa en el lumen colónico, y estimulan la motilidad intestinal actuando directamente en el plexo mientérico. Se incluyen en este grupo: los

derivados del difenilmetano como bisacodilo, picosulfato de sodio, fenoltaleína, y los derivados antranoides como zen, cáscara sagrada y aloe.^{16, 24, 36-39} Los laxantes estimulantes podrían ser más efectivos que los otros para personas postradas (nivel I de recomendación).²⁴

La impactación fecal necesitará además de laxantes osmóticos y/o estimulantes, enemas o evacuación digital para vaciar el recto, principalmente en pacientes postrados con analgesia opiode. Cuando se restaure la función normal del intestino, debe comenzarse un programa de manejo intestinal para prevenir su recurrencia.^{16, 24, 25}

Diversos agentes proquinéticos se han estudiado para el tratamiento del estreñimiento de tránsito lento, aunque no han sido aprobados por la *Food And Drug Administration* de EE.UU. para esta indicación, y otros han sido retirados del mercado por los efectos adversos.^{13, 24, 36, 39} Actualmente, en nuestro país, se utiliza como proquinético mosapride, que tiene un efecto agonista serotoninérgico y aumenta la liberación de acetilcolina a nivel del plexo mientérico, aumentando la actividad motora y peristáltica del tubo digestivo.

En el presente estudio, se seleccionaron a los pacientes con enfermedades neurológicas con constipación crónica, internados en una clínica de rehabilitación, y se los dividió en dos grupos según su patología de base: en uno, se encontraban los pacientes con lesiones encefálicas, y en el otro, con lesiones medulares. A cada grupo se asignó en forma randomizada dos planes de tratamiento médico basados en la combinación de laxantes osmóticos y estimulantes. A las 24 semanas de iniciada la intervención, se evaluó la frecuencia y consistencia de las deposiciones.

En este ensayo clínico controlado, se intenta realizar un programa de manejo intestinal, que además de incluir el cambio en los hábitos dietéticos del paciente, permita la elección de un tratamiento médico adecuado para cada paciente. El objetivo es la comparación de tratamientos con laxantes osmóticos y estimulantes, para evitar la constipación en estos pacientes con enfermedades neurológicas encefálicas y medulares, mejorando, por lo tanto, su calidad de vida.

Material y métodos

Estudio analítico experimental, ensayo clínico controlado, aleatorizado, simple ciego, realizado en una clínica de rehabilitación de alta complejidad, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, evaluado y aprobado por el Comité de Docencia e Investigación, que funciona como Comité de Ética en dicha institución.

Un total de 115 internados participaron en el estudio, de ambos sexos, edad mediana de 59 años (rango: 22-89), con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico y/o hemorrágico, traumatismo encefalocraneano y lesiones

medulares (con cuadros clínicos de similar severidad neurológica) que presentaban constipación de acuerdo a la clasificación de ROMA III; presencia de dos o más de los siguientes criterios, durante al menos 3 meses con inicio en los últimos 6 meses: esfuerzo defecatorio, heces compactas, sensación de evacuación incompleta, sensación de bloqueo u obstrucción anorrectal, necesidad de maniobras manuales o digitales para facilitar la defecación, menos de tres defecaciones por semana (todos estos síntomas deben estar presentes en el 25% de las deposiciones). También se incluyeron pacientes que tomaban laxantes habitualmente y/o requerían el uso de supositorios o enemas evacuantes para lograr la defecación, sin dejar tiempo libre de laxantes antes de iniciar estos dos planes de tratamiento, ya que esta población de pacientes neurológicos no deben llegar a presentar constipación severa por riesgo de episodios vasovagales de disautonomía. Por lo tanto, finalmente quedaron incluidos 44/115 pacientes (38,3%), 32 hombres y 12 mujeres (Figura 1).

Fueron excluidos aquellos pacientes con tumores encefálicos, lesiones medulares de etiología neoplásica, cáncer colorrectal, cirugía de resección colónica y/o cirugía orificial anal de cualquier etiología, embarazo, lactancia, contraindicaciones o alergias a la medicación utilizada en este estudio. Por lo tanto, 71/115 pacientes (61,7%) no cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1).

Figura 1. Total de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión.

Total de pacientes n = 115	
Pacientes inicialmente incluidos n = 47	Pacientes inicialmente excluidos n = 68
- Grupo A1: n = 12 - Grupo A2: n = 18 (A lo largo del estudio, fallecieron 2 pacientes de este grupo, y un paciente salió del estudio por diarrea frecuente secundaria a varios tratamientos antibióticos por múltiples intercurencias infecciosas) - Grupo B1: n = 8 - Grupo B2: n = 9	- Internados para rehabilitación por quemaduras sin patología neurológica n = 6 - Internados para rehabilitación por fracturas óseas sin patología neurológica n = 6 - Otras causas de internación para rehabilitación que no cumplen criterios de inclusión (esclerosis múltiple, miopatía del paciente crítico, causas cardíológicas, etc) n = 19 - Cirugía de patología orificial anal N=1 - Cirugía de resección colónica N=7 - Neoplasia a nivel encefálico y/o medular n = 3 - No presentaban criterios de constipación n = 24 - Pacientes no incluidos fallecidos a lo largo del estudio n = 2
Pacientes finalmente incluidos n = 44 (100%)	Pacientes finalmente excluidos n = 71
- Grupo A1: n = 12 (27,3%) - Grupo A2: n = 15 (34,1%) - Grupo B1: n = 8 (18,2%) - Grupo B2: n = 9 (20,4%)	

El total de los 44 pacientes incluidos, fue dividido en dos grupos:

Grupo A: Se incluyeron 27 pacientes, 18 hombres y 9 mujeres, edad mediana de 55 años (rango: 30-89) con lesiones encefálicas de similar severidad neurológica según la escala de Glasgow 10-13/15, que presentaban constipación moderada a severa con requerimiento habitual de varios laxantes y enemas evacuantes.

Grupo B: Se incluyeron 17 pacientes, 14 hombres, y 3 mujeres, edad mediana de 29 años (rango: 22-39) con lesiones medulares de similar severidad neurológica según la escala de Glasgow 15/15, cuadripléjicos o parapléjicos, que presentaban constipación moderada a severa con requerimiento habitual de varios laxantes y enemas evacuantes.

A su vez, a cada uno de los grupos se le asignaron dos tratamientos médicos, en forma randomizada (diseño tipo lotería), basados en la combinación de un laxante osmótico y un laxante estimulante. Según nuestra experiencia, este tipo de pacientes neurológicos no responden satisfactoriamente a la utilización de un solo laxante, por lo cual, es necesario encontrar una combinación eficaz para el tratamiento de la constipación. Se establecieron como dosis máximas (Tabla 1):

Tabla 1. Asignación de pacientes en los Grupos A y B, con ambos tratamientos.

	Grupo A (lesiones encefálicas)	Grupo B (lesiones medulares)	Total
Tratamiento 1: (polietilenglicol + picosulfato de sodio)	A1 = 12	B1 = 8	20
Tratamiento 2: (lactulosa + bisacodilo)	A2 = 15	B2 = 9	24
Total	27	17	44

Tratamiento 1: laxante osmótico (polietilenglicol 3.350 polvo, dosis máxima 17g = 1 sobre postdesayuno, almuerzo, merienda y cena o, cada 6 horas en pacientes alimentados por gastrostomía o sonda nasointestinal) + laxante estimulante (pico sulfato de sodio 750 mg gotas, dosis máxima 15 mg = 30 gotas postcena o a las 20 horas).

Tratamiento 2: laxante osmótico (lactulosa solución, dosis máxima 10 ml postdesayuno, almuerzo, merienda y cena o, cada 6 horas en pacientes alimentados por gastrostomía o sonda nasointestinal) + laxante estimulante (bisacodilo 5 mg comprimidos, dosis máxima 15 mg = 3 comprimidos postcena o a las 20 horas).

Todos los pacientes recibieron una dieta rica en fibras, abundante hidratación, y el proquinético mosapride 5 mg

pre-almuerzo y pre-cena o, cada 12 horas en pacientes alimentados por gastrostomía o sonda nasointestinal. En el grupo de pacientes encefálicos, 7 pacientes del grupo A1 (total 12) y 8 pacientes del grupo A2 (total 15) se alimentaban por vía oral, el resto por gastrostomía o SNE. En el grupo de pacientes medulares, todos se alimentaban por vía oral. No se utilizaron otros laxantes no indicados en este protocolo, ni se mezclaron entre los grupos ya definidos. Sin embargo, las dosis se ajustaron según la necesidad individualizada de cada paciente, sin exceder las dosis máximas establecidas anteriormente, y respetando los laxantes asignados en cada grupo. Ante situaciones de impactación fecal y/o retardo en la evacuación mayor o igual a 4 días, se utilizó como rescate, una enema evacuante osmótico salino (Enemol®: fosfato monosódico 18 g% + fosfato de sodio 8 g%).

A lo largo del estudio, se consideró la medicación habitual administrada (todos los pacientes recibían medicación predisponente de constipación en diferentes dosis, a saber: tramadol, tizanidina, baclofeno, pregabalina, clonazepam, diazepam, sertralina, levetiracetam, fenitoina, carbamacepina, zolpidem), se realizó un examen físico completo con tacto rectal para evaluar la presencia de patología orificial y de la continencia esfinteriana, se realizaron exámenes de laboratorio de control, se observó la consistencia de las heces según la escala de Bristol (tipos 1-7) y semanalmente se evaluó la frecuencia de catarsis.

Para equiparar a todos los pacientes, se inició la evaluación de los datos obtenidos a partir de la segunda semana de tratamiento, y al completar 24 semanas desde el inicio del mismo, se compararon los resultados dentro de cada grupo (A y B). Como objetivo evaluado, se consideró como catarsis conservada a la regularidad en la evacuación igual o mayor a 3 deposiciones semanales, según la escala de Bristol 3-5/7, sin alcanzar la mitad de las dosis máximas estipuladas para cada laxante y la ausencia de utilización de enemas evacuantes durante dicho período.

Para evaluar la asociación entre las variables categóricas se utilizaron, como medida de asociación el riesgo relativo (RR), como medidas de efecto la reducción del riesgo absoluto (RRA = RAC-RAT), y el número necesario de pacientes tratados para prevenir el evento (NNT = 1/RRA). Se realizaron los tests de Chi² y de Fisher. Se consideró como significativa una $p < 0,05$ y se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

De una muestra total de 44 pacientes (32 hombres y 12 mujeres, mediana: 59 años), 27 (61,4%) con lesiones neurológicas encefálicas, correspondieron al grupo A y 17 pacientes (38,6%) con lesiones medulares pertenecieron al grupo B.

Grupo A

En el grupo A1, se evaluaron 12 pacientes (27,3% de un total de 44 pacientes incluidos) que recibieron como tratamiento polietilenglicol y picosulfato de sodio:

- Once pacientes presentaron 3 o más deposiciones semanales según la escala de Bristol 3-5/7, sin llegar a utilizar la mitad de las dosis máximas de laxantes ni enemas evacuantes.
- Solamente 1 paciente presentó menos de 3 deposiciones semanales, evaluado a partir de la segunda semana de tratamiento. Pero no requirió dosis máximas de laxantes ni la realización de enemas evacuantes.
- Un solo paciente presentó un episodio de diarrea según escala de Bristol 6/7, en la cuarta semana, que cedió al disminuir la dosis de laxantes. No se han registrado otros efectos adversos.

En el grupo A2, se evaluaron a 15 pacientes (34,1% del total de incluidos) que recibieron tratamiento con lactulosa y bisacodilo:

- Siete pacientes presentaron 3 o más deposiciones semanales según la escala de Bristol 3-5/7, sin llegar a utilizar la mitad de las dosis máximas de laxantes ni enemas evacuantes.
- Ocho pacientes presentaron menos de 3 deposiciones por semana, a partir de la segunda semana de tratamiento, requiriendo dosis máximas de laxantes. Sin embargo, ningún paciente requirió la realización de enemas evacuantes.
- En este grupo, no se han registrado efectos adversos.

Por lo evaluado anteriormente, en el Grupo A, se observa una reducción del riesgo absoluto del 45% utilizando polietilenglicol y picosulfato de sodio ($RRA = 0,45$;

Tabla 2. Comparación de ambos tratamientos en pacientes con lesiones encefálicas.

Grupo A (lesiones encefálicas)	Total	Constipación	Catarsis conservada
Tratamiento 1: (polietilenglicol + picosulfato de sodio)	12	1	11
Tratamiento 2: (lactulosa + bisacodilo)	15	8	7
Total	27	9	18

$\chi^2 = 4,219$. $p = 0,04$ Fisher $p = 0,019$

$RAT = 1 / (1+11) = 0,083$ $RAC = 8 / (8+7) = 0,533$

RRA (Reducción del Riesgo Absoluto) = $0,533 - 0,083 = 0,45$ (IC 95%: 15,3-74,7)

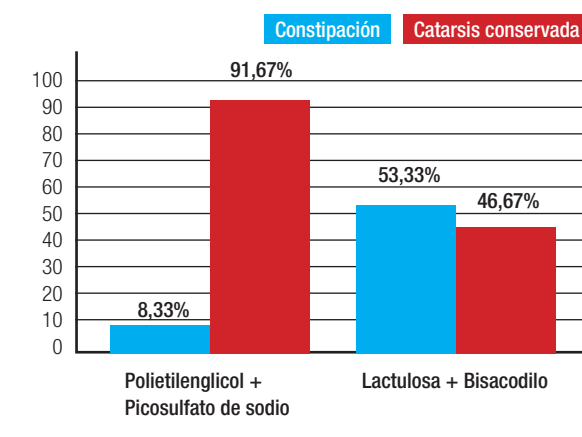
$NNT = 1 / 0,45 = 2,22$ (IC 95%: 1,3-6,5)

$RR = 0,083 / 0,533 = 0,157$

RRR (Reducción del Riesgo Relativo) = $1 - 0,157 = 0,843$

IC 95%; 15,3-74,7), para la constipación en pacientes con lesiones neurológicas encefálicas, siendo necesario el tratamiento de 3 pacientes ($NNT = 2,2$; IC 95%: 1,3-6,5) para prevenir dicha patología. Con este tratamiento, solamente el 8,3% presentó constipación, en comparación del 53,3% que utilizó el otro tratamiento. El riesgo de presentar constipación de los pacientes que recibieron polietilenglicol y picosulfato de sodio fue de 15,7% con respecto al otro grupo, es decir, que dicho tratamiento pudo reducir el riesgo en un 84,3% relativo al grupo de pacientes que recibieron lactulosa y bisacodilo (Tabla 2 y Figura 2).

Figura 2. Comparación de ambos tratamientos en pacientes con lesiones encefálicas.



Grupo B

En el grupo B1, se encuentran 8 pacientes (18,2% del total de incluidos) con lesiones neurológicas medulares en tratamiento con polietilenglicol y picosulfato de sodio:

- Siete pacientes presentaron 3 o más deposiciones semanales según la escala de Bristol 3-5/7, sin llegar a utilizar la mitad de las dosis máximas de laxantes ni enemas evacuantes.
- Solamente 1 paciente presentó menos de 3 deposiciones semanales, a partir de la segunda semana de tratamiento, requiriendo dosis máximas de laxantes y la realización de enemas evacuantes.
- Solamente 1 paciente presentó un episodio de diarrea según la escala de Bristol 6/7, en la quinta semana, que cedió al disminuir la dosis de laxantes. No se han registrado otros efectos adversos.

En el grupo B2, fueron evaluados 9 pacientes (20,4% del total de incluidos) que recibieron lactulosa y bisacodilo:

- Solamente 2 pacientes presentaron 3 o más deposiciones semanales según la escala de Bristol 3-5/7, sin llegar a utilizar la mitad de las dosis máximas de laxantes ni enemas evacuantes.
- Siete pacientes presentaron menos de 3 deposiciones por semana, a partir de la segunda semana de tratamiento. De ellos, 5 pacientes requirieron dosis máximas de laxantes, y 3 pacientes, también, la realización de enemas evacuantes.
- En este grupo, no se han registrado efectos adversos.

Tabla 3. Comparación de ambos tratamientos en pacientes con lesiones medulares.

Grupo B (lesiones medulares)	Total	Constipación	Catarsis conservada
Tratamiento 1: (polietilenglicol + picosulfato de sodio)	8	1	7
Tratamiento 2: (lactulosa + bisacodilo)	9	7	2
Total	17	8	9

$\chi^2 = 4,861$ $p = 0,027$ Fisher $p = 0,015$

RAT = $1 / (1+7) = 0,125$ RAC = $7 / (7+2) = 0,778$

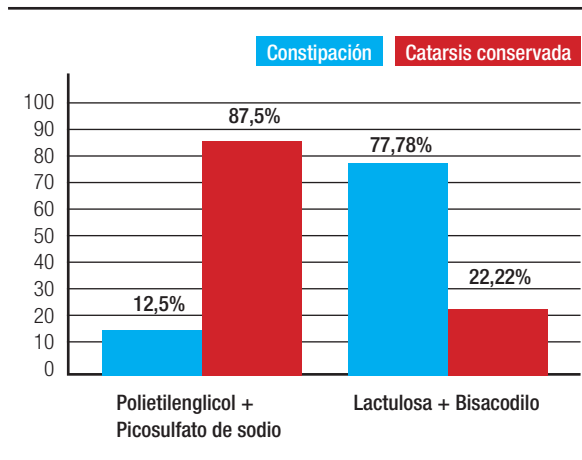
RRA (Reducción del Riesgo Absoluto) = $0,778 - 0,125 = 0,65$ (IC 95%: 29,7-100,8)

NNT = $1 / 0,653 = 1,53$ (IC95%: 1,0-3,4)

RR = $0,125 / 0,778 = 0,161$

RRR (Reducción del Riesgo Relativo) = $1 - 0,161 = 0,839$

Figura 3. Comparación de ambos tratamientos en pacientes con lesiones medulares.



Por todo lo analizado anteriormente, en el grupo B se observa una reducción del riesgo absoluto del 65,3% utilizando polietilenglicol y picosulfato de sodio (RRA = 0,65; IC 95%: 29,7-100,8) para la constipación en pacientes con lesiones neurológicas medulares, siendo necesario el tratamiento de 2 pacientes (NNT = 1,5; IC 95%: 1,0-3,4) para prevenir dicha patología. Con este tratamiento, solamente el 12,5% presentó constipación, a comparación del 77,8% que utilizó el otro tratamiento. El riesgo de presentar constipación de los pacientes que recibieron polietilenglicol y picosulfato de sodio fue de 16,1% con respecto al otro grupo, es decir, que dicho tratamiento pudo reducir el riesgo en un 83,9% relativo al grupo de pacientes que recibieron lactulosa y bisacodilo (Tabla 3 y Figura 3).

Discusión

Los pacientes con enfermedades neurológicas, ya sea por lesiones encefálicas como por lesiones medulares, presentan una importante asociación con constipación.⁸⁻¹⁵

El tratamiento para dicha patología de causa multifactorial en este tipo de pacientes resulta complicado. La mayoría de estos pacientes, además de presentar alteraciones del ritmo evacuatorio por su patología neurológica y deterioro cognitivo, no deambulan, no pueden realizar actividad física regular y requieren medicación crónica que favorece la constipación.^{13, 16-22}

En la revisión bibliográfica, hemos encontrado solamente dos trabajos realizados en pacientes neurológicos, que describen los beneficios del tratamiento dietario y los cambios en el estilo de vida:

- En un ensayo clínico controlado aleatorizado, realizado en Londres en el año 2004, sobre el tratamiento de la constipación en pacientes con accidente cerebrovascular, se realizó una intervención basada en la educación del paciente fomentando cambios del estilo de vida y el tratamiento dietario, con la utilización de laxantes como sen, lactulosa y polietilenglicol. A los 6 meses, se observó un aumento del movimiento colónico evaluado por el incremento de las deposiciones semanales.²⁵
- En otro estudio, realizado en Roma, en pacientes con lesiones medulares, también se observó, a las 4 semanas, disminución del tiempo de tránsito colónico y disminución del requerimiento de laxantes orales o rectales, solamente modificando los hábitos del paciente, con aumento de la dieta rica en fibras y abundante hidratación.²⁶

Sin embargo, no hemos hallado estudios comparativos de laxantes en esta población de pacientes con carac-

terísticas especiales. Las revisiones encontradas se remiten a pacientes pediátricos, en cuidados paliativos y a pacientes con constipación crónica.

- En el año 2010, se realizó una revisión sistemática en Madrid, que identificaba al polietilenglicol con mayor eficacia que placebo, leche de magnesio y lactulosa, en la población pediátrica.⁴⁰
- En una revisión del 2015 de varios estudios realizados en pacientes que recibían cuidados paliativos, se comparaban laxantes como lactulosa, sen, codantrámero, misrakasneham, docusato e hidróxido de magnesio combinado con parafina líquida. Si bien estos estudios tuvieron un riesgo incierto de sesgo, no demostraron diferencias en la efectividad.⁴¹
- En un metaanálisis del año 2011, se revisaron trabajos comparativos de lactulosa y Polietilenglicol en pacientes adultos y niños con constipación crónica. Se concluyó que el Polietilenglicol tenía mayor eficacia con respecto a la frecuencia de las deposiciones semanales, forma de heces y necesidad de productos adicionales.⁴²

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es formar un programa de manejo intestinal en una población especial de pacientes neurológicos mediante una dieta adecuada y la ingesta habitual de laxantes para mantener un ritmo evacuatorio regular, evitando una evacuación completa solamente en forma intermitente, forzada por laxantes de rescate o enemas evacuantes.

Se realizó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, simple ciego, en una clínica de rehabilitación de alta complejidad, en el cual se incluyeron 44 pacientes: el 61,4% (27 pacientes) presentaban lesiones neurológicas encefálicas y el 38,6% (17 pacientes) lesiones neurológicas medulares; ambos grupos clínicamente similares con respecto a su severidad neurológica y constipación. De acuerdo a la experiencia previa de los autores, no ha sido efectiva la utilización de un único laxante en este tipo de pacientes neurológicos, por lo cual, el objetivo del presente trabajo se basó en encontrar una efectiva combinación de laxantes osmóticos y estimulantes para utilizar en forma crónica, y de este modo, evitar la constipación en esta población para lograr una mejor calidad de vida. Se han elegido dos planes de tratamiento: uno con Polietilenglicol + Picosulfato de sodio y el otro con Lactulosa + Bisacodilo.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, en ambos grupos de pacientes (Grupo A: lesiones encefálicas, y Grupo B: lesiones medulares), se reconoce una marcada diferencia a favor de la utilización de Polietilenglicol + Picosulfato de sodio, con respecto a la

otra combinación de laxantes de Lactulosa + Bisacodilo, observando una reducción del riesgo absoluto del 45% en el grupo A y del 65,3% en el grupo B. Además, en ambos grupos, se estima un bajo número de pacientes necesario para el tratamiento de la constipación (NNT 3 y 2 respectivamente). El riesgo de presentar constipación de los pacientes que recibieron Polietilenglicol y Picosulfato de Sodio fue de 15,7% en el Grupo A y de 16,1% en el Grupo B, con respecto al otro grupo, es decir, que dicho tratamiento pudo reducir el riesgo en un 84,3% en el Grupo A y de un 83,9% en el Grupo B, relativo al grupo de pacientes que recibieron Lactulosa y Bisacodilo.

Por todo lo expresado anteriormente, concluimos que, según nuestros resultados observados, para un buen manejo intestinal de los pacientes con enfermedades neurológicas que presentan constipación crónica, además de incluir el cambio en los hábitos dietéticos, es necesario la combinación de laxantes osmóticos y estimulantes, recomendando la elección de Polietilenglicol + Picosulfato de sodio.

Sostén financiero. Este estudio no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Lindberg G, Hamid S, Malfertheiner P, Thomsen O, Bustos Fernández L, Garisch J, Thomson A, Goh K-L, Tandon R, Fedail S, Wong B, Khan A, Krabshuis J, Le Mair A. Estreñimiento: una perspectiva mundial. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Revista Gastroenterología Latinoamericana 2012; 23: 22-28.
2. Remes Troche JM, Tamayo de la Cuesta JL, Raña Garibay R, Huerta Iga F, Suárez Morán E, Schmulson M. Guías de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología. Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. Epidemiología (metaanálisis de la prevalencia), fisiopatología y clasificación. Revista de Gastroenterología de México 2011; 2: 126-132.
3. Zolezzi AF. Las Enfermedades Funcionales Gastrointestinales y Roma III. Rev Gastroenterol Perú 2007; 27: 177-184.
4. Moreira VF, López San Román A. Estreñimiento. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2006; 98: 308.
5. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III. Gastroenterology 2006; 130: 1377-1390.
6. Remes Troche JM. Estreñimiento: evaluación inicial y abordaje diagnóstico. Rev Gastroenterol Mex 2005; 70: 312-322.
7. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology / Diagnosis / Management. Ninth Edition, 2010, Saunders Elsevier. Lembo A, Ullman S. Constipation (Vol I, C 18: 259-284). Cook IJ, Brookes SJ, Dinning PG. Colonic Motor and Sensory Function and Dysfunction Vol II, C 98: 1659-1674.
8. Johanson JF, Sonnenberg A, Koch TR, McCarty SJ. Association of constipation with neurologic diseases. Digestive Diseases and Sciences 1992; 37: 179-186.

9. Doshi VS, Say JH, Young SH, Doraisamy P. Complications in Stroke Patients: A Study Carried out at The Rehabilitation Medicine Service, Changi General Hospital Singapore Med J 2003; 44: 643-652.
10. Krogh K, Christensen P, Laurberg S. Colorectal symptoms in patients with neurological diseases. Acta Neurol Scand 2001; 103: 335-343.
11. Glickman S, Kamm MA. Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. The Lancet 1996; 347: 1651-1653.
12. Otegbayo JA, Talabi OA, Akere A, Owolabi MO, Owolabi LF. Gastrointestinal complications in stroke survivors. Trop Gastroenterol 2006; 27: 127-130.
13. Coggrave M, Norton C, Cody J. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
14. Miranda Engler TMN de, Dourado CC, Amancio TG, Farage L, Mello P, Padula M. Stroke: Bowel Dysfunction in Patients Admitted for Rehabilitation. The Open Nursing Journal 2014; 8: 43-47.
15. Miranda Engler TMN de, Dourado CC, Barbosa de Oliveira S. Bowel dysfunction in patients with brain damage resulting from stroke and traumatic brain injury: A retrospective study of a case series. Text Context Nursing, Florianópolis 2012; 21: 905-911.
16. Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM. Constipation in neurological diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 13-19.
17. Bazzocchi G, Schuijt C, Pederzini R, Menarini M. Expert opinion. Bowel dysfunction in spinal cord injury patients: pathophysiology and management. Pelviperineology 2007; 26: 84-87.
18. Wald A. Bowel Problems Associated with Neurologic Diseases. International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders. 2006-2014.
19. Fajardo NR, Pasilio RV, Modeste-Duncan R, Creasey G, Bauman WA, Korsten MA. Decreased colonic motility in persons with chronic spinal cord injury. Am J Gastroenterol 2003; 98: 128-134.
20. Krogh K, Mosdal C, Laurberg S. Gastrointestinal and segmental colonic transit times in patients with acute and chronic spinal cord lesions. Spinal Cord 2000; 38: 615-621.
21. Agotegaray M. Intestino neurogénico en el paciente con lesión medular. Boletín del departamento de docencia e investigación. IREP 2004; 8: 32-36.
22. Han TR, Kim JH, Kwon BS. Chronic gastrointestinal problems and bowel dysfunction in patients with spinal cord injury. Spinal Cord 1998; 36: 485-490.
23. Mortenson WB, Sakakibara BM, Miller WC, Willms R, Hirtzig SL. Rehabilitation Evidence. Spinal Cord Injury is a complex condition affecting many different areas of health, Eng JJ (2014).
24. Evidence Based Practice Information Sheets for Health Professionals. Manejo del estreñimiento en los adultos ancianos. Best Practice 1999; 3: 1-6.
25. Harari D, Norton C, Lockwood L, Swift C. Treatment of Constipation and Fecal Incontinence in Stroke Patients. Randomized Controlled Trial. Stroke 2004; 35: 2549-2555.
26. Badiali D, Bracci F, Castellano V, Corazzari E, Fuoco U, Habib F, Scivoletto G. Sequential treatment of chronic constipation in paraplegic subjects. Spinal Cord 1997; 35: 116-120.
27. Cummings J. H. Dietary fiber. Br Med Bull 1981; 37: 65-70.
28. Cumming JH, Beatty ER, Kingman S, Bingham S, Englyst H. Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. Br J Nutr 1996; 75: 733-747.
29. ECP Consensus Croup Consensus meeting on cereals fibre and colorectal and breast cancers. Eur J Cancer Prev 1997; 6: 512-514.
30. Elsenhans B, Zenker D, Caspary WF. Guaran effect on rat intestinal absorption. A perfusion study. Gastroenterology 1984; 86: 645-653.
31. Englyst HN, Kingman SM, Hudson GJ, Cummings JH: Measurement of resistant starch *in vitro* and *in vivo*. Br J Nutr 1996; 75: 749-755.
32. Englyst H N, Quigley ME, Hudson G J: Definition and measurement of dietary fibre. Eur J. Clin Nutr 1995; 49: S48-S62.
33. Fernandez Bañares F, Gassull Duro MA: Metabolismo colónico de la fibra dietética: efectos fisiológicos y posibles indicaciones terapéuticas de los ácidos grasos de cadena corta. Gast y Hep 1992; 15: 536-541.
34. Francis CY, Whorwell PJ. Salvado y síndrome de colon irritable: el momento de la reconsideración. Lancet 1994; 25: 328-329.
35. García Peris P, de la Cuerda Compes C, Cambor Álvarez M, Breton Lesmes I. Fibra dietética: efectos fisiológicos. Aplicaciones en nutrición enteral. En: Tratado de Nutrición Artificial, Tomo II. S Celaya Pérez ed. Aula Médica. Madrid 1998: 641-649.
36. Juarranz Sanz M, Calvo Alcántara MJ, Soriano Llorca T. Tratamiento del estreñimiento en el anciano. Revista de la SEMG 2003; 58: 603-606.
37. Cofre P, Germain F, Medina L, Orellana H, Suarez J, Vergara T. Manejo de la constipación crónica del adulto: Actualización. Rev Méd Chile 2008; 136: 507-516.
38. Truong DD, Wolters EC. Recognition and Management of Parkinson's Disease during the Premotor (Prodromal) Phase. Expert Rev Neurother 2009; 9: 847-857.
39. Iantorno G, Fernández Porto S. Alteraciones funcionales colorrectales. Enciclopedia de Cirugía Digestiva. F Galindo. 2009; III-366: 1-27.
40. Barrio Merino A, Soria López M, Tomé Nestal C. Revisiones Tratamiento del estreñimiento funcional con polietilenglicol. Nuevos fármacos. Rev Pediatr Aten Primaria 2010; 12: 109-121.
41. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxantes para el tratamiento del estreñimiento en pacientes que reciben cuidados paliativos. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5. Art. No: CD003448.
42. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson R. Cochrane Review. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal 2011; 6: 824-864.

Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cirrosis

María Nelly Gutiérrez Acevedo,^{1,2} Verónica Peuchot,² Victoria Ardiles,² Diego Giunta,² Sebastián Marciano,³ Liliana Paloma Rojas Saunero,² Gabriel Darío Waisman,¹ Bruno Rafael Boietti,² María Lourdes Posadas-Martínez²

¹ Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

² Área de Investigación en Medicina Interna. Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

³ Sección de Hepatología. Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:201-204

Recibido: 23/11/2015 / Aprobado: 23/05/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

La cirrosis condiciona un desequilibrio hemostático que podría generar enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Objetivo. Estimar la incidencia de ETV en pacientes adultos con cirrosis. **Métodos.** Cohorte retrospectiva de pacientes adultos con cirrosis afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (período 2006-2014). La fecha final de seguimiento fue: fecha de trasplante, desafiliación, muerte o fin del estudio. Se consideró como ETV a los eventos de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo de pulmón. Se estimó la densidad de incidencia (DI) de ETV. Se presentan tasas crudas y específicas por cada 1.000 persona-años (1.000 pa) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se presentan las tasas estandarizadas por edad y sexo para la población Argentina según el censo de 2010.

Resultados. Doscientos siete pacientes adultos con cirrosis incluídos aportaron un total de 703,1 persona-años. Se detectaron 8 eventos de ETV. Se siguieron por una mediana de 1.024 días (intervalo intercuartil 496-1784). La DI cruda fue 11,38 (IC95%: 5,69-22,75) por 1.000 pa. La DI para mujeres fue 13,28 (IC95%: 5,53-31,91) y para hombres 9,19 (IC95%: 2,96-28,48) por 1.000 pa. Todos los casos se dieron en mayores de 60 años con una DI específica por estrato de edad similar. La DI estandarizada para la población Argentina fue de 2,02 por 1.000 pa (IC95%: 0,55-3,53).

Conclusiones. La DI de ETV en pacientes con cirrosis fue mayor que en la población general (2,02 vs 0,6 por 1.000 pa, respectivamente). Se requieren estudios adicionales para evaluar la seguridad de eventual profilaxis.

Palabras claves. Cirrosis, trombosis venosa, incidencia.

Incidence of venous thromboembolism in cirrhotic patients

Summary

Cirrhosis produces an homeostatic imbalance that could generate venous thromboembolism (VTE). **Objective.** To estimate the incidence of VTE in adults with cirrhosis. **Methods.** Retrospective cohort of adult patients with cirrhosis affiliated to the Health Insurance of Hospital Italiano de Buenos Aires (period 2006-2014). The final date of follow-up was the date of transplant, disaffiliation, death, or end of study. VTE was defined as an event of deep vein thrombosis and/or pulmonary thromboembolism. The incidence density (DI) of ETV was estimated. Crude and specific rates are presented per 1.000 person-years (1.000 pa) with confidence intervals of 95% (95%CI). We present the standardized rates by age and sex for the population according to 2010 census Argentina. **Results.** We included 207 patients with cirrhosis, who contributed a total of 703.1 person-years. 8 VTE events were detected. They were followed for a median of 1024 days (interquartile range 496-1784). Crude ID was 11.38 (95%CI 5.69-22.75) for 1.000 pa. The ID for women was 13.28 (95%CI 5.53- 31.91) and for men 9.19 (95%CI 2.96-28.48) for 1.000 pa. All cases occurred in

Correspondencia: María Nelly Gutiérrez Acevedo
Perón 4190, (1182). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: 54-0364-4535331
Correo electrónico: nelly.gutierrez@hospitalitaliano.org.ar

patients over 60 years with a specific ID stratum of similar age. The ID standardized by the Argentine population was 2.02 per 1.000 pa (95% CI 0.55 to 3.53). **Conclusions.** The DI of VTE was higher in patients with cirrhosis than in the general population (0.6 to 1.000 Pa). Further studies are required to assess the safety of any prophylaxis.

Key words. Cirrhosis, thrombosis, incidence.

Abreviaturas

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

DI: Densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.

PS: Prepaga plan de salud del Hospital italiano.

HCE: Historia clínica electrónica.

La cirrosis se caracteriza por acompañarse de alteración en las pruebas de coagulación debida en parte al deterioro de la síntesis de factores procoagulantes.¹⁻⁴ Sin embargo, se ha visto que representa un desbalance que no solo no protege a estos pacientes frente a eventos tromboóticos, sino incluso que podría implicar un aumento de riesgo de trombosis venosa.^{2, 4-6}

El desbalance protrombótico observado podría explicarse por la disminución de la síntesis de los factores anticoagulantes como proteína C, S, disminución de los niveles de antitrombina, y el aumento de la producción de factores procoagulantes como el factor VIII y el factor de Von Willebrand.^{2, 7}

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores y la embolia pulmonar representan una importante causa de morbilidad prevenible en pacientes internados.⁸⁻¹⁰

No es clara la incidencia cierta de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes adultos con cirrosis. Los estudios previos que exploraron la incidencia de eventos tromboembólicos en esta población sólo consideraron incidencia en pacientes internados, estimando una incidencia intrahospitalaria de 1,8 casos por cada 100 pacientes con cirrosis internados, no teniendo en cuenta el riesgo global del evento.¹¹

Nos proponemos estimar la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cirrosis mayores de 18 años afiliados a un sistema de medicina prepaga en Buenos Aires.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte dinámico retrospectivo durante el período de enero de 2006 a marzo de 2014. Se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de cirrosis previo al 2014, afiliados al Plan de Salud (PS)

del Hospital Italiano de Buenos Aires. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de protocolos de investigación del hospital.

El Hospital Italiano es un centro de derivación de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Éste cuenta con un repositorio único de la información de todos los pacientes atendidos en el hospital, el cual se encuentra centralizado en una historia clínica electrónica (HCE) orientada a problemas. Los problemas, las comorbilidades, la medicación, los procedimientos y toda la información sobre el paciente se almacenan y codifican utilizando un vocabulario controlado.

Como estrategia de búsqueda de los pacientes potencialmente elegibles, se generó un listado con aquellos mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis o complicaciones frecuentes de la cirrosis y términos relacionados según la codificación SNOMED CT. Todas las historias clínicas de los potenciales pacientes a incluir fueron revisadas sistemáticamente para confirmar el diagnóstico y la fecha correcta asociada por un especialista en hepatología.

Para cada paciente con cirrosis, se consideró como fecha de inicio de seguimiento a la fecha del diagnóstico de cirrosis o inicio del período del estudio, lo que ocurriera primero. La fecha final del seguimiento fue la fecha de trasplante hepático para los pacientes que se trasplantaron durante el período del estudio, desafiliación de la prepaga del hospital, muerte o fin del seguimiento del estudio. Se definió cirrosis mediante la demostración histológica de la misma o por la suma de criterios bioquímicos, clínicos, endoscópicos y por métodos de imágenes.

Se consideraron casos de ETV a los pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores con ecografía *doppler* venosa positiva o tromboembolismo de pulmón confirmados por angiotomografía pulmonar o centellograma de VQ durante el período de seguimiento. Los eventos de ETV se identificaron utilizando el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (*Institutional Registry of Thromboembolic Disease. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01372514*) que incluye prospectivamente a todos los casos de TEP y TVP documentados, y diagnosticados en todos los ámbitos del hospital, consultorios de atención ambulatoria e internación en sala general de todas las especialidades (clínicas y quirúrgicas) y áreas de cuidados críticos. Todos los eventos fueron confirmados por revisión de la HCE.

Para la estimación de la densidad de incidencia de ETV en pacientes con cirrosis de PS, se utilizó como numerador los casos de ETV y como denominador las personas-año correspondientes a la suma del tiempo aportado por cada paciente con cirrosis entre las fechas de inicio y final de

seguimiento. Se expresan las tasas crudas y específicas por cada 1.000 persona-años (1.000 pa) con sus intervalos de confianza de 95% (IC95%). Se presentan las tasas estandarizadas por edad y sexo para la población Argentina según censo 2010 (<http://www.censo2010.indec.gov.ar/>).

Resultados

Se detectaron 362 potenciales pacientes con cirrosis de acuerdo a los problemas codificados de la HCE, se excluyeron 155 (42,8%) por errores de cargado sin diagnóstico de cirrosis confirmada. Se incluyeron 207 (57,2%) pacientes que aportaron un total de 703,1 persona-años durante el período del estudio. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 1.024 días (intervalo intercuartil 496 - 1.784) con un mínimo de 11,5 y máximo de 3.346.

Tabla 1. Tasa de densidad de incidencia específica por edad y sexo.

Categoría	Denominador (persona-años)	n casos	Tasa por cada 1.000 personas-año (IC 95%)
≥ 60 y < 70	207,74	3	14,44 (IC95%: 4,66 - 44,78)
≥ 70 y < 80	223,58	3	13,42 (IC95%: 4,33 - 41,6)
≥ 80 años	138,23	2	14,47 (IC95%: 3,62 - 57,85)

Tabla 2. Características de laboratorio y factores de riesgo para ETV de los pacientes con eventos trombóticos (n=8).

Características	Resultados
Albúmina (gr/dl) ¹	2,3 (2,0-2,7)
Bilirrubina total (mg/dl) ¹	3,3 (2,8-3,7)
Tiempo de protrombina (%) ¹	58 (49-66)
Plaquetas (/mm ³) ¹	92.700 (60.550-120.150)
Creatinina (mg/dL) ¹	0,7 (0,6-1,2)
Factor de riesgo para ETV ² - número (%)	4 (50%)
Cirugía previa ³	1 (12,5%)
Cáncer ⁴	3 (37,5%)
Inmovilización ⁵	2 (25%)

¹ Mediana (rango intercuartil). ² Ningún paciente tenía antecedentes de cirugía o uso de anticonceptivos. ³ Antecedente de cirugía previa en los tres meses anteriores al evento. ⁴ Diagnóstico de neoplasia maligna hasta un año previo al evento. ⁵ Reposo en cama más de 48 hs previo al evento.

En el período de estudio se evidenciaron 8 casos de ETV. La mediana de edad fue de 71 años (rango: 60-85) y el 62,5% eran mujeres. Las causas de cirrosis observadas fueron: alcohólica (37,5%), criptogénica (25%), autoinmune (25%), y un solo paciente fue por hepatitis C (12,5%). La distribución del *score* de *Child-Pugh*

al momento del diagnóstico de ETV fue la siguiente: A) 2 (25%); B) 6 (62,5%); C) 1 (12,5%). Se describen los datos de laboratorio y posibles factores protrombóticos de los pacientes con ETV en la Tabla 2.

El 87,5% (7/8) de los pacientes sufrieron una trombo-sis venosa profunda, un paciente presentó tromboembolismo pulmonar y ninguno padeció ambas. Todos los casos fueron de miembros inferiores. Sólo dos pacientes tenían antecedentes de trombosis, ambos en el territorio esplácnico, comprometiendo parcialmente el tronco de la vena porta. Ninguno había recibido tratamiento anticoagulante. Ambos presentaban como único factor de riesgo para trombosis esplácnica la presencia de cirrosis.

Luego del diagnóstico de ETV, se inició tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en 3 pacientes. En un paciente se decidió la colocación de un filtro de la vena cava inferior, sin anticoagulación. No se observaron durante la internación eventos adversos secundarios a la anticoagulación.

La tasa de densidad de incidencia cruda para ETV en pacientes con cirrosis fue de 11,38 (IC95%: 5,69-22,75) por 1.000 pa. La densidad de incidencia de ETV estandarizada por edad y sexo de la población Argentina fue de 2,02 por 1.000 pa (IC95%: 0,56-3,47).

La densidad de incidencia de ETV específica para mujeres fue de 13,28 (IC95%: 5,53-31,91) y para hombres de 9,19 (IC95%: 2,96-28,48) por 1.000 pa. La razón de incidencias entre mujeres y hombres fue de 1,45 (IC95%: 0,35-6,05). Todos los casos se dieron en mayores de 60 años, con una densidad de incidencia de ETV específica por estrato de edad similar entre los grupos etarios (entre 13,41 y 14,46 por 1.000 pa con IC95% superpuestos) (Tabla 1).

Discusión

La incidencia de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con cirrosis incluidos fue elevada. Se evidenció una densidad de incidencia de 2,02 por 1.000 pa con cirrosis comparado con 0,6 por 1.000 pa en población general estandarizados para la población Argentina según censo 2010.¹²

Los estudios previos que exploraron la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cirrosis incluyeron sólo a pacientes internados, estimando una incidencia intrahospitalaria de 1,8 casos por cada 100 pacientes con cirrosis internados¹¹ o desde 0,33 a 6,32 por 100 pacientes con cirrosis internados según Qi y col en una revisión sistemática.¹³ Si bien no es posible comparar los resultados, creemos que las incidencias reportadas en el presente trabajo representan el riesgo global de eventos tromboembólicos en pacientes con cirrosis.

Esta mayor incidencia podría justificarse por el potencial impacto fisiopatológico de la disfunción hepatocelular y la hipertensión portal con el desbalance que implica la reducción de factores de anticoagulantes como proteína C, S y niveles de antitrombina,^{4,6,7} y el aumento de producción de factores procoagulantes como el factor VIII y factor de Von Willebrand.⁷

Una de las fortalezas del estudio se basa en el ajuste de las tasas por el censo argentino que permite estimar la tasa esperada de eventos si la población del Plan de Salud tuviera la misma estructura en grupos etarios y de sexo que la población Argentina según el censo. Este recurso es fundamental ya que la pirámide poblacional de la pre-paga tiene una forma plana con predominio de mujeres y exceso de mujeres mayores. Esta estructura poblacional es diferente que la estructura de la pirámide poblacional argentina. Ante dicha diferencia, la estandarización permite el cálculo de tasas con mayor validez externa y mayor aproximación a la población real.

Para posibilitar el seguimiento completo y la alta calidad de los datos, el estudio se restringió a la población de la pre-paga del sistema de salud del Hospital Italiano. Si bien el número de pacientes potencialmente elegible se redujo por esta restricción, el seguimiento de una cohorte cerrada con limitadas pérdidas hace que las incidencias sean confiables sobre todo tratándose de una patología de baja frecuencia. Ya que la captura de información se realizó de manera retrospectiva, la disponibilidad de los datos en un sistema integral único repositorio de datos que incluye la información completa longitudinal del paciente, es un factor clave que mantiene la máxima calidad de estudios retrospectivos. La interpretación de la información retrospectiva por médicos clínicos y especialistas en hepatología constituyen fuertes ventajas adicionales.

Los hallazgos de nuestro estudio son relevantes en la práctica clínica diaria, pues a pesar de la asociación clásica de cirrosis con mayor riesgo de sangrado, el riesgo de enfermedad tromboembólica debe ser considerado. Por este motivo se requieren más estudios que exploren el probable beneficio o riesgo de utilizar profilaxis tromboembólica en estos pacientes para poder establecer una recomendación. Asimismo, creemos que sería de interés describir eventos trombóticos en otros territorios, como el esplácnico, con alto componente local - regional en futuros estudios prospectivos, lo cual podría llevarnos a comprender mejor la sinergia de estas patologías.

Referencias

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156.
2. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105-2111.
3. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev* 2014; 28: 107-113.
4. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, Tripodi A, Trotter JF, Valla DC, Porte RJ; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362-371.
5. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878-885.
6. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-1528.
7. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 772-778.
8. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
9. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-1846.
10. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community: Implications for Prevention and Management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-29.
11. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017.
12. Vázquez FJ, Posadas-Martínez ML, Vicens J, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Thromb J* 2013; 11: 16.
13. Qi X, Ren W, Guo X, Fan D. Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2014; 10: 205-217.

Síndrome de tuberculosis abdominal. Análisis de 100 casos clínicos

Walter Vasen,¹ Eduardo Mauriño,² Diego Ferro,³ Claudia Brotto,⁴ Pablo Fernández Marty,⁵ Ana Cabanne⁶

¹ Grupo de Trabajo en Infectología.

² Departamento de Medicina.

³ Servicio de Cirugía.

⁴ Bacteriología. Unidad de Laboratorio.

⁵ Departamento de Cirugía.

⁶ Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:205-212

Recibido: 30/11/2015 / Aprobado: 31/08/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

En la República Argentina se producen más de 10.000 casos nuevos de tuberculosis al año y la forma abdominal es infrecuente. **Objetivo.** Describir las características clínicas y quirúrgicas de 100 casos de tuberculosis abdominal (TA) asistidos en el Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. **Material y métodos.** Se efectuó un análisis retrospectivo de 100 casos consecutivos asistidos entre los años 1993 y 2014 con el diagnóstico de TA. **Resultados.** Cuarenta y tres pacientes eran mujeres y 57 varones. La edad media fue de 37,3 años (rango 14-69). Los síntomas más frecuentes descritos fueron: pérdida de peso (91%), dolor abdominal (83%), hipertermia (83%), diarrea (21%), ascitis (58%) y masa abdominal palpable (17%). Noventa y cuatro pacientes tenían anemia (94%). La radiografía de tórax presentó alteraciones (55%) como derrame pleural o lesiones cicatrizales compatibles con infección pulmonar tuberculosa. Los hallazgos quirúrgicos encontrados fueron: compromiso del peritoneo (56%), adenopatías abdominales mayores a 1 cm (51%), afectación del colon (39%), el intestino proximal y el íleon distal estaban afectados en 34 casos, y en algunos el

compromiso fue simultáneo. La laparotomía y la laparoscopia fueron los métodos más empleados para el diagnóstico. La mortalidad global fue del 8% y las enfermedades asociadas fueron la cirrosis hepática (9%) y la infección por VIH (13%). **Conclusión.** La TA es una enfermedad crónica, diseminada, grave y con elevada mortalidad. Debe sospecharse en pacientes con síntomas crónicos de dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso y anemia. Consideramos la presencia de estos signos y síntomas como síndrome de tuberculosis abdominal.

Palabras claves. Tuberculosis, tuberculosis abdominal, tuberculosis peritoneal, *Mycobacterium tuberculosis*.

Abdominal syndrome tuberculosis. Analysis of 100 clinical cases

Summary

In the Republic Argentina more than 10,000 new cases of TB occur annually and abdominal form is uncommon. The objective of this paper is to describe the clinical and surgical characteristics of 100 cases of abdominal tuberculosis (TA) assisted in the Hospital of Gastroenterology C Bonorino Udaondo. One retrospective analysis of 100 consecutive cases attended between 1993 and 2014 with the diagnosis of TA was performed. Forty-three (43%) patients were female and 57 (57%) males. The mean age was 37.3 years with a range between 14-69 years. Thirteen patients (13%) had HIV infection and other 9 (9%) were cirrhotic. The most frequent symptoms found were weight loss in 91 (91%), abdominal

Correspondencia: Walter Vasen

Av Las Heras 2012, 2º "A" (1127). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Cel: 15-5099-2028

Correo electrónico: wvasen@intramed.net

pain in 83 (83%), hyperthermia in 83 (83%), diarrhea in 21 (21%), ascites in 58 (58%) and mass palpable in 17 (17%) of cases abdominal. There was anemia in 94 patients (94%). Chest radiography showed alterations as pleural effusion or scarring lesions compatible with previous tuberculous lung infection in 55 (55%) patients. The surgical findings were found commitment of the peritoneum in 56 (56%) cases, abdominal lymph nodes in 51 (51%) patients and the colon was affected in 39 (39%) cases. The small intestine and distal ileum was affected in 34 (34%) cases, and in some cases the commitment was simultaneous. Laparotomy and laparoscopy were the most commonly used methods for diagnosis. Overall mortality was eight cases (8%). Associated diseases like liver cirrhosis was found in 9 (9%) cases and infection VIH in 13 patients (13%). Conclusion: TA is a chronic, widespread, serious and high mortality. It should be suspected in patients with chronic symptoms of abdominal pain, fever, weight loss and anemia. We consider the presence of these signs and symptoms such as abdominal tuberculosis syndrome.

Key words. *Tuberculosis, abdominal tuberculosis, peritoneal tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis.*

La tuberculosis es una enfermedad que afecta a toda la población mundial. En el año 2011 se detectaron 8.700.000 casos nuevos con 1.400.000 muertes en el mundo.¹

En la República Argentina las estadísticas más recientes informan que se han denunciado en el año 2012, 10.006 casos en todas sus localizaciones, cifra que representa una incidencia de 22 casos nuevos por 100.000 habitantes.²

La cantidad de casos de tuberculosis abdominal (TA) se estima que corresponde entre el 1 al 2,5% del total de casos de tuberculosis pulmonar y muchas de estas localizaciones no son diagnosticadas oportunamente. En algunos países latinoamericanos como Perú, la TA ocurre entre el 0,4 al 5% del total de casos notificados de tuberculosis, estimándose que se producen entre 400 a 2.000 casos de TA por año.³

Estas cifras y la falta de trabajos en nuestro país de una serie de casos de esta magnitud nos llevaron a considerar importante describir nuestra experiencia en esta enfermedad en un hospital especializado en enfermedades digestivas de la República Argentina.

La TA es la infección de la cavidad abdominal causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (MT). El MT llega a la cavidad abdominal mediante la deglución del esputo infectado por vía hematogena desde otras localizaciones

como son las pulmonares o por contigüidad de otros órganos afectados. Estas vías de diseminación pueden ser simultáneas y no excluyentes. Otras especies de micobacterias como el *Mycobacterium bovis* causa infección tuberculosa intestinal e ingresa mediante la ingestión directa de leche contaminada o por contacto con animales portadores.⁴⁻⁹

El proceso fisiopatológico se inicia en la mucosa digestiva. Cuando el MT llega a la luz intestinal afecta la submucosa y la serosa, y produce un engrosamiento de las mismas con edema, hiperplasia linfática y la formación de granulomas con posterior fibrosis.⁴⁻⁹ Se produce una endarteritis de los vasos submucosos con posterior ulceración de la mucosa debido a la isquemia local. Asimismo, el MT llega al intestino por diseminación local o por la vía linfática desde los parénquimas comprometidos cercanos a los ganglios mesentéricos regionales.^{8,9}

Se describen diferentes formas anatomopatológicas de la enfermedad: la forma ulcerativa, la hipertrófica y la úlcero-hipertrófica o mixta. Conjuntamente con el daño de la víscera hueca se afectan los ganglios adyacentes con el desarrollo de necrosis caseosa.⁹

Objetivo

Analizar las características clínicas y quirúrgicas en el momento de efectuarse el diagnóstico de TA en búsqueda de los signos y síntomas más frecuentes orientadores para su diagnóstico.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de TA asistidos consecutivamente por un mismo equipo de trabajo en el período 1993-2014 en nuestro hospital.

Se evaluaron al diagnóstico de la TA la edad, el género, la presencia de infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), el origen del nacimiento del paciente, la presencia de signos y síntomas como fueron: pérdida de peso y su magnitud, dolor abdominal, hipertermia, diarrea, ascitis, el diagnóstico de cirrosis y la presencia de masa abdominal palpable. Como estudios complementarios se evaluaron en todos los casos el hemograma, hepatograma, glucemia, urea, creatinina, eritrosedimentación, determinación de anticuerpos para el VIH y una radiografía de tórax frente y perfil al ingreso de los pacientes.

Se analizaron los procedimientos que permitieron llegar al diagnóstico de TA y el compromiso de los diferentes órganos abdominales. El diagnóstico de TA fue basado en los hallazgos anatomopatológicos característicos de tuberculosis y/o por la presencia de un cultivo positivo de MT

en muestras de especímenes obtenidos de las vísceras abdominales o de otros materiales como ganglios abdominales o periféricos, esputo y líquido ascítico o líquido pleural.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba del Chi² para el análisis estadístico de las variables buscando la asociación entre las mismas y la mortalidad. Como medida de efecto se usó el *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza 95% (IC95%). Se buscaron los síntomas más frecuentes tratando de definir, si por su frecuencia, se puede utilizar para la definición de un síndrome de TA caracterizado por la presencia de dolor abdominal, hipertermia y pérdida de peso.

Resultados

En dicho período, se asistieron a 100 pacientes con diagnóstico de TA. Cuarenta y tres mujeres, edad: 37,3 años (rango: 14-69). Trece pacientes presentaban infección por VIH y otros 9 eran cirróticos. La procedencia de los pacientes se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de TA.

Características demográficas	n (%)
Sexo M/F	57/43 (57%-43%)
Edad mediana años (rango)	37,3 (14-69)
VIH +	13 (13%)
Cirrosis hepática	9 (9%)
Procedencia	
Provincia de Buenos Aires	59 (59%)
Resto de las provincias argentinas	19 (19%)
Países limítrofes	16 (16%)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	6 (6%)

Los síntomas y signos más frecuentes en el momento de su ingreso hospitalario fueron: pérdida de peso (91%), dolor abdominal (83%), hipertermia (83%), diarrea (21%), ascitis (58%) y la presencia de una masa abdominal palpable (17%) (Tabla 2). El tiempo medio de evolución de los síntomas descripto por el paciente como el inicio de su sintomatología hasta su consulta en este centro fue de 7 meses (rango: 0,5-84).

La radiografía de tórax presentó alteraciones como derrame pleural o lesiones cicatrizales compatibles con infección pulmonar tuberculosa previa en 55 pacientes.

La pérdida de peso fue el síntoma más frecuente. Se presentó en 91 casos y varió desde 5 hasta 20 Kg (promedio: 9 kg; rango: 1-26).

Tabla 2. Síntomas y signos más frecuentes encontrados al diagnóstico de TA.

Síntomas o signos	n (%)
Pérdida de peso	91 (91%)
Hipertermia	83 (83%)
Ascitis	58 (58%)
Diarrea	21 (21%)
Masa abdominal	17 (17%)
Anemia	94 (94%)
Radiografía de tórax anormal	55 (55%)

El dolor abdominal se presentó en el 83% de los pacientes, fue uno de los hallazgos más frecuentes, y la diarrea en solo 21 casos. La ascitis se presentó en 58 pacientes y en todos ellos existió el compromiso peritoneal demostrado clínicamente o hallado en la cirugía. Siempre la concentración de proteínas en el líquido ascítico fue superior a 2,5 gr/dl.

La presencia de una masa abdominal palpable se encontró en 17 pacientes y en los casos explorados quirúrgicamente esta masa correspondió al engrosamiento de las paredes del intestino o conglomerados de ganglios vecinos a las vísceras afectadas.

El hallazgo humoral más destacado fue la presencia de anemia (94%) con valores que llegaron hasta 6,7 gr/dl. El recuento medio de leucocitos fue de 7.440/mm³ (rango: 1.970-21.700), sin embargo, solo en 9 pacientes (9%) superaron los 10.000/mm³ y en 2 (2%) los 12.000/mm³.

La radiografía de tórax efectuada al ingreso demostró alteraciones agudas o crónicas del parénquima pleuropulmonar en 55 casos.

Los procedimientos invasivos para el diagnóstico más utilizados fueron la laparotomía exploradora y la laparoscopia (56 y 15% respectivamente); otros métodos como la colonoscopia (32%), las biopsias de ganglios regionales (38%), la punción del líquido ascítico (20%), de ganglios extraabdominales (5%) y las biopsias hepáticas (9%) fueron empleadas en los restantes casos.

Los hallazgos quirúrgicos permitieron observar la afectación del peritoneo en 56 pacientes, se encontraron adenopatías abdominales en 51 casos, el colon estaba afectado en el 39%, el intestino delgado y el íleon distal comprometidos en el 34%, y en algunos casos este compromiso fue simultáneo (el peritoneo y los ganglios intrabdominales) (Figuras 1, 2 y 3). Otros órganos sólidos afectados fueron: el hígado (6%), el duodeno (6%), el apéndice cecal (3%), compromiso peripancreático (3%), el bazo (2%) y adenopatías extraabdominales (región supraclavicular) en 5 pacientes (Figura 4). Las enfermeda-

Figura 1. A y B. Estenosis iliocecal en una radiografía de colon por enema y la pieza quirúrgica que muestra la severa estenosis con compromiso marcado de la pared intestinal.

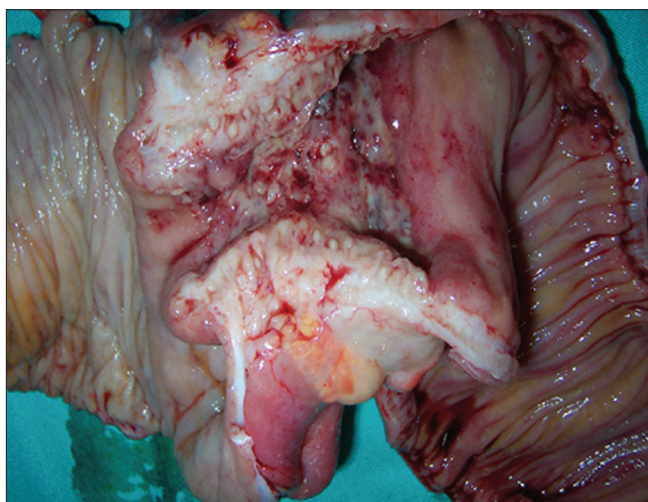
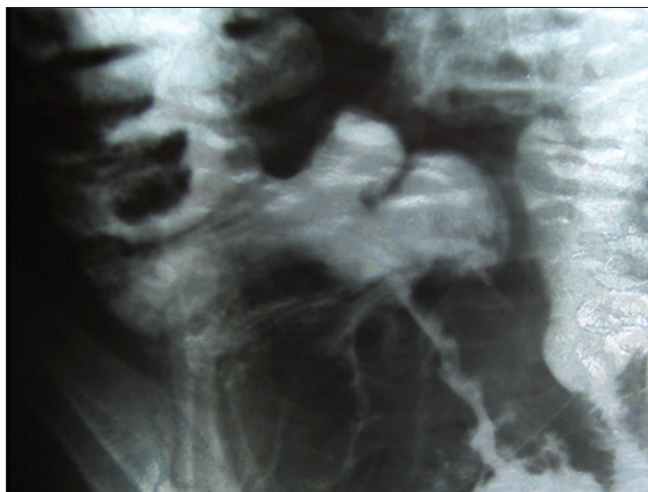


Figura 2. Implantes serosos miliares múltiples y estenosis de una porción del intestino delgado.

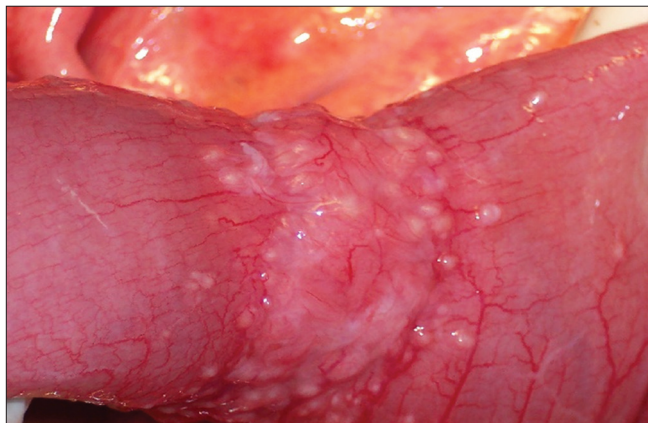


Figura 3. Diferentes lesiones ulcerosas y úlcero-hipertróficas de la pared y la mucosa intestinal.

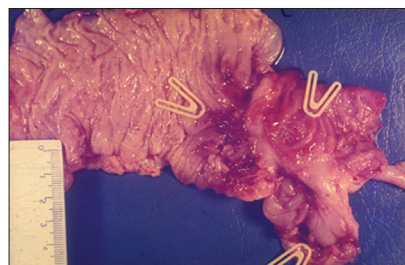
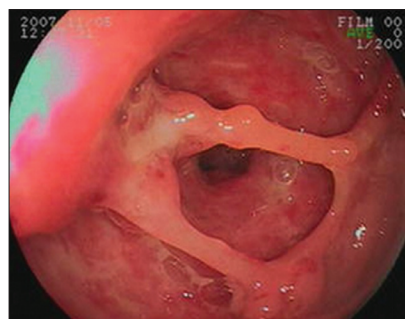
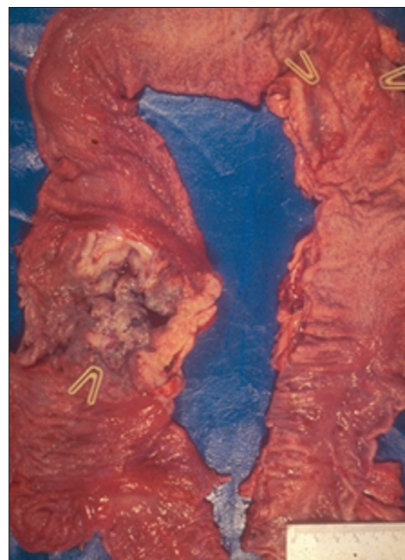
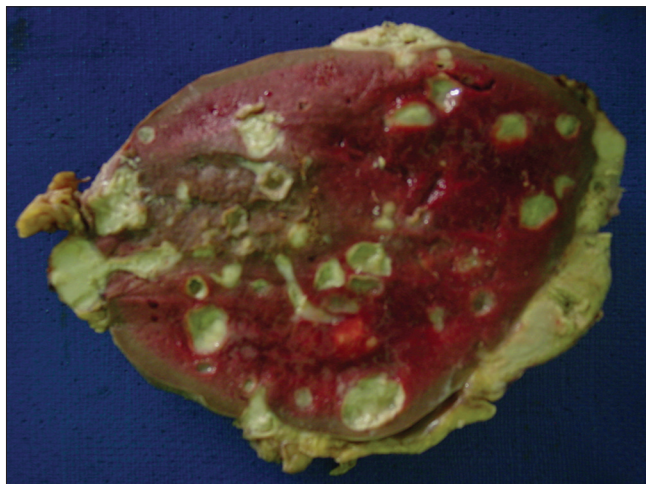
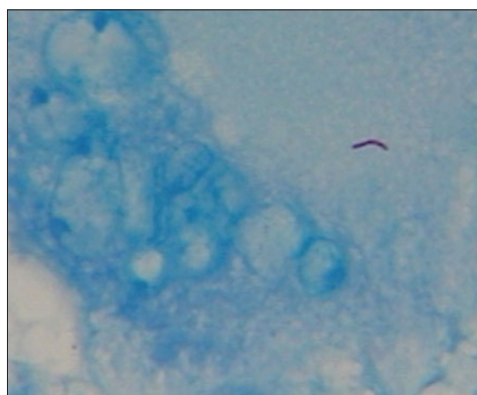
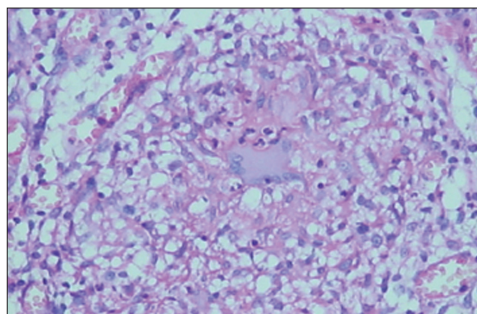
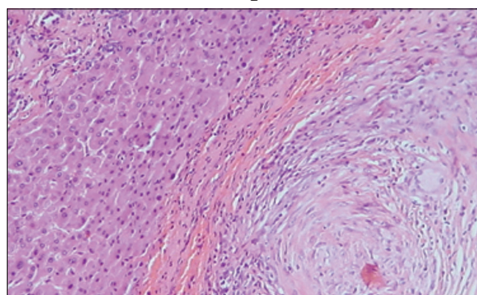


Figura 4. Abscesos tuberculosos múltiples en el bazo.**Figura 5.** Microfotografía 450x 900 de granulomas con caseosis, célula de Langhans y bacilo ácido alcohol resistente en biopsias intestinales.

des asociadas a la TA fueron la cirrosis hepática en 9 casos y la presencia de infección por VIH en 13 pacientes.

La mortalidad global fue del 8%. Dos de los pacientes fallecieron durante su internación y no llegaron a recibir tratamiento antituberculoso. Un paciente por una peritonitis secundaria y sepsis fulminante posterior a la laparoscopia diagnóstica con perforación colónica. En el otro caso los cultivos se tipificaron después del óbito y no fue sospechado el diagnóstico previamente.

La mortalidad global de nuestra serie fue del 8%. Si la misma la consideramos en relación a los resultados de la presencia de infección por el VIH, encontramos que en 87 pacientes no reactivos la mortalidad fue del 4,6% y en los VIH reactivos fue del 30,8%.

Como complicaciones del tratamiento antituberculoso la hepatitis tóxica (elevación de las transaminasas a más de 10 veces el valor normal) se presentó en el 8% de los casos, que revirtió con la supresión transitoria del tratamiento instituido.

Discusión

Los datos que surgen de los estudios clínicos de la TA, que incluyen series con necropsias o con exploraciones quirúrgicas de la cavidad abdominal, demuestran que en muchos casos el compromiso es multiorgánico, con afección peritoneal, visceral y ganglionar.^{5, 10-18} También consideramos a la tuberculosis como una enfermedad que afecta a múltiples órganos de la economía simultáneamente.¹⁰⁻¹⁸

En nuestra serie de 100 casos la proporción mujer/hombre es similar a la descrita entre géneros de la enfermedad en todas sus formas en nuestro país; sin embargo, se ha descrito que en países asiáticos la tuberculosis es más frecuente en la población femenina.¹⁹ La edad media fue de 37 años (rango: 14-69), cifras que no difieren de las publicadas en la literatura.¹⁸⁻²¹

La pérdida de peso fue el síntoma más frecuente: se presentó en 91% de los casos, siendo este el hallazgo más frecuente encontrado levemente superior a la mayoría de las series consultadas donde su frecuencia puede llegar hasta el 85% de los casos.¹⁰⁻²⁴

El dolor abdominal fue el segundo síntoma en frecuencia encontrado (83% de los pacientes) y en la bibliografía se lo ha descrito hasta en el 93% de los casos publicados.¹⁸⁻²¹

La diarrea se encontró en solo 21 casos y nos llamó la atención que es menos de lo referido en diferentes series, sin embargo, es importante destacar que la misma es más frecuente en quienes existe un compromiso extenso de intestino delgado y en nuestra serie de casos, esto no fue una característica frecuente de los pacientes.^{5, 10-24}

La ascitis se detectó en 58 pacientes, guarismo similar a lo referido en la literatura. En algunos casos solo se evidenció por los métodos de diagnóstico por imágenes como fue la ecografía.^{5, 10-24}

La presencia de una masa abdominal palpable se encontró en 17 pacientes y pudo demostrarse mediante la cirugía que correspondió a conglomerados de adenomegalias o a engrosamientos parietales intestinales, hallazgos que solamente se pudieron demostrar mediante las intervenciones quirúrgicas.

Entre los resultados humorales se destacó la anemia pues fue el hallazgo más frecuente, en el 94% de los casos, y es coincidente con los descriptos por otros autores, y consideramos importante destacar que fue sumamente infrecuente la presencia de leucocitosis al igual que lo descrito en la literatura.^{5, 10-24}

En relación a la procedencia de los pacientes y su distribución, es una consecuencia de las situaciones sociales y económicas del país y la región latinoamericana que favorecen el desarrollo de la enfermedad (Tabla 1). Es importante destacar que el hospital donde se llevó a cabo el presente estudio es un centro especializado en patología abdominal, lo que representa un sesgo tanto en la selección espontánea de la consulta por parte de los pacientes como en las derivaciones de otros centros asistenciales. Es importante mencionar que solamente un 6% de los casos provenían de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El inicio promedio de los síntomas fue de 7 meses, hallazgo que concuerda con lo publicado por otros autores que mencionan que el lapso de tiempo previo a la consulta puede variar entre 1 a 18 meses y que el 42 al 85% de los casos tienen síntomas de más de 30 días de evolución. El tiempo hasta la consulta suele ser más prolongado; en el 10,5% de los casos llega a más de un año de evolución y en un 3% hasta 5 años, es decir, es un proceso crónico.¹¹⁻²¹

La relación entre la tuberculosis pulmonar y la tuberculosis abdominal fue estudiada por diferentes trabajos que describen una relación estadísticamente significativa entre la gravedad de la tuberculosis pulmonar y la asociación con tuberculosis intestinal simultánea.²⁵⁻²⁶ Estos trabajos mostraron que en aquellos pacientes con TBC pulmonar bilateral cavitada fue más frecuente el compromiso intestinal que en los casos con TBC cavitada unilateral.²⁵⁻²⁶

En muchos casos existía compromiso simultáneo de diferentes órganos. Estas cifras varían según las publicaciones y es de destacar que en las series que se incluyen necropsias es más frecuente encontrar el compromiso de múltiples parénquimas por la enfermedad.^{27, 28}

El páncreas está raramente afectado y en una serie que analiza 297 autopsias de tuberculosis miliar se encontró el compromiso pancreático en el 4,7% de los casos.²⁹⁻³¹

La laparoscopia y la laparotomía son los métodos aceptados como "*Gold-Standard*" (patrón oro) para el diagnóstico de peritonitis tuberculosas y en nuestra experiencia fue el procedimiento más utilizado (71%). El mismo permite la visualización de nódulos peritoneales blanquecinos de 5 mm de diámetro en el peritoneo parietal y visceral en el 85 al 90% de los casos, con una sensibilidad del 89 al 100%, su utilización en algunas series es de hasta el 96% de los casos.³²⁻⁴²

La colonoscopia la efectuamos en 17 casos, y nos permitió obtener muestras para el estudio microbiológico y anatomopatológico. Sin embargo, los signos histológicos de inflamación crónica y sin granulomas nos dificultaron la confirmación diagnóstica y se puede confundir con otras enfermedades crónicas del intestino como la enfermedad de Crohn.⁴³⁻⁴⁵

Dentro de los métodos indirectos para diagnóstico debemos mencionar el dosaje de adenosina deaminasa (ADA) en el líquido ascítico. Nosotros no contamos con los reactivos necesarios para realizarlo de rutina en el hospital. El ADA es una enzima del catabolismo de las bases purínicas generada en la conversión de adenosina en inosina. Esta actividad enzimática es mayor en los linfocitos T que en las células B y es inversamente proporcional al grado de diferenciación de los linfocitos T. El incremento de los niveles de ADA es atribuible a la maduración de los linfocitos T en respuesta al estímulo de la inmunidad medida por células y desencadenada por los antígenos del *Mycobacterium tuberculosis*.⁴⁶⁻⁵¹ Según las diferentes publicaciones, los valores del dosaje de ADA en el líquido ascítico de los pacientes con tuberculosis peritoneal son de 47,0 +/- 21,98 U/I. La sensibilidad del estudio es del orden del 83,3%, y si se utiliza un valor de corte mayor a 33 U/I, la sensibilidad es del 98% y la especificidad del 95 al 100%; su valor predictivo positivo es del 100% y su valor predictivo negativo es del 98%.⁴⁷⁻⁴⁹ Puede presentar falsos positivos en la peritonitis bacteriana espontánea y en las metástasis peritoneales, y falsos negativos en pacientes alcohólicos crónicos.⁴⁷⁻⁴⁹

La visualización directa del BAAR mediante la coloración de Ziehl Neelsen del LA fue positiva en un solo paciente de nuestra serie; este procedimiento sencillo y económico tiene un bajo rédito que varía entre el 3 al 8% de los casos de peritonitis tuberculosa y en solo el 8 al 20% de estos casos se obtuvo un cultivo de Koch positivo (Figura 4).³⁴

Los diagnósticos diferenciales de esta entidad son múltiples. Entre ellos la enfermedad de Crohn, el linfo-

ma ileocecal, los abscesos periapendiculares, la carcinomatosis peritoneal, los sarcomas, la colitis isquémica, la amebiasis intestinal, la colitis ulcerosa y la colitis pseudomembranosa, entre otros.³¹⁻⁵¹

La hepatitis tóxica se presentó en 8 casos que recibieron drogas antituberculosas, en todos ellos la suspensión del tratamiento revirtió el cuadro y pudo reinstaurarse el mismo esquema sin nuevas complicaciones.

Dentro de las enfermedades concomitantes encontradas queremos destacar la infección por VIH que se encontró en 13 (13%) de los casos. En todos los casos el recuento de CD4 fue menor a 200 células/mm³.

La mortalidad global de nuestra serie fue del 8%. Cuando comparamos la mortalidad en los pacientes VIH reactivos con los no reactivos observamos una diferencia estadísticamente significativa respecto a los no infectados por VIH ($p < 0,0019$). El análisis estadístico mostró un OR de 9,22 (IC95%: 2,14-40,35) y la prueba de Chi² con corrección de Yates mostró un valor de 0,0070 y la prueba de Fischer un valor de $p = 0,0093$.

La mortalidad de la TA disminuyó notoriamente con los tratamientos antituberculosos; antes de los mismos la mortalidad de la TA era del 50%. A partir de 1946, con la aparición de la estreptomycin la mortalidad se redujo al 15% y con los tratamientos actuales es menor al 7%.⁵¹ Sin embargo, en algunas series la mortalidad fue mayor llegando hasta el 20% en los casos cuando fue necesaria la realización de procedimiento quirúrgico de urgencia por oclusión o perforación intestinal.⁵⁰⁻⁵¹

Conclusión

La TA es una enfermedad crónica, diseminada, grave y con elevada mortalidad. Debe sospecharse en pacientes con síntomas crónicos de dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso y anemia. Consideramos que la presencia de estos síntomas constituye un síndrome que obliga a descartar rápidamente el diagnóstico de TA. Es necesario confirmar rápidamente el diagnóstico mediante la laparotomía y la laparoscopia para realizar el tratamiento médico específico.

En nuestra serie la laparotomía y la laparoscopia fueron los métodos más empleados para el diagnóstico. La mortalidad fue elevada y la presencia concomitantemente de infección por VIH se asoció a mayor mortalidad.

Agradecimientos. Agradecemos al Dr Pablo Salgado por la revisión del análisis estadístico del trabajo.

Referencias

1. Adimuddin Z, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013; 368: 745-755.
2. Fernández HR, Arias SJ, Garcilazo DA. Situación de la Tuberculosis en la Argentina 2011-2012: Notificación de casos de Tuberculosis en la República Argentina período 2011-12. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Emilio Coni", Santa Fe, Argentina.
3. Verdejo G. Argentina Situación de Salud y Tendencias 1986-1995. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS-OPS). Buenos Aires, Argentina. 1998; 4: 90-91.
4. Sauret J, Jolis R, Ausina V, Castro E, Cornudella R. Human Tuberculosis due to Mycobacterium bovis: report of 10 cases. Tubercle and Lung Disease 1992; 73: 388-391.
5. Williams S, Haubrich F, Scahaffner J, Berch E, Bockus HL. Gastroenterology: Tuberculosis of gastrointestinal tract. WB Saunders Company 5° ED 1987; 10: 1622-1630.
6. Szmigielski W, Venkatraman B, Ejeckam G, Jarikre LN. Abdominal tuberculosis in Qatar: a clinico-radiological study. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 563-568.
7. Probert CSJ, Jayanthi V, Wicks AC, Carr-Locke DL, Garner P, Mayberry JF. Epidemiological study of abdominal tuberculosis among Indian migrants and the indigenous population of Leicester, 1972-1989. Gut 1992; 1085-1088.
8. Sheldon CD, Probert CSJ, Cock H, King K, Rampton DS, Barnes NC, Mayberry JF. Incidence of abdominal tuberculosis in Bangladeshi migrants in East London. Tubercle and Lung Diseases 1993; 74: 12-15.
9. Marshall J B. Tuberculosis of the Gastrointestinal Tract and Peritoneum. Am J Gastroenterol 1993; 88: 989-998.
10. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. Medicine 2007; 35: 257-260.
11. Al-Quarín AA, Satti FMB, Al-Freih HM, Al-Gindan YM, Al-Awad N. Abdominal tuberculosis in Saudi Arabia: a clinicopathological study of 65 cases. The Am J of Gastroenterol 1993; 88: 75-79.
12. Chen YM, Lee PY, Perng P. Abdominal tuberculosis in Taiwan: a report from Veterans' General Hospital, Taipei. Tubercle and Lung Dis 1995; 76: 35-38.
13. Singh V, Kumar P, Kamal J, Prakash V, Vaiphei K, Singh K. Clinico-colonoscopy profile of colon tuberculosis. The Am J of Gastroenterol 1996; 91: 565-568.
14. Dineen P, Homan WP, Grafe WR. Tuberculosis peritonitis: 43 years experience in diagnosis and treatment. Ann Surg 1976; 184: 717-723.
15. Khoury GA, Payne CHR, Harvey D. Tuberculosis in the peritoneal cavity. Br J Surg 1978; 65: 808-811.
16. Jakubowski A, Elwogd RK. Clinical features of abdominal tuberculosis. J Infect Dis 1988; 158: 687-692.
17. Lazarus A A, Bennett T. Abdominal tuberculosis Dis Mon 2007; 53: 32-38.
18. Khan R, Abid S, Jafri W, Hameed K, Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: An ongoing challenge for physicians. Wors J Gastroenterol 2006; 12: 6371-6375.
19. Tam CM, Leung C, Noertjojo K, Chan SL, Chang-Yeung M. Tuberculosis in hong Kong-patient characteristics and treatment outcome. Hong Kong Med J 2003; 9: 83-90.

20. Clarke DL, Thomson SR, Bisetty T, Madiba TE, Buccimazza I, Anderson F. A single surgical unit's experience with abdominal tuberculosis in the HIV/AIDS era. *World J Surg* 2007; 31: 1087-1096.
21. Sinam T, Sheikh M, Ramadas S, Shawney S, Behbeland A. CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *B M C Medical Imaging* 2002; 2: 3-10.
22. Akgun Y. Intestinal and peritoneal tuberculosis: changing trends over 10 years and review of 80 patients. *Can J Surg* 2005; 48: 131-136.
23. Martínez Vázquez C, Bordón J, Rivera Gallego A, Rodríguez A, Sopeña B, de la Fuente J, Baltar J. Intestinal tuberculosis in patients with and without HIV infection. *An Med Interna* 1994; 11: 167-172.
24. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculosis peritonitis: A evaluation of pathogenic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969; 281: 1091-1094.
25. Pettengel KE, Larsen C, Garb M, Mayet FGH, Simjee AE, Pirie D. Gastrointestinal tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Quarterly J Med* 1990; 275: 303-308.
26. Chen W, Leu S, Hsu H, Lin J, Lin T. Trend of large bowel tuberculosis and the relation with pulmonary tuberculosis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 189-192.
27. Wells A. Abdominal Tuberculosis: still a problem today. *J R Soc Med* 1986; 79: 149-159.
28. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 305-315.
29. Takhtani D, Gupta S, Suman K, Kakkar MD, Challa S, Wig JD, Suri S. Radiology of pancreatic tuberculosis: A report of three cases. *Am J of Gastroenterol* 1996; 91: 1832-1834.
30. Chen CH H, Yang CH CH, Yeh Y, Yang J, Chou D. Pancreatic tuberculosis with obstructive jaundice. A case report. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2534-2536.
31. Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, Durakoglu Z, Ozdil S, Kaplan Y, Boztas G, Cakalogw Y, Oktena A. Solitary pancreatic tuberculosis in immunocompetent patients mimicking pancreatic carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1071-1074.
32. Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, Ozdil S, Bostas G, Mungan Z. Tuberculosis peritonitis report of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 581-585.
33. Muneef MA, Memish Z, Mahmoud SA, Sadoom SA, Bannatynne R, Khan. Tuberculosis in the belly: a review of forty-six cases involving the gastrointestinal tract and peritoneum. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 528-532.
34. Thoreau N, Fain O, Babinet P, Losholary O, Robineau M, Valleyre D, Boudon P, Desrues J, Glowinski J, Mechali D, Porier P, Joudiou P, Rautureau J, Stirnemam J, Kettaneh A, Craud P, Thomas M. Peritoneal Tuberculosis: 27 cases in the suburbs of northeastern Paris. *Int J tuberc Lung Dis* 2002; 6: 253-258.
35. Boerr LA, Ratto AM, Morán CE. Tuberculosis abdominal en Patología del Intestino Delgado. Científica Interamericana Buenos Aires 1987; 1ªEd: 307-321.
36. Lingenfelser T, Zak J, Marks INM, Steyn E, Halkett J, Price SK. Abdominal tuberculosis: still a potentially lethal disease. *The Am J of Gastroenterol* 1993; 88: 744-750.
37. Lisehora GB, Peters CHC, lee YTM, Barcia PJ. Tuberculous peritonitis-do not miss it. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 394-399.
38. Karney WW, O'Donoghue JM, Ostrow JH, Holmes KK, Beaty HN. The spectrum of tuberculosis peritonitis. *Chest* 1977; 72: 310-315.
39. Cromartie III RS. Tuberculosis peritonitis. *Surg Gynecol Obst* 1977; 144: 876-878.
40. Lambrianides AL, Ackroyd N, Shorey BA. Abdominal tuberculosis *Br J Sur* 1980; 67: 887-889.
41. Sotoudehmanesh R, Shirazian N, Asdari AA, Malekzadeh R. Tuberculous peritonitis in an endemic area. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 37-40.
42. Paustian F. Intestinal Tuberculosis. In: Berk J, ed. *Bockus Gastroenterology*, 4th ed, vol 3. Philadelphia: W B Saunders 1985; 2018-2036.
43. Piuria B, Rabinovich A, Leron E, Yanai-Inbar I, Mazor M. Peritoneal tuberculosis-an uncommon disease that may deceive the gynecologist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 230-234.
44. Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabac R. A clinical dilemma: Abdominal tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1098-1101.
45. Vardareli E, Kabapci M, Saricam T, Pasaoglu O, Acikalim M. Tuberculosis peritonitis of the wet ascitis type: clinical features and diagnostic value of image-guided peritoneal biopsy. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 175-177.
46. Sherman S, Rohwedder J, Ravikrishnan KP, Weg JG. Tuberculous enteritis and peritonitis. Report of 36 general hospital cases. *Arch Intern Med* 1980; 140: 506-508.
47. Akgun Y, Yilmaz G, Tacyildiz I. Intestinal and peritoneal tuberculosis. *Ulus Trauma Derg* 2002; 8: 43-48.
48. Khan MR, Khan IR, Pal KM. Diagnostic issues in abdominal tuberculosis. *J Pak Med Assoc* 2001; 51: 138-142.
49. Rai S, Nad Thomas WM. Diagnosis of abdominal tuberculosis: the importance of laparoscopy. *J R Soc Med* 2003; 96: 586-588.
50. Khaarat J, Gargouri D, Oukaa A, Belhadj N, Kilani A, Kochlef A, Romani M, Cherif R, Leltaief A, Benayed M, Ghorbel A. Laparoscopic aspects of peritoneal tuberculosis. Report of 163 cases. *Tunis Med* 2003; 81: 558-562.
51. Chen WS, Su WJ, Wang HS, Jiang JK, Lin JK, Lin TZ. Large bowel tuberculosis and possible influencing factors for surgical prognosis: 30 years experience. *World J Surg* 1997; 21: 500-504.

Current status of endoscopic submucosal dissection in Latin America

Nicolás González,¹ Adolfo Parra-Blanco,² Vitor Arantes,³ Klaus Mönkemüller⁴

¹ Department of Gastroenterology (Prof Henry Cohen), Hospital de Clínicas, School of Medicine. Montevideo, Uruguay.

² Department of Gastroenterology, Pontificia Universidad Católica de Chile School of Medicine. Santiago, Chile.

³ Department of Gastroenterology, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais. Belo Horizonte, Brazil.

⁴ Division of Gastroenterology and Hepatology, Basil I Hirschowitz Endoscopic Center of Excellence, University of Alabama. Birmingham, United States.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:213-219

Recibido: 29/12/2015 / Aprobado: 18/04/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Collaborators

Walton Albuquerque (Brasil), Andrés Donoso Durante (Chile), Walther Bejarano (Colombia), Denny Javier Castro (Venezuela), Rodrigo Castaño (Colombia), Alfonso Calvo (Chile), Sergio Con (Costa Rica), Ricardo Fiszerowicz (Argentina), Jorge Landaeta (Venezuela), Fauze Maluf Filho (Brasil), Daniela Medeiros Milhomem Cardoso (Brasil), John Ospina Nieto (Colombia), Arecio Peñaloza-Ramírez (Colombia), Raúl Pinilla (Colombia), Lix Alfredo Reis de Oliveira (Brasil), Mario Rey Ferro (Colombia), Carlos Antonio Robles Medranda (Ecuador), María Constanza Rodríguez Rubiano (Colombia), Paulo Sakai (Brasil), Gloria Vargas Cárdenas (Perú), Guido Villa-Gómez (Bolivia), Nancy Zambrano H (Venezuela).

Summary

Endoscopic submucosal dissection (ESD) has been performed routinely in Asia for many years, however, in Western countries ESD it is still limited to a few tertiary centers. **Objectives.** To investigate the practice of ESD in Latin America.

Methods. An electronic survey was mailed to Latin-American endoscopists affiliated with National Societies of Gastroenterology and Endoscopy under the collaboration of the Interamerican Association of Gastroenterology and the Interamerican Society of Digestive Endoscopy. Endoscopists from Latin America with publications related to ESD until May 2013 were also invited to participate. **Results.** A total of 37 endoscopists completed the survey, 25 (67%) performed ESD in humans (ESDH). ESDH was performed in 23 centers located in 10 out of 23 countries (43%). A total of 23 operators of ESDH (92%) had previously been trained in animal models performing 936 ESD. A total of 723 ESDH were performed: stomach 62%, esophagus 15%, colorectum 22%. The average number of procedures per endoscopist was 29 (range: 1-73). There were 9.2% complications (4% perforations, 4.5% postoperative bleedings and 0.7% miscellaneous). **Conclusions.** Although the number of endoscopists in Latin America performing ESD is still relatively low, the number of ESDH being performed is significant. The vast majority of operators appear to have received proper training in pig models and attended Japanese referral centers. The outcomes appear to be similar to Eastern publications.

Key words. Endoscopic submucosal dissection, training, learning curve, endoscopic mucosal resection, endoscopic resection.

Situación actual de la disección endoscópica de la submucosa en América Latina

Resumen

La disección endoscópica de la submucosa (ESD) se realiza de forma rutinaria en Asia desde hace muchos años; sin

Correspondencia: Nicolás González

Av Italia 2870 - Piso 4. Montevideo 11600, Uruguay

Fax: +598-2-4808472

Correo electrónico: nicolasendoscopia@yahoo.es

embargo, en los países occidentales la práctica de la ESD todavía se limita a unos pocos centros. **Objetivos.** Conocer la práctica de la ESD en América Latina. **Métodos.** Una encuesta electrónica fue enviada por correo a los endoscopistas latinoamericanos afiliados a las Sociedades Nacionales de Gastroenterología y Endoscopia con la colaboración de la Asociación Interamericana de Gastroenterología y la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva. También se invitó a participar a los endoscopistas de América Latina que tenían publicaciones relacionadas con ESD hasta mayo de 2013. **Resultados.** Un total de 37 endoscopistas completaron la encuesta, 25 (67%) realizaban ESD en seres humanos (ESDH). ESDH se realizaba en 23 centros ubicados en 10/23 países (43%). Un total de 23 endoscopistas que realizaban ESDH (92%) habían utilizado los modelos animales para su entrenamiento, realizando 936 ESD. Se realizaron 723 ESDH: en estómago 62%, esófago 15%, colon y recto 22%. El número promedio de procedimientos por endoscopista fue de 29 (rango: 1-73). Hubo 9.2% de complicaciones (4% perforaciones, 4.5% hemorragias postoperatorias y 0.7% misceláneas). **Conclusiones.** A pesar que el número de endoscopistas que realiza ESD en Latinoamérica es todavía relativamente bajo, el número total de procedimientos realizados en humanos ESDH es significativo. La gran mayoría de los operadores parecen haber recibido formación en modelos porcinos y asistido a centros de referencia japoneses. Los resultados parecen ser similares a las publicaciones de países europeos.

Palabras claves. Disección endoscópica de la submucosa, entrenamiento, curva de aprendizaje, resección de la mucosa endoscópica, resección endoscópica.

Abbreviations

ESD: endoscopic submucosal dissection.

ESDH: ESD in humans.

ISI: International Sensitivity Index.

Endoscopic submucosal dissection (ESD) was developed in Japan with the aim of completely resecting neoplastic tumors in one piece and with adequate free margins.¹⁻³ Although, initially ESD was utilized for early gastric cancer, soon afterwards it became evident that early esophageal and superficial colorectal cancer could also be managed effectively using this novel technique. In spite of the excellent results obtained in Japan in terms of effectiveness and safety,^{4,5} the use of ESD in Western countries remains limited to a few referral centers. The major drawbacks to incorporation of ESD are several and include a) the perceived low rate of early

tumor detection in Western centers, b) its being a complex procedure and c) the steep and long learning curve associated with the procedure. In countries like Japan and South Korea there is a high prevalence of gastric cancer in the population, and the endoscopists are highly skilled to recognize the tumors in early stages.⁶ The early gastric tumor, particularly when situated in the antrum, is considered the most suitable lesion to be managed by novice ESD operators. Moreover, expert centers in Japan have developed structured training programs for hands-on practice in animal models and training in humans.⁷ Due to its advantages in terms of potential complete resection, the interest in ESD has grown in Europe.⁸ In the Americas a similar movement has been observed. However, there is scarce data about the number of endoscopists involved in ESD practice and the outcome of this procedure in such centers. Knowledge of these data is of paramount importance to the further implementation, refinement and establishment of this technique. The present study aimed to investigate the current status of ESD practice in Latin America.

Material and methods

A survey with specific questions on ESD and its practice was developed (Table 1). The survey was elaborated in both Spanish and Portuguese and the following data were requested: identification, type of institution (academic/public/private), medical training background, scientific publications or congress presentations related to ESD, characteristics of training program, experimental hands-on practice in animal models, number and type of procedures performed in humans, devices utilized, adverse events and outcome.

Table 1. Summary of the results of the survey for human ESD.

	Total	Percentage (%)
Participants	25	67
Specialty		
Gastroenterologist	18	72
Other	6	24
Specialty	1	4
Type of Institution		
Academic	10	40
Public	9	36
Private	6	24
Countries represented	10/23	43
Number of endoscopists performing ESD in the unit:		
One	14	56
Two	8	32
Three	3	12

Endoscopists number of publications in scientific journals		
	10	40
Number of endoscopists with publications in journals indexed in PubMed		
	6	24
Total published in journals indexed in PubMed		
	6	
Number of endoscopists who performed practices in animal model		
	23	92
Type of model used		
Porcine	23	100
Porcine and canine	1	4
Type of model used		
Ex vivo	1	4
Vivo	4	17
Both	18	78
Endoscopists with animal laboratory to perform ESD practice in living models		
	6	24
Type of knife used by endoscopist		
IT- Knife	18	72
Flush Knife	12	48
Flex Knife	5	20
Hook Knife	5	20
Triangle Knife	2	8
Hibrid Knife	3	12
Dual Knife	3	12
Endoscopists who received foreign experts at the center		
	16	64
Site where ESD was performed		
Esophagus	110	15.2
Stomach	451	62.4
Colon	52	7.2
Rectum	110	15.2
Total	723	100
Mean number of cases treated per endoscopist 29 (1-73)		
Adverse events* (perforation, bleeding)		
Perforation	30	4.0
Bleeding	33	4.5
Other	5	0.7
Total	68	9.2
Death	1	0.1
Treatment of adverse events		
Endoscopic	44	65
Surgical	12	17
No data	12	18

ESD: endoscopic submucosal dissection. IT: insulated-tipped. * Perforation or bleeding requiring transfusion or modification of endoscopic procedure.

This survey was electronically mailed to Latin-American endoscopists from 23 countries affiliated with National Societies of Gastroenterology and Endoscopy with the collaboration of the Interamerican Association of Gastroenterology (AIGE) and the Interamerican Society of Digestive Endoscopy (SIED). In order to find all potential individuals performing ESD in Latin America an additional literature search using the PubMed search engine up to the year 2013 was performed.

Statistical analysis

Data are presented in descriptive fashion and variables are summarized in absolute frequencies, percentages, means and/or medians, as needed. The software used was SPSS (version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

ESD survey results in humans

A total of 37 endoscopists from 23 centers distributed in 10/23 countries (43%) adequately answered and returned the survey and reported to perform ESD. Twenty five (67%) had performed ESD in humans (ESDH), and 12 (33%) only in animal models. Of the endoscopists who had studies published in journals indexed on PubMed, 5/6 (83%) completed the questionnaire.

Table 1 shows a summary of the results of the survey for human ESD. The distribution of endoscopists performing ESDH per countries can be seen in Table 2.

Table 2. Distribution of endoscopists performing ESDH per countries.

Country	n of endoscopists
Argentina	1 (4%)
Bolivia	1 (4%)
Brasil	6 (24%)
Chile	3 (12%)
Colombia	7 (28%)
Costa Rica	1 (4%)
Ecuador	1 (4%)
Perú	1 (4%)
Uruguay	1 (4%)
Venezuela	3 (12%)

Practice on animal models had been carried out by 35/37 (95%). Most of the endoscopists who were performing ESDH had also practiced on animal models before embarking on human endoscopic resections 23/25 (92%). The majority (18/25 or 78%) used both ex-vivo and in-vivo models, 4 (17%) only in-vivo models, and 1

(4%) only *ex-vivo*. The porcine model was the choice for all cases (100%), and one endoscopist also used the canine model. Six endoscopists (24%) had an animal laboratory to perform ESD practice in living models. In total, the reported number of procedures performed on animal models previous to attempting ESDH was 936, with a mean 40,7 per endoscopist (3-200). Eight (35%) endoscopists had performed more than 30 procedures in animal models. In addition most of the endoscopists (21/25: 84%) performing ESDH had visited referral training centers.

The following knives were used: IT- knife 18 (72%), Flush knife 12 (48%), Flex knife 5 (20%), Hook knife 5 (20%), Hybrid knife 3 (12%), Dual knife 3 (12%), Triangle knife 2 (8%). Five endoscopists (20%) had used only one type of knife, 13 (52%) had used two, 4 (16%) had used three, and 3 (12%) had used four.

A total of 723 ESDH were performed: 62% in the stomach, 15% in the esophagus, 15% in the rectum and 7% in the colon (Table 1). The median number of procedures per endoscopist was 29 (1-73). Ten endoscopists (40%) had performed at least 30 ESDH.

Fourteen respondents (56%) were the only endoscopists performing ESDH at their center, eight (32%) reported having two endoscopists performing, and 3 (12%) answered that there were 3 endoscopists in their institution performing ESDH.

Major complications (perforation or bleeding) were reported by 21 (84%) endoscopists. The total number of complications was 68 (9.4%), 30 (44%) were perforations, 33 (48%) bleeding, and 5 (7%) were other complications. There was one fatal complication due to bleeding (0.09%). Among the major complications, 65% were treated endoscopically, 17% required surgery and there were no data on the remaining 18%.

Among the endoscopists performing ESDH, 10 (40%) had publications on this technique in scientific journals and 6 (24%) in journals indexed in PubMed. The total number of articles published in scientific journals was 32, of whom 16 (50%) were indexed in PubMed.¹⁰⁻²⁹

Discussion

This is the first report evaluating the prevalence and utilization of ESD in Latin America. The survey indicates that ESD has definitely arrived to the American continent and is being performed in at least 43% (10/23) of the countries. Even though the number of endoscopists performing ESD can be considered relatively low, with only 25 individuals reporting on ESDH, the number of reported cases performed is high. Indeed, the mean number of ESD performed by Latin American endoscopists

was higher than the number reported by the European ESD survey (29 versus 11).⁸ It is possible that this larger number reflects the larger number of gastric cancers in some Latin American countries. Nonetheless, 35% of ESDs reported involved the colorectum and esophagus. Thus, it appears that Latin American endoscopists have adopted this technique for lesions of the entire GI tract. In addition, colorectal lesions with an indication for ESD can be a frequent finding in countries such as Uruguay, where the incidence of colorectal cancer is high, and a national screening program exists.

This survey also stands out for having evaluated two additional issues, both of which may have an influence on the quality of practice of ESD: a) previous training and b) publication of results in scientific journals. An interesting finding was that the vast majority of endoscopists performing ESDH had previously trained using live or inanimate biologic models and visited expert centers in Japan. These results are encouraging as they reflect a willingness to adopt this method under ideal circumstances. Often times, new techniques fail or are abandoned due to improper training.⁹ It is striking to see that Latin American endoscopists performing ESDH had trained on almost 1000 pig stomach resections before attempting this technique in humans. While it is impossible to know from this survey if other endoscopists performing ESDH who did not respond to the questionnaire had an adequate training as well, we believe that this aspect of previous training must be emphasized as a prerequisite for embarking in ESD. ESD is technically demanding and requires a lot of practice to achieve competence. For these reasons, training programs have been developed in different American countries using porcine models, and frequently including Japanese experts as trainers. It has been shown that these courses may help improve the skills in this technique in a relatively short time.⁷

An additional finding of the current survey was that a significant percentage of Latin American endoscopists reported an interest in making their experience available by publishing the results in peer review journals.¹⁰⁻²⁹ Previous surveys have not evaluated this aspect, which we believe is important as any adoption of new technique should lead to publication of positive or negative results.

ESD is still not a widespread technique outside Japan, Korea and China. Nonetheless, it is clear that ESD allows "en bloc" resection of superficial neoplastic lesions, almost without any size limit. Its spread in Western countries has been limited, probably because of the technical difficulties and the initial higher risk of complications. However, in experienced hands ESD results in lower

complications. The most frequent major complications reported in this study were bleeding (4.5%), and perforation (4%). These results are not different from those obtained in Asian referral centers, which reported complication rates of 1-4%.³⁰ The results from the European survey previously mentioned reported over 8% bleedings, and 5% perforations.⁸ Therefore, it could be concluded that the rate of complications by Latin American endoscopists who completed the survey was slightly lower than those reported by western endoscopists.

ESD is a technically demanding method, and certainly not every therapeutic endoscopist should be expected to perform it. Moreover, the number of lesions with a clear indication for ESD in Latin American slow, perhaps explaining the reduced number of expert endoscopists practicing this technique in each country. This approach is supported by results of a previous survey of Japanese experts in colorectal ESD.³⁰ It is encouraging to observe that Latin American endoscopists performing ESDH have gone through a process of training before embarking in human ESD. Regarding the number of ESDs performed per endoscopist in the different gastrointestinal locations (esophagus, stomach, colorectum) the mean number was 29, and 40% of the endoscopists performed at least 30 procedures, and 24% performed at least 40 cases. Gotoda et al,⁷ and Kakushima et al³² suggested that at least 30 gastric ESDs supervised by an expert were required for the beginner to gain competence in this technique. Choi et al,³³ reported that 20-40 procedures would be the ideal number to achieve initial competence, considering safety and effectiveness. However, in a recent study Yamamoto et al³⁴ suggested that 30 procedures is an insufficient number to achieve competence in ESD of gastric lesions in any location, and according to another study by the same authors, 40-80 procedures would be required to achieve competence, and over 80 to be able to resect safely and with efficacy lesions of any location.³⁵ Therefore, if the algorithms suggested by the Japanese experts about the learning curve are considered and applied, it can be stated that the number of endoscopists with enough experience is low. Similarly, Dinis-Ribeiro et al³⁶ recommend having performed 20-40 ESD initially in the distal stomach and later in proximal locations before starting to practice esophageal and colorectal ESD. Ohata et al³⁷ propose that at least 30 gastric ESD would be required to achieve enough competence to start colon ESD. However, other recent studies suggest that it would not be necessary to have a lot of competence in gastric dissections before being able to perform colon ESD.³⁸ The number of endoscopists performing human

ESD per center was also analyzed. The low number of endoscopists performing ESD per center can be related to the low number of lesions treated per institution, as well as the recommendation from experts in that field that one endoscopist acquire initial experience before starting the training of a second endoscopist, so that the first can become the trainer of the second.³¹

With the results obtained in this survey, and considering that ESD is effective and safe in expert hands, the authors consider that well-structured training programs would be required in Latin America and Western countries in general, to increase the implementation of ESD. Such courses should include animal models, with the supervision of experts, and this should be complemented by visits to referral centers. The authors believe that these programs should focus also in the detection and evaluation of early digestive neoplasms and should be adapted to the needs and possibilities of each region.

We would like to acknowledge the limitations of this study. Any survey study has the potential limitation of inaccuracy of the data, as the reported results are retrospective, not always based on registries and some endoscopists performing ESD may not have received the survey or did not answer the survey. In spite of this, we know that the vast majority of endoscopists who had publications in PubMed responded to the questionnaire. One other limitation we must mention is that the results of the procedures were not obtained (en bloc resection rates, R0 resection rates), as this was not the objective of this study and the survey did not include questions related to this topic. Nevertheless, our survey provides new findings not addressed by previous survey studies, such as the importance of using animal models when practicing this technique and the percentage of endoscopists who have publications in indexed journals.

In summary, this study allows for important conclusions regarding ESDH in Latin America. We found that ESD is performed in 40% of Latin American countries. Although the number of endoscopists in Latin America performing ESD is still relatively low, the number of ESD is significant. The great majority of operators appeared to have received proper hands-on training in biologic models and attended Japanese referral centers before embarking on ESDH. Despite not knowing the remedial results of these procedures, the reported outcomes in terms of complications and mortality rates appear to be similar to Eastern and European publications.

Our findings support the creation of a closer collaboration among the different Latin American centers, with the aim of creating working groups which promote and

participate in teaching, research and developing this technique in depth. Forming close relationships with Asian centers and other Western countries is also considered of great importance to achieve technical improvement and allow for clinical application. All these actions should facilitate the smooth introduction and development of ESD, attracting the interest of the companies related to ESD devices and making them understand that it is a useful technique. This is appealing to endoscopists but especially important to patients, so that the armamentarium available for ESD in Japan is also made available to Latin American endoscopists.

Acknowledgements. *The authors wish to thank: Gastroenterology and Endoscopy Societies of Latin American countries and American Gastroenterological Association (AIGE) and Inter American Society of Endoscopy (SIED) for facilitating access of their members to the survey. We also want to thank Dr Carlos Reolon for his contribution designing the electronic questionnaire.*

Referencias

- Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, Miyata Y. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S67-S70.
- Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers and large flat adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S74-S76.
- Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-229.
- Muto M, Miyamoto S, Hosokawa A, Doi T, Ohtsu A, Yoshida S, Endo Y, Hosokawa K, Saito D, Shim CS, Gossner L. Endoscopic mucosal resection in the stomach using the insulated-tip needle-knife. *Endoscopy* 2005; 37: 178-182.
- Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ike-matsu H, Fukuzawa M, Kobayashi N, Nasu J, Michida T, Yoshida S, Ikehara H, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito D. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1217-1225.
- Gotoda T. Endoscopic resection for premalignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract from the esophagus to the colon. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 435-450.
- Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, Soetikno R. A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 866-867.
- Ribeiro-Mourão F, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastric lesions: results of an European inquiry. *Endoscopy* 2010; 42: 814-819.
- Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Systematic review: endoluminal therapy for gastro-oesophageal reflux disease: evidence from clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1125-1139.
- Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Fujita R, Santillan-Doherty P, Albores-Saavedra J, Gutierrez G, Martin-del-Campo LA, Bravo-Reyna C, Villanueva O, Villalobos JJ, Uribe M, Valdovinos MA. Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1759-1764.
- Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, Sakai P. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer-initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 377-382.
- Chaves DM, Moura EG, Milhomem D, Arantes VN, Yamazaki K, Maluf F, Albuquerque W, Conrado AC, Araújo JC, Uejo PH, Sakai P. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophageal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol* 2013; 50: 148-152.
- Vargas C G, Chávez R M, Sanchez V, Rojas R P, Verona R R. Therapy for early gastric cancer with submucosal endoscopic dissection using the IT-Knife 2. *Rev Gastroenterol Perú* 2012; 32: 297-302.
- Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Albores-Saavedra J. Endoscopic submucosal dissection of a colonic tubulovillous adenoma with high grade dysplasia. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76: 50-51.
- Con SA, Con-Chin GR, Kishimoto G, Con-Wong R. Endoscopic submucosal dissection (esd) for the curative treatment of early gastric cancer: initial experience in Costa Rica. *Rev Gastroenterol Peru* 2009; 29: 276-280.
- Con SA, Kishimoto G, Con-Chin GR, Con-Wong R. Advances in surgical endoscopy: initial experience in endoscopic colonic submucosal dissection (ESD) in Costa Rica. *Rev Gastroenterol Peru* 2012; 32: 79-83.
- Con SA, Saito Y, Matsuda T, Taniguchi H, Nakajima T. Application of endoscopic submucosal dissection for removal of deep invasive submucosal colon carcinoma. *Case Rep Med* 2009; 2009: 573981.
- Con SA, Oda I, Suzuki H, Kusano C, Kiriya S, Gotoda T. Risk of perforation during endoscopic submucosal dissection using latest insulation-tipped diathermic knife (IT knife-2). *Endoscopy* 2009; 41: E69-E70.
- Wang AY, Emura F, Oda I, Cox DG, Kim HS, Yeaton P. Endoscopic submucosal dissection with electrosurgical knives in a patient on aspirin therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1066-1071.
- Santos JO, Miyajima N, Carvalho R, Leal RF, Ayrisomo M de L, Coy CS. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for gastric and colorectal lesions: Initial experience from the Gastrocentro - UNICAMP. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 141-145.
- Cardoso DM, Campoli PM, Yokoi C, Ejima FH, Barreto PA, de Brito AM, Mota ED, de Fraga Júnior AC, da Mota OM. Initial experience in Brazil with endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using insulation-tipped knife: a safety and feasibility study. *Gastric Cancer* 2008; 11: 226-232.
- Kawaguti FS, Nahas CS, Marques CF, Martins BC, Retes FA, Medeiros RS, Hayashi T, Wada Y, de Lima MS, Uemura RS, Nahas SC, Kudo SE, Maluf-Filho F. Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for the treatment of early rectal cancer. *Surg Endosc* 2014; 28: 1173-1179.
- Parra-Blanco A, Arnau MR, Nicolás-Pérez D, Gimeno-García AZ, González N, Díaz-Acosta JA, Jiménez A, Quintero E. Endoscopic submucosal dissection training with pig models in a Western country. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2895-2900.

24. Parra-Blanco A, Gonzalez N, Rosa Arnau M. Review on ex-vivo and in-vivo models for ESD training. *Clinical Endoscopy* 2012; 45: 350-357.
25. Arantes V, Albuquerque W, Freitas Dias CA, Demas Alvares Cabral MM, Yamamoto H. Standardized endoscopic submucosal tunnel dissection for management of early esophageal tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 946-952.
26. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, Kikuchi T, Fu KI, Sano Y, Saito D. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointestinal Endosc* 2007; 66: 966-973.
27. González N, Parra-Blanco A, Villa-Gómez M, Gamba A, Taulard A, Silveira A, Sanguinetti A, Olano C, Cohen H. Gastric endoscopic submucosal dissection: From animal model to patient. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8326-8334.
28. Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Fujita R, Santillan-Doherty P, Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Martin-Del-Campo LA, Vasquez L, Bravo-Reyna C, Villanueva O, Villalobos JJ, Uribe M, Valdovinos MA. Learning curve in a Western training center of the circumferential en bloc esophageal endoscopic submucosal dissection in an in vivo animal model. *Diagn Ther Endosc* 2011; 2011: 847831.
29. Tanimoto MA. Submucosal endoscopic dissection. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 177-185.
30. Sugimoto T, Okamoto M, Mitsuno Y, Kondo S, Ogura K, Ohmae T, Mizuno H, Yoshida S, Isomura Y, Yamaji Y, Kawabe T, Omata M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection is an effective and safe therapy for early gastric neoplasms: a multicenter feasible study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 124-129.
31. Parra-Blanco A, Saito Y, Yahagi N. Recommendations about training for colorectal endoscopic submucosal dissection in the western world. Results of a survey to experts. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: AB419-AB420.
32. Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Omata M. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006; 38: 991-995.
33. Choi IJ, Kim CG, Chang HJ, Kim SG, Kook MC, Bae JM. The learning curve for EMR with circumferential mucosal incision in treating intra mucosal gastric neoplasm. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 860-865.
34. Yamamoto S, Uedo N, Ishihara R, Kajimoto N, Ogiyama H, Fukushima Y, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve. *Endoscopy* 2009; 41: 923-928.
35. Yamamoto Y, Fujisaki J, Ishiyama A, Hirasawa T, Igarashi M. Current status of training for endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm at Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, a famous Japanese hospital. *Dig Endosc* 2012; 24: 148-153.
36. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 350-355.
37. Ohata K, Ito T, Chiba H, Tsuji Y, Matsushashi N. Effective training system in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2012; 24: 84-89.
38. Shiga H, Kuroha M, Endo K, Kimura T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Kayaba S, Shimosegawa T. Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) performed by experienced endoscopists with limited experience in gastric ESD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 949-954.

Tratamiento mini-invasivo de una lesión hepática pos-traumatismo cerrado de abdomen

Pablo Acquafresca, Mariano Palermo, Eduardo Houghton, Caetano Finger, Mariano Giménez

Fundación DAICIM. Docencia, Asistencia e Investigación en Cirugía Invasiva Mínima. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:220-223

Recibido: 28/07/2015 / Aprobado: 14/03/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

La bilirragia post-trauma hepático representa un problema complejo que requiere un manejo multidisciplinario. Es necesario para su tratamiento mínimamente invasivo el conocimiento de las técnicas combinadas endoscópicas, percutáneas y laparoscópicas. **Objetivo.** Reportar el caso de una bilirragia post-trauma cerrado de abdomen tratada completamente con técnicas mínimamente invasivas. **Caso clínico.** Paciente de 38 años, de sexo masculino, que luego de sufrir un trauma cerrado de abdomen con requerimiento de laparotomía y rafia hepática por laceración del parénquima, evoluciona con dolor y distensión abdominal. Los estudios complementarios detectan una gran colección hepática subcapsular con elevación de la fosfatasa alcalina. Con el uso de técnicas mínimamente invasivas (drenaje percutáneo y papilotomía endoscópica) se realiza el diagnóstico y el tratamiento de la patología. **Resultados.** Mediante técnicas de imagen se realiza una punción que confirma el diagnóstico de biloma, por lo que se procede al drenaje percutáneo del mismo y posteriormente, ante la persistencia de la bilirragia, se realiza una papilotomía y la colocación de un stent endoscópico que permite agotar la fístula y alcanzar el tratamiento exitoso de la bilirragia. **Conclusiones.** Ante una colección subcapsular hepática luego de un trauma cerrado de abdomen la primera sospecha deberá orientarse hacia la presencia de un hematoma. Descartado el mismo se deberá tener presente la posibilidad de un biloma como forma de presentación de una bilirragia para su rápido diagnóstico y tratamiento. El mismo podrá realizarse en forma mínimamente invasiva, valiéndonos de herramientas como la endoscopia y el tratamiento percutáneo combinado con métodos de diagnóstico por imagen.

Palabras claves. Trauma cerrado, lesión hepática, tratamiento mini-invasivo.

Minimally invasive treatment of liver injury after abdominal blunt trauma

Summary

The bile leak after liver trauma represent a complex problem, being necessary the multidisciplinary treatment. In order to achieve a minimally invasive treatment it is necessary to control endoscopic, percutaneous and laparoscopic techniques. **Objective.** To report a case of bile leak after liver trauma which has been treated in a minimally invasive way. **Materials and methods.** 38 years old male after suffering a liver trauma and requiring laparotomy in order to perform a hemostatic liver suture, presents distention and abdominal pain. Complementary studies detect a big subcapsular liver collection and an increase of alkaline phosphatase. Using minimally invasive techniques (percutaneous drainage and endoscopic papillotomy) the diagnosis and treatment of pathology is performed. **Results.** By using imaging techniques, a puncture is performed which confirms the diagnosis of biloma. Therefore a percutaneous drainage of the biloma is performed and after a persistence of the bile leak it is also performed an endoscopic papillotomy with stent placement which allows to deplete the fistula and achieve a successful treatment. **Conclusions.** When a subcapsular liver collection appear safter a liver trauma, the first suspicion must be a liver hematoma. If this diagnosis is discarded, the possibility of a biloma must be always in mind as a way of presentation of a bile leak in order to achieve a rapid diagnosis and treatment. The latter can be performed in a minimally invasive way by using tools like endoscopy and percutaneous treatment.

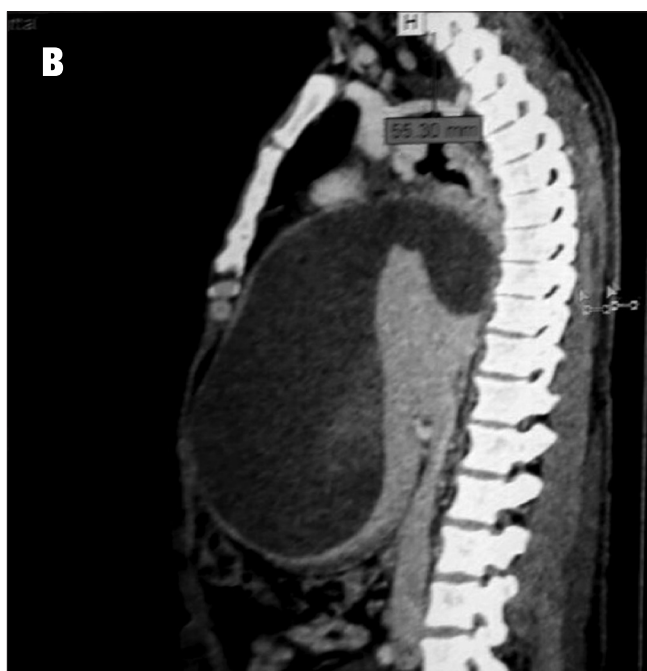
Key words. Blunt trauma, liver injury, minimally invasive treatment.

Correspondencia: Mariano E Giménez
Arenales 1640 Piso 1° A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: marianoegimenez@gmail.com

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 38 años de edad sin antecedentes clínicos de importancia que ingresa por un trauma abdominal cerrado debido a un accidente de tránsito ocurrido 15 días antes de la consulta actual.

Figura 1. A y B. Imágenes de la tomografía computada donde se observa una colección hepática subcapsular con desplazamiento de las estructuras vecinas y la elevación del hemidiafragma derecho.



En su primera internación el paciente ingresa en estado de *shock*, con deterioro del sensorio, por lo que es llevado a quirófano donde se le realiza una laparotomía exploradora en la cual efectúan una rafia hepática y la colocación de un tubo de avenamiento pleural derecho por hemo-neumotórax. Una vez estabilizado el paciente ingresa derivado a nuestra institución por presentar dolor y distensión abdominal. A su ingreso se presenta compensado hemodinámicamente, sin signos de hipovolemia. Se solicita en primera instancia un laboratorio, el cual informa fosfatasa alcalina (580 U/L), hematocrito (28%) y el resto del laboratorio sin particularidades. Se decide realizar una tomografía computada abdominal en la cual se observa una gran colección hepática de localización subcapsular (Figuras 1 A y B). Dado el cuadro clínico (estable el hematocrito y el estado hemodinámico del paciente), se presenta el diagnóstico diferencial entre hematoma subcapsular y biloma, por lo que se decide para constatar la etiología realizar una punción con aguja fina guiada por tomografía (Figura 2).

Figura 2. Punción con aguja fina guiada por tomografía: nótese cómo el ingreso de la aguja se realiza a través del hígado sano para prevenir la ruptura de un posible hematoma subcapsular.



Resolución del caso

Se constata un débito biliar por lo que se decide la colocación de dos drenajes percutáneos multipropósitos de 8 french con fijación tipo "pig tail", anterior y poste-

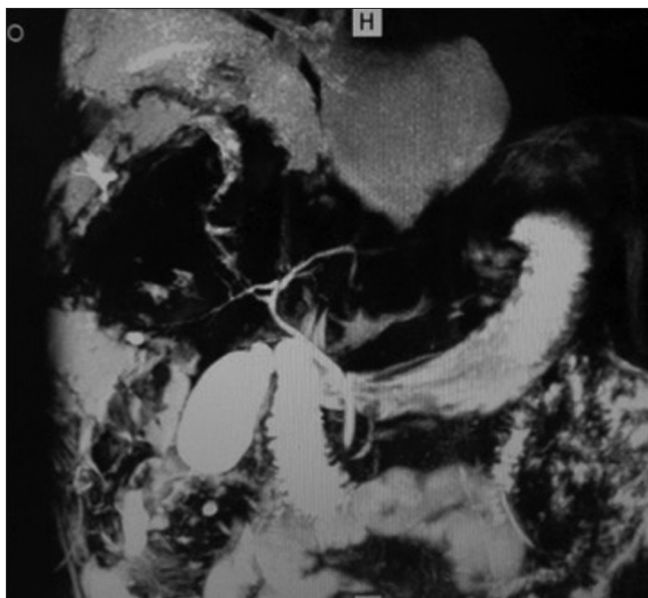
rior (Figura 3). Se solicita una colangiorrresonancia para determinar el sitio de la bilirragia, en la cual se visualiza una fuga a nivel del conducto biliar del segmento VII que alimenta la colección (Figura 4).

Por persistencia de la bilirragia a través de los drenajes percutáneos se solicita una colangiografía pancreática retró-

Figura 3. Drenajes percutáneos multipropósitos colocados en los puntos con más declives de la colección.



Figura 4. Colangiorrresonancia magnética que demuestra el sitio de fuga a nivel del segmento VII.



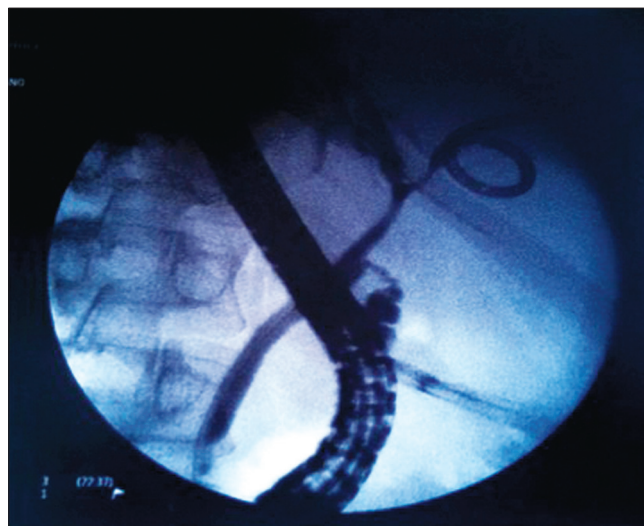
grada endoscópica (CPRE). La misma constata el sitio de la fuga a nivel del segmento VII, y se decide realizar descompresión de la vía biliar mediante una papilotomía y la colocación de un *stent* plástico de 10 french x 10 cm (Figura 5).

Podría considerarse la posibilidad de colocar un *stent* biliar plástico sin la realización de una papilotomía previa, lo cual evitaría el riesgo de la morbilidad asociada a la misma (pancreatitis, perforación duodenal) y mantendría al paciente una papila indemne una vez superado el cuadro, pero dada la magnitud de la fuga biliar se optó por la papilotomía más la colocación del *stent* para permitir un drenaje y la descompresión óptima de la vía biliar, realizando a su vez una papilotomía mínima para evitar el riesgo de migración del *stent*.

Acto seguido el débito disminuye en forma progresiva hasta finalmente agotarse. Posteriormente se programa la extracción endoscópica del *stent* y se retiran los drenajes ofrecidos al biloma.

La bilirragia post-trauma hepático representa un problema complejo, requiriendo manejo multidisciplinario. Se revisa en la bibliografía la experiencia en el manejo endoscópico de la bilirragia post-traumática. En un estudio retrospectivo entre todos los pacientes que sufrieron un trauma hepático y se les realizó una CPRE se constató un total de 26 pacientes que recibieron tratamiento endoscópico debido a la presencia de una fístula biliar post-traumática.¹ El 54% correspondieron a un trauma cerrado. En el 100% se realizó CPRE con esfinterotomía más la coloca-

Figura 5. CPRE que constata el sitio de fuga, y además de ser diagnóstica, permite la terapéutica de la bilirragia mediante la realización de la papilotomía y la colocación de un *stent* plástico.



ción de un *stent*. A todos los pacientes eventualmente se les retiró luego el *stent*, con resolución de la bilirragia.^{1,3}

La CPRE es una técnica útil tanto diagnóstica como terapéutica para el tratamiento de la lesión biliar luego del trauma hepático severo y debería incluirse dentro del algoritmo multidisciplinario.^{2,3} Cuando el trauma se asocia a la presencia de un biloma sintomático, es mandatorio el drenaje del mismo, el cual puede realizarse en forma percutánea guiada por imágenes.

Por lo tanto, concluimos que ante una colección subcapsular hepática luego de un trauma la primera sospecha deberá orientarse hacia la presencia de un hematoma. De persistir estable el hematocrito y el estado hemodinámico del paciente, se deberá tener presente la posibilidad de encontrarnos ante un biloma. Un dato adicional que puede ayudar al diagnóstico diferencial es la radiodensidad que presenta la colección en la tomografía, ya que desde el punto de vista imagenológico un biloma se ve como una colección hipodensa de no más de 12 U.H, mientras que un hematoma subcapsular suele presentar una densidad de partes blandas (entre 50 y 60 U.H.).

Esta forma de presentación de las bilirragias post-traumáticas debe ser tenida en cuenta para su rápido diagnóstico y tratamiento, el cual podrá realizarse en forma mínimamente invasiva, valiéndonos del drenaje percutáneo de la colección y la posterior descompresión de la vía biliar mediante una papilotomía endoscópica y la colocación de un *stent* plástico.¹

Referencias

1. Anand RJ, Ferrada PA, Darwin PE, Bochicchio GV, Scalea TM. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an effective treatment for bile leak after severe liver trauma. *J Trauma* 2011; 71: 480-485.
2. Tamura N, Ishihara S, Kuriyama A, Watanabe S, Suzuki K. Long-term follow-up after non-operative management of biloma due to blunt liver injury. *World J Surg* 2015; 39: 179-183.
3. Casado Maestre MD, Bengoechea Trujillo A, Lizandro Crispín A, Rodríguez Ramos C, Fernández Serrano JL. Complications after conservative management of blunt liver trauma: Biliary fistula, hemobilia and biloma. *Cir Esp* 2013; 91: 537-539.

Heterotopía gástrica rectal: a propósito de un caso

José Antonio Moreno Araya,¹ Elizabeth Umaña Solís,¹ Carolina Vargas Arias,²
Alejandra Ochoa Palominos,¹ Marta Bonilla Rojas¹

¹ Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica.

² Hospital San Vicente de Paúl de Heredia, Costa Rica.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:224-226

Recibido: 28/12/2015 / Aprobado: 07/03/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 38 años que consulta por diarrea de 6 años de evolución sin otros síntomas asociados, manejada con tratamiento sintomático (antiespasmódicos y antidiarréicos). La exploración física y el perfil bioquímico fueron normales. Se le realizó una colonoscopia, la cual reveló la presencia de un pólipo plano a 6 cm del margen anal de 25 x 20 mm. La histología de la lesión rectal mostró un fragmento de mucosa colónica con mucosa gástrica especializada compatible con "heterotopía gástrica rectal". La heterotopía gástrica puede ocurrir en cualquier segmento del tracto gastrointestinal. La localización rectal es rara y suele ser asintomática. El tratamiento definitivo consiste en la resección quirúrgica de la lesión, pero inicialmente debe intentarse manejo conservador con inhibidores de la bomba de protones e incluso erradicación del *Helicobacter pylori* en caso de ser positivo. El paciente del caso que se presenta fue manejado conservadoramente planteándose seguimiento clínico y endoscópico.

Palabras claves. Heterotopía gástrica, diarrea crónica, benignidad.

Gastric heterotopia in the rectum: a case report

Summary

We report the case of a 38-year-old male who consulted for diarrhea 6 years of evolution without associated symptoms,

managed with symptomatic treatment (antispasmodics and antidiarrheal). Physical examination, complete blood count and biochemical profile were normal. Colonoscopy revealed the presence of a flat lesion of 25 x 20 mm located 6 cm from the anal margin. Histology of the lesion showed a fragment of colonic mucosa with gastric specialized mucosa consistent with "gastric heterotopia in the rectum". Gastric heterotopia may occur in any segment of the gastrointestinal tract. The rectal localization is rare and usually asymptomatic. The definitive treatment is surgical resection of the lesion, but is recommended to try initially conservative management with proton-pump inhibitor and even eradication of *Helicobacter pylori* in positive cases. This patient was managed conservatively considering clinical and endoscopic follow.

Key words. Gastric heterotopia, chronic diarrhea, benignity.

Abreviaturas

LST: Lateral Spreading Tumor.

Varón de 38 años sin antecedentes personales ni familiares relevantes y sin hábitos tóxicos que consulta por diarrea crónica de 6 años de evolución de 4-5 deposiciones diarias, de consistencia blanda, sin evidencia de signos de sangrado digestivo (proctorragia, hematoquecia o melenas) o moco en las heces. La diarrea mejoró en los 4 meses previos a la consulta con tratamiento: con antiespasmódicos y ocasionalmente loperamida. La exploración física fue normal. Las muestras de heces para bacterias patógenas, parásitos y *Clostridium difficile* fueron negativas. Los análisis de sangre con estudio de diarrea (hemograma, bioquímica general, serología de enfermedad celíaca, TSH, ferritina, vitamina B12, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular) fueron normales.

Correspondencia: Alejandra Ochoa Palominos
Calle Convento Palomas, 800 mts este del centro comercial "La Paco".
Residencias Bohemia Country. Apartamento 5-C. Escazú. Código postal: 10201.
Tel: +506-8581-9358.
Correo electrónico: ale8ap@gmail.com

La colonoscopia reveló la presencia de una lesión plana de 25 x 20 mm situada a 6 cm del margen anal (Figura 1) con características de un tumor de extensión lateral (su siglas en inglés, LST: “*Lateral Spreading Tumor*”) no granular. El resto de la colonoscopia fue normal. Se complementa el estudio con un ultrasonido endoscópico, donde se identifica una lesión hipoeoica, heterogénea de 14 mm de longitud y 4,5 mm de profundidad. La lesión compromete mucosa y submucosa, y respeta la muscular propia. No hay evidencia de adenopatías perilesionales ni compromete estructuras adyacentes al recto. Se toman biopsias de la lesión. La histología de las biopsias con tinción hematoxilina-eosina reveló la presencia de glándulas gástricas oxínticas con células parietales y principales, observándose la transición entre la mucosa rectal y la gástrica de forma continua en un mismo fragmento (Figura 2). El diagnóstico fue compatible con una “heterotopía gástrica rectal”. No se observó áreas de metaplasia intestinal, displasia o malignidad, ni se identificó la presencia de *Helicobacter pylori*.

La mucosa gástrica heterotópica es una alteración que se caracteriza por la presencia de mucosa gástrica fuera del estómago, en cualquier parte del tracto gastrointestinal, siendo la localización más frecuente el esófago.¹ Otros sitios inusuales de aparición incluyen: glándulas salivares, lengua, quistes broncogénicos y tiroglosos, médula espinal, pared abdominal, mediastino, vejiga y escroto.² El origen de esta lesión no está bien establecido, se cree que puede ser secundario a una diferenciación falsa de las células madres pluripotenciales del endodermo, errores durante el desarrollo embrionario con fracaso en el des-

Figura 1. Imagen endoscópica de la lesión. Cromoendoscopia virtual (FICE 2). Pólipo de 2 x 2,5 cm a 6 cm del margen anal, sugestiva de LST.

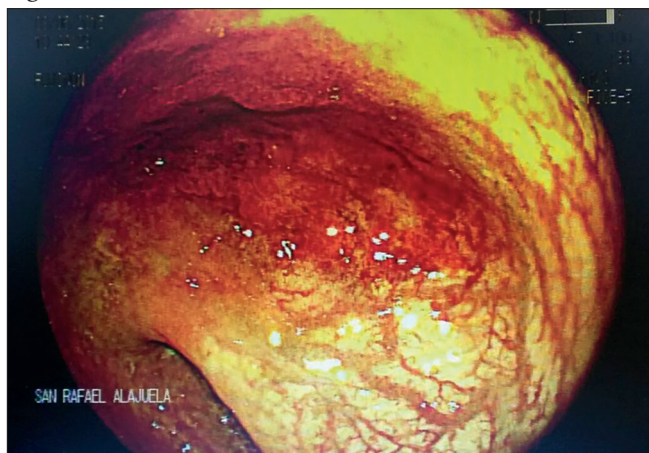
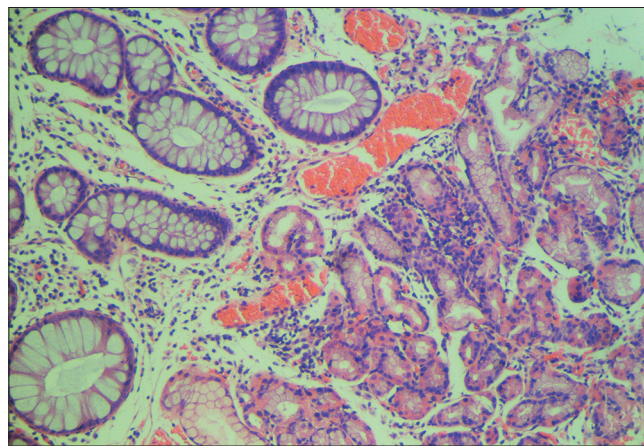


Figura 2. Imagen histológica con hematoxilina-eosina de las biopsias de la lesión: Heterotopía gástrica rectal. En un mismo fragmento se observa a la izquierda mucosa colónica y a la derecha mucosa gástrica.



censo del estómago durante la cuarta a séptima semana de gestación, o por metaplasia de la mucosa rectal secundaria a daño mucoso.

La localización rectal es infrecuente con alrededor de 50 casos reportados en la literatura.³⁻⁶ Generalmente es asintomática y cuando presenta síntomas, los más comunes son sangrado rectal, dolor abdominal, tenesmo rectal y menos frecuentemente diarrea. Las complicaciones reportadas son ulceración, anemia ferropénica, perforación, fistulización, estenosis y obstrucción intestinal.^{3, 4, 7} La mucosa gástrica ectópica, incluso la de recto, puede secretar ácido y albergar al *Helicobacter pylori*.

Es más frecuente durante el primer decenio de la infancia o en adultos jóvenes,^{3, 4} con un rango documentado muy amplio (desde el nacimiento hasta los 51 años de edad), y un promedio de 21 años al momento del diagnóstico. Tiene predilección por el sexo masculino con una relación de 5,2:3.

Usualmente ocurre en la cara posterolateral del recto entre 5-8 cm del margen anal, si bien en un 20-25% de los casos se localiza dentro de los 2 cm de la línea dentada. El aspecto endoscópico es variable. Se puede visualizar como úlceras fibrinoides o sangrantes, placas rojizas o asalmonadas, o como una lesión polipoidea.⁵ El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histopatológico de las biopsias del área afectada. Se ha reportado la utilidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc para confirmar el diagnóstico.⁵

Como tratamiento definitivo suele practicarse la escisión quirúrgica del segmento afectado, sobre todo en pa-

cientes sintomáticos o que presenten complicaciones. Sin embargo, se puede contemplar un manejo conservador en casos seleccionados con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores H_2 ^{6,9} para inhibir la secreción ácida, sobretudo en aquellos casos con multifocalidad extensa de la heterotopía. Asimismo, se puede realizar la erradicación del *Helicobacter pylori*, principalmente cuando existe ulceración de la mucosa.

Los síntomas del paciente del presente caso se resolvieron sin tratamiento, incluso no se estableció una relación causal clara entre la diarrea y la presencia de mucosa gástrica heterotópica, probablemente sea un hallazgo incidental. Después de una valoración riesgo-beneficio, el paciente se encuentra en seguimiento periódico y no se ha contemplado hasta la actualidad la resección endoscópica del área afectada. Se planea repetir la colonoscopia en el plazo de 12 meses y en función de los hallazgos y la sintomatología se replantearán las opciones terapéuticas.

Sostén financiero. El presente trabajo no tiene sostén financiero de ninguna institución. Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Referencias

1. Khan MJ, Mullerat P, Desai A. A polypoid gastric heterotopia of jejunum diagnosed by capsule endoscopy. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP 2009; 19: 661-662.
2. Heo YS, Jeong SY, Son SW, Kim IH, Seo SH. Heterotopic gastric mucosa in the umbilicus. Annals of Dermatology 2010; 22: 223-225.
3. Sousa J, Cabezuelo L, Rodrigues A, Costa N, Cipriano MA. Gastric heterotopia of rectum: a rare entity. Acta Medica Portuguesa 2010; 23: 1151-1154.
4. Lascar G, Houissa-Vuong S, Martin B, Vuong PN. [Gastric heterotopia in the rectum: a new case]. Gastroenterologie Clinique et Biologique 2000; 24: 849-850.
5. Kokil G, Pulimood A, Mathai J. A rare case of a rectal polyp with gastric heterotopia. Indian Journal of Pathology & Microbiology 2011; 54: 848-849.
6. Rifat Mannan AA, Kahvic M, Bharadwaj S, Grover VK. Gastric heterotopia of the anus: report of two rare cases and review of the literature. Indian Journal of Pathology & Microbiology 2008; 51: 240-241.
7. Goldfarb WB, Schaefer R. Gastric heterotopia in the rectum: report of a case. Annals of Surgery 1961; 154: 133-136.
8. Brandt LJ. Gastric heterotopia in the rectum. Gastrointestinal Endoscopy 2010; 72: 190-191.
9. Murray FE, Lombard M, Dervan P, Fitzgerald RJ, Crowe J. Bleeding from multifocal heterotopic gastric mucosa in the colon controlled by an H_2 antagonist. Gut 1988; 29: 848-851.

Hepatitis tóxica inducida por lamotrigina. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Juan Jacobo Padilla Garrido, Mauricio Sepúlveda Copete

Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Valle del Cauca, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:227-229

Recibido: 28/01/2016 / Aprobado: 21/06/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 61 años, quien presenta un síndrome convulsivo secundario al drenaje de un hematoma subdural. El paciente inició tratamiento con lamotrigina dos meses antes de su ingreso, en el cual presenta un cuadro febril con episodios convulsivos; los exámenes realizados evidenciaron transaminasas y bilirrubinas elevadas. Se realizaron estudios imagenológicos e infecciosos que descartaron las etiologías más comunes, por lo tanto, se consideró que el inicio reciente de lamotrigina y la recuperación rápida de su perfil hepático y de los síntomas clínicos, se debían a una hepatitis inducida por medicamentos. Es importante considerar que aunque hay descritos diversos efectos adversos asociados al uso de la lamotrigina, la hepatitis tóxica es un fenómeno raro; se han descrito elevaciones de las transaminasas pero los reportes de caso donde se describen hepatitis fulminante son escasos.

Palabras claves. Hepatitis tóxica, anticonvulsivantes, lamotrigina.

Lamotrigine induced toxic hepatitis. Case report and literature review

Summary

Patient has 61 years who convulsive syndrome secondary to drain subdural hematoma occurs. Two months before he en-

tered the patient began treatment with lamotrigine, the entry he has febrile seizure episodes, the test conducted showed elevated transaminases and bilirubin and infectious imaging studies that ruled most common etiologies were made, therefore it was considered that the recent start of lamotrigine and rapid recovery from his liver function and clinical symptoms that your picture was due to a drug-induced hepatitis. It is important to note that although there are described various adverse effects associated with the use of lamotrigine toxic hepatitis is a rare phenomenon, it described transaminase elevations but reports of fulminant hepatitis cases are described where they are weird.

Key words. Toxic hepatitis, anticonvulsive agents, lamotrigine.

La hepatitis tóxica inducida por medicamentos es una complicación potencial de innumerables medicamentos, la mayoría de los casos no ocurren de forma predecible o por efecto dosis-dependiente. Por tal motivo a veces reconocer la droga como un potencial de hepatotóxico es demorado y en los estudios previos a la comercialización de los medicamentos no es encontrado como un efecto adverso.

La lamotrigina es parte del grupo de anticonvulsivantes de última generación y está aprobada para el manejo de convulsiones generalizadas y parciales. Aunque su efecto adverso mayormente reconocido son las erupciones cutáneas, en los últimos años han venido aumentando los reportes que la relacionan con un síndrome de hipersensibilidad potencialmente fatal. La hepatotoxicidad también ha sido reportada, sin embargo, la presencia de los casos de falla hepática son poco comunes.

Es por eso que se presenta un caso clínico de un paciente con inicio reciente de lamotrigina, quien ingresó con un cuadro de hepatitis tóxica con criterios de falla hepática pero que mejoró rápidamente al suspender este medicamento.

Correspondencia: Juan Jacobo Padilla Garrido
Calle 44 # 109-29 apto 104E Cali, Valle del cauca, Colombia
Tel: (+57 2) 3398321- (+57) 3155525187
Correo electrónico: jacobopadilla84@gmail.com

Presentación del caso

Paciente masculino de 61 años originario procedente de Cali Colombia con antecedentes de hipertensión arterial, secuelas de enfermedad cerebrovascular isquémica en el año 2007 con monoparesia en el miembro superior izquierdo, demencia vascular secundaria y síndrome convulsivo crónico secundario al drenaje de un hematoma subdural crónico en febrero de 2014. Tratamiento que recibe: nifedipina 30 mg cada 12 horas, metoprolol 50 mg cada 12 horas, losartan 100 mg cada 12 horas, lamotrigina 25 mg cada 8 horas (inició dos meses previo al ingreso), ácido valproico 250 mg cada 8 horas (iniciado en el 2014) y atorvastatina 40 mg por día.

Ingresa por un cuadro de cinco días de fiebre no cuantificada asociado a malestar general sin presentar otra sintomatología. Acude a su centro primario de atención dos días previo al ingreso a nuestra institución donde recibe manejo sintomático. Posteriormente desarrolló disminución de la fuerza muscular en las piernas, desorientación, alucinaciones e hiporexia por lo cual ingresa a urgencias para ser valorado. En la revisión de los síntomas refiere orina hiperpigmentada, dolor a la deglución y halitosis. Niega contacto con personas enfermas y visitas a zonas rurales. Refiere que presentó en los últimos tres días tres episodios convulsivos debido a que no estaba tomando su medicación. Al ingreso a la Fundación Valle del Lili Cali, Colombia, se encuentra sin fiebre con frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 12 por minuto, presión arterial de 178/81, somnoliento con escala de Glasgow 10/15; mucosas húmedas, hipertrofia de amígdalas bilateral sin placas, escleras anictéricas, adenopatía cervical submaxilar derecha, presenta monoparesia del miembro superior izquierdo.

Exámenes de laboratorio: leucocitos 2.300/mm³, neutrófilos 1.160, linfocitos 400, monocitos 120, eosinófilos 370, basófilos 50, hemoglobina 14,9 gr%, hematocrito 44%, plaquetas 100.000/mm³, pt 17,7, RIN 1,26 (control 14,4), ptt 34,3 (control 30), urea 17 mg/dl, creatinina 1,17 mg/dl, alanino aminotransferasa (ALT) 1.681 U/L, aspartato aminotransferasa (AST) 1.300 U/L, bilirrubina total 3,7 mg/dl, bilirrubina directa 3,47 mg/dl, bilirrubina indirecta 0,30 mg/dl, fosfatasa alcalina 410 U/L, GGT 924 U/L, LDH 1050 U/L, amonio 67 umol/L, sodio 140 mmol/L, potasio 4,4 mmol/L, magnesio 2,0 mmol/L, fósforo 2,8 mmol/L, proteína C reactiva 18,1 mg/dl. Anticuerpos contra el dengue, influenza A/B, H1N1, Elisa VIH, IgM citomegalovirus, toxoplasma IgM, hepatitis C, IgM hepatitis A, antígeno de superficie hepatitis B todos negativos. La carga viral de Epstein Barr fue no detectable, hemocultivos negativos y uroanálisis normales. Estudios radiológicos: ultrasonografía de abdomen total con disminución de la ecogenicidad hepática, con acentuación de las tríadas porta-les sin hepatomegalia sugestiva de proceso inflamatorio. Sin signos de hepatopatía crónica ni cálculos en la vesícula

biliar; una tomografía axial computada de cráneo con áreas de encefalomalacia en el hemisferio cerebral derecho sin evidencia de proceso intracraneal agudo.

El paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos dado su cuadro de encefalopatía, convulsiones y riesgo de falla hepática fulminante. Se trató con el anticonvulsivante levetiracetam y se hizo un control periódico de su función hepática mientras se descartaban otras posibles causas infecciosas causantes de su hepatitis. Durante su estadía el paciente no presentó nuevos episodios convulsivos, ni alteraciones neurológicas adicionales, y pese a tiempos de coagulación prolongados documentados durante el seguimiento, el paciente, no presentó sangrado clínicamente significativo. Estuvo hospitalizado durante siete días mostrando una tendencia a mejorar las pruebas de función hepática. Al momento del alta presentaba: ALT 476U/L, AST 709U/L, bilirrubina total 1,21 mg/dl, bilirrubina directa 0,5 mg/dl, fosfatasa alcalina: 410 U/L y hemograma normal.

Discusión

La toxicidad hepática inducida por medicamentos puede definirse como el daño causado al hígado por toxinas o xenobióticos que causan anomalías en las pruebas de la función hepática o en la función hepática por sí mismos. Puede variar desde una enfermedad leve con discreto aumento de las aminotransferasas hasta una hepatitis fulminante que se manifiesta como necrosis hepática.¹

Es difícil determinar la frecuencia real y la incidencia de la hepatitis tóxica inducida por medicamentos debido a que los estudios retrospectivos representan sesgos de selección. Los estudios prospectivos están restringidos a los grupos farmacéuticos, los cuales muestran una incidencia de 14 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que los estudios retrospectivos muestran una incidencia entre 1 a 3 por cada 100.000 habitantes.

Factores independientes asociados a peor pronóstico incluyen la edad, el sexo femenino y los incrementos de la aspartato aminotransferasa. Otras enfermedades como diabetes, hepatitis B y C, psoriasis y obesidad están asociadas a mayor riesgo de toxicidad. Con respecto a la raza los afroamericanos tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por anticonvulsivantes, los pacientes jóvenes están en mayor riesgo de hepatotoxicidad por ácido valproico y los salicilatos. Los pacientes mayores tienden a tener mayor riesgo de desarrollar injuria colestásica.¹²

El daño a las células hepáticas puede ser causado por distintos mecanismos, la toxina por sí misma puede ser metabolizada permitiendo la acumulación de agentes endógenos. Algunas toxinas pueden unirse covalentemente a las proteínas permitiendo disrupción de la membrana celular y eventualmente la muerte. La unión covalente a las proteínas puede permitir la formación de antígenos que pueden ser

blanco del sistema inmune. Estas toxinas pueden ser responsables también de la destrucción de los transportadores y las bombas responsables del flujo de la bilis causando colestasis. Pueden también inhibir la mitocondria disminuyendo su actividad lo que resulta en la formación de especies reactivas de oxígeno de oxidación de lípidos y acumulación de grasa.

El cuadro clínico se caracteriza por síntomas inespecíficos que incluyen astenia, anorexia, náuseas, dolor abdominal, fiebre, ictericia, coluria y prurito. Un incremento leve de las aminotransferasas o presentar falla hepática (coagulopatía o encefalopatía) son comúnmente encontrados en la evaluación de los pacientes.⁸

Casi todos los anticonvulsivantes con excepción de Gabapentin y Vigabatrin van a biotransformación hepática, los anticonvulsivantes lipofílicos requieren la conversión a su forma hidrofílica para una excreción renal, este proceso requiere metabolismo fase uno y fase dos, reacciones encargadas de permitir metabolitos activos e inactivos. El metabolismo del medicamento depende del flujo sanguíneo hepático, de la unión a la albúmina, de la dosis captada del medicamento por los hepatocitos, la integralidad de los hepatocitos y de la patencia del sistema hepatobiliar. Es un reto para el médico determinar si el medicamento debe continuarse o, de ser suspendido, va a depender de la patología de base, de la injuria hepática establecida y del potencial epiléptico si el paciente debe continuar la droga real.²

Lamotrigina pertenece a la clase fenilpiridina. Fue aprobada para el uso de epilepsia en 1994 para uso en crisis compulsivas parciales y generalizadas, su efectividad también se ha probado para crisis de ausencia y convulsiones atónicas. Bloquea los canales de sodio sensitivos a voltaje inhibiendo la liberación de neurotransmisores incluido glutamato y aspartato.¹² Lamotrigina es un tratamiento efectivo para las epilepsias focales y generalizadas, y como la mayoría de los anticonvulsivantes, tiene metabolización hepática. La depuración del medicamento depende del compromiso hepático y se ha propuesto que la reducción de la dosis entre 50 y 75% en pacientes con cirrosis hepática *Child-Pugh* grado B-C debe ser tomada en cuenta. Algunos experimentos *in vitro* han demostrado que la duración de lamotrigina no cambia en la presencia de enfermedad hepática.⁶⁻⁹

La elevación de las transaminasas ocurre en menos del 1% de los pacientes; la hepatotoxicidad es rara, idiosincrática y usualmente exhibe un patrón hepatocelular.³ Típicamente aparece en el primer mes de iniciado el medicamento y se ha notado que el más frecuente es el aumento rápido de éste y en los estatus epilépticos.^{4,5}

El compromiso hepático usualmente está sobreagregado a un cuadro de hipersensibilidad compatible con el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, el cual es un proceso de hipersensi-

bilidad que no es mediado por inmunoglobulina E y es considerado una hipersensibilidad tipo IV; esta teoría se ha mostrado *in vitro* mediante la estimulación de linfocitos.¹¹

En la biopsia se puede observar necrosis hepática aguda o hepatitis focal con inflamación portal leve. En la mayoría de los casos la hepatotoxicidad resuelve con la suspensión del medicamento pero se han descrito casos de hepatitis necrosante fatal.^{6,7}

Aunque no se reportaron alteraciones en la función hepática en los estudios fase tres y fase cuatro, se ha reportado casos de falla hepática y multiorgánica en pacientes tomando lamotrigina y en algunos casos se ha reportado algún otro síntoma asociado como hipertermia, *rash* cutáneo, rabdomiólisis y coagulopatía. Basados en estudios en humanos, la lamotrigina debe ser ajustada en presencia de enfermedad hepática. Los reportes de enfermedad hepática son raros y en algunos casos es difícil establecer la causalidad entre la droga y la hepatotoxicidad.¹⁰

Sostén financiero. No se recibieron aportes económicos para la realización.

Referencias

1. López AM, Hendrickson RG. Toxin-Induced Hepatic Injury, *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 103-125.
2. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15: 156-164.
3. Au JS, Pockros PJ. Drug-Induced Liver Injury from Antiepileptic Drugs. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 687-697.
4. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-1026.
5. Sauve G, Bresson-Hadni S, Prost P, Le Calvez S, Becker MC, Galmiche J, Carbillat JP, Miguet JP. Acute hepatitis after lamotrigine administration. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1874-1877.
6. Makin AJ, Fitt S, Williams R. Fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *BMJ* 1995; 311: 292.
7. Overstreet K, Costanza C, Behling C, Hassani T, Masliah E. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: a case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1921-1925.
8. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 73.
9. Moeller KE, Wei L, Jewell AD, Carver LA. Acute hepatotoxicity associated with lamotrigine. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 539-540.
10. Marcellin P, de Bony F, Garret C, Altman C, Boige V, Castelnau C, Laurent-Puig P, Trinchet JC, P. Rolan P, Chen C, Mamet JP, Bidault R. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 410-414.
11. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1425-1439.
12. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, López-Durán J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 141-158.

Consenso Argentino de Trasplante Hepático

Andrés E Ruf,¹ Nora G Cejas,² Eduardo de Santibañez,³ Federico G Villamil,^{1, 4}
en representación de la Sociedad Argentina de Trasplantes

¹ Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Unidad de Trasplante Hepático del Hospital El Cruce de Florencio Varela. Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:230-236

Recibido: 01/03/2016 / Aprobado: 08/08/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Colaboradores

Oscar Andriani, Horacio Aziz, Laura Barcán, Liliana Bisignano, Gustavo Braslavsky, Fernando Cairo, Paola Casciato, Miguel Ciardullo, Luis Colombato, Valeria Descalzi, Eduardo Fassio, Sebastián Ferretti, Adrián Gadano, Omar Galdame, Teresa García, Sergio Gianassi, Gabriel Gondolesi, Rosana Jordán, Shigeru Kozima, Pablo Maidana, Alfredo Martínez, Marta Martinuzzo, Francisco Mattera, Lucas McCormack, Claudia Nagel, Luis Podestá, Emilio Quiñonez, Rodolfo Quirós, Marcelo Silva, Juan Carlos Spina, Rubén Terg, Rogelio Traverso, Alejandra Villamil, Fernanda Zingale.

integrados por hepatólogos, cirujanos, infectólogos, radiólogos, bioquímicos y representantes del Organismo Nacional de Procuración y Trasplante (INCUCAI) abordaron la problemática de la selección de los donantes hepáticos, la transmisión de infecciones bacterianas por el donante, las situaciones especiales no contempladas (ascitis y encefalopatía hepática), la optimización del diagnóstico radiológico del hepatocarcinoma y la reproducibilidad del MELD. Las conclusiones del consenso fueron elevadas al Organismo Nacional de Procuración y Trasplante para modificar la normativa vigente.

Palabras claves. Donante cadavérico, situaciones especiales del MELD, hepatocarcinoma.

Resumen

Desde la adopción del modelo MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para la distribución de órganos en el trasplante hepático en julio del año 2005, Argentina no ha introducido modificaciones sustanciales a la normativa que rige la procuración y distribución hepática. En el contexto de los recientes avances en las diferentes áreas relacionadas con el trasplante hepático, la Sociedad Argentina de Trasplantes patrocinó el Primer Consenso Argentino de Trasplante Hepático cuyas conclusiones se resumen en este artículo. Seis grupos de trabajo

Argentine Consensus on Liver Transplantation

Summary

Ever since the adoption of the MELD score for liver allocation in July 2005 in Argentina, there have been no further modifications in liver procurement and allocation policies. Due to the recent innovations in different liver transplant-related areas, the Argentinean Transplant Society sponsored the First Argentinean Consensus on Liver Transplantation. The Consensus was integrated by six different working groups of hepatologists, transplant surgeons, infectious disease specialists, radiologists, biochemistry specialists and experts from the National Procurement and Transplantation Office (INCUCAI) who dealt with the problematic of liver donor selection, donor transmitted bacterial infection, MELD exceptions (ascites and encephalopathy), novel imaging diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma and MELD reproducibility. Consensus final statements have been submitted to

Correspondencia: Andrés E Ruf

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Británico de Buenos Aires.

Perdriel 74 – CP 1280AEB. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: aruf@fundieh.org.ar

the National Procurement and Transplantation Office for consideration and modification of current regulations.

Key words. *Deceased donor, MELD exceptions, hepatocellular carcinoma.*

Abreviaturas

INCUCAI: Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante.

TH: trasplante hepático.

DRI: donor risk index.

MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease.

HCC: hepatocarcinoma.

PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

EPS: encefalopatía portosistémica.

Na: sodio sérico.

MELD-Na: MELD-Sodio.

TC: tomografía computada.

RM: resonancia magnética.

LI-RADS: Liver Imaging Reporting and Data System.

RIN: Razón Internacional Normatizada.

ISO: International Organization for Standardization.

CAP: College of American Pathologists.

OAA: Organismo Argentino de Acreditación.

ISI: International Sensitivity Index.

El 1 de diciembre de 2013, en el marco del XII Congreso Argentino de Trasplante y del XXII Congreso Latinoamericano y del Caribe de Trasplante, se realizó el Primer Consenso Argentino de Trasplante Hepático. Se constituyeron seis grupos de trabajo, integrados por expertos en cada uno de los temas a desarrollar. Durante la mañana los coordinadores presentaron las propuestas de trabajo y un breve resumen sobre lo publicado de cada tema. Posteriormente se pasó a una reunión cerrada para finalizar la redacción de las propuestas. Finalmente, en la sesión vespertina, los coordinadores de cada grupo presentaron las conclusiones que fueron discutidas en forma abierta con los asistentes al Consenso para generar las conclusiones que se resumen en este manuscrito y que fueron elevadas a la Dirección Científico Técnica del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) para solicitar las modificaciones a la norma de distribución hepática vigente.

1. Selección de los donantes hepáticos

La mayor limitación para el acceso al trasplante hepático (TH) en todo el mundo es la falta de un número adecuado de donantes. Datos del Registro Nacional de Trasplante Hepático muestran que durante el período 2005-2011 la aplicabilidad del TH en Argentina (número de trasplantes/número de pacientes en lista de espera) fue del 43% y que la remoción de la lista de espera (por muerte o enfermedad avanzada) fue del 28%. El uso de donantes con criterios extendidos, también llamados donantes marginales, aumenta la aplicabilidad del TH pero acarrea un mayor riesgo de fallo primario del injerto. Los criterios usados para definir a un donante como marginal han cambiado a lo largo del tiempo. En Estados Unidos, y en base a un trabajo que incluyó 20.023 donantes, se desarrolló un índice de riesgo del donante (DRI o *donor risk index* en inglés) cuya fórmula contiene las variables que fueron predictoras independientes de la disfunción postoperatoria del injerto hepático. Un estudio reciente ha demostrado que en Argentina el hígado fue obtenido en solo la mitad de los operativos de trasplante en los que se ablacionó al menos un órgano vascularizado, algo difícil de explicar. Los beneficios del DRI no pueden extrapolarse directamente a nuestro país debido a que su fórmula incluye algunos parámetros como la raza que no son aplicables. Sin embargo, el análisis de las variables más representativas del DRI (edad, tipo de injerto y causa de muerte) en los donantes no aceptados de nuestro país sugiere que en muchos casos el rechazo del hígado fue inadecuado. Históricamente, se sabe que en muchos donantes con características clínicas y bioquímicas “desfavorables” (criterios extendidos) el hígado presenta un aspecto macroscópico normal en la cirugía de la ablación. En este caso, el buen juicio y experiencia del cirujano permite su aceptación y posterior implante con alta chance de éxito. Por lo tanto, ningún hígado debería ser rechazado por vía telefónica sin “ir a verlo”. El mayor problema para implementar esta estrategia en Argentina son las largas distancias que deben recorrerse en muchos casos para que un cirujano con experiencia pueda examinar el hígado en forma directa. Debido a esto, el traslado por vía aérea del equipo de ablación para evaluar órganos en zonas alejadas del centro de trasplante y con alta chance de ser rechazados no parece ser costo-efectivo.

Propuesta 1.1: Distribución hepática

- Solicitar a todos los Organismos Provinciales de Procuración distribuir el hígado en todos los operativos sin excepción alguna.
- Cumplir con los tiempos estipulados, no solo para la aceptación o rechazo del órgano sino también para

la ablación, especialmente en el caso de donantes multiorgánicos.

Propuesta 1.2: Ablación regional

- Implementar un sistema de ablación regional comenzando en las provincias con mayor volumen de procuración y que además cuenten con cirujanos que acrediten formación y experiencia previa en TH.

- Los resultados de esta política de ablación regional deberán ser evaluados al año de su implementación.

Propuesta 1.3: Índice de riesgo del donante

- Iniciar en forma prospectiva la recolección de variables del donante que permitan desarrollar un índice propio para Argentina.

2. Transmisión de infecciones bacterianas por el donante

Actualmente, y en todo el mundo, existe una desproporción creciente y progresiva entre el número de candidatos en lista de espera y el número de trasplantes realizados. Este hecho ha llevado a la necesidad de maximizar la utilización de los donantes cadavéricos disponibles para aumentar así la aplicabilidad del TH. El mayor riesgo de usar donantes marginales o con criterios extendidos es el incremento de la incidencia de fallo primario del injerto, una complicación grave pero infrecuente en nuestro país. Es importante tener en cuenta que para muchos pacientes que tienen escasa chance de acceder a un órgano con el sistema MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), un “mal donante” puede ser su mejor o única opción. La contribución de las infecciones bacterianas del donante a la marginalidad del injerto y el impacto de utilizar hígados obtenidos de donantes bacteriémicos en los resultados del TH son aún motivo de controversia. En forma similar, la eficacia de la transmisión de gérmenes virulentos o multirresistentes del donante al receptor y la necesidad de adecuar el tratamiento antibiótico a los rescates bacteriológicos del donante no han sido investigadas en estudios controlados.

Durante el consenso se discutieron diversos aspectos vinculados a la bacteriología de los donantes cadavéricos de los cuales los más importantes fueron evaluar la necesidad de: 1) Contraindicar la ablación por infecciones bacterianas severas del donante, 2) Obtener sistemáticamente hemocultivos del donante y cultivos de la solución de transporte del órgano, y 3) Adaptar la antibioticoterapia (tipo y duración) a los rescates bacteriológicos del donante o de la solución de transporte.

Propuesta 2.1: Transmisión de infecciones bacterianas por el donante

Al no obtenerse consenso, este documento no incluye conclusiones o recomendaciones sobre el tema.

3. Situaciones especiales no contempladas

En Argentina el sistema MELD/PELD (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) contempla la posibilidad de otorgar puntos suplementarios en situaciones especiales en las cuales el valor real (calculado) del MELD no refleja el riesgo de muerte o de ser removido de la lista de espera por progresión de la enfermedad. Las situaciones contempladas actualmente por la norma, para los pacientes adultos, son el hepatocarcinoma (HCC) dentro de los criterios de Milán, la polineuropatía amiloidótica familiar con disautonomía y el síndrome hepatopulmonar con hipoxemia severa ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg). Fuera de estas tres situaciones contempladas y regladas, todo equipo de TH puede solicitar una “vía de excepción” para situaciones especiales no incluidas en la norma toda vez que se considere que el valor de MELD no se condice con el riesgo de muerte o de salida de la lista. Según datos del Registro Argentino de Trasplante Hepático, entre julio del 2005 y julio del 2012 se solicitaron 403 vías de excepción por situaciones especiales, lo que representa el 13% del total de candidatos en lista de espera durante dicho período ($n=3083$). De las 403 vías de excepción, 263 (65%) fueron situaciones especiales contempladas (HCC 226, síndrome hepatopulmonar 27 y polineuropatía amiloidótica familiar 10), y las 140 restantes (35%) situaciones especiales no contempladas en la norma. Los motivos más frecuentes para solicitar excepciones no contempladas fueron la ascitis refractaria (35 casos, 25%) y la encefalopatía portosistémica (EPS) severa (22 casos, 16%). Es importante destacar que el 59% de estas solicitudes fueron rechazadas (ascitis 66% y encefalopatía 73%) y que la mortalidad en lista de este grupo fue de 46% en comparación al 7% observado en los pacientes cuyas vías de excepción fueron aceptadas y al 26% de los candidatos sin solicitud de vías de excepción. En forma similar, la aplicabilidad del TH fue significativamente menor en los pacientes en los que se rechazaron las vías de excepción no contempladas (42%) que en aquellos en los que fueron aceptadas (88%). Estos datos sugieren, en primer lugar, que la percepción del equipo de trasplante sobre la severidad de la enfermedad (riesgo de muerte en lista) suele ser mejor que la ofrecida por el *score* de MELD. En segundo lugar, estos hallazgos nos obligan a contemplar la inclusión en la norma vigente de situaciones especiales adicionales a las que deberían otorgarse puntos suplementarios de MELD para favorecer un acceso más rápido al TH.

3.1 Ascitis y sus complicaciones

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis y se asocia a una elevada mortalidad, independientemente del valor del MELD. No es de extrañar entonces que en el Registro Argentino de Trasplante Hepático la ascitis refractaria fuera el motivo más frecuente de solicitud de vías de excepción para situaciones especiales no contempladas. El rechazo de la vía de excepción por ascitis en el 66% de los casos resultó en una elevada e inaceptable mortalidad en lista de espera (46%). El diseño e implementación de un *score* cuantitativo aplicable a la generalidad de los pacientes con ascitis es difícil debido a que muchos de los parámetros pasibles de utilización son subjetivos, inespecíficos, no auditables o manipulables. Algunos ejemplos de ello son el número de paracentesis terapéuticas, el número de internaciones, la calidad de vida y el estado nutricional. Sin embargo, existen algunas variables objetivas como la hiponatremia, la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal que pueden ser de utilidad para evaluar la severidad de la ascitis. Estas variables son además predictores del riesgo de muerte en pacientes con cirrosis y por lo tanto resulta atractivo utilizarlas para modificar o complementar el MELD, mejorando así su eficacia para establecer la urgencia del TH y para priorizar la adjudicación de los órganos. Numerosos estudios han demostrado en forma categórica que la incorporación del sodio sérico (Na) a la fórmula del MELD incrementa significativamente su eficacia para predecir el riesgo de muerte a los 90 días en pacientes con cirrosis avanzada. A partir de enero de 2016 el MELD-Na (MELD-Sodio) ha reemplazado al MELD para la adjudicación de los hígados obtenidos de donantes cadavéricos para TH en Estados Unidos.

Propuesta 3.1.1: Hiponatremia

- Reemplazar al MELD por el MELD-Na. Aplicarlo a la totalidad de los pacientes con cirrosis en lista de espera según la fórmula: $MELD-Na = MELD + 1,32 \times (137 - Na) - [0,033 \times MELD \times (137 - Na)]$. (Rango de Na: 125 a 137 mEq/L).

- El valor del sodio sérico para la renovación del MELD se solicitará a iguales intervalos que los demás componentes de la fórmula.

- El valor más bajo de Na para ingresar a la fórmula será fijado en 125 mEq/L para no priorizar en exceso a pacientes con hiponatremia severa.

Propuesta 3.1.2: Peritonitis bacteriana espontánea

- Priorizar en lista de espera a los pacientes que hayan presentado peritonitis bacteriana espontánea en los últi-

mos 12 meses adicionando 2 puntos al *score* de MELD-Na con el primer episodio documentado y 1 punto adicional por cada episodio subsiguiente.

- Deberá enviarse la documentación respaldatoria del diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea acorde a los criterios aceptados internacionalmente.

Propuesta 3.1.3: Síndrome hepatorenal

- Mantener el valor del MELD-Na al ingreso en lista o el valor más elevado hasta la realización del TH, independientemente de la respuesta a la terapia con vasoconstrictores como la terlipresina o noradrenalina.

- Deberá enviarse documentación respaldatoria del diagnóstico de síndrome hepatorenal acorde a criterios aceptados internacionalmente.

3.2 Encefalopatía hepática

El desarrollo de EPS incrementa 4 veces el riesgo de muerte en pacientes con cirrosis hepática y puede afectar notablemente la calidad de vida. Al ser una variable subjetiva, resulta muy difícil incorporar la severidad de la EPS a la fórmula de los índices pronósticos cuantitativos. Al igual que con la ascitis refractaria, la mayoría de los pedidos de excepción por EPS (73%) fueron rechazados, lo que se asoció a una elevada mortalidad en lista de espera. Existen sin embargo una serie de parámetros que permiten identificar las formas más graves o invalidantes de EPS a las que se les debería otorgar prioridad para la adjudicación de los órganos, independientemente de la severidad de la insuficiencia hepatocelular o de la presencia de otras complicaciones mayores de la cirrosis. Un buen ejemplo es la degeneración hepatolenticular no Wilsoniana que es una forma degenerativa, grave e infrecuente de EPS que puede progresar hasta generar grados de lesión cerebral no completamente reversibles con el TH.

Propuesta 3.2.1: Encefalopatía hepática severa (Grado 3 y 4 de la clasificación de West Haven)

- Adjudicar 20 puntos de MELD-NA a los pacientes con EPS severa que, a pesar de recibir los tratamientos más efectivos disponibles (lactulosa y rifaximina), hayan presentado al menos uno de los siguientes: 1) un episodio con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica; 2) dos episodios con requerimiento de internación, pero sin requerimiento de ARM, durante los 6 meses previos a la solicitud de la excepción; 3) Internación continua por más de 30 días debido a la EPS severa.

- A partir de los dos meses de otorgados los puntos suplementarios se adjudicará 1 punto adicional de MELD-NA por mes hasta que se realice el TH.

- Deberá enviarse documentación respaldatoria (epicrisis o resumen de ingreso hospitalario) sobre diversos aspectos de la EPS como internaciones, factores precipitantes, duración y detalles del tratamiento farmacológico utilizado.

Propuesta 3.2.2: *Degeneración hepatolenticular no Wilsoniana*

- Adjudicar 22 puntos de MELD-Na a los pacientes en los que el diagnóstico de esta forma grave de EPS sea bien fundamentado.

- A partir de los dos meses de otorgados los puntos suplementarios se adjudicará 1 punto adicional de MELD-Na por mes hasta que se realice el TH.

- Deberá enviarse documentación respaldatoria sobre esta forma infrecuente de EPS (lo más detallada posible) incluyendo imágenes del sistema nervioso central y material audiovisual que refleje las típicas anomalías neurológicas que presentan estos pacientes como ser temblor, trastornos de la palabra y/o de la marcha.

4. Optimización del diagnóstico de hepatocarcinoma

Los candidatos a TH con cirrosis y HCC que cumplen los Criterios de Milán reciben actualmente un MELD suplementario de 22 puntos y luego un punto cada tres meses hasta el trasplante o hasta ser removidos de la lista de espera por muerte o progresión tumoral. Datos del Registro Argentino de Trasplante Hepático han demostrado que el HCC es el motivo más frecuente (86%) de solicitud de situaciones especiales contempladas. A diferencia de lo ocurrido con las situaciones especiales no contempladas, la solicitud de puntos suplementarios por HCC fue aceptada en el 92% de los casos. La mortalidad en lista de espera fue significativamente menor (7%) y la aplicabilidad del TH significativamente mayor (83%) en los candidatos con HCC y puntos suplementarios otorgados que en aquellos pacientes en lista de espera con MELD real, sin solicitud de vías de excepción. El acceso al puntaje suplementario, y por lo tanto al TH trasplante, depende casi exclusivamente de una correcta caracterización del HCC en los estudios por imágenes. El análisis de los explantes en los candidatos trasplantados por HCC con puntaje suplementario mostró que 22% tenían un estadio mayor que T2, y por lo tanto fuera de los Criterios de Milán, y que un porcentaje no despreciable (9%) no tenían tumor evidenciable. Por lo tanto, para asignar los órganos en forma justa y equitativa a los pacientes con cirrosis y HCC resulta necesario optimizar y homogeneizar el equipamiento y la interpretación de los

estudios contrastados trifásicos como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) entre los distintos centros de TH.

Propuesta 4.1: *Equipamiento y detalles técnicos*

- Disponer de un equipamiento mínimo compuesto por un tomógrafo computado multidetector de ocho o más pistas y/o un resonador magnético de por lo menos 1.5 Tesla.

- Realizar el estudio respetando criterios previamente establecidos y validados para los estudios contrastados trifásicos de hígado.

Propuesta 4.2: *Diagnóstico de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática*

- Adoptar la clasificación de LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*), un sistema propuesto recientemente por el *American College of Radiology* que permite estandarizar los informes de los estudios dinámicos (TC o RM) de lesiones hepáticas en pacientes cirróticos o con factores de riesgo para el desarrollo de HCC.

- Un nódulo hepático en pacientes con cirrosis debe considerarse como HCC cuando cumple criterios de LR-5.

- Se define como LR-5 a un nódulo de 10 a 20 mm de diámetro, con *wash-in* (*realce*) en la fase arterial y al menos dos de los siguientes tres criterios: cápsula en la fase portal o tardía, *wash-out* (lavado) en fase portal o tardía o crecimiento del nódulo (>50% en <6 meses o >100% en >6 meses). Si el nódulo es >20 mm de diámetro, se lo considera LR-5 si muestra *wash-in* en fase arterial y al menos uno de los tres criterios antes mencionados.

- Un solo estudio dinámico con estos hallazgos debe ser considerado como suficiente para el diagnóstico de HCC.

- En caso de duda diagnóstica deben realizarse dos estudios trifásicos contrastados y enviar los informes por separado.

- De existir dos estudios dinámicos, para evaluar el otorgamiento de puntaje suplementario se tendrá en cuenta el informe con mayor número y tamaño de lesiones de acuerdo a la clasificación de LI-RADS.

- Para evaluar si un paciente con HCC cumple o no los Criterios de Milán, solo se considerarán los nódulos catalogados como LR-5. El radiólogo no debe informar si el paciente cumple o no los criterios de Milán.

- Finalmente, los nódulos <1 cm deben ser informados cuando no tienen la misma densidad/señal que los considerados como nódulos de regeneración en cualquiera de las fases.

Propuesta 4.3: *Estadificación del hepatocarcinoma*

- Debido a la importancia de las imágenes para el diagnóstico y estadificación del HCC, sería conveniente que

al solicitar los puntos suplementarios los centros de TH remitan, además del informe radiológico, un disco o dispositivo de almacenamiento con las imágenes (TC y/o RM). De ser así, el INCUCAI debería incluir un radiólogo en el Comité de expertos que otorga las vías de excepción.

- Para obtener puntos suplementarios adicionales, la estadiación radiológica del HCC deberá actualizarse cada tres meses. De no cumplirse con este requisito, el paciente perderá el puntaje de MELD otorgado por excepción (22 puntos).

- Luego de lograrse una regresión del tamaño tumoral del HCC con terapias adyuvantes (*dowstaging*) se sugiere considerar como candidatos a recibir puntos suplementarios solo a los pacientes que en la evaluación previa al tratamiento instrumentado cumplieran con los criterios de la Universidad de California San Francisco (UCSF) y que luego del tratamiento cumplan con los Criterios de Milán o que, manteniendo el tamaño inicial, tengan respuesta completa al tratamiento de acuerdo a las imágenes (criterios RECIST-Modificado).

5. Reproducibilidad del MELD

La falta de reproducibilidad en la determinación de las tres variables del modelo MELD, creatinina, bilirrubina y protrombina expresada como RIN (Razón Internacional Normatizada) puede generar variaciones significativas en los valores obtenidos en los diferentes centros de TH. Esto a su vez tiene un claro impacto en el acceso al trasplante ya que los pacientes pueden ascender o descender en la lista de espera por un problema metodológico en el cálculo del MELD y no por la mejoría o empeoramiento de su enfermedad o riesgo de muerte, lo cual resulta injusto e inaceptable.

Propuesta 5.1: *Referido a los laboratorios de los centros de trasplante hepático*

- Exigir que todo centro de TH tenga su laboratorio debidamente certificado y/o acreditada su calidad mediante el *International Organization for Standardization* (ISO 9000), el *College of American Pathologists* (CAP) o el Organismo Argentino de Acreditación (OAA).

- Exigir que en los pacientes del grupo sanguíneo "O" con valores de MELD ≥ 25 o de otros grupos sanguíneos con valores de MELD ≥ 20 los análisis de laboratorio se realicen exclusivamente en el centro de TH tanto para los ingresos a lista como para las renovaciones.

Propuesta 5.2: *Determinación del RIN*

- Exigir la utilización de tromboplastinas con un valor de *International Sensitivity Index* (ISI) $< 1,4$ (idealmente $< 1,2$) y específico para el instrumento utilizado en la detección del coágulo.

- Tomar la muestra con una concentración de citrato de 3,2%.

- Solicitar a los laboratorios de los centros de TH que expresen los valores del tiempo de protrombina en porcentaje de actividad además del RIN.

Propuesta 5.3: *Determinación de la bilirrubina y creatinina*

- Solicitar a los centros de TH que informen sobre el método de determinación de la creatinina (enzimático o Jaffe modificado) y bilirrubina, el instrumental utilizado y los valores de referencia para cada prueba en mg/dL.

Propuesta 5.4: *Utilización del MELD en pacientes anticoagulados*

- Exigir la notificación sobre la indicación de anticoagulación en pacientes con cirrosis, incluyendo la droga utilizada.

- Establecer un valor "techo" de 3.0 para el RIN en los pacientes anticoagulados, independientemente de la indicación o de la enfermedad de base.

- Realizar determinaciones de factor 5 y factor 11 en las muestras auditadas por el INCUCAI.

- Evaluar alternativas para reemplazar al MELD en cirróticos anticoagulados como ser el MELD sin RIN, el MELD-factor V o el MELD-factor 11.

Sostén financiero. *Los autores no recibieron ningún aporte de becas u otro sostén financiero.*

Referencias

1. Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA); Central de Reportes y Estadísticas (CRESI). En: <https://cresi.incucai.gov.ar/IniciarCresiFromSintra.do> [Accesed 07/16/2015].
2. Registro Argentino de Trasplante Hepático. En: <http://sat.org.ar/index.php/component/content/article/27-contenido-web/165-registro-argentino-de-trasplante-hepatico-sat-incuca> [Accesed 07/16/2015].
3. Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, López A, Krogh DH, Soratti CA, Bisigniano L. Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl* 2013; 19: 711-720.
4. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, Deb Roy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6: 783-790.
5. Dirchwolf M, Ruf AE, Biggins SW, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Villamil FG. Donor selection criteria for liver transplantation in Argentina: are current standards too rigorous? *Transpl Int* 2015; 28: 206-213.

6. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, Ringers J. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012; 12: 2789-2796.
7. Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, Conti D, DeStefano GD, Domínguez E, Ennis D, Gross T, Klassen-Fischer M, Kotton C, LaPointe-Rudow D, Law Y, Ludrosky K, Menegus M, Morris MI, Nalesnik MA, Pavlakis M, Pruett T, Sifri C, Kaul D. Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015; 99: 282-287.
8. Miller R, Covington S, Taranto S, Carrico R, Ehsan A, Friedman B, Green M, Ison MG, Kaul D, Kubak B, Lebovitz DJ, Lyon GM, Nalesnik MA, Pruett TL, Teperman L, Vasudev B, Blumberg E. Communication gaps associated with donor-derived infections. *Am J Transplant* 2015; 15: 259-264.
9. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343.
10. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026.
11. Kalra A, Wedd JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print]
12. Lim KH, Potts JR, Chetwood J, Goubet S, Verma S. Long-term outcomes after hospitalization with spontaneous bacterial peritonitis. *J Dig Dis* 2015; 16: 228-240.
13. França AV, De Souza JB, Silva CM, Soares EC. Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 295-298.
14. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, Bajaj JS, Davenport A, Jalan R, Angeli P, Caldwell SH, Fernández J, Francoz C, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ison MG, Kramer DJ, Mehta RL, Moreau R, Mulligan D, Olson JC, Pomfret EA, Senzolo M, Steadman RH, Subramanian RM, Vincent JL, Genyk YS. Management of the critically ill patients with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016; 64: 717-735.
15. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1454-1461.
16. Wedd J, Bambha KM, Stotts M, Laskey H, Colmenero J, Gralla J, Biggins SW. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: 1193-1201.
17. Servin-Abad L, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Acquired hepatocerebral degeneration in a patient with HCV cirrhosis: complete resolution with subsequent recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1161-1165.
18. Stracciari A, Baldin E, Cretella L, Delaj L, D'Alessandro R, Guarino M. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effects of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci* 2011; 32: 411-415.
19. The Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), LI-RADS v2014. En: <http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/LIRADS/LIRADS%202014%20Flash%20Cards.pdf> [Accessed 09/02/2016].
20. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2015; 61: 1056-1065.
21. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 995-1000.
22. Lisman T, van Leeuwen Y, Adelmeijer J, Pereboom IT, Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ. Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int* 2008; 28: 1344-1351.
23. Ruf AE, Martinuzzo ME, Cerrato GS, Chávez LL, Descalzi VI, Yantorno SE, Andriani OC, Podesta LG, Villamil FG. Impact of different thromboplastins on the international normalized ratio and meld score in patients with cirrhosis listed for liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 515.
24. Ruf AE, Martinuzzo M, Cerrato G, Chavez L, Descalzi V, Yantorno S, Podestá L, Villamil F. Factor V is less thromboplastin dependant than INR and is a significant predictor of waitlist mortality. *Liver Transpl* 2007; 13: S159.
25. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007; 13: 523-529.
26. Goulding C, Cholongitas E, Nair D, Kerry A, Patch D, Akyol M, Walker S, Manas D, Mc Clure D, Smith L, Jamieson N, Oberg I, Cartwright D, Burroughs AK. Assessment of reproducibility of creatinine measurement and MELD scoring in four liver transplant units in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 960-966.

Hepatitis autoinmune en la infancia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

Mirta Ciocca,¹ Cinthia Bastianelli,² Patricia Nacif,³ Gilda Porta,⁴ Flor Ramírez,⁵ Gloria Ríos,⁶ Jorge Romero,⁷ Carolina Rumbo⁸

¹ Hospital Alemán. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Hospital Materno Infantil de Salta. Salta, Argentina.

³ Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

⁴ Hospital Sirio-Libanes A C Camargo Cáncer Center. San Pablo, Brasil.

⁵ Hospital Nacional San Juan de Dios. Catedrática Asociada de Pediatría de la Universidad de San Carlos. Ciudad de Guatemala, Guatemala.

⁶ Clínica Alemana. Santiago de Chile, Chile.

⁷ Hospital Infantil Juan Pablo II y Sanatorio Nuestra Señora del Pilar. Ciudad de Guatemala, Guatemala.

⁸ Instituto de Trasplante Multiorgánico. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:237-245

Recibido: 13/10/2015 / Aprobado: 28/04/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

La hepatitis autoinmune es un proceso inflamatorio hepático crónico, de etiología desconocida, que predomina en el sexo femenino. Librado a su evolución espontánea, puede progresar a cirrosis en la mayoría de los casos. Sus manifestaciones clínicas de comienzo son variables, desde una forma asintomática hasta una hepatitis severa con insuficiencia hepática aguda. Es una enfermedad compleja, poligénica, multifactorial, originada por la interacción de factores ambientales y causales en individuos con predisposición genética a desarrollar enfermedades autoinmunes. Se caracteriza bioquímica y serológicamente por la presencia de transaminasas elevadas, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes, e histológicamente por hepatitis de interfase. La presencia de autoanticuerpos tiene valor diagnóstico y nos permite distinguir 2 tipos de hepatitis autoinmune: tipo 1, con anticuerpos anti-músculo liso, anti-actina y/o anti-núcleo y/o antígeno soluble hepático y tipo 2 con anticuerpos anti-mitosomas de

hígado y riñón o anti-citosol hepático. El primer esquema terapéutico implementado consistió en la asociación de prednisona y azatioprina, que resulta beneficioso en el 80% de los casos. Alrededor del 20% de los pacientes no responden al tratamiento convencional, requiriendo un tratamiento alternativo para impedir la progresión de la enfermedad. El trasplante hepático está indicado en aquellas hepatitis autoinmunes que se presentan como insuficiencia hepática aguda, o en aquellos pacientes en los que la enfermedad progresa a insuficiencia hepática terminal, a pesar del tratamiento instituido (10-20%).

Palabras claves. Hepatitis autoinmune, infancia, enfermedad hepática, tratamiento.

Autoimmune hepatitis in childhood. Working group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)

Summary

Autoimmune hepatitis is an inflammatory, chronic hepatic process of unknown etiology, affecting mainly females. Due to its spontaneous evolution, if not treated, it may progress to cirrosis in most cases. The clinical features at the onset of the

Correspondencia: Mirta Ciocca

Hospital Alemán, Av Pueyrredón 1640. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: mciocca@intramed.net

disease vary from asymptomatic to severe hepatitis and liver failure. It is a complex, polygenic, multifactorial disease, produced by the interplay of environmental and etiological factors in patients with a genetic predisposition to develop autoimmune diseases. The biochemical and serological features are elevated transaminase, hypergammaglobulinemia and circulating autoantibodies, and histologic picture of interface hepatitis. According to serum autoantibodies on diagnosis, two types of autoimmune hepatitis are found: type 1 positive for antinuclear (ANA) and/or smooth muscle antibodies (SMA), and/or soluble liver antigen (SLA), and type 2 with anti-liver kidney microsomal type 1 (anti-LKM 1) and/or anti-liver cytosol type 1 antibodies (anti-LC1). Treatments used for autoimmune hepatitis include prednisone and azathioprine, being effective in 80% of patients. Almost 20% of patients do not react to conventional treatment, requiring another alternative therapy preventing the progression of the disease. Liver transplantation is indicated in patients with acute liver failure or those patients who develop end-stage liver disease.

Key words. Autoimmune hepatitis, childhood, liver disease, treatment.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio hepático crónico, de etiología desconocida, que librado a su evolución espontánea puede progresar a cirrosis y enfermedad hepática terminal. Predomina en el sexo femenino y se caracteriza bioquímica y serológicamente por la presencia de transaminasas elevadas, hiper-gammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes, e histológicamente por hepatitis de interfase. Es fundamental el diagnóstico temprano, ya que el tratamiento inmunosupresor puede salvar la vida del paciente.¹⁻⁶

Clasificación

De acuerdo con los autoanticuerpos presentes en el suero al momento del diagnóstico, se distinguen 2 tipos de HAI:

- **HAI Tipo 1:** asociada a autoanticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúsculo liso (*smooth-muscle-antibody*, SMA), cuya especificidad es mayor si se comprueba que son antiactina y/o antígeno soluble hepático (*soluble liver antigen*, SLA).
- **HAI Tipo 2:** asociada a anticuerpos anti-mitosomas de hígado y riñón tipo 1 (*liver-kidney-microsome-antibody*, anti-LKM 1) y/o anti-citosol hepático tipo 1 (*liver cytosol*, anti-LC1).

El 40% de la HAI tipo 1 y el 80% de la tipo 2 se diagnostican antes de los 18 años de edad (edades promedio 10 y 6,5 años respectivamente). Aunque la mayor prevalencia ocurre en el rango de edad prepuberal, se ha diagnosticado HAI en edades tan tempranas como los 6 meses de vida. Esta enfermedad se observa más frecuentemente en el sexo femenino, con una relación 4:1 para la HAI tipo 1 y 9:1 para la tipo 2.¹⁻⁵

Patogenia

La HAI es una enfermedad compleja, multifactorial, poligénica, causada por la interacción de factores ambientales con otros causales, en personas con una predisposición genética a desarrollar enfermedades autoinmunes.⁶

Variantes o polimorfismos genéticos específicos aumentan o disminuyen el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes, afectando el fenotipo clínico como ocurre en la HAI tipo 1.^{7,8} En la HAI tipo 2, la autorreactividad contra autoantígenos específicos, tales como el citocromo P450IID6 (CYP2D6), es la base patogénica de esta enfermedad.⁹

El mecanismo que conduce a la destrucción celular y ruptura de la autotolerancia inmunológica es desconocido aunque se sabe que hay una pérdida de la regulación inmune. Se cree que la injuria hepática se produce en respuesta a la presentación de un péptido autoantigénico al receptor de un linfocito T (Th0) mediante las células presentadoras de antígeno (APC) que pueden ser macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, en presencia de señales coestimuladoras inducidas por la interacción de los linfocitos CD28 sobre Th0 y los CD80 sobre las APC. El daño hepático está orquestado por los linfocitos CD4 + que reconocen un antígeno propio, que es un péptido ubicado en las APC.¹⁰

Para desencadenar la respuesta autoinmune, el péptido se acopla a una molécula de antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase II y es presentado a las células CD4 + Th0 que se activan y se diferencian en Th1 y Th2 en presencia de IL-12 o IL-4, y células TH17 cuando hay un predominio de IL-6. Para desencadenar la respuesta autoinmune, el péptido está acoplado a una molécula de HLA de clase II y presentado a las células Th0, ocurriendo una interacción entre las dos células. Las células Th0 se activan y se diferencian en Th1 y Th2, e inician una cascada de eventos inmunológicos. Los macrófagos presentes en el hígado producen IL-12, las células Th1 secretan principalmente IL-2 e IF- γ , que a su vez activan más macrófagos, aumentan la expresión de moléculas HLA de clase I, incrementándose la vulnerabilidad de los hepatocitos al ataque citotóxico, e inducen la expresión

de HLA de clase II sobre los hepatocitos, siendo capaces de presentar el autoantígeno (péptido) a las células Th1, perpetuando de esta forma el ciclo de reconocimiento inmune. Las células Th2, en presencia de un microambiente rico en IL-4, producen IL-4, IL-5 e IL-10, induciendo la producción de autoanticuerpos a partir de linfocitos B y plasmocitos activados. Una vez desencadenada la reacción autoinmune, los hepatocitos son destruidos por diversos mecanismos: directamente en presencia de HLA de clase I, por intermedio de la citotoxicidad de los linfocitos CD8 +, lisis por la acción de citoquinas o por los autoanticuerpos ligados al complemento o por las células NK (asesinas naturales en castellano y *natural killer* en inglés). Los hepatocitos cubiertos por los autoanticuerpos pueden ser destruidos por la acción del complemento o por el receptor Fc, dos anticuerpos unidos a los linfocitos NK. El proceso de reconocimiento autoantigénico está estrictamente controlado por mecanismos de regulación representados por las células T reguladoras (T-regs) CD4 + y CD25 +.¹¹⁻¹⁴

Una pérdida en las células T-regs conduce a la pérdida de tolerancia inmunológica en HAI y respuestas efectoras inmunes descontroladas.¹⁵ Las células T-regs expresan diversos marcadores incluyendo el factor de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITR, *glucocorticoid-induced TNFR family related gene*), CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) y FOXP3. Hay un aumento en la expresión de FOXP3 en la HAI y las células T-regs pueden estar disminuidas en número o reducida su función, generando una interrupción en la modulación de la proliferación de células Th2, con aumento de la producción de citoquinas, lo cual facilita el daño hepático. Además, las células T-regs aumentan la activación de los monocitos, células del sistema inmune innato que abundan en el infiltrado inflamatorio periportal.¹⁵⁻¹⁸ Los corticosteroides pueden reconstruir la función de las células T-regs y atenuar la respuesta celular citotóxica inmunomediada.

Existe una predisposición genética en la HAI vinculada con los HLA. Variaciones geográficas y los diferentes subtipos de HLA contribuyen a diferentes riesgos relativos de los diferentes grupos étnicos. En Europa y EE.UU., los haplotipos HLA DRB1 / 0301 y DRB1 / 0401 están fuertemente asociados con HAI tipo 1, mientras que la presencia de DR1501 parece ser protectora.^{19, 20}

En Japón domina la fuerte asociación con el haplotipo HLA DR0405, mientras que en América del Sur (Argentina y Brasil) hay un predominio de HLA DR1301 y en menor proporción con DR3 o DR4. La asociación DR7 con HAI tipo 2 se describe en todos los grupos étnicos.²¹⁻²³

Las deficiencias de IgA y del complemento 4a, condicionadas genéticamente, pueden estar asociadas a HAI.²⁴ La deficiencia de IgA es más frecuente en los pacientes con HAI tipo 2 y está genéticamente vinculada a HLA-DR1 y DR7. Se han observado bajos niveles de complemento 4a en la población pediátrica.²⁵

Otros genes no relacionados con el HLA pueden estar involucrados en la susceptibilidad a la HAI. El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), también conocido como CD152, es una molécula presente en la superficie de los linfocitos T que interactúa compitiendo con los CD28 y los ligandos B7-1 y B7-2 a las APC, transmitiendo una señal inhibitoria a las células T. El cambio de adenina (A) por guanina (G) en el exón 1 del gen CTLA-4 confiere susceptibilidad a algunas enfermedades autoinmunes, incluyendo la HAI en individuos caucásicos en los EE.UU.⁸ Estos datos no se encontraron en pacientes brasileños con HAI.²⁶ En pacientes de Europa y EE.UU. con HAI tipo 1, se encontró polimorfismo en la posición 308 del promotor del gen del TNF α , en comparación con individuos sanos, asociándose con peor respuesta terapéutica. Estos datos no fueron confirmados en pacientes japoneses. Otro polimorfismo en la posición 670 en el promotor del gen FAS se asocia con una progresión de la enfermedad más agresiva.²⁷ Los polimorfismos de los receptores de vitamina D se asocian en la HAI con la activación de los macrófagos, impidiendo la diferenciación de células dendríticas e inhibiendo la función de las células Th1.²⁸

En el 20% de los pacientes con HAI tipo 2 puede asociarse la poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 o síndrome APECED (candidiasis crónica mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal autoinmune). Es una enfermedad autosómica recesiva con múltiples enfermedades autoinmunes órgano-específicas. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen AIRE (21q22.3) que codifica para el factor de transcripción AIRE, el cual está implicado en los mecanismos de tolerancia inmune y contribuye a la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo.²⁹

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

La HAI tipo 2 es más común en niños que en adultos y a pesar de compartir la mayoría de los síntomas clínicos de la HAI tipo I, tiende a ser más severa, manifestándose frecuentemente como un proceso agudo y con mayor tendencia a una rápida progresión a la cirrosis.

Describir un perfil clínico específico es difícil, por la naturaleza fluctuante de la enfermedad. Aproximada-

mente el 50% de los niños con HAI presentan un cuadro de enfermedad aguda con ictericia, coluria, fiebre, astenia, anorexia y aumento del volumen abdominal. En el 10-15% el comienzo puede ser insidioso, con síntomas inespecíficos como fatiga, náusea, dolor abdominal, artralgias, amenorrea primaria o secundaria. Sin embargo, el espectro clínico es amplio, desde presentaciones asintomáticas a un cuadro agudo severo de insuficiencia hepática aguda.

Al examen físico puede observarse hepatomegalia con o sin esplenomegalia y estigmas de hepatopatía crónica. Ocasionalmente el niño puede presentar ascitis. Los niveles de bilirrubinas séricas usualmente están elevados, así como las aminotransferasas.

La HAI debe sospecharse en todo niño con aparente cuadro de hepatitis aguda, de etiología desconocida, que no presenta mejoría luego de las 4-6 semanas del comienzo de los síntomas. La presentación como insuficiencia hepática aguda suele ser más común en la HAI tipo 2.

Además, los niños pueden presentarse con un proceso crónico descompensado que se asemeja a una insuficiencia hepática aguda (ictericia severa, coagulopatía, encefalopatía), pero asociado a ascitis, circulación colateral y otros elementos clínicos característicos de un proceso crónico, especialmente si el diagnóstico no se ha hecho en una fase temprana.

El efecto de las manifestaciones clínicas tiene impacto en la calidad de vida de los pacientes. Gulati y col realizaron una relación del indicador de calidad de vida vinculado con la salud de un grupo de pacientes con HAI. Este estudio demostró que la fatiga, el dolor abdominal y los aspectos psicológicos intrínsecos eran los elementos que afectaban en mayor medida el diario vivir de estos pacientes.^{1-6, 30}

Laboratorio

Si bien no existe ninguna alteración bioquímica específica en la HAI, los hallazgos característicos son:

- Elevación de los niveles de transaminasas entre 2 y 50 veces del valor normal.
- La hipergammaglobulinemia de tipo IgG, que suele ser mayor al 1,5 del valor normal. En la infancia se ha demostrado correlación entre los niveles de IgG y el grado de actividad de la enfermedad. En un 10 a un 20% de los niños puede ser normal.
- La hiperbilirrubinemia y los niveles normales de gamma glutamil transpeptidasa o levemente aumentados, son hallazgos frecuentes.
- El déficit de IgA por debajo de 1,2 gr/l se presenta en el 45% de la HAI tipo 2 y en el 9% de la HAI tipo 1.
- Los niveles de C4 pueden estar disminuidos hasta en el 69% de los casos.
- Leucopenia y pancitopenia se observan en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, secundaria a hipersplenismo.
- La hipoalbuminemia y el déficit de los factores de la coagulación se presentan en los niños con insuficiencia hepática.
- La coagulación puede ser anormal principalmente en la enfermedad crónica avanzada o hepatitis fulminante.^{1-6, 31-35}

Autoanticuerpos

En la HAI los autoanticuerpos ayudan al diagnóstico, pero hay que tener en cuenta que títulos bajos de los mismos e incluso negativos en una determinación, no excluyen el diagnóstico de la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Autoanticuerpos en el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Anticuerpos	Significado diagnóstico	Significado pronóstico
ANA	HAI tipo 1	No asociado con el curso de la enfermedad o la evolución.
SMA	HAI tipo 1	No asociado con el curso de la enfermedad o la evolución.
Anti-LKM1	HAI tipo 2	Asociado con presentación en edades más jóvenes, más frecuentemente asociado con falla hepática fulminante y déficit parcial de IgA.
Anti-LC1	HAI tipo 2	Asociado con inflamación hepática severa y rápida progresión a la cirrosis.
SLA / LP	Diagnóstico de HAI, cuando otros marcadores están ausentes	Asociado con un curso de la enfermedad más severo, dependencia del tratamiento, recaída luego de retirada la medicación y necesidad de trasplante.
p-ANCA	Orienta al diagnóstico de HAI	Asociado con el desarrollo de HAI - colangitis esclerosante. Síndrome de superposición.
Anti-ASGPR	Orienta al diagnóstico de HAI	Asociado con grados más severos de hepatitis de interfase.

ANA: anticuerpos antinuclear; **SMA:** anticuerpos antimúsculo liso; **anti-LKM1:** antimicrosoma de hígado y riñón; **anti-LC1:** anticitosol hepático tipo 1; **SLA-LP:** antiantígeno soluble hepático, antígeno hepatopancreático; **p-ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo atípico; **anti-ASGPR:** anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína.

Los autoanticuerpos circulantes tienen valor diagnóstico y permiten clasificar la HAI en 2 subtipos.

HAI tipo 1

Anticuerpos antinucleares

Se determinan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en secciones de tejidos de riñón, hígado y células gástricas, frente al centrómero, histonas y ribonucleoproteínas. En la mayoría de los casos el patrón es homogéneo y en un porcentaje pequeño puede ser granular o moteado. Está asociado al alelo HLA DRB1 *0401. En el niño se consideran positivos valores igual o mayor a 1/20. Si bien puede encontrarse de manera aislada, suelen asociarse a la presencia de SMA.

Anticuerpos antimúsculo liso

Frente a componentes de actina, tubulina y filamentos intermedios, son detectados en secciones de riñón, estómago e hígado. En riñón tiñen vasos (V), glomérulos (G) y túbulos (T); los patrones VG y VGT son frecuentes en la HAI. A pesar de ser menos prevalentes que los ANA, son más específicos, siendo ésta mucho mayor si se comprueba que son antiactina. En el niño se consideran positivos valores igual o mayores a 1/20. Se asocian al haplotipo HLA DR3 y tienen cierto carácter pronóstico (peor respuesta al tratamiento). Títulos igual o mayor a 1/320 de SMA casi siempre reflejan la presencia antiactina. El 20% de los pacientes SMA positivos son antiactina negativos, por lo tanto, la ausencia de reactividad antiactina no excluye la HAI tipo 1. Los anticuerpos ANA y SMA no son específicos de la HAI tipo 1 y pueden encontrarse en otras enfermedades como la hepatitis B y C crónicas, enfermedad de Wilson, niños obesos, etc.^{1-6, 31-34}

HAI tipo 2

Anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón tipo 1

Los anti-LKM1 tiñen el citoplasma de los hepatocitos y el túbulo proximal renal.

Son los principales anticuerpos detectados en la HAI tipo 2, altamente específicos y van dirigidos contra el citocromo P450. En niños se considera positivo cualquier valor igual o mayor de 1/10. Se han encontrado presentes en pacientes con hepatitis C crónica, en menos del 5%.

Anticuerpos anticitosol hepático tipo 1

Están dirigidos contra la proteína citosólica hepática. Los anti-LC1 pueden acompañar a los anticuerpos anti-LKM1 en la HAI tipo 2, e incluso pueden ser

detectados como marcador aislado hasta en un 15% de los pacientes.

Se ha sugerido que su presencia se asocia con la aparición de otras enfermedades autoinmunes, mayor inflamación hepática y una rápida progresión a la cirrosis. No está claro aún si sus títulos se correlacionan con el nivel de actividad de la enfermedad.^{1-6, 31-34}

Anticuerpos antiantígeno soluble hepático/antígeno hepatopancreático (SLA/LP)

Frente a citoqueratinas 8 y 18 y *glutathione S*-transferasa y el LP frente a proteínas citosólicas. Presentes hasta en el 60% de los niños con HAI tipo 1. Son del subtipo IgG 1, por lo que se sugiere pueden tener su origen en ciertos estímulos inmunespecíficos como alguna proteína viral. Parecen mostrar asociación positiva con el alelo HLA DRB1 *0301 y negativa con el HLA DRB1 *04.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos atípicos (p-ANCA)

Estos anticuerpos presentan un patrón perinuclear atípico, periférico, por IFI y parecen estar dirigidos frente a una proteína de superficie de 50 Kd. Se observan en pacientes con HAI tipo 1. Estos anticuerpos también se detectan en pacientes con colangitis esclerosante primaria y en la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que debe realizarse el diagnóstico diferencial con ellas.

Anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína (ASGP-R)

Están dirigidos contra una glicoproteína transmembrana de la superficie del hepatocito y probablemente tengan importancia pronóstica. Se encuentran hasta en 1/3 de los niños con HAI y pueden coexistir con ANA, SMA y LKM1. Su presencia se correlaciona con la actividad histológica y su desaparición con la respuesta al tratamiento. Su persistencia se ha asociado con probable recaída tras retirar los corticoides. No son específicos de la enfermedad y pueden estar presentes en hepatitis virales, hepatitis inducidas por drogas y en colangitis esclerosante primaria.

Los anticuerpos ANA, SMA y LKM1 son prácticamente excluyentes entre sí; en los casos excepcionales en que están presentes simultáneamente el niño debe clasificarse como HAI tipo 2.^{1-6, 31-34}

Hallazgos histológicos

Si bien los cambios histológicos de un niño con HAI no son patognomónicos, la biopsia hepática es uno de los

pilares en su diagnóstico. Permite caracterizar el compromiso hepático, evaluar el grado de daño del mismo y a la vez descartar otras etiologías. En el diagnóstico histológico es importante el tamaño de la muestra. En general, cuando se trata de una enfermedad difusa se ha planteado que la muestra debe medir 1,5 cm de largo, incluyendo al menos 6 espacios porta. Estudios en adultos con hepatitis crónica han dado cuenta de que muestras pequeñas hacen un sub-diagnóstico del daño hepático, recomendando que la muestra mida 2 cm y contenga 6-8 espacios porta.^{5, 35, 37-39}

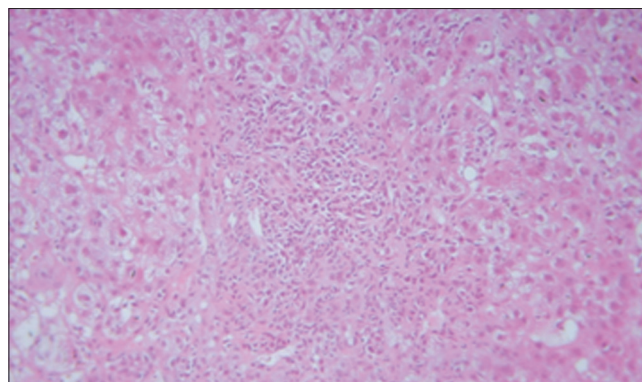
El compromiso histológico de la HAI se caracteriza por un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos a nivel del espacio porta, con difusión hacia el lóbulo hepático (zona 2 y 3), infiltración de los hepatocitos de la periferia y erosión de la placa limitante, que es lo que se ha llamado hepatitis de interfase. También se ha descrito como frecuente el hallazgo de emperipolesis, que es la presencia de linfocitos o células plasmáticas intactas dentro de un hepatocito. Por la destrucción y muerte de hepatocitos se observa colapso del tejido conectivo. La regeneración hepática da origen a la formación de rosetas (hepatocitos rodeando un canalículo biliar en el área periportal). La severidad de la hepatitis de interfase es similar en la HAI tipo 1 y 2, sin embargo, la cirrosis es más frecuente en la tipo 1. La presencia de pocas células plasmáticas no descarta la enfermedad.^{5, 40, 41}

Cuando la HAI se presenta como insuficiencia hepática aguda, el hallazgo más característico es el compromiso necroinflamatorio centrolobular. Sin embargo, no hay consenso en los hallazgos histológicos de esta forma clínica grave de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial histológico con daño hepático por drogas puede ser difícil; en ambos casos se puede observar hepatitis de interfase, emperipolesis y formación de rosetas, pero son más severos en HAI; al igual que infiltrado de eosinófilos en áreas portales e intra-acinar. Los linfocitos intra-acinar y el daño colestásico son más frecuentes en el daño hepático por drogas. En HAI se encuentra más necrosis focal, confluyente y fibrosis que en la causa tóxica. La otra patología autoinmune con la que se plantea diagnóstico diferencial, especialmente en las etapas iniciales, es con la colangitis esclerosante.^{39, 42, 43}

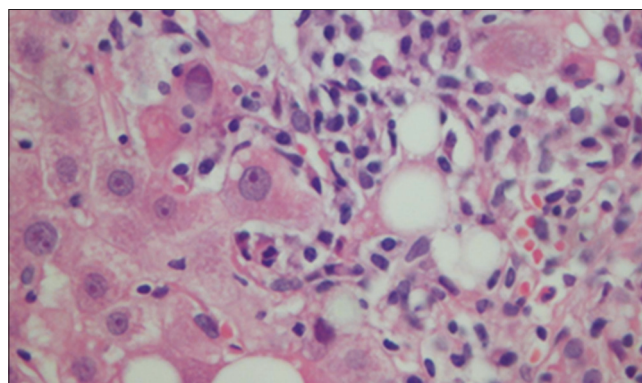
Para objetivar el grado de actividad histológica necroinflamatoria y fibrosis se usa, al igual que en otras hepatitis crónicas, la clasificación de Ishak. Este índice de actividad va de 0-18 evaluando el grado de hepatitis de interfase, necrosis confluyente, inflamación focal e inflamación portal, evaluándose además el grado de fibrosis en una escala de 0-6. Este índice también permite objetivar la evolución histológica y la respuesta a tratamiento (Figuras 1, 2 y 3).⁴⁴⁻⁴⁶

Figura 1.



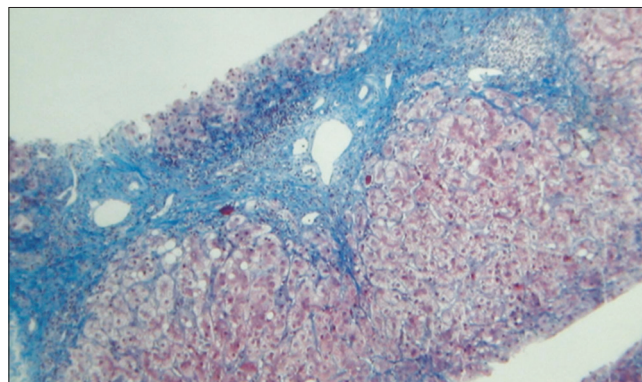
Hematoxilina y Eosina 100X. Espacio porta con hepatitis de interfase linfoplasmocitaria moderada a marcada. Cortesía de los Doctores Marcelo Fabián Amante y Gabriel Casas, Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Alemán, Buenos Aires.

Figura 2.



Hematoxilina y Eosina 400X. Sector de interfase con inflamación linfoplasmocitaria y necrosis de hepatocitos con cambios degenerativos asociados y esteatosis focal. Cortesía de los Dres Marcelo Fabián Amante y Gabriel Casas, Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Alemán, Buenos Aires.

Figura 3.



Tricrómico 25 X. La tinción de tricrómico destaca la presencia de puentes fibrosos portoportales. Coexiste infiltrado inflamatorio mononuclear en los tractos fibrosos y espacio porta remanentes. Cortesía de los Dres Marcelo Fabián Amante y Gabriel Casas, Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Alemán, Buenos Aires.

Diagnóstico diferencial

En la edad pediátrica debemos descartar además de las hepatitis crónicas virales B o C, la colangitis esclerosante autoinmune, la hepatitis tóxica y la enfermedad de Wilson. La colangitis esclerosante autoinmune comparte el mismo perfil serológico de la HAI tipo 1, pero la primera presenta lesiones de la vía biliar típicas en la colangiografía, lo que permite su identificación.

Hasta el 50% de los pacientes con hepatitis B y C presentan anticuerpos ANA y/o SMA positivos, aunque por lo general en títulos bajos, y hasta un 10% de los pacientes con hepatitis C crónica tienen anticuerpos anti-LKM-1. En estos pacientes, la histología también puede ser similar, pero el grado de inflamación generalmente es menor. La detección de los marcadores virales típicos permite hacer el diagnóstico.

En la enfermedad de Wilson también pueden estar presentes los anticuerpos ANA, y a veces los SMA, en asociación con IgG alta e histología hepática inflamatoria, lo que puede hacer difícil el diagnóstico diferencial con la HAI tipo 1. Los niveles de cobre urinarios, en suero y en el tejido hepático, y la presencia de los anillos de Kayser-Fleischer en el examen oftalmológico con lámpara de hendidura, nos orientan hacia dicho diagnóstico.

En pacientes con presentación aguda, deben además excluirse otras causas virales: hepatitis A y E, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple, parvovirus B19 y adenovirus.^{1-6, 32-35, 46}

Tratamiento convencional

El objetivo del tratamiento de la HAI es controlar el proceso inflamatorio del parénquima hepático, con la administración de inmunosupresores. Esta terapia debe iniciarse precozmente, teniendo en cuenta que la rapidez y el grado de respuesta dependen de la severidad de la enfermedad.

El primer esquema terapéutico implementado fue la asociación de prednisona y azatioprina. La prednisona es indicada inicialmente a 2 mg/kg/día (dosis máxima: 40 a 60 mg/d) y la azatioprina a 1,5-2 mg/Kg/día. La dosis de prednisona se reduce gradualmente, siguiendo el descenso de las transaminasas (respuesta terapéutica), con la intención de indicar al paciente la menor dosis capaz de mantener la remisión bioquímica de la enfermedad. La mayoría de los pacientes obtendrán una franca reducción del nivel de transaminasas durante los primeros 2 meses de tratamiento. En algunos casos, la normalización de las mismas será evidente en varios meses más.^{1-6, 32-36, 46-48}

Los efectos adversos relacionados con la administración prolongada de prednisona son: obesidad, hábito cushingoide, estrías cutáneas, hipertrichosis, osteopenia/osteoporosis, diabetes, cataratas, hipertensión arterial,

etc. Los vinculados con la administración de azatioprina, aunque infrecuentes, incluyen: colestasis, enfermedad venooclusiva, pancreatitis, toxicidad de médula ósea, etc.

La suspensión del tratamiento inmunosupresor luego de obtenida la remisión y mantenida durante varios años, es un hecho deseable, sin embargo, existen solo reportes anecdóticos. Se menciona una posible discontinuación de la terapia en el 20% de los casos de la HAI tipo 1 pero en ningún niño con la HAI tipo 2.^{13, 33-37, 46-48}

Tratamiento de pacientes no respondedores

Alrededor del 20% de los pacientes con HAI no responden al tratamiento convencional y cerca de un 40% de los respondedores presentan episodios frecuentes de recidivas que requieren un tratamiento alternativo para impedir la progresión de la enfermedad a falla hepática y necesidad de trasplante.

Las alternativas terapéuticas de los casos no respondedores actualmente se basan en drogas inmunosupresoras utilizadas en el post-trasplante para evitar el rechazo celular como el micofenolato mofetil (MMF), inhibidores de la calcineurina y la rapamicina.⁴⁵

El MMF es un inhibidor de la síntesis de purinas, consiguiendo su efecto inmunosupresor por la disminución en la producción de linfocitos B y T. Se emplea en dosis de 20 mg/kg dos veces al día en aquellos pacientes no respondedores o bien aquellos que no toleran la azatioprina. Los efectos secundarios más comúnmente observados son leucopenia o neutropenia, que a menudo llevan a la necesaria reducción de la dosis o a la suspensión de la medicación. Existen varios reportes de casos sobre el uso del MMF en pacientes refractarios, destacando una serie de 26 pacientes no respondedores al tratamiento clásico, tratados con MMF, seguidos por 5 años, de los cuales el 70% respondió a esta alternativa y manteniéndose con transaminasas normales durante el período de seguimiento.⁴⁷⁻⁴⁹

Si existe intolerancia al MMF o persiste la falta de respuesta, se debe considerar el uso de inhibidores de la calcineurina, tacrolimus o ciclosporina. Éstos deben ser usados con precaución y dosando los niveles en sangre por su potencial toxicidad. Los inhibidores de la calcineurina actúan inhibiendo la expresión del receptor de interleuquina 2 y la expansión de los linfocitos T CD4.

La ciclosporina es un inmunosupresor potente que se ha utilizado efectivamente tanto en niños como en adultos con HAI. En la edad pediátrica se ha demostrado que puede inducir remisión en HAI tipos 1 y 2 al administrarse como tratamiento inicial. Se ha utilizado durante un período de 6 meses, destinado al control del proceso inflamatorio, continuando posteriormente con dosis bajas de prednisona y azatioprina. Se documentó respuesta

sostenida en más del 95% de los pacientes con efectos adversos leves y transitorios.^{1, 33, 50-53}

La rapamicina, un macrólido que inhibe la repuesta a la interleuquina 2 y de esta forma la activación de los linfocitos T y B, también ha sido propuesta para tratamiento de casos de HAI refractaria, aunque la experiencia es limitada.^{52, 54}

Entre las alternativas más recientemente propuestas se encuentra el rituximab. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico, murino y humano, obtenido por ingeniería genética, que se une específicamente al antígeno CD20, expresado en linfocitos pre-B y B maduros, causando su muerte por apoptosis. El rituximab fue inicialmente aprobado para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y la artritis reumatoidea. Aunque la HAI es considerada una enfermedad autoinmune mediada por células T, las células B han demostrado jugar un rol importante en varias enfermedades autoinmunes debido a la producción de autoanticuerpos, o como células presentadoras de antígenos, y por la secreción de citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-6). Debido al elevado nivel de IgG y los altos títulos de anticuerpos presentes en HAI, se cree que el rituximab tiene un rol en su tratamiento. Existen algunos trabajos recientemente publicados que demuestran su eficacia en el tratamiento de casos refractarios de HAI con buena tolerancia y un bajo perfil de toxicidad.^{52, 55-58}

El trasplante hepático está indicado en aquellos casos de HAI que se presentan como falla hepática fulminante o bien en los casos en que la enfermedad progresa a insuficiencia hepática terminal a pesar del tratamiento instituido (10-20%), o por abandono del mismo. Luego del trasplante, la tasa de recurrencia de la HAI es cercana al 20%. El diagnóstico de recurrencia se basa en anormalidades bioquímicas, presencia de autoanticuerpos e histología característica. Puede ocurrir varios años post-trasplante; es por ello que se aconseja mantener una dosis de corticoides constante. Debido a la alta tasa de recurrencia y a la intensa inmunosupresión requerida en el post-trasplante en esta situación, es que se deben hacer los mayores esfuerzos para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad con el objeto de evitar, en la mayoría de los casos, la progresión de la misma y la necesidad de trasplante.^{1-6, 32-37, 59}

Agradecimientos. Agradecemos la participación en la revisión bibliográfica de los Doctores Gustavo Boldrini (Argentina), Graciela Caballero (Uruguay), Cristina Galoppo (Argentina) y Violeta Sereno (Uruguay).

Referencias

1. Álvarez F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis 2006; 10: 89-107.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. World J Gastroenterol 2008; 14: 3360-3367.
3. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, and Vierling JM. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2010; 51: 2193-2213.
4. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, González-Peralta RP, Kelly D, Mohan N, Shah U, Murray KF. Autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 158-164.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 320-329.
6. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. Lancet 2013; 382: 1433-1444.
7. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1999; 117: 645-652.
8. Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Bernal W, Czaja AJ, Donaldson PT. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology 1999; 30: 851-856.
9. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, Bianchi F, Williams R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. J Immunol 2003; 170: 1481-1489.
10. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. Best Pract & Res Clinical Gastroenterol 2011; 25: 653-664.
11. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. J Hepatol 2004; 41: 31-37.
12. Longhi MS, Ma Y, Mitry RR, Bogdanos DP, Heneghan M, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Effect of CD4+ CD25+ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. J Autoimmun 2005; 25: 63-71.
13. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. J Autoimmunity 2013; 41: 126-139.
14. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. J Autoimmunity 2010; 34: 7-14.
15. Peiseler M, Sebode M, Franke B, Wortmann F, Schwinge D, Quaa A, Baron U, Olek S, Wiegand C, Lohse AW, Weiler-Normann C, Schramm C, Herkel J. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency. J Hepatol 2012; 57: 125-132.
16. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T-cells. Nat Immunol 2003; 4: 330-336.
17. Longhi MS, Mitry RR, Samyn M, Scalori A, Hussain MJ, Quaglia A, Mieli-Vergani G, Ma Y, Vergani D. Vigorous activation of monocytes in juvenile autoimmune liver disease escapes the control of regulatory T-cells. Hepatology 2009; 50: 130-142.
18. Czaja AJ & Manns MP. Advances in the Diagnosis, Pathogenesis, and Management of Autoimmune Hepatitis. Gastroenterology 2010; 139: 58-72.
19. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2002; 47: 2139-2150.
20. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams RI. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. Hepatology 1991; 13: 701-706.
21. Yoshizawa K, Umemura TT, Ota MJ. Genetic background of autoimmune hepatitis in Japan. Gastroenterol 2011; 46: 42-47.

22. Goldberg AC, Bittencourt PL, Oliveira LC, Ramasawmy R, Marin ML, Palacios SA, Kalil J, Porta G. Autoimmune Hepatitis in Brazil: An Overview. *Scand J Immunol* 2007; 66: 208-216.
23. Oliveira LC, Porta G, Marin ML, Bittencourt PL, Kalil J, Goldberg AC. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10: 189-193.
24. Doherty DG, Underhill JA, Donaldson PT, Manabe K, Mieli-Vergani G, Eddleston AL, Vergani D, Demaine AG, Williams R. Polymorphism in the human complement C4 genes and genetic susceptibility to autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 1994; 18: 243-249.
25. Cançado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South América. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U. *Immunology and liver*. Falk Foundation 114. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2000: 82-92.
26. Bittencourt PL, Palacios SA, Cançado EL, Porta G, Carrilho FJ, Laudanna AA, Kalil J, Goldberg AC. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism do not confer susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2 in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1616-1620.
27. Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens* 2007; 69: 227-235.
28. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(5): 535-545.
29. Lankisch TO, Strassburg CP, Debray D, Manns MP, Jacquemin E. Detection of autoimmune regulator gene mutations in children with type 2 autoimmune hepatitis and extrahepatic immune-mediated diseases. *J Pediatr* 2005; 146: 839-842.
30. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhoury N, Worley S, Feldstein AE. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 444-450.
31. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013; 46: 17-24.
32. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171-182.
33. Cuarterolo M, Ciocca M, Alvarez F. Hepatitis autoinmune en niños. Perspectivas actuales. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112: 169-175.
34. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 335-346.
35. Galicia Poblet G, López-Manzanares MJ. Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2010. SEGHPN-AEP. *Hepatitis Autoinmune*: 211-220.
36. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1619.
37. Mieli-Vergani G, and Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Seminars in liver disease* 2009; 29: 297-306.
38. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500.
39. Scheuer PJ. Liver biopsy matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003; 38: 1357-1358.
40. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miguel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931-939.
41. Kumari N, Poddar U, Srivastav A, Kathuria R, Krishnani N, Yachha SK. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2013; 25: 333-337.
42. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, Manns MP, Norman GL, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Autoimmune Acute Liver Failure: Proposed Clinical and Histological Criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-526.
43. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing colangitis in children and adolescents. *Fetal and Pediatric Pathology* 2014; 33: 202-209.
44. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G MacSween RN. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
45. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 646-652.
46. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
47. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 607-613.
48. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, Nobili V. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 739-746.
49. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009; 51: 156-160.
50. Álvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Dávila MT, Cuarterolo M, González T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Drut R, Álvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-227.
51. Casswall TH, Beijer E, Németh A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr* 2012; 101: 993-999.
52. Czaja AJ. Nonstandard drugs and feasible new interventions for autoimmune hepatitis: part I. Review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 337-350.
53. Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, Luketic V, Stravitz RT, Fuchs M, Puri P, Sanyal A, Sterling R. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 405-407.
54. Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014; 127: 1128-1131.
55. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child* 2013; 98: 1012-1017.
56. D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013; 132: e526-e530.
57. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 273-280.
58. Al-Busafi SA, Michel RP, Deschenes M. Rituximab for refractory autoimmune hepatitis: a case report. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14: 135-138.
59. Zahr Eldeen F, Mabrouk Mourad M, Liossis C, Bramhall SR. Liver retransplant for primary disease recurrence. *Exp Clin Transplant* 2014; 12: 175-183.

Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

Fernando Sarmiento Quintero,¹ Verónica Botero,² Daniel D'Agostino,³ Laura Delgado Carbajal,⁴ María Rita Dewaele Olivera,⁵ Celina Guzmán,⁶ Edgar Játiva,⁷ Graciela Teresita Martín,⁸ Milton Mejía Castro,⁹ Lourdes Ortiz Paranza,¹⁰ María Cecilia Pabón Uego,¹¹ Luis Peña Quintana,¹² Rubén E Quirós Tejeira,¹³ Nelson Ramírez Rodríguez,¹⁴ Margarita Ramonet,¹⁵ Juan Rivera Medina,¹⁶ Marta Sanabria,¹⁷ Claudia P Sánchez Franco,¹⁸ Lidia Patricia Valdiviezo¹⁹

¹ Universidad Nacional de Colombia - Fundación HOMI. Bogotá, Colombia.

² Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia.

³ Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Centro Hospitalario Pereira Rossell-Endoscopia Digestiva. Montevideo, Uruguay.

⁵ Hospital Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

⁶ Universidad Iberoamericana, Hospital La Católica. San José, Costa Rica.

⁷ Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

⁸ Hospital Dr A L Casteln de Resistencia Chaco. Corrientes, Argentina.

⁹ Hospital infantil de Nicaragua. Managua, Nicaragua.

¹⁰ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Asunción, Paraguay.

¹¹ Hospital San José de Melipilla. Santiago de Chile, Chile.

¹² Hospital Universitario Materno-Infantil, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, CIBER OBN. Gran Canaria, España.

¹³ Children's Hospital & Medical Center. Liver Team, Omaha. Nebraska, Estados Unidos.

¹⁴ Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.

¹⁵ Universidad de Morón. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

¹⁶ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

¹⁷ Hospital de Clínicas Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay.

¹⁸ Universidad Nacional de Colombia-Fundación HOMI. Bogotá, Colombia.

¹⁹ Universidad Científica del Sur. Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Lima, Perú.

²⁰ Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Facultad de Medicina (UBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Revisaron y corrigieron: Cristina Galoppo²⁰ y Luis Peña¹²

Nuestro agradecimiento al doctor Valerio Nobili, quien entregó al texto definitivo, sus opiniones y sugerencias.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:246-264

Recibido: 29/10/2015 / Aprobado: 28/06/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

Paralelo a la obesidad, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su progresión a esteatohepatitis (EHNA), se ha convertido en la enfermedad hepática más frecuente en niños y adolescentes. La cirrosis puede ser el evento final en la evolución de esta enfermedad por lo que es

importante establecer el diagnóstico en niños con sobrepeso y obesidad. **Objetivos.** Reunir en un solo escrito los avances en diagnóstico, estrategias para su orientación clínica y manejo de los niños afectados, y a partir de esta revisión, impulsar proyectos de investigación colaborativos en Latinoamérica. **Métodos.** La SLAGHNP/LAPSGHAN, con la responsabilidad de un editor/coordinador, quien escogió contenido y junto con los autores la bibliografía con la mejor evidencia, convocó a los asociados a desarrollar esta revisión y se procedió a editar y unificar los contenidos propuestos. **Resultados.**

Correspondencia: Fernando Sarmiento Quintero

Correo electrónico: fsarmientoq@unal.edu.co, fesarq@hotmail.com

Se establece claramente la gravedad de la EHNA/EHNA, como una nueva enfermedad del hígado en niños, así como la poca información que tenemos de ésta en Latinoamérica, al contrario de EE.UU., donde se ha establecido que es la hepatopatía más prevalente en niños. Se reafirma la utilidad de la química sanguínea e imágenes, y aunque se desconoce cuándo está indicada, se establece que la biopsia de hígado es el patrón de oro. **Conclusiones.** Es importante, oportuno y pertinente tomar la iniciativa del estudio y seguimiento en Latinoamérica de una patología que por su progresión tan rápida planteará en un futuro a mediano plazo un problema de salud pública para toda el área. Debe iniciarse a la brevedad un registro latinoamericano, con los aportes de cada país, liderado por la SLAGHNP/LAPSGHAN, para establecer la epidemiología, determinar su sospecha desde la clínica y seleccionar los exámenes complementarios adecuados y posibles para el diagnóstico de certeza.

Palabras claves. Niños, adolescentes, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Review and update. Working group of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)

Summary

Along with obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and its progression to esteatohepatitis, have become the most frequent liver disease among children and teenagers. Since cirrhosis could be an outcome of this condition, it is urgent to test for it in overweight and obese patients. Objectives. To compile in a single article strategies for clinical coaching and handling of children with this condition. *On the basis of this revision, to promote research projects. Methods.* SLAGHNP/LAPSGHAN, under responsibility and supervision of an editor/coordinator who chose contents and references with the best evidence, called its associates to perform this revision, after which edition and unification of the contents proposed. **Results.** The severity of EHNA/EHNA is established as a new infant liver disease and the lack of information on it in Latin America is noted unlike the United State, where its status as the most prevalent hepatopathy among children has been already established. Usefulness of blood chemistry tests and images is emphasized; although it has not been established when it should be recommended, it is clear liver biopsy is the gold standard for detecting the disease. **Conclusions.** It is important to start in Latin America research and follow-up programs on this disease, whose rapid progres-

sion will be continentwise a public health concern in the near future. A latin american register should be started under leadership of SLAGHNP/LAPSGHAN to establish this liver disease's epidemiology, establish a clinical diagnosis and choose adequate complimentary tests to confirm diagnosis.

Key words. Children, adolescents, non alcoholic fatty liver disease, non alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome.

Objetivo y metodología

Este trabajo de revisión obedece al interés de la Junta Directiva de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP/LAPSGHAN) de impulsar no solo el trabajo interdisciplinario, sino de colaborar con la actualización de sus asociados, con un trabajo en el que intervinieron gastroenterólogos pediatras, nutrólogos, nutricionistas y hepatólogos que trabajaron poniendo su conocimiento, interés, tiempo y dedicación para que esta revisión y puesta al día del conocimiento de una de las más frecuentes y graves complicaciones de la obesidad, cumpla el objetivo de velar por la salud de nuestros niños en Latinoamérica, al ampliar el conocimiento de los médicos y nutricionistas que están dedicados a su cuidado.

La sociedad convocó a sus asociados a conformar el grupo de trabajo para desarrollar esta revisión y con la responsabilidad de un editor/coordinador, se escogió contenido y, en conjunto con los autores, se seleccionó la bibliografía con la mejor evidencia. Una vez seleccionada, se procedió a distribuir los temas de un contenido previamente elegido, para luego editarlos y unificarlos.

Por último, con estas palabras preliminares, quiero expresar mi reconocimiento a la junta directiva, en especial a su presidente, el Dr Eduardo Hebel, por su fructífera tarea de intercomunicar con esta iniciativa a todo el continente y España. De igual manera a todos y cada uno de los colaboradores, que con su empeño, compromiso y la más alta calidad académica, hicieron posible el feliz término de esta revisión y puesta al día.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) es un espectro que abarca desde la esteatosis simple, incluye la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y llega a la cirrosis y sus posibles complicaciones. Es una entidad cada vez más frecuente, si bien la prevalencia y la incidencia son desconocidas tanto en niños como en adultos en Latinoamérica. Esta realidad debe ser considerada para acordar protocolos tendientes a unificar criterios diagnósticos y terapéuticos. En estas circunstancias, es oportuno y urgente

que nuestros países realicen el esfuerzo de actualizar conocimientos que permitan el desarrollo de la investigación.

La epidemia de obesidad que azota al mundo ha puesto al descubierto otro tipo de enfermedades y comorbilidades. De éstas, la más grave es el depósito de grasa en el hígado, que va de la esteatosis o enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), o NAFLD de la sigla en inglés, a la hepatitis grasa llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), o NASH de su sigla en inglés, hasta la cirrosis.¹

La esteatosis o EHGNA es actualmente considerada como la hepatopatía crónica más frecuente en EE.UU., tanto en niños como en adultos, con una prevalencia e incidencia que van en aumento. El diagnóstico temprano, así como la implementación de estrategias de prevención y tratamiento, son actualmente importantes desafíos pediátricos con el objetivo de llegar con precisión al diagnóstico, combinando los antecedentes familiares, las pruebas del laboratorio y estudios de imágenes.² El estudio histológico en conjunción con el resto de los parámetros clínicos y bioquímicos establece el diagnóstico. La biopsia hepática es la única que puede distinguir la presencia de esteatosis, determinar la actividad inflamatoria, estadificar la fibrosis y efectuar diagnóstico diferencial con otras entidades. Sin embargo, al ser un procedimiento invasivo y con cierto riesgo, su utilización no puede plantearse como estudio de tamizaje ni de seguimiento, planteando un nuevo desafío.³

La enfermedad aún no está bien documentada en nuestra región, su reconocimiento está basado en general por pequeños estudios, basándose en la clínica y biopsias hepáticas, pero dada la diversidad y los escasos reportes, sus conclusiones son incompletas.

La biopsia hepática es necesaria pero tiene sus limitaciones y riesgos, y el tiempo de su indicación no está lo suficientemente aclarado. Progresivamente se han desarrollado e incorporado nuevos estudios para investigar el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis, pero paralelamente la elaboración de una norma o guía será un paso esencial para obtener resultados útiles y llegar a un objetivo común.

Antecedentes

Definición

La EHGNA es considerada por algunos autores como la presentación hepática del síndrome metabólico (SM).^{4,5} Si bien es más frecuente en escolares y adolescentes, se han reportado casos en pacientes hasta de 3 años debido al importante aumento de sobrepeso y obesidad, siendo esta condición y la insulinoresistencia el mayor riesgo para desarrollarla.

El término esteatohepatitis no alcohólica fue usado por primera vez en 1980,⁶ al describirse un patrón que recordaba la hepatitis alcohólica en adultos en ausencia

de ingesta de alcohol. Tres años después se reportó por primera vez en niños.⁷ La EHGNA se define en la biopsia hepática como la infiltración grasa de más del 5% de los hepatocitos, no explicada por otras etiologías como: hepatitis B, C, o hepatitis autoinmune, medicamentos, enfermedades metabólicas, fibrosis quística, ingesta de alcohol y enfermedades genético-metabólicas.⁴⁻⁶

Como ya se mencionó, la histología es por el momento el estudio que más se aproxima a la definición de EHGNA y EHNA.

Historia y evolución

La primera referencia de la EHGNA la realizó el patólogo de la Clínica Mayo J Ludwig en 1980, que describió a 20 pacientes adultos con una condición clínico-patológica en la que los hallazgos histológicos correspondían a una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol y de causa desconocida.⁶ Estaban afectados de esteatohepatitis con disfunción hepática, depósito de grasa, hepatitis lobulillar, necrosis focal, cambios inflamatorios, cuerpos de Mallory, diversos grados de fibrosis y en 3 pacientes cirrosis. Los autores ya vislumbraban su asociación con obesidad y diabetes.

En la infancia la primera referencia se remonta a 1983 por JR Moran, que describe 3 niños obesos con elevación de las aminotransferasas, dolor abdominal inespecífico y biopsia hepática con criterios de EHNA.⁷

Historia natural de la enfermedad

En general, se considera que los pacientes con esteatosis simple presentan un relativo curso clínico benigno sin progresión histológica, que puede incluso revertir,⁸ especialmente con la pérdida de peso, o progresar a EHNA y fibrosis como se ha reportado en algunos estudios.⁹ La presencia de EHNA se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis y cirrosis, con cifras que oscilan entre el 8% al 59% en diferentes series publicadas, así como hepatocarcinoma,⁸⁻¹⁶ mientras la fibrosis avanzada se asocia con un incremento de la mortalidad, independientemente de los factores de riesgo conocidos.¹⁷⁻¹⁹

Por otra parte, existen factores étnico-genéticos y ambientales que parecen influir en la evolución; los pacientes afroamericanos tienen menor prevalencia de EHGNA y la fibrosis es menos severa que en los pacientes caucásicos e hispanicos,²⁰ a pesar de un grado similar de obesidad, esteatosis hepática e insulinoresistencia. La evolución a hepatocarcinoma en niños no tiene antecedentes y solo se ha reportado un caso asociado, sin que pueda afirmarse que hizo parte de la esteatosis o corresponda a comorbilidad.²¹

La prevención de la EHGNA se basará preferentemente en el control de los factores de riesgo modificables

como el sobrepeso y los hábitos de vida no saludables, la prevención del bajo peso al nacimiento y la promoción de la lactancia materna.²²

Epidemiología

Los principales factores de riesgo para esteatosis hepática son el sobrepeso y la obesidad.²³ El estudio de Pajuelo en Perú presenta una prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños menores de 5 años de 6,9%, siendo mayor en las áreas metropolitanas, y en Argentina del 20% de sobrepeso y del 5,4% de obesidad en adolescentes.²⁴ En Colombia la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) en niños y niñas de 5 a 17 años es del 17,5%.²⁵

La prevalencia de la EHGNA en adultos se ha calculado entre el 20-30% de la población general en los países del occidente asiático y EE.UU.,^{26, 27} pero la prevalencia global en niños es desconocida. El mayor acercamiento se hizo en un estudio en San Diego entre 1993 y 2003 sobre 742 autopsias en el que encontraron grasa en el hígado en el 13% de las biopsias, definida como mayor del 5%. La prevalencia de hígado graso entre los 2 y 19 años fue del 9,6%, pero subió al 38% en los niños que tuvieron obesidad.²⁸

Los grupos de riesgo para EHGNA en adultos han sido definidos por un aumento del índice de masa corporal (IMC), el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. En pediatría el principal factor de riesgo lo constituye la obesidad.²⁹⁻³² En 41 adolescentes, quienes tenían un promedio de 59 de IMC, 83% tenían EHGNA y el 20% cumplía criterios histológicos para EHNA.²⁹ En Latinoamérica las cifras son más bajas posiblemente por diferentes condiciones. En Cuba en un estudio en 44 niños obesos entre los 4-16 años, el 48% tenían hígado graso,³³ y en Venezuela los estudios muestran una prevalencia promedio de 65% entre niños con sobrepeso y obesidad.³⁴

Los diferentes grupos étnicos también han mostrado prevalencias variables de hígado graso. Los niños hispanos tienen mayor prevalencia de EHGNA que los niños afroamericanos a pesar de que las tasas de obesidad en las dos poblaciones son similares.^{31, 32}

Patogénesis

Tanto la EHGNA como la EHNA son procesos generalmente asintomáticos, por lo tanto, todo paciente con un IMC ≥ 2 DE o ≥ 25 kg/m² debe ser investigado. La gama de este proceso va de solamente acumulación de grasa en el hígado o esteatosis hepática a la presencia de diferentes grados de inflamación con o sin fibrosis, esteatohepatitis. Una vez que la fibrogénesis se presenta, existe el riesgo de progresión a cirrosis.

La patogénesis de la EHNA no es del todo conocida. Probablemente, la teoría más aceptada es la de los “dos golpes”. Todo comienza con la acumulación de grasa en el hígado (primer golpe), lo que conduce a un estrés oxidativo (segundo golpe) que produce inflamación en el hígado.³⁵ La acumulación de grasa se produce por la resistencia a la insulina que lleva a la acumulación de triglicéridos en el hígado. Su acumulación en el hepatocito ocasiona cambios a nivel de la mitocondria, que lleva a falla funcional y producción de radicales libres, que a su vez producen estrés oxidativo, lo cual lleva a la inducción de una respuesta inflamatoria con el riesgo de fibrogénesis.

Una vez establecida la esteatosis, existe el riesgo potencial de desarrollar inflamación o hepatitis, que no evoluciona a fibrosis en todos los casos.³ Los ácidos grasos libres pueden inducir algunas lipogenasas microsomales de los citocromos p-450 que llevan a la producción de radicales libres que son hepatotóxicos y conducen a la inducción de inflamación.³⁵

El patrón inflamatorio de la EHNA en niños es diferente al de los adultos.³⁶ El proceso inflamatorio y de fibrosis inicial en los adultos ocurre en la zona 3 o perisinusoidal, y en los niños, aunque se produce también en la zona 3, es más intenso y más frecuente en la zona 1 o periportal. En forma especulativa esta diferencia estaría explicada por un posible factor hormonal en el momento en que la acumulación de grasa tiene lugar en relación a la pubertad.³⁷

El riesgo de desarrollar esteatohepatitis también parece estar influido por el proceso de inflamación sistémica que ocurre en los niños obesos, por la elevación de la leptina y disminución de los niveles de adiponectina.³⁸

Subsecuentemente, el proceso inflamatorio crónico conlleva al desarrollo de fibrosis; la inflamación crónica estimula la activación de las células estrelladas y progenitoras hepáticas, activación que conduce a una reacción a nivel del ducto biliar con la posterior instalación de fibrosis periportal³⁹ y su progresión a cirrosis.³

En resumen, la obesidad puede llevar a acumulación de grasa en el hígado en relación a la resistencia a la insulina y otros fenómenos asociados a ella. La acumulación de grasa en los hepatocitos puede causar daño a nivel mitocondrial, lo cual lleva al aumento de los radicales libres en un ambiente con desbalance antioxidante. Estos radicales libres inducen un proceso inflamatorio en el hígado o esteatohepatitis. Finalmente, la inflamación crónica induce fibrogénesis y la potencial progresión a la cirrosis.

Factores de riesgo

Obesidad. La obesidad ejerce un impacto negativo sobre la EHGNA en todos los aspectos y estadios de la en-

fermedad. La mejor evidencia de esta relación es el efecto benéfico que se logra en su manejo, cuando se pierde peso y se mejora el estilo de vida.^{35, 40}

Resistencia a la insulina. Es considerada como un componente fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, que eventualmente puede terminar en diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Tanto la EHGNA como la EHNA están muy ligadas a la resistencia a la insulina, y la relación entre SM y EHGNA⁴¹ está plenamente reconocida, puesto que facilita la acumulación de grasa tanto en tejido adiposo abdominal subcutáneo y tejido adiposo abdominal visceral, como en el hígado.

Género. Más común en niños que en niñas (relación 2.1),⁴² explicado aparentemente por el efecto protector hepático de los estrógenos, que además facilitan la función de la insulina.^{43, 44} Así como los estrógenos protegen, los andrógenos ejercen un potencial rol negativo al agravar la EHNA.⁴⁵

Origen étnico. El riesgo relacionado con el origen étnico se ha investigado en grandes poblaciones multiétnicas. Se considera que la prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en la población de origen hispano (45%) y es más baja entre los afroamericanos (24%). Los caucásicos muestran una prevalencia intermedia (33%).²⁸ Las diferencias étnicas podrían relacionarse con los diferentes grados de resistencia a la insulina, así como de adiposidad central visceral y el índice de masa corporal equivalente, pero también pueden ser el resultado de la genética, así como los factores socioeconómicos, incluyendo el tipo de dieta, el ejercicio y el hábitat.^{20, 46}

Alimentación. En pacientes obesos con EHGNA, la grasa se acumula en el hígado anormalmente en forma de triglicéridos, que se derivan de la lipólisis del tejido adiposo en un 60%, de la lipogénesis de novo en el 26%, y un 15% de la dieta en forma de quilomicrones.⁴⁷ En este depósito anormal, el desequilibrio dietético entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3 parece ser un factor determinante. La fructosa que se consume cada vez más como aditivo en bebidas comerciales puede alterar el metabolismo de los lípidos. Existe evidencia que prueba que el consumo elevado de fructosa desencadena un incremento de la lipogénesis de novo, dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad con depósito de grasa central;^{48, 49} este estímulo a la lipogénesis de novo, contribuye en el depósito de grasa en la patogénesis de la EHGNA.

Otros factores. En general se reconoce que tanto los factores genéticos como ambientales contribuyen en la patogénesis de la EHGNA. Recientemente hay alguna evidencia según la cual en la etiopatogenia de la EHNA también participan los cambios en la microbiota intesti-

nal y los antioxidantes. La absorción y también la malabsorción de la fructosa pueden alterar la microbiota con las repercusiones correspondientes a nivel hepático.⁵⁰

Cuándo y cómo sospechar EHGNA/EHNA

La identificación oportuna de los niños con sobrepeso y obesidad es necesaria para evitar el desarrollo de SM y sus complicaciones. La única forma de orientar el diagnóstico de SM es tener en cuenta los criterios que lo definen: obesidad central o abdominal visceral, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial (HTA), niveles bajos de colesterol HDL, hiperglicemia e insulinoresistencia.⁵¹⁻⁵⁵ Para algunos autores la EHGNA forma parte del SM, como definición, y para otros, éste es un factor de riesgo para desarrollarla. En cualquiera de las dos situaciones, todas las estrategias encaminadas a impedir la aparición de SM son igualmente válidas para disminuir el riesgo de EHGNA.

Se han documentado predictores en el examen físico tan sencillos como la acantosis nigricans, marcador bien conocido de resistencia insulínica que pudiera ser signo orientador de EHGNA en más del 90% de los casos.^{56, 57} Los biomarcadores circulantes, entre los que se destaca la adiponectina, cathepsina-D y citokeratina-18, han mostrado su utilidad para diferenciar entre inflamación simple del hígado y esteatosis.^{58, 59}

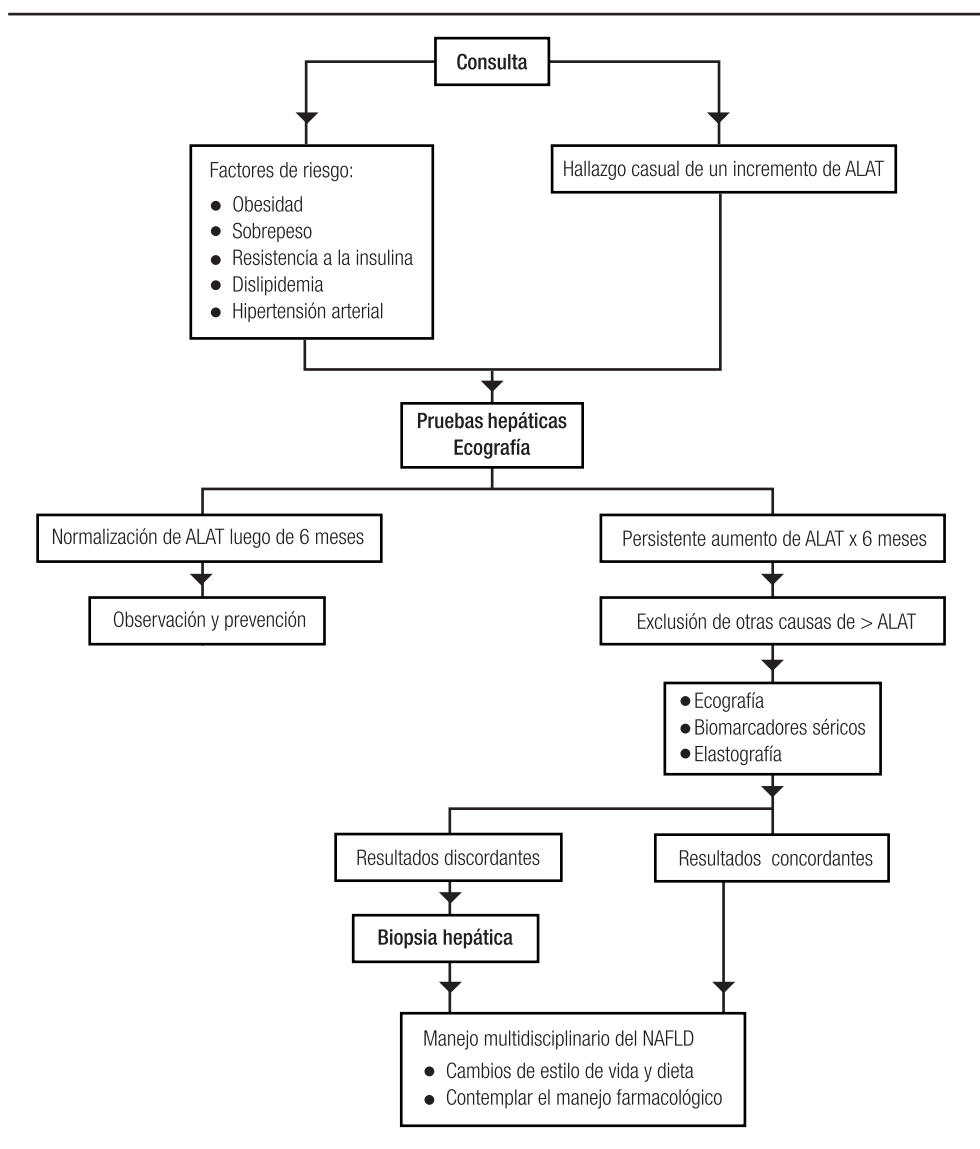
De acuerdo con la EPSGAHN, a todos los niños obesos mayores de 3 años se les debe realizar ultrasonido abdominal y función hepática como herramienta válida para identificar infiltración grasa del hígado.¹ Asimismo el ultrasonido ha mostrado ser, en pacientes obesos, una buena herramienta para reconocer a quiénes se debe realizar biopsia hepática y confirmar el diagnóstico.⁶⁰ Igualmente, la circunferencia de la cadera, masa grasa y grasa visceral, tienen una significativa correlación para detectar EHGNA.⁶⁰

Acercamiento al diagnóstico

Diagnóstico clínico

Los numerosos factores que predisponen a la EHGNA dificultan los esfuerzos para diseñar una adecuada orientación para su diagnóstico. La aplicación del algoritmo propuesto en la Figura 1 tiene el objetivo de efectuar un manejo más adecuado.⁶¹

El hallazgo casual o no de un incremento de los niveles séricos de alaninoaminotransferasa (ALAT) y/o la presencia de uno de los factores de riesgo (obesidad, sobrepeso, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial), debe sugerir la presencia de EHGNA; por lo tanto, se deben solicitar pruebas de función hepática para determinar la presencia de hepatitis: si los niveles de

Figura 1. Algoritmo diagnóstico.Modificado de Alisi A. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9: 152-161.⁶¹

ALAT se normalizan en un período de 6 meses, los niños deben mantenerse bajo observación y realizar tratamiento preventivo (alimentación adecuada y ejercicio); si en cambio, la elevación de ALAT persiste por 6 o más meses, se deben excluir otras causas (hepatitis, ingesta de alcohol, factores genéticos, entre otros) y continuar el estudio con biomarcadores e imágenes. Sin embargo, el hallazgo de una función hepática normal con aminotransferasas normales, no excluye el diagnóstico ya que pueden estar normales o elevarse de forma intermitente, como se ve en la práctica clínica habitual, con el riesgo de diferir el diag-

nóstico.⁶² Junto con las pruebas hepáticas se debe hacer una ecografía abdominal sin olvidar que puede quedar sin diagnóstico entre el 5 al 30%.⁶³

En las situaciones que aporten evidencias compatibles con EHGNA, la indicación es dieta hipocalórica y supervisada junto con cambios en el estilo de vida (actividad física controlada), y el potencial uso de medicamentos. En aquellas que no se encuentre una correlación, se requiere la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de EHGNA, antes de comenzar con un tratamiento apropiado (Figura 1).

Diagnóstico bioquímico

Se deben realizar pruebas bioquímicas en todos los pacientes que tengan sospecha de EHGNA y con mayor fundamento si tienen factores de riesgo reconocidos: género masculino, etnia hispana, edad de transición a la pubertad, sobrepeso y obesidad, alteraciones metabólicas como SM y resistencia a la insulina. De los pacientes con EHGNA, un porcentaje alto tiene criterios de SM, lo que

la hace la representación hepática del SM. Entre las definiciones de SM ya señaladas, la FID en el 2007 publicó criterios pediátricos para el SM que se resumen en la Tabla 1 y sirven para orientar en la clínica las pruebas en sangre que se deben solicitar al paciente con criterios de sospecha, junto con la tensión arterial y la CC.⁶⁴ El diagnóstico del SM requiere la presencia de obesidad central y dos de los otros cuatro factores.

Tabla 1. Orientación para la interpretación bioquímica de la definición de la FID en niños y adolescentes.

Edad (años)	Obesidad: Circunferencia abdominal	Triglicéridos	Colesterol HDL	Presión arterial (mm Hg)	Glucemia en ayunas
6-< 10 †	≥ 90 percentilo				
10-< 16	≥ 90 percentilo corte de adultos si es <	≥ 1,7 mmol/L (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/L (< 40 mg/dl)	Sistólica ≥ 130 Diastólica ≥ 85	≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dl) o DMT2
> 16 Criterio de adultos	≥ 94 cm en ♂ caucásicos, ≥ 80 cm en ♀ caucásicas, valores para otras etnias *	≥ 1,7 mmol/L (≥ 150 mg/dl) o con tratamiento para triglicéridos altos	< 1,03 mmol/L (< 40 mg/dl) en ♂, < 1,29 mmol/L (< 50 mg/dl) en ♀ o con tratamiento para HDL bajo	Sistólica ≥ 130 Diastólica ≥ 85 o con tratamiento para HTAS	≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dl) ** o DMT2

1. Colesterol HDL: lipoproteína de alta densidad; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; Rx: tratamiento.
2. El SM no se puede diagnosticar, pero deberán hacerse más exámenes si hay historia familiar de SM, DMT2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, HTAS u obesidad.
3. El límite de corte es ≥ 90 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres en asiáticos (Sur y Sureste), japoneses y aquellos de origen étnico de Centro y Sur América. El grupo de consenso de la FID reconoce que hay diferencias étnicas, de género y de edad pero es necesaria más investigación para establecer desenlaces y riesgo.
4. Para propósitos clínicos pero no para diagnóstico de SM, si la GPA está entre 5, 6-6, 9 mmol/L (100-125 mg/dl) y no es conocido diabético, deberá hacerse un test de tolerancia oral a la glucosa.

Modificado de Zimmet P. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.⁶⁴

Glucemia e insulina: resistencia a la insulina

Varios métodos se han utilizado para determinarlas desde la curva de tolerancia oral a la glucosa, relación glucosa/insulina en ayunas y el índice de sensibilidad a la insulina cuantitativa. El modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (*Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance* HOMA-IR, por sus siglas en inglés) es el método más certero para cuantificarla,⁶⁵ y se calcula: $HOMA-IR = \text{insulina en ayunas } (\mu U/ml) \times \text{glucosa en ayunas } (mg/dl) / 405$.

Se presentan los valores de corte. Prepuberes: niños: 2,67 (sensibilidad 88,2%, especificidad 65,5%), niñas: 2,22 (sensibilidad 100%, especificidad 42,3%). En ado-

lescentes niños: 5,22 (sensibilidad 56%, especificidad 93,3%), niñas: 3,82 (sensibilidad 77,1%, especificidad 71,4%).⁶⁵ Otros estudios en niños han definido globalmente el corte de HOMA-IR > 4,39.⁶⁶

Función hepática

Se recomienda la determinación sérica de enzimas hepáticas, particularmente ALAT, como parte del estudio inicial a estos pacientes.⁶⁷ La Academia Americana de Pediatría ha recomendado, para el tamizaje de EHGNA en niños con sobrepeso (IMC ≥ 1DE) y obesos (IMC ≥ 2DE), la medición bianual de ALAT.⁶⁸ Hace algún tiempo, se emitieron estándares, aún vigentes, basados en evi-

dencia para niveles normales de ALAT. En niños: ≤ 25 U/L y niñas: ≤ 22 U/L, según la Encuesta Examinadora Nacional de Salud y Nutrición III, que incluyó sólo niños sin factores de riesgo para enfermedad hepática subyacente.⁶⁹

Perfil lipídico. La prevalencia del SM y prediabetes aumenta con el aumento de la grasa hepática, y las determinaciones séricas de variables asociadas son fundamentales para la aproximación diagnóstica.⁶⁵ Los triglicéridos, el colesterol VLDL y el colesterol LDL altos, con un colesterol HDL bajo, son la norma en los sujetos con esteatosis hepática.^{70, 71}

Componentes de autoinmunidad. En algunos casos se debe ser cuidadoso en la interpretación de los anticuerpos autoinmunes, puesto que se ha determinado que en el espectro de EHGNA pueden encontrarse elevaciones discretas de anticuerpos antinucleares (ANA $\geq 1:60$), y anticuerpos anti-músculo liso (ASMA $\geq 1:40$), que usualmente asociados a niveles normales de IgG, descartan hepatitis autoinmune.^{72, 73}

Otros marcadores en EHGNA. Finalmente se han estudiado una serie de marcadores séricos como la citokeratina-18, que es marcador de apoptosis asociado a esteatohepatitis. Varios estudios han demostrado que la determinación de sus fragmentos puede identificar pacientes con esteatohepatitis con relativa precisión.^{74, 75}

Diagnóstico por imágenes

En el diagnóstico de EHGNA la imagenología es uno de los recursos más utilizados por su seguridad y amplia disponibilidad a pesar del costo elevado a excepción de la ecografía, que además tiene la capacidad de detectar signos de hipertensión portal. Se utilizan 4 diferentes técnicas: ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y elastografía.

La ecografía hepática se constituye en el examen más utilizado por su nula invasividad y por su buena correlación con los cambios histológicos, con la limitación de no detectar esteatosis por debajo del 30%. Se clasifica de 0 a 3, orden basado en los cambios que se observan de acuerdo al porcentaje de grasa depositada, siendo grado 0 o normal, sin ecorrefringencia hepática; grado 1 o leve, con cambios mínimos de la ecorrefringencia con normal visualización del diafragma y de los bordes de la porta; grado 2 o moderada con cambios moderados de la ecorrefringencia y mínima alteración de la visualización del diafragma y de los bordes de la porta; grado 3 o severa con hiperrefringencia, pérdida de la visualización del diafragma y de los bordes de la porta, con difícil identificación del segmento poste-

rior del lóbulo derecho.⁷⁶ Para llegar a la comprensión de la ecografía, es necesario repasar la clasificación histológica en la que se contemplan tres ítems: esteatosis, inflamación lobulillar y balonamiento, con puntaje de 0 a 3 los dos primeros y de 0 a 2 para el tercero para un máximo de 8 puntos, Tabla 2A y 2B, y aparte la fibrosis con puntaje de 0 a 4.⁷⁷ En detalle la esteatosis se define como: 0 $\leq 5\%$; 1 $\geq 5\%$ a 33%; 2 $\geq 34\%$ a 65%; y 3 $\geq 66\%$; cuando el paciente tiene esteatosis grados 2 y 3 la ecografía es capaz de detectarla con una sensibilidad y especificidad del 80% y del 86% respectivamente,⁷⁶ cuando el depósito de grasa en el hígado está por encima del 30%. En resumen, la ecografía o ultrasonografía tiene un rendimiento moderado.⁷⁸

La TC es una técnica que revela una imagen ecogénica dada por la infiltración de grasa en el hígado, basada en las características de los rayos X de penetrar los tejidos con valores de atenuación denominados unidades de Hounsfield que disminuye la densidad del parénquima y que se comparan con los valores de atenuación del bazo. No ser operador dependiente es su principal característica, pero ocasionar notable exposición a irradiación que es la desventaja.⁷⁹

La RM ofrece imágenes para la cuantificación de la grasa con una adecuada exactitud sin ninguna invasividad o exposición a radiación, y al contrario de la ecografía, tiene la capacidad de discriminar la esteatosis y la fibrosis. Resulta ser el método imagenológico más certero, con un costo alto que lo limita.⁸⁰

La elastografía por ultrasonido (*FibroScan*) y elastografía por resonancia magnética hepática son técnicas de ultrasonografía que miden la velocidad de propagación de ondas de radiofrecuencia a través de un tejido. Específicamente en EHGNA/EHNA, inicialmente se ha empleado el *FibroScan* para evaluar el grado de fibrosis hepática,⁸¹ y el poder diferenciar la fibrosis independiente de la grasa y la inflamación, aumenta su rendimiento. La elastografía por ultrasonido se basa en la disminución de la velocidad de la transmisión de las ondas de radiofrecuencia en la medida en que el hígado aumente su consistencia por la infiltración de grasa; se ve afectada por el aumento de IMC y no puede detectar los grados de esteatosis.⁸² La elastografía por resonancia magnética se contempla como un método de mayor rendimiento que el *FibroScan* y no baja su rendimiento con el espesor de la grasa abdominal subcutánea.⁸³ En resumen, estas técnicas novedosas están en experimentación y faltan estudios para determinar su real utilidad en niños.

Diagnóstico histológico

El estudio de la biopsia hepática es la prueba de oro porque identifica con certeza los cambios grasos; además de evaluar la inflamación (esteatohepatitis) y distinguir

el grado de fibrosis, determina la evolución de la misma a la cirrosis.⁸⁴ Incluye la presencia mixta de macro y microvacuolas con el predominio de las primeras, con desplazamiento del núcleo en más del 5% de hepatocitos, balonización, inflamación portal y perisinusoidal, megamitocondrias, cuerpos acidófilos y acumulación de glucógeno en los núcleos, con fibrosis que puede ser portoportal y porto-centro-lobulillar o perisinusoidal.

Schwimmer caracterizó la esteatosis y la esteatohepatitis, y diferenció el compromiso hepático con el adulto,

sugiriendo dos tipos de patrones histológicos: el tipo 1, semejante al adulto con hígado graso mixto, con o sin fibrosis perisinusoidal e inflamación lobular; y el tipo 2 descrito predominantemente en el 51% de los niños con esteatosis macrovesicular con componente inflamatorio portal, sin balonización, con o sin fibrosis.⁸⁵

El Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades digestivas y Renales patrocinó un Programa de Investigación para desarrollar el puntaje de actividad de esteatosis (EHGNA) denominado NAS (Tablas 2A, 2B y 3).^{77, 86}

Tabla 2. A. Cambios histopatológicos en la clasificación NAS con 162 niños. B. Cambios histopatológicos y el puntaje correspondiente - Clasificación NAS 162 niños.

A			
Puntaje	Esteatosis	Inflamación lobulillar	Balonamiento
0	< del 5%	Ninguna	Ninguna
1	5 a 33%	< 2	Pocas células
2	34 a 65%	2 a 4	Prominente
3	≥ 66%	> 4	

B	
Cambios histológicos	Puntaje
Esteatosis	0 a 3
Inflamación lobular	0 a 3
Balonamiento de hepatocitos	0 a 2
Total máximo	8

< 2 esteatosis, 3 a 4 llimitrofe, > 5 esteatohepatitis.

Tabla 3. Fibrosis - Clasificación NAS - 162 niños.

0	Fibrosis ausente 29%.
I	Perisinusoidal o periportal (un solo paciente).
I-A	Actividad leve zona 3 perisinusoidal 4%.
I-B	Actividad moderada zona 35%.
I-C	Inflamación portal/periportal 27%.
II	Perisinusoidal y portal/periportal 10%.
III	Puentes fibróticos 17%.
IV	Cirrosis 9%.

Indicación de la biopsia

La edad del paciente es fundamental; cuando el paciente tiene un diagnóstico ecográfico de hígado graso, o alteraciones en el hepatograma con alteración enzimática, se la debe considerar en los siguientes escenarios:⁸⁷

- Menores de 3 años: luego de descartar exhaustivamente enfermedades genéticas, metabólicas y sindrómicas.
- Entre 3 a 10 años: si hay obesidad y se descartan enfermedades virales, tóxicas, autoinmunes, metabólicas (enfermedad de Wilson).
- En mayores de 10 años: si la ecografía y el hepatograma no se han modificado luego de 6 meses de manejo con cambios en el estilo de vida (alimentación y actividad física), la obesidad es central visceral o hay antecedentes familiares de síndrome metabólico.

La histología que no debe ser propuesta como tamizaje y se debe acompañar de: cociente aminotransferasas/plaquetas, concentración en sangre de vitamina D, *fibrotest* y *FibroScan*. En todos los casos se deben descartar enfermedades tratables, tener un seguimiento ordenado secuencial, dar manejo médico integral por lo menos por

6 meses y considerar pronóstico y riesgo, antes de ordenar la biopsia. En las Tablas 4A, 4B y 4C se detalla la clasificación de Brunt.^{85, 86, 88}

Diagnóstico diferencial

La resistencia a la insulina es un hallazgo común en EHGNA y en consecuencia varias de las características clínicas asociadas tales como la obesidad, la DMT2 y dislipidemia son comorbilidades frecuentes en los niños que la padecen.^{2, 89}

En todos los casos se deben descartar en el diagnóstico diferencial otras etiologías que incluyen enfermedades nutricionales, infecciosas, metabólicas y tóxico-medicamentosas, que puedan cursar con esteatosis hepática. Las pruebas de laboratorio incluyen: serología para las hepatitis virales A, B y C, HIV, niveles de ceruloplasmina, acilcarnitina, *test* del sudor, α -1 antitripsina y estudio genético (genotipo), auto-anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, IgG, anti-transglutaminasa IgA, anti-microsomales hepáticos y renales, anti-mitocondriales, y estudios para errores congénitos del metabolismo (lactato/piruvato en orina, ácidos orgánicos y aminoácidos en suero) y deficiencia de lipasa ácida.⁹⁰ En la Tabla 5 se enumeran las causas de hígado graso en niños.

Tabla 4. A. *Esteatosis - Clasificación NASH - Brunt.* B. *Balonización - Grado de actividad de NASH - Brunt.* C. *Estadio de fibrosis de NASH - Brunt.*

A	
0	< 5%.
1	5 a 33% de macrovesículas de grasa.
2	34 a 66% de macrovesículas de grasa.
3	> del 66% de macrovesículas de grasa.
B	
Leve	Con infiltrado centrolobulillar.
Moderado	Con infiltrado portal.
Severo	Con infiltrado difuso.
C	
I	Perisinusoidal/pericelular (pericentral).
II	Portal o periportal.
III	En puentes.
IV	Cirrosis, inflamación portal y lobulillar, balonización celular y fibrosis portal.

Tabla 5. Etiología de hígado graso en niños.

Generales o sistémicas	Genético - metabólicas	Raras	Drogas hepatotóxicas
Enfermedad sistémica aguda	Fibrosis quística y síndrome de Shwachman	Síndrome de Alstrom	Alcohol
Desnutrición aguda	Enfermedad de Wilson	Síndrome de PraderWilli	Cocaína, éxtasis
Desnutrición proteica	Déficit de α 1-Antitripsina	Síndrome de Cohen	Dilitiazem
Nutrición parenteral total	Galactosemia	Síndrome de Bardet-Biedl	Estrógenos
Obesidad y síndrome metabólico	Fructosemia	Enfermedad de Christian-Weber	Corticosteroides
Poliquistosis ovárica	Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol		Amiodarona
Apnea obstructiva del sueño	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno (tipos I y VI)		Perhexilina
Rápida pérdida de peso	Alteraciones en la oxidación		Coralgil
Caquexia	mitocondrial y peroxisomal de las grasas		Tamoxifeno
Enfermedad inflamatoria intestinal	Lipomatosis simétrica múltiple		Methotrexate
Enfermedad celíaca	Lipodistrofias		Prednisolona
Hepatitis C	Síndrome de Dorfman-Chanarin		Valproato
Síndrome nefrótico	A beta o hipo betalipoproteinemia		L-asparaginasa
Diabetes mellitus tipo 1	Defectos de alfa y beta oxidación		Zidovudina
Síndrome de Mauriac	Homocistinuria		Solventes
Enfermedades de tiroides	Hiperlipoproteinemias familiares		Pesticidas
Enfermedades hipotálamo-hipofisarias	Tirosinemia tipo I		
Síndrome de asa ciega	Defectos en la síntesis de ácidos biliares		
	Trastornos congénitos de glicosilación		
	Síndrome de Turner		
	Acidosis orgánicas		
	Hemocromatosis		
	Deficiencia de citrina		

Manejo integral

Manejo general: intervención sobre los factores de riesgo, cambios en el estilo de vida.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes se pueden dividir en:⁹¹

- No modificables: constitucionales, sexo masculino, etnia hispánica⁹² y genéticos.
- Modificables: constitucionales (obesidad visceral, resistencia a la insulina, deficiencia de estrógenos) y dietéticos (alta ingesta de fructosa, sacarosa y ácidos grasos omega 6 y baja ingesta de ácidos grasos omega 3).⁹³

Los factores predictivos de evolución de esteatosis a cirrosis son: circunferencia de la cadera, hiperglicemia, hipertensión arterial, hiperinsulinemia en ayunas y el aumento de las enzimas hepáticas.⁹⁴ Las intervenciones sobre los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida se resumen en la Tabla 6.

El descenso de peso tiene un efecto favorable sobre la mejoría significativa en los biomarcadores de estrés oxidativo y el patrón de omega 3, asociado a la capacidad de su biosíntesis que tiene un rol central en el tratamiento de la obesidad y alteraciones metabólicas ocasionadas por la esteatosis hepática. Como las comorbilidades (síndrome metabólico, pre-diabetes y DMT2) empeoran la severidad del hígado graso,⁹¹ el ejercicio físico es el mayor y más eficiente estímulo para disminuir el depósito de grasa. El ejercicio físico estimula la biogénesis mitocondrial (el tejido muscular metaboliza más del 75% de los azúcares y las grasas), lo que incrementa notablemente la sensibilidad a la insulina,⁹⁵ con el aumento del número de transportadores de glucosa musculares GLUT 4, disminuyendo la resistencia a la insulina. En un plan de alimentación, la reducción de la ingesta de sacarosa y fructosa podría ejercer un efecto benéfico dado que la fructosa, podría tener un rol como pro-inflamatorio a nivel hepático.⁹⁶

Tabla 6. Estrategias en el tratamiento de EHGNA.

Presente	Investigaciones en desarrollo
Pérdida de peso	Vitamina E
Actividad física	Metformina
Reducir la ingesta de sacarosa, fructosa	Tratamiento con probióticos
Reducir la ingesta de ácidos grasos omega 6	Suplementación con Vitamina D
Incrementar ingesta de ácidos grasos omega 3	Tratamiento con ácidos grasos omega 3

Modificado de Marzuillo P. World J Hepatol 2014; 27; 6: 217-225.⁹¹

Manejo farmacológico

Los cambios en el estilo de vida son hasta ahora la terapia más aceptada en EHGNA y comorbilidades asociadas,⁹⁷ pero en algunos casos se requiere la administración de terapia farmacológica como parte del manejo para impedir la progresión de la enfermedad. Se utiliza como coadyuvante en pacientes que no tengan buena respuesta a las modificaciones en el estilo de vida.^{98,99} Entre las ayudas farmacológicas que se han ofrecido se destacan:

- **Vitamina E y D:** la eficacia de la vitamina E no es mayor que la que produce la modificación en el estilo de vida y no es superior al placebo en cuanto al cambio de los valores de ALAT, pero se ha demostrado en la histología la mejoría en la balonización hepatocitaria.^{100, 101} Mientras que para la vitamina E hay evidencia razonable para estar utilizándola desde hace más de una década, aún no se ha establecido si la deficiencia de la D tiene efecto sobre el metabolismo de los lípidos.^{102, 103}
- **Metformina:** es un agente que aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la producción de glucosa en hígado y aumenta la utilización de la misma en el músculo; pero al igual que la vitamina E, no tiene mayor eficacia que los cambios dietéticos y el estilo de vida.¹⁰⁴
- **Ácido ursodeoxicólico:** podría ser un hepatoprotector, al evitar el daño mitocondrial que producen las sales biliares activando vías antiapoptóticas y al favorecer las funciones inmunomoduladoras. Su uso en niño con EHGNA no ha demostrado beneficio.¹⁰⁵
- **Probióticos:** se conoce de antemano que la alteración del epitelio intestinal, en su función de barrera, aumenta el nivel de toxinas en sangre y éstas a su vez pueden coadyuvar con el daño inflamatorio en la es-

teatosis; los probióticos, al mejorar la función de barrera e impedir el sobrecrecimiento bacteriano, disminuyen la endotoxemia y podrían ser factor protector en la patogénesis de la EHGNA, mejorando los valores de ALAT, independientemente del IMC.¹⁰⁶

- **Ácidos grasos poliinsaturados:** tienen efectos antiinflamatorios y además aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos; a largo plazo (2 años) disminuyen los niveles de triglicéridos y mejoran los valores de ALAT.¹⁰⁷

Nuevas terapias

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** la utilidad de los IECAS se basa en la capacidad que tiene el sistema renina-angiotensina sobre la sensibilidad a la insulina, por lo que su bloqueo podría, como se ha demostrado en algunos ensayos, disminuir los niveles de ALAT y la lesión necroinflamatoria en las biopsias.¹⁰⁸
- **Las combinaciones de vitamina E más DHA y de estos con Colina** son estrategias en curso. En estudios separados a la fecha, están pendientes sus resultados.⁹⁸

Se debe tener en cuenta que, con el incremento de la obesidad en niños, la EHGNA potencialmente puede llegar a EHNA, por lo que se debe estar alerta para hacer prevención.

El futuro en el manejo del hígado graso

Modificación de la microbiota intestinal - Probióticos

En los últimos años numerosos investigadores han sugerido la modulación de la microbiota intestinal por probióticos, prebióticos y simbióticos como un posible enfoque para la obesidad y el hígado graso no alcohólico.¹⁰⁶

Existen numerosos reportes, tanto en niños con sobrepeso como con obesidad, que demuestran que el

intestino presenta una alteración en la microbiota intestinal^{109, 110} o disbiosis, que explica por qué el papel de la microbiota intestinal en la EHGNA ha ganado considerable atención.¹¹¹ Como ya se señaló en la EHGNA hay disrupción de la barrera intestinal y producción de diversas sustancias pro-inflamatorias con actividad directa a nivel hepático, situación que se conoce como teoría eje hígado-intestino.¹¹² Además, la microbiota intestinal podría estar fuertemente influida por el consumo de grasas y azúcares refinados, lo que estimularía al sistema inmunológico innato, iniciando la cascada inflamatoria.¹⁰⁶ Son numerosos los trabajos que confirman los efectos benéficos de los probióticos.^{111, 113} Se ha demostrado que los niños obesos con EHGNA tratados con *Lactobacillus GG* evidenciaron una significativa disminución (hasta normalización en el 80% de los casos) en los valores séricos de ALAT,¹¹³ además del colesterol total, lipoproteína de alta densidad, TNF- α , con mejoría de la sensibilidad a la insulina.¹¹²

El efecto benéfico de los probióticos se demuestra cada vez con mayor fuerza, y el VSL#3, multicepas y especies, es el más estudiado en EHGNA.¹¹⁴ Su administración por 4 meses redujo el contenido graso del hígado evaluado por ecografía, así como una disminución significativa del IMC.¹⁰⁵ Además del efecto sobre la grasa hepática, se ha reportado disminución de sustancias pro-inflamatorias, TNF- α , interleuquina-6 y lipopolisacáridos.¹¹⁵

En resumen, la restauración de la microbiota intestinal podría resultar en la normalización de la permeabilidad intestinal, aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y hormonas intestinales anorexígenas (incluyendo GLP-1 y GLP-2),¹¹² así como la mejoría de la sensibilidad a la insulina.¹⁰⁶

Pentoxifilina, silimarina y bitartrato de cisteamina

Pentoxifilina: es un derivado de las metilxantinas, con propiedades hemorreológicas y es usado comúnmente en el tratamiento de la claudicación intermitente, mejora la flexibilidad de los glóbulos rojos, disminuye la viscosidad, mejora la glicolisis aeróbica y el consumo de oxígeno en los tejidos isquémicos. Además, en estudios humanos y animales se ha mostrado como un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa, dando como resultado varios cambios fisiológicos a nivel celular: incrementa los niveles de AMP cíclico y disminuye el gen transcriptor del TNF- α , afectando varios pasos de la vía de citoquinas-quemoquinas. Como en modelos humanos y animales con EHGNA se encuentran incrementos séricos del TNF- α entre las citoquinas proinflamatorias, la pentoxifilina se ha planteado como un posible tratamiento.¹¹⁶

Silimarina: Es un derivado de la planta *Silybum marianum*,¹¹⁷ es un antioxidante natural usado en forma general durante siglos para enfermedades hepáticas.¹¹⁸⁻¹²⁰ Algunos reportes usando solo silimarina o en combinación con otros agentes en pacientes con EHGNA han mostrado beneficios, pero son estudios limitados, la mayoría a reportes de medicina alternativa. Estudios realizados en ratas sugieren estabilización en la membrana mitocondrial e inhibición del estrés oxidativo.^{118, 121} Sin embargo, faltan estudios para recomendar su uso en humanos.^{119, 120}

Bitartrato de cisteamina: es una pequeña molécula de aminotiol que es fácilmente transportada a través de la membrana celular.¹²² Se ha usado en cistinosis y actúa reduciendo la acumulación intralisosomal de cisteína; también tiene efecto antiapoptótico y antioxidante.¹²³ En el manejo de la EHGNA, específicamente en niños, la terapia con cisteamina por 24 semanas redujo las aminotransferasas, la adiponectina total, la leptina y fragmentos de citoqueratina, mecanismos invocados para explicar su beneficio.^{123, 124}

Receptores toll-like

Los receptores *toll-like* (TLR por sus siglas en inglés) son proteínas transmembrana que pertenecen a una de las 4 familias de los denominados receptores de reconocimiento de la inmunidad innata. No solo se encuentran en las membranas celulares de los macrófagos y de las células dendríticas; también están presentes en las membranas de células epiteliales, endoteliales y fibroblastos, que sin ser células especializadas en la inmunidad innata, participan del proceso de respuesta inflamatoria. También algunos TLR se expresan en los linfocitos T.¹²⁵ Los TLR reconocen epítopes bacterianos, virales o fúngicos, y partículas endógenas de daño celular, participando en los mecanismos de autoinmunidad y en la respuesta injerto contra receptor.¹²⁶ Los TLR tienen que ver con el daño hepático, al participar en el estímulo que activa las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, e IL-6. Además de los linfocitos, la activación del sistema inmune vía TLR dentro de los monocitos juega un papel importante, por ejemplo, en la fisiopatología de la DMT2.^{127, 128} La expresión de los TLR se ha observado en todos los tipos de células hepáticas: hepatocitos,^{129, 130} células de Kupffer,¹²⁹⁻¹³¹ células endoteliales sinusoidales,¹³² células estrelladas hepáticas,¹³³ células epiteliales biliares,¹²⁹ así como las células inmunes dendríticas del hígado.¹³²

De la misma forma como la síntesis de TNF- α , IL-6 e IL-1, puede ser estimulada por el aumento de glucosa y de ácidos grasos circulantes en distintos tejidos, además del adiposo, incluyendo hígado y músculo; también se

activa por el estímulo de los TLR, acciones que sumadas en la EHNA llevan a inflamación y fibrosis progresiva. En las enfermedades crónicas del hígado, incluyendo NASH, la permeabilidad intestinal resulta alterada por la disfunción de las uniones estrechas epiteliales, la cual sugiere una exposición permanente a altos niveles de TLR, ligados a productos bacterianos provenientes del intestino que podrían llevar a la lesión hepática.¹³⁴ Al mismo tiempo, el IL-1 β estimula en las células hepáticas estrelladas la producción de fibrosis,¹³⁵ y los TLR-2 en ausencia de colina participan en la inflamación y fibrosis del hígado, siendo las células de Kupffer las que expresan el TLR-2.¹³⁶

Por otro lado, para explicar el daño hepático cuando el paciente ingiere dietas ricas en grasas, se ha observado en pacientes con EHNA con altos niveles de triglicéridos en sangre, la presencia de ácidos palmítico y esteárico ligados a TLR-4.¹³⁷ En particular, el ácido láurico se ha encontrado en el inicio de la señalización del TLR-4 a nivel de la línea de los macrófagos.¹³⁸ A pesar de lo demostrado, es claro que se requiere mayor investigación.

Receptores de ácidos biliares (*Farnesoid X receptor*)

El receptor nuclear de ácidos biliares (*Farnesoid X Receptor*) FXR (gen NR1H4) es una proteína que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares que son activados por ligandos y se consideran sensores metabólicos.¹³⁹ El FXR está involucrado principalmente en la regulación de la homeostasis de los ácidos biliares, así como también en el metabolismo de otros lípidos y de la glucosa, funciones preventivas de tumorigénesis hepática e intestinal, regeneración hepática, mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y atenuación de efectos producidos por enfermedades colestásicas, a través de dos vías (principal y secundaria).¹⁴⁰ Sus cuatro isoformas se expresan de manera específica en cada tejido; en hígado aparecen predominantemente dos FXR α 1 (+) y FXR α 1 (-).¹⁴¹ Recientemente han sido publicados estudios en fase 2 de investigación en adultos que apoyan el uso del *ácido obeticolico* (OCA), conocido también como INT-147 (derivado 6 α etílico del ácido quenodeoxicólico CDCA), agonista selectivo de primera clase del receptor nuclear de ácidos biliares (FXR), a una dosis de 25 mg/día durante 72 días.¹⁴² Los resultados han mostrado incremento de la sensibilidad a la insulina, regulación de la homeostasis de la glucosa, modulación del metabolismo de los lípidos, efectos anti-inflamatorios, con disminución de la balonización hepatocitaria y anti-fibróticos con consecuente disminución de los marcadores de inflamación y fibrosis hepática en adultos con diabetes y EHGHA/EHNA.¹⁴³ En niños esta terapia podría ser promisorio, si bien aún está en fase experimental en adultos.

Péptido 1 similar al glucagón

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es un péptido secretado por las células L endocrinas del intestino delgado. Forma parte de las hormonas peptídicas gastrointestinales integrantes del grupo de las incretinas. Su primera función conocida es la estimulación de la producción de insulina por las células β del páncreas. Se secreta a la circulación esplénica y portal en respuesta a la ingesta de alimento postprandial. Una vez en la circulación, la GLP-1 tiene una vida media corta (de 1 a 2 minutos) debido a su degradación rápida por la presencia de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP 4).¹⁴⁴

Inicialmente ha sido estudiado por sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, al reducir la glucosa plasmática y al mejorar la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de su liberación postprandial, disminución de la secreción de glucagón y retraso del vaciamiento gástrico. Efectos adicionales incluyen la reducción de la ingesta de energía, aumento de la saciedad y la pérdida de peso, por lo que se ha usado como tratamiento en la DMT2 y se ensaya en el tratamiento de la obesidad extrema.¹⁴⁵ En otros estudios se ha demostrado que existen receptores para GLP-1 en los hepatocitos humanos y se ha planteado su participación en el metabolismo de los lípidos reduciendo la esteatosis hepática.¹⁴⁶

En pacientes con DMT2 tratados con análogos del GLP-1 a los cuales se les realizó resonancia magnética, se ha demostrado disminución progresiva del depósito de lípidos en el hígado y disminución de GLP-1 o aumento de DPP 4 en biopsias hepáticas en pacientes con esteatosis hepática.¹⁴⁷

Se han experimentado las acciones de los agonistas de los receptores de los GLP-1, como las exenatida y liraglutida, y los inhibidores de la DPP 4 (sitagliptina, saxagliptina y linagliptina), en su papel de disminuir la esteatosis en individuos con infiltración grasa del hígado. Por lo tanto, se necesita mayor conocimiento en cuanto a su real efecto sobre el metabolismo de los ácidos grasos. Es necesario diseñar estudios clínicos en niños que evalúen tanto la mejoría de la esteatosis como la esteatohepatitis y los posibles efectos secundarios para poder recomendar su uso.

Conclusiones

La obesidad en niños y en adultos se ha convertido en una pandemia cuya consecuencia inmediata es el depósito de grasa en el hígado, a tal punto que se ha convertido en la primera causa de hepatopatía tanto en adultos como en niños. Al contrario de Estados Unidos, en Latinoamérica se desconoce el comportamiento epidemiológico de la EHGNA/EHNA y por lo tanto no es posible la inicia-

ción de las acciones correspondientes para contrarrestar un problema de salud pública muy grave y creciente. El conocimiento de su patogenia y los factores que inciden en su desarrollo con su alarmante incremento, son el paso para tomar las primeras decisiones: reconocer el problema y los factores desencadenantes, e implementar los estudios multicéntricos que nos permitan medir la prevalencia e incidencia para iniciar las acciones preventivas de un problema, tan desconocido, como que su desarrollo no solo se da al poner en juego los factores genéticos y los epigenéticos en el curso del crecimiento del niño y su transición a la edad adulta, si no también, su presencia desde la época del desarrollo embriológico, como recientemente se ha descrito.¹⁴⁸ Significa, para el colmo de nuestro desconocimiento, que nos estamos enfrentando a una enfermedad que se puede originar desde el comienzo de la vida in útero.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Referencias

- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, Mc Kiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-713.
- Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 1282-1293.
- Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-1544.
- Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11053-11076.
- Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 131-139.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-377.
- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, Becker U, Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-755.
- Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 617-649.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357-1365.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234-238.
- Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younszai Z, McCullough A, Goodman Z, Younossi ZM. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017-3023.
- Santoro N, Feldstein AE, Enoksson E, Pierpont B, Kursawe R, Kim G, Caprio S. The association between hepatic fat content and liver injury in obese children and adolescents: effects of ethnicity, insulin resistance, and common gene variants. *Diabetes Care* 2013; 36: 1353-1360.
- Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, Castellano A, de Ville de Goyet J. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes* 2014; 9: e99-e102.
- Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr* 2013; 13:40.
- Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2009; 29: 159-163.
- Pajuelo J, Cuadros M, Campos M, Sánchez J. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños menores de cinco años en el Perú 2007-2010. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2011; 28: 222-227.
- Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia. En: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/vehiculos/bol_veh_Ittrim11.pdf ICBF 2010. Bogotá.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395.
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142-149.

28. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393.
29. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, García V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 226-232.
30. Roberts E. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol* 2007; 46: 1133-1142.
31. Schwimmer J, McGreal N, Deutsch R, Finegold M, Lavine J. Influence of Gender, Race, and Ethnicity on Suspected Fatty Liver in Obese Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: e561-e566.
32. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143: 500-505.
33. Pacheco L, Piñeiro LR, Fragoso AT, Valdés AMC, Martínez R. Hígado graso no alcohólico en niños obesos. *Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet]* 2006 [citado 2015 Sep; 78. En: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000100002&lng=es].
34. Pontiles M, Morón A, Rodríguez H, Perdomo G. Prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en una población de niños obesos en Valencia, Venezuela. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2014; 64: 73-82. En: <http://www.alanrevista.org/ediciones/2014/2/?i=art1>.
35. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
36. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1961-1971.
37. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413-427.
38. Quirós-Tejiera RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI $\geq$ 95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 228-236.
39. Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Bhathal PS, Dixon JB, Weltman MD, Tilg H, Moschen AR, Purdie DM, Demetris AJ, Clouston AD. Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology* 2007; 133: 80-90.
40. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care* 2015; 4:187-192.
41. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes: a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83: S5-S8.
42. Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Wildhalm K, Holl RW. APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16.390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1468-1474.
43. Villa A, Della Torre S, Stell A, Cook J, Brown M, Maggi A. Tetradian oscillation of estrogen receptor is necessary to prevent liver lipid deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 11806-11811.
44. Kelly DM, Nettleship JE, Akhtar S, Muraleedharan V, Sellers DJ, Brooke JC, McLaren DS, Channer KS, Jones TH. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice. *Life Sci* 2014; 109: 95-103.
45. Zhang H, Liu Y, Wang L, Li Z, Zhang H, Wu J, Rahman N, Guo Y, Li D, Li N, Huhtaniemi I, Tsang SY, Gao GF, Li X. Differential effects of estrogen/androgen on the prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the male rat. *J Lipid Res* 2013; 54: 345-357.
46. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5219-5238.
47. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-1351.
48. Kanerva N, Sandboge S, Kaartinen NE, Männistö S, Eriksson JG. Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1133-1138.
49. Moore JB, Gunn PJ, Fielding BA. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5679-5703.
50. Vos MB. Nutrition, nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: recent progress in the field. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 61-66.
51. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization 1999.
52. National Cholesterol Education Program, Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
53. Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
54. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
55. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yockel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
56. Castro AL, Arriaga HE, Palacios GC. Esteatosis hepática (EH) como factor asociado a la presencia de riesgo metabólico en escolares y adolescentes obesos. *Gaceta Médica de México* 2014; 150: 95-100.
57. McLaren NK, Gujral S, Ten S, Motaghi R. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48: 73-78.
58. Walenbergh SM, Houben T, Hendriks T, Jeurissen ML, van Gorp PJ, Vreugdenhil AC, Adriaanse MP, Buurman WA, Hofker MH, Mosca A, Lindsey PJ, Alisi A, Liccardo D, Panera N, Koek GH, Nobili V, Shiri-Sverdlov R. Plasma cathepsin D levels: a novel tool to predict pediatric hepatic inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 462-470.
59. Feldstein AE, Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1526-1531.

60. Monteiro PA, Antunes B de M, Silveira LS, Christofaro DG, Fernandes RA, Freitas Junior IF. Body composition variables as predictors of NAFLD by ultrasound in obese children and adolescents. *BMC Pediatr* 2014; 14: 25.
61. Alisi A, Feldstein AE, Villani A, Raponi M, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 152-161.
62. Peña L, Aguiar Santana I, Ruiz Moreno. Esteatosis hepática y esteatohepatitis En: F Arguelles Martín, MD García Novo, P Pavón Belinchón, E Román Riechmann, G Silva García, A Sojo Aguirre eds. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2011; 577-585. ISBN: 978-84-8473-891-6.
63. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 529-535.
64. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *IDF Consensus Group. Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
65. Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100-106.
66. Kelly A, Dougherty S, Cucchiara A, Marcus CL, Brooks LJ. Catecholamines, adiponectin, and insulin resistance as measured by HOMA in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33: 1185-1191.
67. Barlow SE. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120: S164-S192.
68. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, Sirlin CB. SAFETY study: alanine aminotransferase cut-off values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364.
69. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatrics* 2000; 136: 727-133.
70. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, Dziura J, Taksali SE, Kursawe R, Shaw M, Savoye M, Pierpont B, Constable RT, Caprio S. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009; 49: 1896-1903.
71. Cali AM, Zern TL, Taksali SE, de Oliveira AM, Dufour S, Ottos JD, Caprio S. Intrahepatic fat accumulation and alterations in lipoprotein composition in obese adolescents: a perfect proatherogenic state. *Diabetes Care* 2007; 30: 3093-3098.
72. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-138.
73. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Heuman D, Coterrell A, Fisher RA, Contos MJ, Mills AS. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 682-689.
74. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, López AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 27-33.
75. Feldstein AE, Wieckowska A, López AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-1078.
76. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, López R, Feldstein AE, Nobili V. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 190-195.
77. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
78. Csendes GP, Paolinelli GP, Busel MD, Venturelli AV, Rodríguez J. Hígado graso: Ultrasonido y correlación anatomopatológica. *Rev Chil Radiol [online]* 2004; 10: 50-52.
79. Kim DY, Park SH, Lee SS, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Lee Y, Kim TK, Khalili K, Bae MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES. Contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of fatty liver: prospective study with same-day biopsy used as the reference standard. *Eur Radiol* 2010; 20: 359-366.
80. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87-97.
81. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 442-448.
82. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1470-1476.
83. Huwart L, Sempoux C, Vicaute E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 32-40.
84. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 195-203.
85. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649.
86. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network. A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009; 49: 809-820.
87. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, Xanthakos SA, Whittington PF, Charatcharoenwitthaya P, Yap J, López R, McCullough AJ, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatology* 2009; 50: 1113-1120.
88. Alkhouri N, De Vito R, Alissi A, López R, Feldstein A, Nobili V. Development and validation of a new histological score for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 1312-1318.

89. Rodríguez G, Gallego S, Breidenassel C, Moreno LA, Gottrand F. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp* 2010; 25: 712-717.
90. Baratta F, Pastori D, Del Ben M, Polimeni L, Labbadia G, Di Santo S, Piemonte F, Tozzi G, Violi F, Angelico F. Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Adult Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *EBioMedicine* 2015; 2: 750-754.
91. Marzuillo P, Miraglia E, Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: new insights and future directions. *World J Hepatol* 2014; 6: 217-225.
92. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395.
93. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, Fujino T, Aoyagi Y, Fukuizumi K, Yoshimoto T, Take moto R, Miyahara T, Harada N, Hayata F, Nakashima M, Enjoji M. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 471-477.
94. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
95. Díaz Bustos E, Saavedra C, Meza J. Guía contemporánea de Salud y Ejercicio. Conare, Santiago de Chile 2007.
96. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1166-1172.
97. Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 109-131, vi-vii.
98. Della Corte C, Liccardo D, Ferrari F, Alisi A, Nobili V. Current pharmacotherapy for treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2501-2511.
99. Nobili V, Alkhouiri N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Rapponi M, Dhawan A. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 170-176.
100. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738.
101. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-1668.
102. Dasarthy J, Periyalwar P, Allampati S, Bhinder V, Hawkins C, Brandt P, Khiyami A, McCullough AJ, Dasarthy S. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: e118-e127.
103. Bril F, Maximos M, Portillo-Sánchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, Correa M, Lo M, Suman A, Cusi K. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015; 62: 405-411.
104. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol* 2013; 58: 1218-1229.
105. Della Corte C, Alisi A, Iorio R, Alterio A, Nobili V. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1901-1911.
106. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, Giammaria P, Reali L, Anania F, Nobili V. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1276-1285.
107. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* 2012; 28: 722-726.
108. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-1225.
109. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087-1094.
110. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 305-313.
111. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; 12: 256-262.
112. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6911-6918.
113. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli R. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 740-743.
114. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 25088-25097.
115. Plaza-Díaz J, Gómez-Llorente C, Abadía-Molina F, Saez-Lara MJ, Campaña-Martin L, Muñoz-Quezada S, Romero F, Gil A, Fontana L. Effects of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034, *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035 and *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036 on hepatic steatosis in Zucker rats. *PLoS One* 2014; 9: e98401.
116. Du J, Ma YY, Yu CH, Li YM. Effects of pentoxifylline on non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 569-577.
117. Schrieber SJ, Hawke RL, Wen Z, Smith PC, Reddy KR, Wahed AS, Belle SH, Afdhal NH, Navarro VJ, Meyers CM, Doo E, Fried MW. Differences in the disposition of silymarin between patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2182-2190.
118. Yao J, Zhi M, Minhu C. Effect of silybin on high-fat-induced fatty liver in rats. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44: 652-659.
119. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, Hoseini Yazdi Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2014; 5: 9-12.
120. Polyak SJ, Ferenci P, Pawlowsky JM. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2013; 57: 1262-1271.
121. Kim M, Yang SG, Kim JM, Lee JW, Kim YS, Lee JI. Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells. *Int J Mol Med* 2012; 30: 473-479.
122. Xanthakos SA, Kohli R. Treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease with cysteamine: is adiponectin the key? *J Pediatr* 2012; 161: 579-581.

123. Dohil R, Meyer L, Schmeltzer S, Cabrera BL, Lavine JE, Phillips SA. The effect of cysteamine bitartrate on adiponectin multimerization in non-alcoholic fatty liver disease and healthy subjects. *J Pediatr* 2012; 161: 639-645.
124. Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, Schwimmer JB, Lavine JE. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1036-1044.
125. Oberg HH, Juricke M, Kabelitz D, Wesch D. Regulation of T cell activation by TLR ligands. *Eur J Cell Biol* 2011; 90: 582-592.
126. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-820.
127. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010; 33: 861-868.
128. Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, Hwang DH, Jialal I. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation. *Diabetes* 2008; 57: 3090-3098.
129. Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease update. *Hepatology* 2008; 48: 322-335.
130. Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol* 2005; 79: 7269-7272.
131. Seki E, Tsutsui H, Nakano H, Tsuji N, Hoshino K, Adachi O, Adachi K, Futatsugi S, Kuida K, Takeuchi O, Okamura H, Fujimoto J, Akira S, Nakanishi K. Lipopolysaccharide-induced IL-18 secretion from murine Kupffer cells independently of myeloid differentiation factor 88 that is critically involved in induction of production of IL-12 and IL-1beta. *J Immunol* 2001; 166: 2651-2657.
132. Wu J, Meng Z, Jiang M, Zhang E, Trippler M, Broering R, Bucchi A, Krux F, Dittmer U, Yang D, Roggendorf M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *Immunology* 2010; 129: 363-374.
133. Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; 37: 1043-1055.
134. Csak T, Velayudham A, Hritz I, Petrasko J, Levin I, Lippai D, Catalano D, Mandrekar P, Dolganiuc A, Kurt-Jones E, Szabo G. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G433-G441.
135. Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 323-334.
136. Miura K, Yang L, van Rooijen N, Brenner DA, Ohnishi H, Seki E. Toll-like 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology* 2013; 57: 577-589.
137. de Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, Rodrigues D, Camilo ME. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr* 2002; 21: 219-223.
138. Lee JY, Ye J, Gao Z, Youn HS, Lee WH, Zhao L, Sizemore N, Hwang DH. Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 37041-37051.
139. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365.
140. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marshall HU, Kipnes M, Adorini L, Sciacca CI, Clopton P, Castellote E, Dillon P, Pruzanski M, Shapiro D. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582.
141. Huber RM, Murphy K, Miao B, Link JR, Cunningham MR, Rupar MJ, Gunyuzlu PL, Haws TF, Kassam A, Powell F, Hollis GF, Young PR, Mukherjee R, Burn TC. Generation of multiple farnesoid-X-receptor isoforms through the use of alternative promoters. *Gene* 2002; 290: 35-43.
142. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965.
143. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015; 62: 1417-1432.
144. Lee J, Hong SW, Rhee EJ, Lee WY. GLP-1 Receptor Agonist and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 262-267.
145. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzger AM, Coombes BJ, Fitch AK, Bomberg EM, Abuzzahab MJ. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 355-360.
146. Jinmi Lee, Seok-Woo Hong, Eun-Jung Rhee, Won-Young Lee. GLP-1 Receptor Agonist and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 262-267.
147. Gupta N, Mells J, Dunham R, Grakoui A, Handy J, Saxena N, Anania F. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Is Present on Human Hepatocytes and Has a Direct Role in Decreasing Hepatic Steatosis In Vitro by Modulating Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-1592.
148. Patel KR, White FV, Deutsch GH. Hepatic steatosis is prevalent in stillborns delivered to women with diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(2): 152-158.
149. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, Fenton LZ, Brown M, Scherzinger A, Reynolds R, Alston M, Hoffman C, Pan Z, Friedman JE, Barbour LA. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr* 2013; 162(5): 930-936.
150. Modi N, Murgasova D, Ruager-Martin R, Thomas EL, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Doré CJ, Alavi A, Bell JD. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr Res* 2011; 70(3): 287-291.
151. Ugalde-Nicalo PA, Schwimmer JB. On the origin of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(2): 147-148.

Calidad de las guías de práctica clínica para el manejo del cáncer colorrectal. Una revisión de la literatura

Juan Sebastián Castillo Londoño, Miguel Zamir Torres-Ibargüen, Yudy Andrea Medina-Torres, Andrés Leonardo González Rangel, Carolina Sandoval-Salinas, Giancarlo Buitrago Gutiérrez

Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS). Bogotá, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2016;46:265-274

Recibido: 03/03/2016 / Aprobado: 28/06/2016 / Publicado en www.actagastro.org el 03/10/2016

Resumen

El cáncer colorrectal (CC) es la tercera causa de mortalidad por cáncer en Colombia. Las guías de práctica clínica (GPC) proveen recomendaciones estandarizadas para el manejo de pacientes con dicha patología. La calidad de las GPC es un factor que influye en la confianza, en las recomendaciones y en el efecto potencial en la población a la que son aplicadas.

Objetivo. El presente trabajo resume la evaluación de calidad de un grupo de GPC para el manejo de CCR. **Métodos.** Una revisión de la literatura en bases de datos especializadas permitió la localización de 27 GPC, su calidad fue evaluada con el instrumento AGREE II. Adicionalmente, se identificaron y analizaron las características de los desarrolladores y su influencia como factores asociados con la calidad.

Resultados. Las GPC evaluadas fueron escritas en su mayoría en inglés (96,6%) y elaboradas en países desarrollados, principalmente europeos (55,6%). La mayoría de las guías fueron clasificadas de baja calidad acorde con el rigor metodológico empleado en su desarrollo (59,3%); el porcentaje de guías de baja calidad fue superior en las originadas en el continente americano en comparación con las guías europeas (83,3% vs 40,0%, $p = 0,047$). La financiación pública de los programas nacionales de guías mostró a la mayoría con criterios de buena calidad (80%). **Conclusión.** La calidad en el reporte de las GPC mostró mejor desempeño en aquellas guías publicadas por programas nacionales financiados

con recursos públicos. Estos factores deben ser considerados en nuestro contexto al momento de la adopción/adaptación de sus recomendaciones.

Palabras claves. Neoplasia colorrectal, guías de práctica clínica, calidad de la atención en salud, revisión, práctica clínica basada en evidencia, neoplasias.

Quality of clinical practice guidelines for the management of colorectal cancer: A literature review

Summary

Colorectal cancer (CCR) is the third cause of cancer mortality in Colombia. The clinical practice guidelines (CPG) provides standardized recommendations for the management of patients with this disease. The quality of the GPC is a factor which influences the confidence in the recommendations and the potential impact on the population to which they are applied. **Objective.** This paper summarizes the quality assessment of a group of GPC for the management of CCR. **Methods.** A review of literature on specialized databases, allowing the location of 27 GPC, its quality was assessed with the AGREE II instrument. In addition, we identified and analyzed the characteristics of the developer and influence as factors associated with quality. **Results.** GPC evaluated were written in English mostly (96,6%) and processed in mainly European developed countries (55,6%). Most guides were classified low quality according to the methodological rigor employed in its development (59,3%), the percentage of guides low quality was higher in the home in America compared with European guidelines origin (83,3% vs 40%, $p = 0,047$). Public funding of national programs guides showed

Correspondencia: Miguel Zamir Torres Ibargüen
Carrera 13 # 32 -51. Torre 3 Oficina 321. Bogotá, Colombia
Tel / fax: + 57 1 7551880
Correo electrónico: mizatoi2020@gmail.com

most quality criteria (80%). **Conclusion.** *The quality of the report of the GPC showed better performance in those guidelines published by national programs financed by public resources, these factors should be considered in our context at the time of the adoption/adaptation of its recommendations.*

Key words. *Colorectal neoplasms, guidelines as topic quality of health care, review, evidence-based practice, neoplasms.*

Abreviaturas

IARC: International Agency for Research on Cancer.

GPC: Guía de práctica clínica.

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

CMA Canada: Certified Management Accountants of Canada.

El cáncer colorrectal (CCR) se encuentra entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en el mundo según datos de la IARC (sigla en inglés “*International Agency for Research on Cancer*”). En Colombia, la frecuencia ubica al CCR en el cuarto puesto según la incidencia y como tercera causa de mortalidad por neoplasias a nivel nacional.¹ La proyección al año 2045 estima que las cifras de mortalidad por CCR en el país igualarán a las del cáncer gástrico, que es en la actualidad la primera causa de mortalidad por cáncer en el país,² lo cual guarda relación con la transición demográfica de la población y los factores medioambientales de una sociedad en desarrollo.³

En los últimos años se ha presentado un auge en el desarrollo y en el uso de las guías de práctica clínica (GPC), como herramientas de síntesis de recomendaciones, cuyo objetivo principal es ayudar a profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones relacionadas con el diagnóstico, manejo o seguimiento de las diferentes patologías.⁴ Las GPC como herramientas de gestión clínica permiten la estandarización de procesos de atención, la planificación de recursos, la comunicación efectiva entre profesionales del sector salud y el seguimiento de resultados de la atención.^{3,4}

No todas las GPC tienen el mismo efecto potencial y los usuarios de las mismas deben ser cautos al momento de su adopción (uso sin modificación) o de su adaptación (uso con ajuste al contexto). Para escoger una GPC o un grupo de guías, la calidad del reporte parece ser un factor razonable que ayuda a tomar decisiones y garantizar la calidad de las recomendaciones y su relación con la evidencia disponible.^{5,6}

La colaboración AGREE (siglas en inglés, *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) define la calidad

de una GPC como la confianza en que los sesgos potenciales de su desarrollo han sido resueltos de forma adecuada y que las recomendaciones son válidas internamente y aplicables a la práctica habitual.⁷ El instrumento AGREE es una herramienta estandarizada y aceptada internacionalmente, la cual permite, mediante la evaluación de seis dominios, clasificar el desempeño en calidad de los reportes de GPC y evidenciar las áreas de mayor compromiso de la misma durante su desarrollo.⁸ Para el uso de la escala existe un acuerdo en que el dominio con mayor interés por su efecto en el resultado final corresponde al rigor metodológico del desarrollo, motivo por el cual es usado con un énfasis mayor en la valoración y selección de las guías.^{6,9}

El presente trabajo resume la evaluación de calidad de un grupo de GPC para el manejo integral del CCR y analiza las características asociadas con la calidad del reporte empleando la herramienta de evaluación de evidencia aceptada internacionalmente.

Métodos

Se condujo una búsqueda específica de guías de práctica clínica sobre CCR en diferentes bases de datos (MEDLINE, LILACS, *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, TRIPDATABASE, Guía de Salud en España) y en la página WEB de desarrolladores reconocidos como el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, NICE, SIGN, CMA Canadá y la Organización Mundial de la Salud, utilizando los términos “*colorectal neoplasm*”, “*colorectal cancer*”, “*cáncer colorrectal*”, “*cáncer colon*”, “*cáncer recto*”, y filtros como “*Guideline*”, “*Practice Guideline*”, “*Consensus Development Conference*”. La búsqueda y selección estuvo restringida a documentos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2014, sin restricción de idiomas. Adicionalmente se realizó la localización de documentos en Google Académico utilizando los términos de búsqueda.

La selección de referencias se realizó a partir de títulos y resúmenes de guías en inglés o español dirigidos al manejo de pacientes con CCR en cualquier etapa de su curso clínico de la enfermedad y que ofrecieran recomendaciones en tamizaje, diagnóstico, tratamiento, seguimiento o manejo paliativo. Las GPC debían estar dirigidas a población adulta con o a riesgo de CCR.

La calidad de las guías fue evaluada por dos investigadores independientes usando el instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica versión II (AGREE II).⁷ Esta herramienta valora 23 ítems organizados en seis dominios: 1. Alcance y objetivo, 2. Participación de los implicados, 3. Rigor en la elaboración, 4. Claridad de la presentación, 5. Aplicabilidad, y 6. Independencia editorial.⁷

Cada ítem se puntúa de 1 a 7, donde 1 es “muy en desacuerdo” y 7 es “muy de acuerdo”. El puntaje final de cada dominio se pondera en valores de 0% a 100% de cumplimiento, de acuerdo con el manual del usuario del AGREE II.⁸

Para el presente estudio se definió como buena calidad en una GPC a aquella que presentaba en el tercer dominio “rigor en la elaboración” del instrumento AGREE II un puntaje mayor de 60%. Otras variables de las guías y sus desarrolladores como el continente de origen, país, idioma, tipo de desarrollador, metodología empleada en el desarrollo, fuentes de información consultadas, fortaleza de la recomendación, nivel de evidencia, fuente de financiación, año de publicación y reporte de conflictos de interés, fueron tenidas en cuenta como factores asociados a la calidad de las GPC.

Análisis estadístico

Se describió la información mediante proporciones para las variables categóricas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas; se realizaron análisis bivariados para evaluar la asociación entre la calidad de las guías y diferentes variables usando pruebas estadísticas de acuerdo con la naturaleza y distribución de las mismas. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* STATA versión 14; un valor de $p < 0,05$ fue interpretado como significativo.

Resultados

Un total de 61 referencias que cumplieron los criterios de selección fueron tamizadas. De éstas, 34 documentos fueron descartados por no hacer referencia exclusiva al manejo de CCR, por ofrecer recomendaciones para pacientes con otras patologías conjuntas (pacientes con VIH y CCR), por corresponder a referencias duplicadas o versiones más antiguas de una guía actualizada. Fueron evaluadas con la herramienta AGREE II un total de 27 guías para el manejo de CCR en alguna etapa de su curso clínico (Figura 1).¹⁰⁻³⁶

Características generales y calidad de las guías de práctica clínica

Las características generales y la calidad evaluada de las guías de práctica clínica de CCR se resumen en la Tabla 1. El 55,6% de las GPC evaluadas fueron publicadas en Europa y el idioma predominante de su reporte fue el inglés (96,3%). Una de cada cinco guías fue desarrollada por programas nacionales de guías organizados; sin embargo, la mayoría correspondió a esfuerzos de sociedades científicas o desarrollos institucionales individuales. Más de la mitad de las publicaciones tenían un alcance nacional en su contexto (16/27). En América el país con mayor publicación de guías fue EE.UU., mientras que en Europa el mayor aporte de guías publicadas lo realizó una comisión de expertos de la Unión Euro-

Figura 1. Diagrama PRISMA, búsqueda y selección de las referencias incluidas en la revisión.

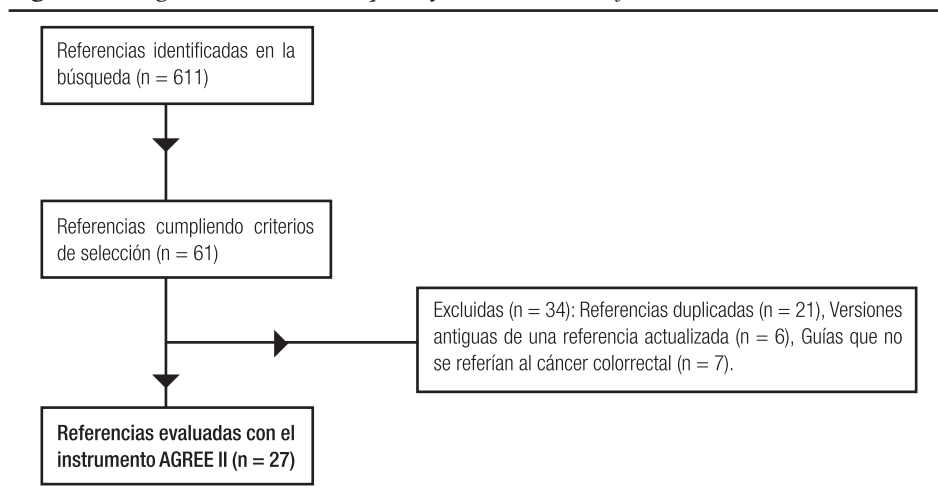


Tabla 1. Características generales y calidad del reporte de las guías de práctica clínica de cáncer colorrectal.

Características	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Tipo de desarrollador		
Sociedad científica o institución de salud	12	44,44
Colaboración internacional para el desarrollo de guías	10	37,04
Programa nacional de guías	5	18,52
Origen		
Europa	15	55,56
América	12	44,44
Alcance		
Nacional	16	59,26
Internacional	10	37,04
Institucional	1	3,7
Idioma de publicación		
Inglés	26	96,3
Español	1	3,7
Fuente de financiación		
No reporta	13	48,15
Pública	11	40,74
Privada	3	11,11
Declaración de conflictos de interés*		
Declara	16	59,26
No declara	7	25,93
No reporta	4	14,81
Nivel de evidencia		
Reporta	17	62,96
No reporta	10	37,04
Calidad global de las guías**		
Baja calidad	16	59,26
Alta calidad	11	40,74
Calificación de las guías en cada dominio de la herramienta AGREE*** II		
Alcance y objetivos		
Baja	11	40,74
Alta	16	59,26
Participación de los implicados		
Baja	22	81,48
Alta	5	18,52
Rigor en la elaboración		
Baja	16	59,26
Alta	11	40,74
Claridad en la presentación		
Baja	5	18,52
Alta	22	81,48
Aplicabilidad		
Baja	19	70,37
Alta	8	29,63
Independencia editorial		
Baja	14	51,85
Alta	13	48,15

* Declaración de conflictos de interés. No reporta (no existe información en el documento), No declara (se reporta en el documento que no existen conflictos de interés), Declara conflictos (se reporta en el documento la presencia de conflictos de interés). ** La calidad de las GPC se calculó a partir del resultado obtenido en el tercer dominio (rigor en la elaboración) de la herramienta AGREE II. La GPC de alta calidad se consideró con un puntaje $\geq 60\%$; La GPC de baja calidad con un puntaje $< 60\%$. *** La calificación de las guías en cada dominio fue interpretada como alta cuando el valor obtenido fue igual o superior al 60%, por el contrario, fue considerada como baja cuando ésta fue inferior al 60%.

pea. La única guía incluida en español fue la realizada en Colombia.³⁴

Cerca de la mitad de las guías no dispusieron de reporte sobre su fuente de financiación (48%), el 70% de los grupos reportó algún conflicto de interés y en más de la tercera parte de las publicaciones no se reportaron los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (37%).

Al realizar la evaluación de calidad de los reportes basados en el rigor metodológico de la elaboración, se observó que el 40,8% se consideraron de buena calidad. La mediana en el dominio “rigor metodológico” correspondió a 36,5%. Los dominios con mejor desempeño en general correspondieron al cuarto (claridad de la presentación) con una mediana de 86,1% y al primero (alcance y objetivos) con una mediana de 77,8%.

Factores asociados con la calidad de las guías de práctica clínica evaluadas

Un análisis de los factores asociados con la baja calidad de las guías evaluadas mostró que las publicaciones de origen en el continente americano ($p = 0,047$), la fuente de financiación privada ($p < 0,01$), su desarrollo por sociedades científicas o centros de investigación ($p < 0,01$), son factores asociados a una menor calidad en la elaboración de las guías (Tabla 2).

Las guías elaboradas en Europa mostraron de forma consistente medianas de puntaje mayores en casi todos los dominios de evaluación con el instrumento AGREE II, a excepción de la aplicabilidad de las recomendaciones al contexto donde las guías de origen en el continente americano mostraron un mejor desempeño (Figura 2).

Tabla 2. Factores asociados con el rigor metodológico en las guías de práctica clínica en cáncer colorrectal.

Características	n	Guías de alta calidad n (%)	Guías de baja calidad n (%)	Valor de p
Origen				
América	12	2 (16,7)	10 (83,3)	0,047
Europa	15	9 (60)	6 (40)	
Fuente de financiación				
Pública	11	10 (90,9)	1 (9,1)	0,000
Privada	3	0 (0)	3 (100)	
No reportada	13	1 (7,7)	12 (92,3)	
Alcance de la guía				
Nacional	16	5 (31,3)	11 (68,7)	0,224
Internacional	10	6 (60)	4 (40)	
Institucional	1	0 (0)	1 (100)	
Tipo de desarrollador				
Sociedad o centro de investigación	12	1 (8,3)	11 (91,7)	0,006
Programa nacional	5	4 (80)	1 (20)	
Colaboración internacional	10	6 (60)	4 (40)	
Conflicto de interés				
Declara	16	8 (50)	8 (50)	0,258
No declara	7	3 (42,9)	4 (57,1)	
No reporta	4	0 (0)	4 (100)	
Nivel de evidencia*				
No reporta	10	2 (20)	8 (80)	0,124
Reporta	17	9 (52,9)	8 (47,1)	

* Corresponde al nivel de evidencia reportado en una escala válida para las recomendaciones clave de la guía.

Asimismo, se apreció una diferencia significativa en la mediana de puntaje para la independencia editorial, a favor de las guías de origen europeo. Aunque en el rigor metodológico de la elaboración se observó una diferencia importante en las medianas de puntaje por una mejor calidad en las guías europeas, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 3).

Figura 2. Comparativo de las medianas de calidad global por dominios de las GPC en cáncer colorrectal según la región de procedencia.

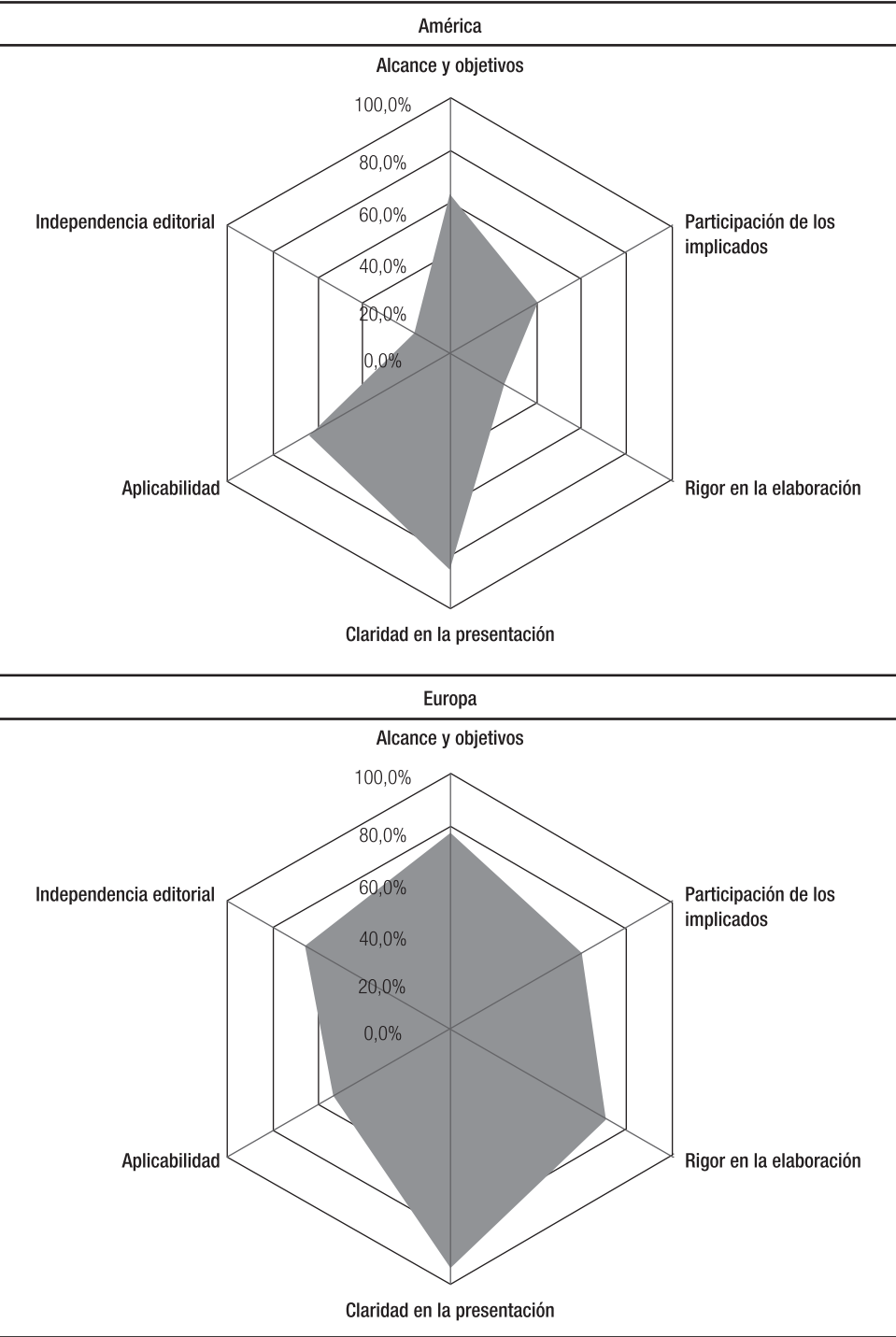


Tabla 3. Asociación entre el origen de la guía y el nivel de calidad del reporte en GPC para el manejo de cáncer colorrectal.

Dominio	Origen	Mediana	Rango	Rank-sum test z value	Rank-sum test p value
Alcance y objetivos	América	62,5%	86,1%	-0.391	0,6957
	Europa	77,8%	77,8%		
Participación de los implicados	América	40,3%	94,4%	-1.346	0,1784
	Europa	58,3%	86,1%		
Rigor en la elaboración	América	24,0%	89,6%	-1.636	0,1019
	Europa	68,8%	86,5%		
Claridad en la presentación	América	84,7%	58,3%	-1.151	0,2497
	Europa	94,4%	55,6%		
Aplicabilidad	América	63,0%	100%	-2.079	0,0376
	Europa	54,2%	89,6%		
Independencia editorial	América	16,7%	95,8%	-2.089	0,0368
	Europa	66,7%	100%		

Discusión

Existen características de los reportes de las guías y de sus desarrolladores que permiten clasificar la calidad de las GPC publicadas para el manejo del CCR con antelación a cualquier proceso de adopción/adaptación de sus recomendaciones en nuestro contexto. El origen de las publicaciones en el continente americano y la financiación privada de los desarrollos suelen estar asociados con guías con un menor desempeño al evaluar la calidad del reporte; esto se opone a una mejor calidad medida con AGREE II en las guías publicadas por programas nacionales financiados con recursos públicos.

La calidad de una GPC permite a los profesionales de la salud que la usan en la atención o gestión de los pacientes tener confianza suficiente en la implementación de sus recomendaciones. Escoger las mejores guías y garantizar la relación de las recomendaciones con la evidencia disponible debe ayudar a mejorar la calidad del proceso de atención y la consecución de los resultados clínicos esperados.

El análisis del grupo de GPC incluido muestra un predominio del desarrollo de guías por parte de sociedades científicas e instituciones de salud, y publicadas en inglés, concordante con lo descrito en algunas publicaciones relacionadas con el análisis de guías para el manejo oncológico.³⁷⁻³⁹ Aunque los esfuerzos son institucionales o de sociedades específicas, el alcance de las GPC suele ser nacional. Como se observa en los resultados, el desempeño de los desarrollos de instituciones prestadoras o sociedades científicas es menor de forma consistente en la mayoría de los dominios evaluados (Figura 2), se puede especu-

lar que esto esté sustentado en una menor disponibilidad de recursos financieros y de tiempo para el desarrollo, lo cual derivaría en la aplicación de una metodología menos rigurosa durante el proceso. Lo anterior contrastaría con los desarrollos y resultados de los programas nacionales, que contarían con mayor presupuesto y que en algunos casos pueden llevar hasta 24 meses.⁹

La relación entre GPC de menor calidad y el desarrollo por parte de sociedades científicas ya había sido descrita por Fever y col;⁴⁰ adicionalmente se ha descrito en organizaciones con programas estructurados para la elaboración de GPC y la presencia de grupos desarrolladores con menor experiencia o dedicación a la búsqueda y síntesis de la evidencia, así como una mayor confianza en la experiencia clínica durante la formulación de recomendaciones. En contraste con esta realidad, se puede suponer que los programas nacionales o internacionales estandarizados para la producción de GPC provengan de esfuerzos gubernamentales y se desarrollen en países con sistemas nacionales de salud en Europa, Oceanía o Canadá, donde existe una mayor regulación del estado en la prestación de servicios, debido a la naturaleza pública de la oferta o la financiación. Contrario a esto, países como EE.UU. recurren a los ejercicios de autorregulación liderados por las mismas sociedades profesionales o las instituciones prestadoras habitualmente de referencia. Estas diferencias generan una relación distinta de los desarrolladores con las metodologías aceptadas para el desarrollo de guías, en especial las relacionadas con la incorporación de la evidencia en la formulación de recomendaciones.⁴¹

Con base en la evaluación por dominios del AGREE II en la totalidad de las GPC incluidas, se registra que los 3 dominios con mejor desempeño en orden de calidad corresponden a la “claridad en la presentación” de las recomendaciones, la definición clara del “alcance y objetivos” de la guía y la “independencia editorial” del desarrollo; esto concuerda con los datos evidenciados en estudios anteriores.^{42, 43} Otros dominios como la “participación de los implicados”, reportados con alta calidad en la literatura,^{38, 44} obtuvieron bajos puntajes en la calificación de las guías analizadas. Este patrón muestra un mejor desempeño en los dominios más relacionados con la calidad del reporte en oposición al grupo de dominios relacionados con los métodos para el desarrollo.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran un posible sesgo de publicación, por la no extensión de la búsqueda a fuentes adicionales de literatura gris, sesgo que en concreto no fue evaluado. Éste puede condicionar la inclusión de documentos procedentes de países en desarrollo o publicados en idioma español. Otras limitaciones que podrían afectar los resultados son las diferencias interevaluadoras en el uso de la herramienta AGREE II, la cual se disminuye por la estandarización en su escala de medición de cada criterio en la versión reciente del instrumento. Es importante reconocer que la herramienta mide principalmente la calidad del reporte y no la calidad de las recomendaciones, las cuales podrían incluso llegar a ser similares entre guías de mayor y menor calidad.

Otro punto a ser tenido en cuenta, por causar limitaciones en la interpretación de la calidad de las GPC evaluadas con el instrumento AGREE II, está relacionado con el potencial enmascaramiento que factores con una menor relevancia en la evaluación de la calidad puedan presentar sobre el dominio que hace referencia a la calidad de la información de dichos documentos.

Acorde con los resultados del presente estudio, los programas encaminados específicamente a la producción de GPC mejoran la calidad de los desarrollos cuando ésta se mide con una herramienta como el AGREE II. El origen público de los recursos y la procedencia de países europeos parece estar relacionada con guías de mayor calidad. Derivado de lo anterior, se recomienda que los procesos de adopción/adaptación de guías a nivel institucional y regional, siempre consideren la búsqueda e inclusión de desarrolladores que hacen parte de programas nacionales, de origen en países europeos, lo cual puede mejorar la confianza en las recomendaciones y consecuentemente en la obtención de los resultados esperados.

Agradecimientos. Ninguno.

Declaración de cumplimiento de estándares de publicación. *La presente investigación, por su naturaleza documental, se categoriza en la normatividad colombiana como investigación sin riesgo.*

Declaración de transparencia. *El manuscrito es un registro honesto, preciso y transparente de los resultados encontrados. No se han omitido aspectos importantes que puedan cambiar el sentido y significado de las conclusiones.*

Conflictos de interés. *Los autores no declaran un conflicto que pueda afectar el presente estudio.*

Sostén financiero. *Esfuerzo propio de los autores y del Instituto IECAS.*

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. GLOBOCAN 2012. In: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
2. Pinzón CE, Barato FV, Barriga JC. Estrategias de prevención primaria y tamización para cáncer colorrectal: ¿Cuál estrategia debemos tomar? *Rev Ciencias la Salud* 2009; 7: 27-41.
3. Lence J, Camacho R. Cáncer y transición demográfica en América Latina y el Caribe. *Rev Cuba Salud Pública* 2006; 32.
4. Constantino P, Viniegra A, Medécigo C, Torres L, Valenzuela A. El potencial de las guías de práctica clínica para mejorar la calidad de la atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47: 103-108.
5. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527-530.
6. Rico R, Gutiérrez-Ibarluzea I, Asua J, Navarro MA, Reyes A, Marin I, Pérez EB. Valoración de escalas y criterios para la evaluación de guías de práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 457-467.
7. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18-23.
8. The AGREE Research Trust. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Consorcio AGREE 2009.
9. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
10. Yee J, Kim DH, Rosen MP, Lalani T, Carucci LR, Cash BD, Feig BW, Fowler KJ, Katz DS, Smith MP, Yaghamai V. ACR Appropriateness Criteria Colorectal Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* [Internet]. In: Elsevier Inc 2014; 11: 543-551.
11. In: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793959>

12. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drellichman E, Ford JM, Giardiello FM, Gruber SB, Halverson AL, Hamilton SR, Ismail MK, Jasperson K, Lazenby AJ, Lynch PM, Martin EW, Mayer RJ, Ness RM, Provenzale D, Rao MS, Shike M, Steinbach G, Terdiman JP, Weinberg D. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet] 2010; 8: 8-61. In: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=20064289>
13. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi81-vi88.
14. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi64-vi72.
15. Avital I, Langan RC, Summers TA, Steele SR, Waldman SA, Backman V, Yee J, Nissan A, Young P, Womeldorph C, Mancuso P, Mueller R, Noto K, Grundfest W, Bilchik AJ, Protic M, Daumer M, Eberhardt J, Man YG, Brücher BL, Stojadinovic A. Evidence-based guidelines for precision risk stratification-based screening (PRSBS) for colorectal cancer: Lessons learned from the us armed forces: Consensus and future directions. *J Cancer* 2013; 4: 172-192.
16. Valori R, Rey J-F, Atkin W, Bretthauer M, Senore C, Hoff G, Kuipers EJ, Altenhofen L, Lambert R, Minoli G. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012; 44: SE88-105.
17. Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Executive summary. *Endoscopy* 2012; 44: SE1-8.
18. Moss SR, Ancelle-Park, Brenner H. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition evaluation and interpretation of screening outcome. *Endoscopy* 2012; 44: SE49-64.
19. Atkin WS, Valori R, Kuiper EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, Jover R, Schmigel W, Lambert R, Pox C. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44: SE151-163.
20. Steele R, Pox C, Kuipers EJ, Minoli G, Lambert R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Management of lesions detected in colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2012; 44: SE140-50.
21. Quirke P, Risio M, Lambert RL, Von-Karsa L, Vieth M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Quality assurance in Pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012; 44: SE116-130.
22. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2006; 130: 1872-1885. In: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.001>
23. Jover R, Herraiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, Campo R, Carreño R, Castells A, Cubiella J, García-Iglesias P, Hervás AJ, Menchén P, Ono A, Panadés A, Parra-Blanco A, Pellisé M, Ponce M, Quintero E, Reñé JM, Sánchez del Río A, Seoane A, Serradesanferm A, Soriano Izquierdo A, Vázquez Sequeiros E. Clinical practice Guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2012; 44: 444-451.
24. Quirke P, Risio M, Lambert R, Von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations. *Virchows Arch* 2011; 458: 1-19.
25. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 70-77.
26. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-689.
27. Steinwachs D, Allen JD, Barlow WE, Duncan RP, Egede LE, Friedman LS, Keating NL, Kim P, Lave JR, Laveist TA, Ness RB, Optican RJ, Virnig BA. NIH state-of-the-science conference statement: Enhancing use and quality of colorectal cancer screening. NIH Consensus State Sci Statements [Internet] 2010; 27: 1-31. In: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388702>
28. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dasopoulos T, Lewis JD, Ullman TA, James T 3rd, McLeod R, Burgart LJ, Allen J, Brill JV. AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738-745.
29. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drellichman E, Ford JM, Giardiello FM, Gruber SB, Halverson AL, Hamilton SR, Ismail MK, Jasperson K, Lazenby AJ, Lynch PM, Martin EW Jr, Mayer RJ, Ness RM, Provenzale D, Rao MS, Shike M, Steinbach G, Terdiman JP, Weinberg D. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 8-61.
30. (NICE) National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. *Natl Inst Heal Care Excell* [Internet]. 2011: 1-185. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/documents/colorectal-cancer-full-guideline2>
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical Guideline. *SIGN Publ N 126*, 2011: 1-63.
32. In: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>
33. Earle C, Annis R, Sussman J, Haynes AE, Vafaei A. Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: Guideline Recommendations. *Cancer Care Ontario*. Program in.
34. British Columbia Medical Association Ministry of Health. Colorectal Screening for Cancer Prevention in Asymptomatic Patients 2013; 1-8.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer 2013.
36. Ministerio de salud y de la protección social. Departamento administrativo de ciencia y tecnología en salud-COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. 2013 - Guía No GPC-2013-20.
37. Poston GJ, Tait D, Connell SO. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance 2011; 6751: 1-5.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. 2011.

39. Rivera DP, López DF, Gamba MR, González AL. Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos. *Nutr Hosp* 2014; 29: 146-152.
40. Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. Critical appraisal of clinical practice guidelines for treating pancreatic cancer based on the global disease burden. *J Evid Based Med* 2015; 8: 11-21.
41. López DF, Fuentes JC, González AL, Cataño JG, Castillo JS. Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en cáncer de próstata: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Urol* 2012; XXI: 25-34.
42. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Brouwers M, Browman G, Cluzeau F, Philip T. Predictors of high quality clinical practice guidelines: examples in oncology. *Int J Qual Heal Care* 2005; 17: 123-132.
43. Grupo de métodos para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica, Grupo de evaluación de tecnologías y políticas en salud (GETS), Instituto de Investigaciones Clínicas Universidad Nacional de Colombia. Guía para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia: Manual Metodológico. 2009.
44. Gupta M, Mccauley J, Farkas A, Gudeloglu A, Neuberger MM, Ho Y, Yrung L, Vieweg J, Dahm P. Clinical Practice Guidelines on Prostate Cancer: A Critical Appraisal. *J Urol* [Internet]. Elsevier Ltd 2015; 193: 1153-1158.
45. In: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.105>
46. Cervantes-Arriaga A, Martínez-Ramírez D, Llorens-Arenas R, Rodríguez-Violante M, Leal Ortega R, Estrada-Bellmann R, Velázquez-Osuna S, León-Jiménez C, Morales-Briceño HH, Neri-NaniG, López-Ruiz M. Evaluación crítica de las guías de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neurocienc* 2014; 15: 335-344.
47. Birken SA, Ellis SD, Walker JS, Dimartino LD, Check DK, Gerstel AA, Mayer DK. Guidelines for the use of survivorship care plans: a systematic quality appraisal using the AGREE II instrument. *Implement Sci* [Internet]. Bio Med Central 2015; 10: 63: 1-9. In: <http://www.implementationscience.com/content/10/1/63>

Solución del caso: Defecto de relleno del colédoco medio

Viene de la página 182

Para complementar los exámenes y llegar a un diagnóstico etiológico se decidió realizar una ecoendoscopia que demostró una lesión polipoide que medía 11 mm de diámetro de coloración predominantemente azul y de consistencia sólida en la elastografía (Figura 2). Luego se realizó una coledoscopia utilizando el sistema de *Spyglass*TM (Boston Scientific®), evidenciándose una lesión polipoide multilobulada cerebroide (Figura 3 y 4) que se procedió a biopsiar y cuya histopatología nos reportó: lesión tumoral constituida por una neoplasia papilar con láminas sólidas de células con prolongaciones papilares compatible con neoplasia mucinosa papilar intraductal de colédoco subtipo gástrico (Figura 5 y 6). Los familiares y la paciente rechazaron el tratamiento quirúrgico y se dejó planteada la colocación de una prótesis metálica vía CPRE como tratamiento paliativo en caso de ser necesario.

La neoplasia papilar intraductal del colédoco es una variante del carcinoma de los conductos biliares que se caracteriza por su crecimiento intraductal con mejor pronóstico que el colangiocarcinoma y se clasifica en cuatro subtipos: pancreatobiliares, oncocítico, gástrico

Figura 2. Ecoendoscopia que demuestra una lesión polipoide que medía 11 mm de diámetro intracoledociana.

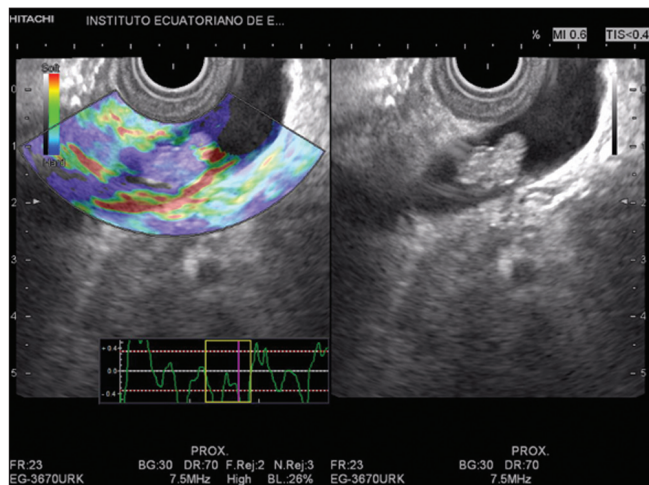


Figura 3. Lesión polipoide multilobulada cerebroide demostrada en la coledoscopia *Spyglass*TM (Boston Scientific®).

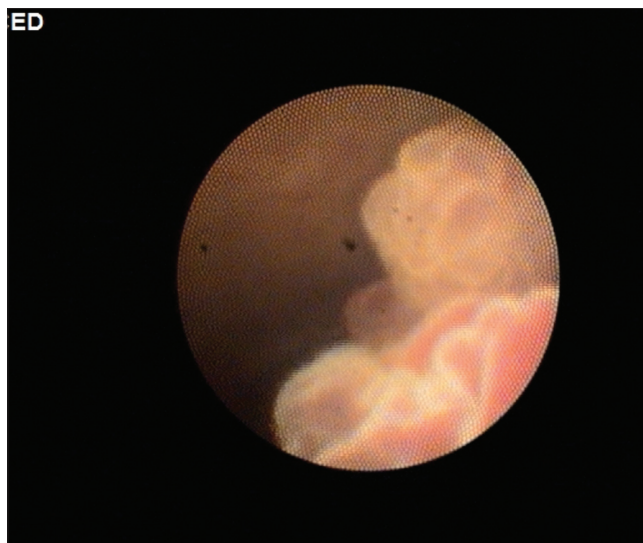


Figura 4. Lesión polipoide multilobulada cerebroide (acercamiento) demostrada en la coledoscopia *Spyglass*TM (Boston Scientific®).

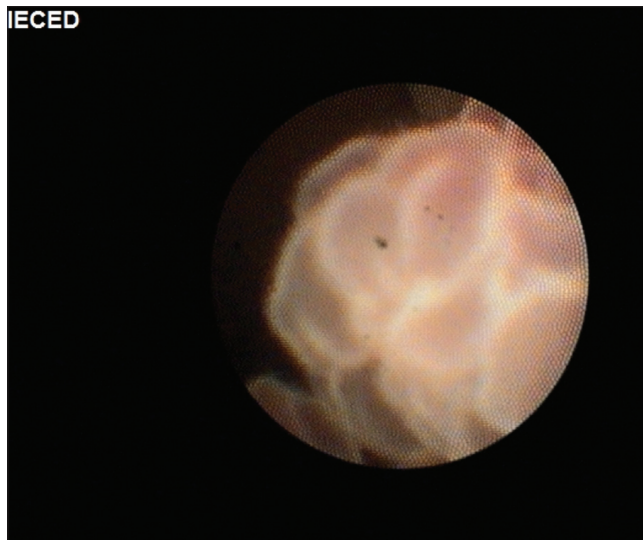


Figura 5. Neoplasia mucinosa papilar intraductal de colédoco subtipo gástrico.

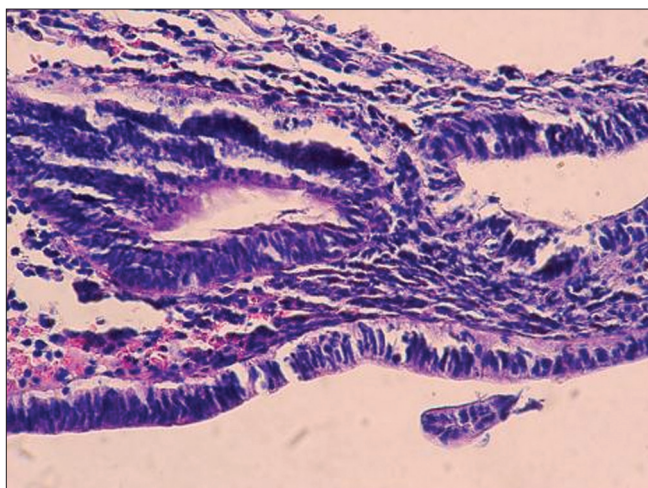
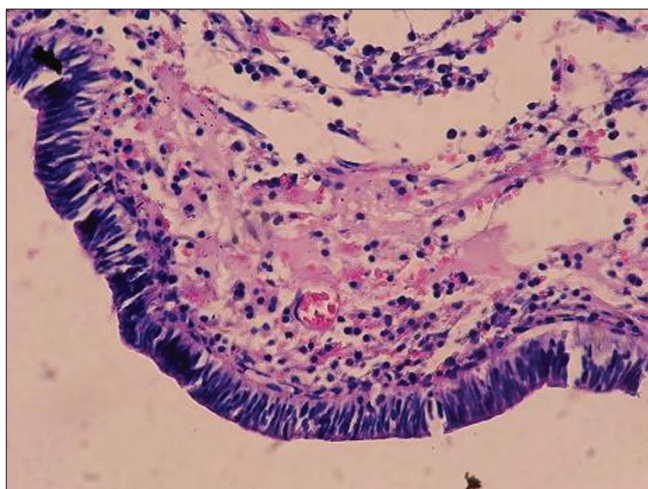


Figura 6. Neoplasia mucinosa papilar intraductal de colédoco subtipo gástrico (acercamiento).



e intestinal; los dos últimos son los menos frecuentes. Son consideradas como lesiones premalignas del colangiocarcinoma intra y extrahepático y siguen la secuencia adenoma-carcinoma.¹ Su patrón de crecimiento papilar es multifocal e intraductal en cualquier parte del tracto biliar, con o sin secreción de mucina visible y distintos grados de displasia. Aproximadamente el 40 - 80% de los casos diagnosticados tienen componente invasivo, lo que sugiere un alto potencial de malignidad.² Ohtsuka y colaboradores informaron que los tumores sin hipersecreción de mucina tienen un patrón de crecimiento túbulo papilar y atipia de su citoarquitectura uniforme, diferente de las transformaciones patológicas mixtas comúnmente reportadas en las que secretan mucina.² La resección quirúrgica es el tratamiento de elección asociado a la supervivencia a largo plazo. La evaluación preoperatoria incompleta podría ser un importante factor que contribuye para el mal pronóstico.³ Clínicamente se puede presentar con dolor en hipocondrio derecho, episodios de colangitis e ictericia obstructiva, anemia con pérdida de peso o ser asintomáticos. El CA19-9 es positivo en el 20 al 60% y el CEA en el 25% de los casos. La profundidad de la invasión, la afectación ganglionar y la presencia de mucina se consideran factores de mal pronóstico; por lo tanto, es muy recomendable una evaluación completa con imágenes utilizando la ecoendoscopia y coledocoscopia.⁴

Referencias

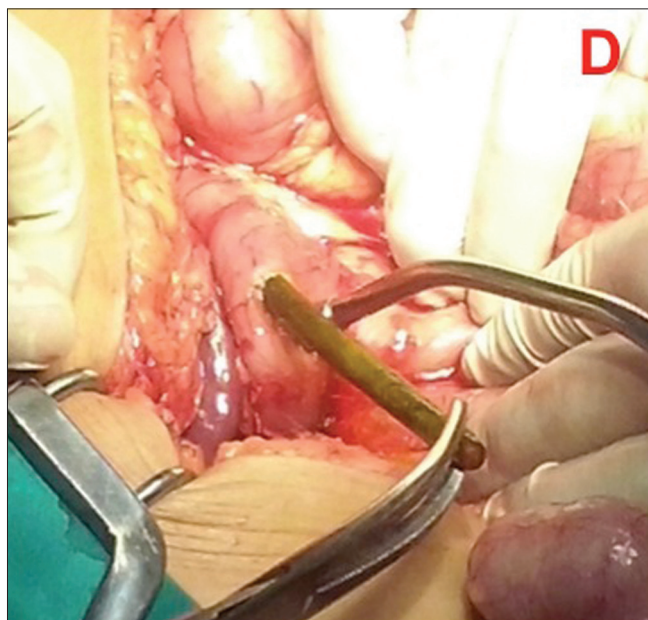
1. Schlitter AM, Klöppel G, Esposito I. [Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB). Diagnostic criteria, carcinogenesis and differential diagnostics]. *Pathologie* 2013; 34: 235-240.
2. Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Takano S, Kondo Y, Miyazaki M. Similarities and differences between intraductal papillary tumors of the bile duct with and without macroscopically visible mucin secretion. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 512-521.
3. Ohtsuka M, Shimizu H, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Yokosuka O, Miyazaki M. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Int J Hepatol* 2014; 2014: 459091.
4. Wan XS XY, Qian JY, Yang XB, Wang AQ, He L, Zhao HT, Sang XT. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8595-8604.

Solución del caso: Dolor abdominal crónico en una paciente joven y saludable con un hallazgo poco usual en la endoscopia

Viene de la página 183

Luego del procedimiento, la paciente menciona haber ingerido de forma accidental un lapicero hace dos años, por lo tanto, se decide su hospitalización para realizar una laparotomía abdominal logrando extraerlo mediante una duodenotomía (Figura 2). Posterior al alta, la paciente presenta una evolución favorable.

Figura 2.



Discusión

La ingesta de objetos extraños constituye un accidente común en la población infantil. Es una condición usualmente observada en pacientes adultos con alguna co-morbilidad psiquiátrica.¹ Existen pocos casos reportados sobre la ingesta accidental de lapiceros con una permanencia prolongada en el tracto gastrointestinal. El dolor abdominal es el síntoma prominente,² tal y como presentó nuestra paciente; sin embargo, se han descrito otros síntomas como diarrea y pérdida de peso.³

La extracción de objetos extraños dentro del tracto gastrointestinal es usualmente realizada a través de una VEDA mediante el uso de un asa de polipectomía con la adición de un sobre-tubo,⁴ no obstante el tratamiento quirúrgico debe ser considerado cuando el objeto no puede ser removido endoscópicamente o cuando se presentan complicaciones asociadas a este procedimiento.⁵

Referencias

1. Hrabar D, Duvnjak M, Lerotic I, Tomasic V, Supanc V, Billic B. Gastric foreign body. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 498-499.
2. Conway WC, Sugawa C, Ono H, Lucas CE. Upper GI foreign body: an adult urban emergency hospital experience. *Surg Endosc* 2007; 21: 455-460.
3. Waters OR, Daneshmend T, Shirazi T. An incidental finding of a gastric foreign body 25 years after ingestion. *BMJ Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.10.2011.5001
4. Ginsberg GG. Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 33-38.
5. Way LW, Doherty GM. Current surgical diagnosis and treatment. 11th eds. New York: McGraw-Hill/Appleton & Lange; 2003: 491-493.

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 46 N°3 año 2016