

A C T A

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 47 N°1 año 2017

ISSN: 2469-1119

ED 6 "Caminantes, vamos a trabajar ..."

Horacio Vázquez

MO 8 Valoración del manejo dietético y de laxantes en pacientes pediátricos con constipación crónica funcional sin incontinencia

Carlos Iván Oyervides García, Benjamín Garza de Luna, Oscar Téllez Reynoso

14 Interferón y ribavirina para la hepatitis c crónica: ¿deben ser administrados en la nueva era de tratamiento?

Marcos Cardoso Rios, Layana Tyara Sandes Fraga, Tereza Virginia Silva Bezerra do Nascimento, Ângelo Roberto Antonioli, Divaldo Pereira de Lyra Júnior, Alex França

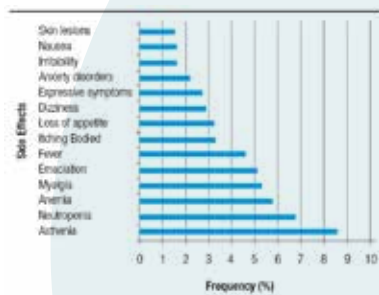


Figura 1. Frequency of side effects associated with dm therapy for Hepatitis C in patients treated at University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil from 2002-2012.

23 Análisis microbiológico de la necrosis infectada en la pancreatitis aguda grave

Luis Barreda, Lily Mori, José Portugal, Rocío Jiménez, Claudia Barreda, Elizabeth Pando, Anaís Acevedo, Javier Targarona

29 Eficacia del itopride en la preparación para la colonoscopia: un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego

Manuel Valero, Ana María Bosco, Claudia Milano

38 Situación actual de la endoscopia pediátrica en América Latina: Informe del Comité de Endoscopia y Procedimientos de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

Reinaldo Pierre, Beatriz González, María del Carmen Toca, Inés Ninomiya, Cristina Targa, Fernando Medina, César Oviedo, Mónica González, Paul Harris, Néelson Ramírez, Milton Mejía, Diana Angulo, Juan River Celina Guzmán, Roberto Zablah, Claudio Iglesias, Laura Delgado

44 Barreras cicatrizales peri-vaterianas: alternativa para disminuir la resistencia a la insulina

Osvaldo M Tiscornia, Simmy Bank, Fabiana N López Mingorance, Graciela Otero, Selene Rodríguez, María B Di Carlo, Patricia G. Tiscornia-Wasserman, Gustavo A Negri

53 Tratamiento de la apendicitis aguda en adultos: 11 años de experiencia en un hospital universitario

Esteban González, Pablo Huespe, Sebastián Oggero, Agustín Dietrich, Juan Pablo Campana, Victoria Ardiles, Gustavo Rossi, Martín de Santibañes

58 Resultados a mediano plazo en el tratamiento de la obesidad con balón intragástrico: estudio de cohorte

Susana Gutt, María Julieta Argüero, Liliana Paloma Rojas, Hilda Susana Aragona, Jéssica Tamaroff, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo

CC 64 Manejo conservador de la perforación esofágica por cuerpo extraño en un paciente pediátrico. Reporte de un caso

Alexis Ormeño Julca, Edward Ocampo Anduaga, Bonifacio Arauco Ibarra, Jorge Reynoso Tantalean, Pablo Huamani Echaccaya, Percy Morales Yampufe, Michael Baique Sánchez, William Salazar Loconi, Bianca Alvarado León, Sandra Castillo Miranda

68 Rectitis por Streptococcus β hemolítico grupo G

Luciana La Rosa, María Eva Serrano, Federico Aguilera, Julieta Cittadini, Dolores Caffarena, Omar Rubén Miravalle, Carlos Miguel Lumi

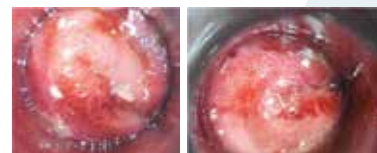


Figura 1 y 2. Rectoscopia. Pérdida del patrón vascular y edema de la mucosa con manchas de aspecto rojizo que evolucionan con imágenes de su fusión.

72 Divertículo duodenal mimetizando lesión neoplásica en pâncreas

Gabriela Ferreira Paduani, Vitor Speranza Faifer, Luciano de Souza Hybner, Carolin Desire Nava Pérez, João Guilherme Guerra de Andrade Lima Cabral, José Celso Ardengh

RE 75 Avances recientes en el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori

Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Adrián G McNicholl, Javier P Gisber



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

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	



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



**Sociedad
Argentina de
Gastroenterología**
SAGE

COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2017

PRESIDENTE

Sonia Niveloni

VICEPRESIDENTE

Ubaldo Gualdrini

SECRETARIA

Raquel A. González

PROSECRETARIO

Nicolás Panigadi

TESORERA

María Eugenia Linares

PROTESORERO

Omar Rubén Miravalle

VOCALES TITULARES

Maricel Bellicoso

Mariel Iriarte

Viviana Valcarce

VOCALES SUPLENTE

Claudia Fuxman

Juan Manuel Romeo

Guadalupe Rodríguez Núñez

CONSULTOR EX-PRESIDENTE

Silvia Cecilia Pedreira

CONSEJO ASESOR DE SAGE

Silvia Cecilia Pedreira

Ángel Nadales

Luis M. Bustos Fernández

Alfredo García

Claudio Bilder



COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2017-2018

PRESIDENTE

María Rosa Cruells

1º VICEPRESIDENTE

Horacio Gutiérrez Galiana

2º VICEPRESIDENTE

Javier San Martín

SECRETARIA

Inés Gardill

TESORERO

Magdalena De Souza

SECRETARIA DE ACTAS

Fabiana Troncone

VOCALES

Ana Laura Rodríguez

Claudia Stefanoli

Suplentes preferenciales

Carlos Batalla

Rosario Terra

Alicia Pérez Medeiros

PROGRAMACIÓN NACIONAL

José Pedro Ibargoyen

PROGRAMACIÓN INTERNACIONAL

Eduardo Gutiérrez Galiana

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Cecilia Torres

Ethel Szafer

Leticia Pagani

Suplentes preferenciales

Leticia Suárez

Ana Brito

Guido Annuiti

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

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



EDITORIAL	"Caminantes, vamos a trabajar ..." <i>Horacio Vázquez</i>	6
MANUSCRITOS ORIGINALES	Valoración del manejo dietético y de laxantes en pacientes pediátricos con constipación crónica funcional sin incontinencia <i>Carlos Iván Oyervides García, Benjamín Garza de Luna, Oscar Téllez Reynoso</i>	8
	Interferón y ribavirina para la hepatitis c crónica: ¿deben ser administrados en la nueva era de tratamiento? <i>Marcos Cardoso Rios, Layana Tyara Sandes Fraga, Tereza Virginia Silva Bezerra do Nascimento, Ângelo Roberto Antonioli, Divaldo Pereira de Lyra Júnior, Alex França</i>	14
	Análisis microbiológico de la necrosis infectada en la pancreatitis aguda grave <i>Luis Barreda, Lily Mori, José Portugal, Rocío Jiménez, Claudia Barreda, Elizabeth Pando, Anaís Acevedo, Javier Targarona</i>	23
	Eficacia del itopride en la preparación para la colonoscopia: un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego <i>Manuel Valero, Ana María Bosco, Claudia Milano</i>	29
	Situación actual de la endoscopia pediátrica en América Latina: Informe del Comité de Endoscopia y Procedimientos de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) <i>Reinaldo Pierre, Beatriz González, María del Carmen Toca, Inés Ninomiya, Cristina Targa, Fernando Medina, César Oviedo, Mónica González, Paul Harris, Nelson Ramírez, Milton Mejía, Diana Angulo, Juan River Celina Guzmán, Roberto Zablah, Claudio Iglesias, Laura Delgado</i>	38
	Barreras cicatrizales peri-vaterianas: alternativa para disminuir la resistencia a la insulina <i>Oswaldo M Tiscornia, Simmy Bank, Fabiana N López Mingorance, Graciela Otero, Selene Rodríguez, Maria B Di Carlo, Patricia G. Tiscornia-Wasserman, Gustavo A Negri</i>	44
	Tratamiento de la apendicitis aguda en adultos: 11 años de experiencia en un hospital universitario <i>Esteban González, Pablo Huespe, Sebastián Oggero, Agustín Dietrich, Juan Pablo Campana, Victoria Ardiles, Gustavo Rossi, Martín de Santibañes</i>	53
	Resultados a mediano plazo en el tratamiento de la obesidad con balón intragástrico: estudio de cohorte <i>Susana Gutt, María Julieta Argüero, Liliana Paloma Rojas, Hilda Susana Aragona, Jéssica Tamaroff, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo</i>	58



CASOS
CLÍNICOS

- Manejo conservador de la perforación esofágica por cuerpo extraño en un paciente pediátrico. Reporte de un caso** 64
Alexis Ormeño Julca, Edward Ocampo Anduaga, Bonifacio Arauco Ibarra, Jorge Reynoso Tantalean, Pablo Huamani Echaccaya, Percy Morales Yampufe, Michael Baigue Sánchez, William Salazar Loconi, Bianca Alvarado León, Sandra Castillo Miranda

- Rectitis por Streptococcus B hemolítico grupo G** 68
Luciana La Rosa, María Eva Serrano, Federico Aguilera, Julieta Cittadini, Dolores Caffarena, Omar Rubén Miravalle, Carlos Miguel Lumi

- Divertículo duodenal mimetizando lesão neoplásica em pâncreas** 72
Gabriela Ferreira Paduani, Vitor Speranza Faifer, Luciano de Souza Hybner, Carolin Desire Nava Pérez, João Guilherme Guerra de Andrade Lima Cabral, José Celso Ardengh

REVISIÓN

- Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*** 75
Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Adrián G McNicholl, Javier P Gisbert

◆ INDEX

EDITORIAL

- "Walkers, let's work ..."** 6
Horacio Vázquez

ORIGINAL
ARTICLES

- Dietary and laxative management in pediatric patients with chronic functional constipation without fecal incontinency** 8
Carlos Iván Oyervides García, Benjamin Garza de Luna, Oscar Téllez Reynoso

- Interferon and ribavirin for chronic hepatitis C: should it be administered in the new treatment era?** 14
Marcos Cardoso Rios, LayanaTyara Sandes Fraga, Tereza Virginia Silva Bezerra do Nascimento, Ângelo Roberto Antonioli, Divaldo Pereira de Lyra Júnior, Alex França

- Microbiological analysis of infected necrosis in severe acute pancreatitis** 23
Luis Barreda, Lily Mori, José Portugal, Rocío Jiménez, Claudia Barreda, Elizabeth Pando, Anaïs Acevedo, Javier Targarona



CASE
REPORTS

- Efficacy of itopride for colonoscopy preparation: a double-blind randomized prospective study** 29
Manuel Valero, Ana María Bosco, Claudia Milano
-
- Current situation of Pediatric Endoscopy in Latin America: Report of the Endoscopy and Procedures Committee of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)** 38
Reinaldo Pierre, Beatriz González, María del Carmen Toca, Inés Ninomiya, Cristina Targa, Fernando Medina, César Oviedo, Mónica González, Paul Harris, Nélon Ramírez, Milton Mejía, Diana Angulo, Juan River Celina Guzmán, Roberto Zablah, Claudio Iglesias, Laura Delgado
-
- Peri-Vaterian barrier. Insulin resistance depression** 44
Osvaldo M Tiscornia, Simmy Bank, Fabiana N López Mingorance, Graciela Otero, Selene Rodríguez, María B Di Carlo, Patricia G. Tiscornia-Wasserman, Gustavo A Negri
-
- Treatment for acute appendicitis in adults: 11-year experience in a University Hospital** 53
Esteban González, Pablo Huespe, Sebastián Oggero, Agustín Dietrich, Juan Pablo Campana, Victoria Ardiles, Gustavo Rossi, Martín de Santibañes
-
- Medium-term results in the treatment of obesity with an intragastric balloon: cohort study** 58
Susana Gutt, María Julieta Argüero, Liliana Paloma Rojas, Hilda Susana Aragona, Jéscia Tamaroff, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo
-
- Conservative management of esophageal perforation by foreign body in a pediatric patient. Case report** 64
Alexis Ormeño Julca, Edward Ocampo Anduaga, Bonifacio Arauco Ibarra, Jorge Reynoso Tantalean, Pablo Huamani Echaccaya, Percy Morales Yampufe, Michael Baique Sánchez, William Salazar Loconi, Bianca Alvarado León, Sandra Castillo Miranda
-
- Streptococcus B hemolytic group Grectitis** 68
Luciana La Rosa, María Eva Serrano, Federico Aguilera, Julieta Cittadini, Dolores Caffarena, Omar Rubén Miravalle, Carlos Miguel Lumi
-
- Duodenal diverticulum mimicking pancreas neoplasm** 72
Gabriela Ferreira Paduani, Vitor Speranza Faifer, Luciano de Souza Hybner, Carolin Desire Nava Pérez, João Guilherme Guerra de Andrade Lima Cabral, José Celso Ardengh
-
- Latest advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection** 75
Javier Molina-Infante, Rodolfo Corti, Judith Doweck, Adrián G McNicholl, Javier P Gisbert

REVIEW

“Caminantes, vamos a trabajar ...”

Horacio Vázquez

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):06-07

El título de la presente corresponde a la última frase expresada como desafío en la primera editorial de *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45: 106, de la nueva etapa que se iniciaba y que aún hoy permanece vigente. Arbitrariamente, solemos categorizar los períodos de tiempo y expresamos el inicio como nuevas etapas, pero la realidad es que todo es el resultado de la continuidad y suma de esfuerzos con diversos matices. Lo interesante es seguir construyendo y aportando al crecimiento de la revista de la Sociedad Argentina de Gastroenterología, nuestra ACTA GASTROENETROLÓGICA LATINOAMERICANA.

El entusiasmo y la expectativa previamente expresados siguen intactos, tratando de mejorar día a día, estimulando a la comunidad gastroenterológica para que publique en ACTA.

Nos hemos puesto a trabajar y creemos que estamos en pleno desarrollo del proyecto que lleva muchísimos años: nuestra revista es el resultado a través del cual los autores y los lectores comparten su experiencia, expresan e incorporan sus conocimientos, acción necesaria que favorece y fortalece nuestro trabajo diario.

La metodología para difundir la información científica en los últimos años ha cambiado. La era digital ha transformado por completo la sociedad y

hemos trabajado para que ACTA esté en sintonía con las nuevas necesidades y usos profesionales. La página *web* de ACTA, actagastro.org, es hoy el instrumento fundamental para difundir el trabajo de nuestros autores.

*Google Analytics*¹ nos ofrece métricas segmentadas del tráfico de la información en sitios *web* según la audiencia, la adquisición, el comportamiento y las conversiones que se llevan a cabo en él. Según el informe obtenido con dicha herramienta, correspondiente al periodo 01/10/2016 a 31/01/2017, la página *web* ha recibido un total de 23.377 visitas. Si lo comparamos con el periodo 01/10/2015 a 31/01/2016, en el que se obtuvieron un total de 16.113 visitas, se advierte un incremento del 45% en las visitas anuales (7.264 ingresos). El total de ingresos al sitio *web* en el periodo 01/10/2015 a 31/01/2017 es de 74.702, siendo el 68% nuevos visitantes.

Los dos manuscritos con mayor números de visitas entre nuestros lectores hasta el 01 de marzo de 2017 son la “Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)”², con un total de 8.161 visitas y la “Revisión Bypass gástrico versus manga gástrica: comparación de resultados sobre diabetes tipo 2, descenso de peso y complicaciones. Revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados”³, con 6.917 visitas acumuladas.

Con el objetivo de continuar fomentando la difusión de la información y compartir el conocimiento, también hemos generado presencia en las redes sociales, Facebook y Twitter, donde la interacción crece día a día. Asimismo, la reciente incorporación de la

Correspondencia: Horacio Vázquez
Correo electrónico: hvazquez@intramed.net

aplicación de ACTA, les permitirá a nuestros lectores poder disfrutar de sus contenidos en celulares inteligentes y/o tabletas sin la necesidad de estar continuamente conectados a la red. Estos medios alternativos de comunicación nos permiten ampliar el acceso a nivel regional e internacional, estrechando los lazos con profesionales de todas partes del mundo.

La ayuda solicitada hace más de un año a todos los gastroenterólogos, hepatólogos y endoscopistas latinoamericanos ha sido escuchada. Hay un continuo crecimiento en los contenidos que recibe ACTA, lo cual refleja un mayor compromiso e interés en mostrar y compartir la actividad profesional, con más participación y trabajo multidisciplinario.

Vamos por buen camino...

Referencias

1. <https://www.google.com.ar/intl/es/analytics/features/index.html>
2. Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Acta Gastroenterol Latinoam 2016; 46: 160-172.
3. Acquafresca PA, Palermo M, Duza GE, Blanco LA, Serra EE. Bypass gástrico vs manga gástrica: comparación de resultados sobre diabetes tipo 2, descenso de peso y complicaciones. Revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Acta Gastroenterol Latinoam 2015; 45: 143-154.

Valoración del manejo dietético y de laxantes en pacientes pediátricos con constipación crónica funcional sin incontinencia

Carlos Iván Oyervides García,¹ Benjamín Garza de Luna,¹ Oscar Téllez Reynoso²

¹ Hospital del Niño "Federico Gómez", Secretaría de Salud, Saltillo, Coahuila, México.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Plantel Saltillo, Coahuila, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):08-13

Recibido: 02/07/2015 / Aceptado: 23/11/2016 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

Actualmente en el tratamiento de la constipación crónica funcional hay tendencia a utilizar el polietilenglicol (PEG) 3.350 exclusivamente, pero está demostrado que la fibra en la dieta tiene efecto benéfico. **Objetivo.** Comparar dos tipos de tratamientos en el manejo de la constipación crónica funcional en pacientes pediátricos. **Material y métodos.** Estudio prospectivo con niños mayores de 4 años con diagnóstico de constipación crónica funcional divididos en dos grupos: A) pacientes solo con dieta; y B) pacientes con dieta y PEG 3350 a razón de 10 a 34 g/día. Se consideró éxito al incremento significativo en la frecuencia semanal de las evacuaciones con remisión de la sintomatología acompañante. **Resultados.** Se incluyeron 71 pacientes, edad mediana: 70.9 meses (rango: 48-172), 29 mujeres; grupo A: 40 pacientes y grupo B: 31 pacientes. No hubo diferencias demográficas en ambos grupos. El número de evacuaciones al iniciar el estudio en los tratados con dieta sola fue 3.7/semana (rango: 1-6) y los tratados con PEG 3.0/semana (rango: 1-5) ($p = 0.22$). El número de evacuaciones al final del estudio en el grupo A fue 7.5/semana y en el grupo B 6.6/semana ($p = 0.07$). Se consideró que hubo éxito terapéutico global en el 88.5% de los casos; 90.2% en el grupo con dieta y 86.7% en los tratados con PEG, sin haber diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.71$). **Conclusiones.** Sólo la adopción de un estilo de vida en la que se enfatice el consumo de una dieta rica en fibra conseguirá un

control apropiado de la constipación crónica funcional y el uso de laxantes no sería indispensable en muchas ocasiones.

Palabras claves. Constipación crónica funcional, dieta, polietilenglicol 3.350.

Dietary and laxative management in pediatric patients with chronic functional constipation without fecal incontinence

Summary

Currently in the treatment of chronic functional constipation, there is tendency in use polyethylene glycol 3.350 alone, but it is documented that dietary fiber has a beneficial effect. **Objective.** To compare two treatment regimens in the management of chronic functional constipation in pediatric patients. **Material and methods.** In a prospective study of children aged 4 years and functional chronic constipation, two groups were formed: The managed only with diet and managed with diet and polyethylene glycol 3350 at a rate of 10-34 g. per day. Success to the significant increase in the weekly frequency of bowel movements with accompanying symptoms remission was considered. **Results.** 71 patients were included, mean age 70.9 months (range: 48-172), 29 females, 40 in the diet group and 31 in polyethylene glycol group. There were no demographic differences between groups. The number of evacuations at baseline in managed with diet was 3.7/week (range: 1-6) and those treated with polyethylene glycol 3.0 (range: 1-5) ($p = 0.22$). The number of evacuations at endpoint in managed with diet was 7.5 / week and in those treated with polyethylene glycol 6.6 ($p = 0.07$). It was felt that there was overall therapeutic success in 88.46% of cases.

Correspondencia: Carlos Iván Oyervides García
Hospital del Niño "Federico Gómez", Blvd Nazario Ortiz Garza s/n.
Saltillo, Coahuila, México. 25240.
Correo electrónico: oyervides@interclan.net

90.25% in the diet group and 86.67% in those treated with polyethylene glycol, without significant difference being both groups ($p = 0.71$). **Conclusions.** Only adopting a lifestyle that eating a diet rich in fiber will emphasize get proper control of functional chronic constipation and laxative use is not necessary in many cases.

Key words. Chronic functional constipation, diet, polyethylene glycol 3.350.

La constipación crónica funcional (CCF) es un problema común en la edad pediátrica. Está estimado que el 3% de las visitas con el médico pediatra y el 25% de las consultas del gastroenterólogo pediatra están relacionadas con anormalidades en la defecación.¹ La prevalencia a nivel mundial es estimada entre el 0,3 y el 28%.² La constipación en pediatría raramente se debe a causas orgánicas, anatómicas o por el uso de medicamentos³ y es aceptado que la mayoría de los pacientes presentan CCF.⁴

Usualmente la constipación se define en términos de cambio en la frecuencia, tamaño, consistencia, o facilidad al paso de la materia fecal.⁵ Bajo los criterios de Roma III se define CCF a aquella que tenga 2 o más de las siguientes características en un niño mayor de 4 años, sin síndrome de intestino irritable, durante un lapso de 2 meses: menos de 2 evacuaciones a la semana, hasta un episodio de incontinencia fecal a la semana, masa fecal rectal o palpable en el abdomen, evacuaciones duras o de gran diámetro, que obstruyan el baño, posturas retentivas y dolor al evacuar sin evidencia de alteración estructural, endocrina o metabólica como origen del problema.⁶ Sin embargo, es aceptado por diversos autores que después de dos semanas de evolución el problema se considere crónico.⁷

El tratamiento de la CCF se basa en los siguientes principios: desimpactación, terapia de mantenimiento con laxantes para establecer hábitos intestinales normales, prevenir recaídas, y educación del niño y la familia.⁷ Existe gran diversidad de laxantes utilizados para el manejo de niños con CCF. Actualmente hay tendencia a darle más importancia al uso de polietilenglicol 3.350 (PEG) sobre otros laxantes, pero no hay suficiente información comparando diversos regímenes terapéuticos para establecer ventajas de unos y otros.^{1, 3, 4, 8-11} Una de las piedras angulares en el tratamiento de los pacientes con CCF es la modificación de los hábitos dietéticos. Se ha documentado que el incremento en el aporte de fibra en la dieta dentro del manejo de este grupo de pacientes tiene un efecto benéfico en su patrón evacuatorio.¹²⁻¹⁴ Hipócrates observó

que los alimentos de origen vegetal producían evacuaciones suaves¹³ y desde 1969 Burkitt planteó la “hipótesis de la fibra”, sugiriendo que una dieta baja en fibra es el origen de las alteraciones digestivas comunes, incluyendo la constipación; pero la literatura es ambigua. Numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y fisiopatológicos no han demostrado esto con claridad.¹³

A pesar de los múltiples estudios de mecanismos fisiopatológicos y programas terapéuticos, hay actualmente poca información en el pronóstico de la CCF. Abrahamian y Lloyd-Still sugirieron que puede ser una condición constitucional que se tiende a resolver con la edad,¹⁵ sin embargo, existen estudios que contradicen la creencia general de que la constipación crónica desaparece antes o durante la pubertad.¹⁶ En un estudio realizado en 1994 por Annamaria Staiano y col en donde se evaluó el seguimiento a largo plazo de niños con CCF, se muestra que la constipación persistió en el 53% de los pacientes a un año de seguimiento y en el 51,6% a cinco años.¹⁷ Según un reporte del Hospital de Niños Emma en Ámsterdam, la constipación crónica, difícil de controlar en la niñez, se volverá un problema en la edad adulta. Ellos encontraron que, de 401 niños y adolescentes tratados por constipación crónica, el 25% mantuvo los síntomas 11 años más tarde.¹⁸

¿Qué sucede si enfocamos el tratamiento de la CCF exclusivamente en el cambio de hábitos alimentarios del paciente y su familia, modificando la dieta? Éste es un punto controversial porque la tendencia actual se encamina a darle mayor importancia al uso del laxante sobre los cambios de hábitos y de dieta. Ante esta controversia, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de dos esquemas de tratamiento en el manejo del niño con CCF.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo en el que se incluyeron a niños mayores de 4 años con diagnóstico de CCF de acuerdo a los criterios de Roma III⁶ y que acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital del Niño “Federico Gómez Santos” de la ciudad de Saltillo, Coahuila, México durante el año 2007 al 2011. Se excluyeron a aquellos pacientes con causas específicas de constipación crónica durante la evaluación subsecuente: uso de fármacos astringentes, enfermedades endocrinológicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo) enfermedades neurológicas (neuropatías, retraso psicomotor), alteraciones anatómicas del colon (megacolon, megarrecto, enfermedad de Hirschsprung), del piso

pélvico (prolapso rectal, rectocele), antecedente de cirugía abdominal, alergia a los medicamentos utilizados y el rechazo por parte de los padres o tutores del tratamiento establecido. Se consideraron criterios de eliminación la inasistencia en más de una ocasión a las consultas programadas o la imposibilidad de obtener la información por teléfono, la decisión de los padres o tutores de abandonar el tratamiento establecido y la necesidad de iniciar tratamiento con algún medicamento que condicione constipación. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por parte de los padres o tutores en el que se especificó la forma de realizar la limpieza intestinal (enemas) y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución en donde se realizó.

Figura 1. Dieta laxante proporcionada.

Diario	Dos veces a la semana	Una vez a la semana
• 1 a 2 litros de agua • Papaya, Sandía, Melón • Ensalada verde • Frijoles	• Lentejas • Garbanzos • Habas • Nopales • Elote • Espinacas	• Manzana, Pera, Guayaba • Papa, Zanahoria, Chayote • Pollo, Pavo • Arroz, pastas de trigo
Restringido	Resto de los alimentos	
• Harinas blancas	• Libres	

A todos los pacientes estudiados se les practicó una limpieza intestinal con enemas de citrato de sodio cada 12 horas por 2 a 3 días, se indicó una dieta rica en fibra de acuerdo a la edad (edad más 5 gramos), sin suplementos de fibra, dividida en 5 porciones al día (Figura 1) y a los padres se les permitió la opción de que el paciente recibiera un laxante durante el estudio. Se formaron dos grupos: un grupo con PEG y el otro grupo sin laxante. Los pacientes que recibieron laxantes recibieron PEG 3.350 con una dosis de inicio de 10 g/día, incrementándola hasta 34 g, hasta obtener evacuaciones blandas. A los pacientes de ambos grupos se les indicó realizar actividad física (30 a 60 minutos diarios) y terapia de reencuentro de hábitos (pujar en el baño 5 minutos después de los alimentos). Todos los pacientes fueron evaluados de manera mensual a lo largo del estudio en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología por el mismo investigador. En cada visita se interrogó el número de evacuaciones a la semana, la sintomatología acompañante, así como los posibles efectos secundarios del laxante. Los datos se recolectaron del expediente clínico durante el tiempo que el paciente asistió al hospital y a través de interrogatorio telefónico para ob-

tener los datos de la evolución final cuando se necesitó.

Para evaluar la eficacia terapéutica se tomó como base la respuesta clínica al tratamiento, considerando como criterio de éxito terapéutico el incremento significativo en la frecuencia semanal de las evacuaciones y la desaparición de la sintomatología acompañante. El análisis entre los grupos se realizó con prueba de Chi² o test exacto de Fisher para variables cualitativas y prueba T de Student para las variables cuantitativas. Se consideró significancia estadística cuando el valor de *p* fue < 0,05. El análisis se realizó con el programa SPSS 13.0.

Resultados

Se reclutaron 80 pacientes con constipación atendidos en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología en ese periodo de tiempo. Se excluyeron 9 pacientes que tuvieron constipación no funcional, 4 pacientes que tuvieron incontinencia fecal, 3 pacientes cuya edad era menor de 4 años al momento del diagnóstico y 1 que no cumplió con los criterios de Roma III. Finalmente se incluyeron 71 pacientes con diagnóstico de CCF de acuerdo a la definición operativa. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran como porcentajes, medias ($\pm$) y desvío estándar en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas por grupo de tratamiento.

Variable	Dieta n =41 (%)	Dieta + PEG n =30 (%)	<i>p</i>
Género			
Mujeres	17 (41,5)	12 (40)	0,90
Varones	24 (58,5)	18 (60)	
Edad (meses) mediana (rango)	70,5 (48-171)	71,3 (48-172)	0,91
Síntomas pre-tratamiento			
Dolor anal	34 (82,9)	18 (60,0)	0,03
Dolor abdominal	36 (87,8)	23 (76,7)	0,22
Manchado fecal	9 (22,0)	4 (13,3)	0,35
Rectorragia	11 (26,8)	3 (10,0)	0,08
Náusea	7 (17,1)	6 (20,0)	0,75
Vómito	10 (24,4)	9 (30,0)	0,60
Fiebre	2 (4,9)	1 (3,3)	1,0
Impactación fecal	2 (4,9)	1 (3,3)	1,0
Infección vía urinaria	0	4 (13,3)	0,03

Al ingreso la edad mediana fue de 70,9 meses, sin diferencias significativas en ambos grupos con predominio del sexo masculino. El número de evacuaciones al iniciar el estudio no tuvo diferencias intergrupales, los niños tratados con PEG tenían 3,0 evacuaciones a la semana y los tratados solo con dieta tenían 3,7 ($p = 0,22$). Tiempo de seguimiento: mediana 23,3 meses (rango: 10-33) y las condiciones al final del estudio en cada grupo se muestran en la Tabla 2. En el grupo que recibió PEG se utilizó una dosis que fluctuó entre 0,7 y hasta 1,8 g/k por día, incrementándola hasta obtener evacuaciones blandas. El número de evacuaciones al final del estudio no tuvo diferencia; los niños tratados con dieta solamente tuvieron 7,5 evacuaciones a la semana y los tratados con PEG 6,6 ($p = 0,07$). Aunque todos los pacientes tuvieron un incremento en el número de las evacuaciones al final del seguimiento, se consideró que hubo éxito terapéutico de acuerdo a la definición operativa en el 88,5% de los casos, 90,2% en el grupo con dieta solamente y 86,7% en los tratados con PEG, sin diferencias significativas ($p = 0,71$). Cuatro pacientes de cada grupo continuaron manifestando algún síntoma después del tratamiento, los más frecuentes fueron el dolor abdominal y el dolor anal. Un paciente tuvo un evento de vómitos acompañados por fiebre sin que se pudiera relacionar con certeza a la constipación. Ninguno de los pacientes que utilizaron PEG refirió algún efecto secundario y los familiares de todos ellos refirieron que el laxante fue aceptado sin dificultad por los niños.

Tabla 2. Evolución después del tratamiento.

Variable	Dieta n =41 (%)	Dieta + PEG n =30 (%)	p
Evacuaciones (n / semana)			
Al inicio	3,7 $\pm$ 2,8*	3,0 $\pm$ 2,0*	0,22
Al final	7,5 $\pm$ 2,2*	6,6 $\pm$ 1,4*	0,07
No aumentó o igual	8,0 (19,5)	3,0 (10,0)	0,34
Algún síntoma post-tratamiento	4 (9,8)	4 (13,3)	0,71
Dolor anal	3 (7,3)	3 (10,0)	0,69
Dolor abdominal	3 (7,3)	3 (10,0)	0,69
Manchado fecal	0	0	
Rectorragia	0	0	
Náusea	0	0	
Vómito	1 (2,4)	0	1,0
Fiebre	1 (2,4)	0	1,0
Impactación fecal	0	0	
Infección vía urinaria	0	0	

* Media $\pm$ desviación estándar.

Discusión

En este estudio encontramos en la mayoría de nuestros casos un incremento estadísticamente significativo del número de las evacuaciones a la semana, la desaparición de la sintomatología acompañante después del tratamiento y pudimos considerarlos como éxito terapéutico (88,5%). La persistencia de la constipación fue menor que en otras series. El grupo de Staiano y col refieren la persistencia en el 53%.¹⁷ Sin embargo, nuestros resultados son semejantes a los reportados en el trabajo de Sutphen y col¹⁹ en Estados Unidos (70% de recuperación) y a los encontrados por el grupo de Benninga y col 2 en Holanda (80%). En la mayoría de los reportes previos de CCF en niños, se ha observado un predominio de pacientes masculinos como lo corrobora nuestra serie.¹⁴⁻²¹

El trabajo publicado en junio de 1995 por Vera Loening y col, en niños estadounidenses, muestra la edad de presentación con rangos muy amplios, fluctuando entre 5 y 18 años.²¹ La edad de presentación de nuestros pacientes, es similar al grupo italiano de Anna María Staiano y col¹⁷ y a la referida por el grupo holandés en 2010.¹⁸

Los pacientes tratados exclusivamente con dieta mejoraron en forma similar al grupo tratado con laxantes, sin diferencias en el número de las evacuaciones por semana, en la mejoría de los síntomas acompañantes y en el tiempo de intervención. Esto deja muy claro el papel fundamental de la dieta rica en fibras para el tratamiento de esta patología. En un estudio controlado realizado por el grupo de Moráis y col en Sao Paulo Brasil, se revela que la ingesta de fibra por debajo del mínimo recomendado (17,3 g/día para esa población) puede ocasionar constipación en niños.¹⁴ La ingesta de alimentos ricos en fibra y/o la suplementación con productos comerciales con fibra pueden ser beneficiosas en el manejo de la constipación (y en la prevención de recaídas) una vez resuelta la retención fecal como lo demostramos con el grupo de pacientes tratados solamente con dieta. Por esto último, se sugiere iniciar el tratamiento incrementando el consumo diario de fibra dietética en todo paciente con CCF, cálculo que se obtiene sumando 5 gramos a la edad del niño.²³

Los síntomas acompañantes que presentaron nuestros pacientes al inicio fueron principalmente dolor abdominal (33%) y dolor anal (28%). Este hallazgo es semejante a lo referido en la generalidad de las series.^{4, 5, 18, 22} En numerosos reportes en los que se analiza la sintomatología acompañante la manifestación más frecuente es la referida a las evacuaciones grandes, pero nuestros pacientes no lo mencionaron así.^{4, 18, 22}

Nuestros pacientes recuperados no manifestaron síntomas acompañantes al término del estudio, marcando una diferencia con otros grupos. Staiano y col reportan una prevalencia del dolor abdominal en los pacientes recuperados del 16,6%,¹⁷ muy similar a lo referido por Vera Loening y col,³ que reporta una persistencia de un 15% en los pacientes recuperados y semejante a la sintomatología que nuestro grupo de pacientes no recuperados manifestó al final del estudio. Probablemente la persistencia del dolor abdominal guarda relación con el tiempo de uso del laxante, ya que en los estudios que hemos comparado se refieren períodos de tratamiento con el uso de laxante de 2 a 3 meses en promedio; a diferencia de nuestro estudio, en donde lo utilizamos en una media de 9,1 meses. También observamos, que en comparación con otros estudios en que las infecciones de vías urinarias se presentan del 15 al 20%,³ en el nuestro se reporta solo en el 2% de los casos.

El promedio de evacuaciones de nuestros pacientes considerados con éxito terapéutico fue de 7,5 / semana. Staiano y col reportan 2,3 evacuaciones/semana, y Vera Loening y col reportan 10 evacuaciones al final de su estudio. Esta variabilidad demuestra que el criterio de éxito en los niños con CCF, no se puede enfocar solo en la frecuencia evacuatoria, sino en la suma de las características del patrón evacuatorio y la sintomatología que lo acompaña.

El uso de laxantes permite mantener evacuaciones blandas. El tipo de laxante usado depende de la edad, del peso del paciente y de la gravedad de la constipación.¹⁷ La elección del medicamento no es tan importante como el usar la dosis adecuada¹⁷ y que tanto el niño como sus padres estén comprometidos con el tratamiento global. En nuestros pacientes obtuvimos mejores resultados, ya que no tuvimos recaídas. Además, el número de evacuaciones a la semana fue mayor a comparación de lo referido en otros estudios y la sintomatología acompañante disminuyó casi en su totalidad.

En nuestro grupo no se presentaron efectos secundarios con el uso del laxante ni recaídas después de que el tratamiento fue suspendido, a comparación de otros estudios donde al terminar el tratamiento retirando total o parcialmente los laxantes tuvieron recaídas como lo menciona Staiano en su serie.¹⁷ Posiblemente esta diferencia se relacione al periodo de tiempo más largo en que proporcionamos laxante.

Concluimos en nuestro estudio que, en esta enfermedad frecuente en la infancia, los malos hábitos alimentarios tienen un papel significativo. Es de gran importancia que el paciente y su familia tomen conciencia del largo plazo; sólo la adopción de un estilo de vida en la que se enfatice el consumo de una dieta rica en fibra conseguirá

un control apropiado de la constipación y que el uso de laxante no es indispensable en muchas ocasiones, pero es un buen coadyuvante.

Debido a que el uso del laxante fue elección de los padres, nos queda el reto de tratar otro grupo mayor de pacientes en el que el criterio de selección del tratamiento sea más estricto, aleatorizando los esquemas de tratamiento y asignándolos al azar para que los resultados tengan mayor peso estadístico.

***Sostén Financiero.** El presente trabajo no recibió patrocinio de ningún tipo.*

***Conflicto de intereses.** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.*

***Agradecimientos.** Al Dr Miguel Saps por sus valiosos consejos durante la redacción del presente manuscrito.*

Referencias

1. Baker SS, Liptak GS, Colleti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, Nurko S. Constipation in Infants and Children: Evaluation and Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612-626.
2. Benninga MA, Candy DCA, Taminiau JA. New Treatment Options in Childhood Constipation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S56-S57.
3. Loening-Baucke V. Polyethylene Glycol without Electrolytes for Children with Constipation and Encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 372-377.
4. Van den Berg MM, Van Rossum CH, De Lorijn F, Retimes JB, Di Lorenzo C, Benninga MA. Functional Constipation in Infants: A follow-up study. *J Pediatr* 2005; 147: 700-704.
5. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut* 1993; 34: 1400-1404.
6. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-1537.
7. Hyams J, Colleti R, Faure Ch, Gabriel-Martínez E, Maffei HVL, Morais MB, Hock QS, Vandenplas Y. Functional Gastrointestinal Disorders: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S110-S117.
8. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr* 2001; 139: 428-432.

9. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of Polyethylene Glycol 3350 and Lactulose for Treatment of Chronic Constipation in Children. *Clin Pediatr* 2002; 41: 225-229.
10. Pashankar DS, Bishop WP, Loening-Baucke V. Long-term Efficacy of Polyethylene Glycol 3350 for the Treatment of Chronic Constipation in Children with and without Encopresis. *Clin Pediatr* 2003; 42: 815-819.
11. Voskuil W, De Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, Taminiau J, Benninga M. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomized, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004; 53: 1590-1594.
12. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1160-1168.
13. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, Messaritakis J. Diet and Chronic Constipation in Children: The Role of Fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 169-174.
14. Morais MB, Vítolo MR, Aguirre ANC, Fagundes-Neto U. Measurement of Low Dietary Fiber Intake as a Risk Factor for Chronic Constipation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 132-135.
15. Abrahamian FP, Lloyd-Still JD. Chronic constipation in childhood: a longitudinal study of 186 patients, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 460-467.
16. Davidson M, Kugler MM, Bauer CM: Diagnosis and management in children with severe and protracted constipation and obstipation. *J Pediatric* 1963; 62: 261-275.
17. Staiano A, Andreotti MR, Greco L, Basile P, Auricchio S. Long term follow up of children with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 561-564.
18. Bongers MEJ, Van Wijk MP, Reitsma JB, Benninga MA. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010; 126: e156-e162.
19. Sutphen JL, Borowitz SM, Hutchison RL, Cox DJ. Long-term follow-up of medically treated childhood constipation. *Clin Pediatr* 1995; 34: 576-580.
20. Price KJ, Elliott TM. Laxantes estimulantes para el estreñimiento y la encopresis en niños (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.
21. Loening-Baucke V. Biofeedback Treatment for Chronic Constipation and Encopresis in Childhood: Long-term Outcome. *Pediatrics* 1995; 96: 105-110.
22. Van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, van Wijk MP, Taminiau JA, Benninga MA. Childhood constipation longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003; 125: 357-369.
23. Dwyer JT. Dietary fiber for children: how much? *Pediatrics* 1995; 96: 1019-1022.

Interferon and ribavirin for chronic hepatitis C: should it be administered in the new treatment era?

Marcos Cardoso Rios,¹ Layana Tyara Sandes Fraga,² Tereza Virginia Silva Bezerra do Nascimento,² Ângelo Roberto Antonioli,³ Divaldo Pereira de Lyra Júnior,¹ Alex França²

¹ Department of Pharmacy, Laboratory for Teaching and Research in Social Pharmacy.

² Department of Medicine.

³ Department of Physiology, Federal University of Sergipe UFS, São Cristóvão, SE, Brazil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47:14-22

Recibido: 28/09/2015 / Aceptado: 29/09/2016 / Publicado ON-line 05/04/2017

Summary

Recently, pharmacotherapy has been increasingly effective in chronic Hepatitis C due to improved medication and optimized treatment duration. Nevertheless, Hepatitis C treatment in the state of Sergipe mainly consists of dual therapy with interferon (IFN) and ribavirin (RBV) and few studies have evaluated Hepatitis C treatment in Brazil. Thus, the epidemiological profile and treatment response of patients with chronic Hepatitis C treated with IFN and RBV at the University Hospital of Sergipe were evaluated. The medical records of all patients with Hepatitis C who underwent antiviral therapy with IFN and RBV between 2002 and 2012 were reviewed retrospectively. A total of 244 records were analyzed, representing 298 courses of Hepatitis C treatment. On average, 27 patients were treated annually, with a ratio of 1.8:1, being the patients predominantly infected with genotype 1 virus (82.0%). Only 6.9% of patients were treated with conventional IFN (3MIU), while 60.3% were treated with alfa peginterferon-2a and 31.0% were treated with alfa peginterferon-2b. Sustained virologic response (SVR) was observed in 38.1% of patients and 36.8% of patients who were PCR-negative at the end of treatment relapsed. SVR rates ranged from 40.8% for naïve patients to 58.3% for previously treated patients with recurrent disease. SVR was higher among non-cirrhotic patients (77.8%) compared with cirrhotic patients (22.2%). The highest SVR rate (83%) was found for naïve, non-cirrhotic patients.

Although SVR rates were lower than those found for newer medications, dual therapy with IFN and RBV may be reasonably used to treat chronic Hepatitis C when newer drugs are not available and in special cases.

Key words. Hepatitis C, pharmacotherapy, interferon, ribavirin, treatment.

Interferón y ribavirina para la Hepatitis c crónica: ¿deben ser administrados en la nueva era de tratamiento?

Resumen

Recientemente, la farmacoterapia es cada vez más eficaz en la Hepatitis C crónica debido a la mejor medicación disponible y a la optimización de la duración del tratamiento. Sin embargo, en el estado de Sergipe la terapia utilizada es dual con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) y pocos estudios lo han evaluado en Brasil. Así, se evaluó el perfil epidemiológico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con Hepatitis C crónica tratados con IFN y RBV en el Hospital Universitario de Sergipe. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes con Hepatitis C que se sometieron a la terapia antiviral con IFN y RBV entre 2002 y 2012. En total, se analizaron 244 registros que representan 298 cursos de tratamiento de la Hepatitis C. En media, 27 pacientes fueron tratados al año, con una razón de 1,8 hombres para una mujer, predominantemente infectados con el genotipo 1 virus (82,0%). Sólo el 6,9% de los pacientes fueron tratados con IFN convencional (3MIU), mientras que el 60,3% fueron tratados con alfa peginterferon-2a y el 31,0% fueron tratados con alfa peginterferon-2b. Se observó una respuesta virológica sostenida (RVS) en el 38,1% de los pacientes y el 36,8% de los pacientes que fueron PCR-nega-

Correspondencia: Marcos Cardoso Rios
Laboratory of Research and Teaching in Social Pharmacy,
Department of Physiology, Federal University of Sergipe
Av. Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze, 49100-000,
São Cristóvão, Sergipe, Brazil - Phone/Fax: + 5507988084488.
Correo electrónico: mcrios_farma@yahoo.com.br

tivos al final del tratamiento presentaron recaída. Las tasas de RVS oscilaron entre 40,8% para los pacientes vírgenes a 58,3% para los pacientes tratados previamente con enfermedad recurrente. La RVS fue mayor entre los pacientes no cirróticos (77,8%) en comparación con los pacientes cirróticos (22,2%). La tasa RVS más alta (83%) se encontró en los pacientes no cirróticos no tratados previamente. Aunque las tasas de RVS fueron inferiores a las encontradas para nuevos medicamentos, la terapia dual con IFN y RBV puede usarse razonablemente para tratar la Hepatitis C crónica en casos especiales o cuando los medicamentos más nuevos no están disponibles.

Palabras claves. Hepatitis C, farmacoterapia, interferón, ribavirina, tratamiento.

Abbreviations

IFN: interferon.

RBV: ribavirin.

PEG-IFN: peginterferon.

SVR: sustained virologic response.

RNA: ribonucleic acid.

IP: protease inhibitor.

RVR: rapid virologic response.

ETR: virologic response at end of treatment.

Rel: relapse.

Hepatitis C is regarded as a public health problem, with an estimated 185 million people diagnosed with the virus, and a further 3 million who are unaware they are infected.^{1, 2} Approximately 80-85% of cases become chronic, with important clinical consequences such as increased risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Thus, adequate and uninterrupted treatment should be carefully administered.³

The aim of drug therapy is eliminate the virus and prevent disease progression. Currently, the best indicator of effective treatment is sustained virologic response (SVR), defined as the absence of detectable viral RNA in serum 12–24 weeks after the end of treatment.^{4, 5}

In recent years, drug therapy in patients with chronic Hepatitis C has achieved increasingly effective results due to improvements in medication and optimized treatment duration.

Drug therapy for Hepatitis C initially consisted of interferon (IFN) monotherapy; however, the rates of SVR achieved were lower than those with subsequent combination therapy with IFN and ribavirin (RBV): 6% versus 31% for a 24-week treatment period and 13% versus

38% for a 48-week treatment period, respectively.⁶ RBV monotherapy does not result in a satisfactory end of treatment response or SVR.^{4, 7-8}

The addition of polyethylene glycol to the IFN moiety (known as peg interferon) increased the half-life of this drug leading, to prolonged activity and allowing a longer interval between doses. This resulted in improved response to therapy.^{4, 9-10} Compared with conventional IFN, peg-interferon is associated with a higher response rate in patients, with up to 69% achieving SVR.¹¹ There are two types of peg interferon, alfa2a and alfa2b, which have similar therapeutic efficacy.^{41, 12} Furthermore, a number of novel protease inhibitors (IPs) have recently been introduced including the first generation IPs telaprevir and boceprevir, and second generation IPs simeprevir, sofosbuvir, nucleotide analogue HCV NS5B polymerase inhibitor, and daclatasvir HCV NS5A replication complex inhibitor.^{1, 13}

In Brazil, where the prevalence of Hepatitis C is 1.38%,¹⁴ IFNs (standard and pegylated), RBV, and first-generation IPs are available in the public health system. However, despite access to new drugs, the majority of patients with Hepatitis C receive dual therapy with IFN and RBV. In this study we evaluate the epidemiology, therapy profile, and treatment response of patients with chronic Hepatitis C treated with IFN and RBV in a hospital in Northeast Brazil.

Materials and methods

A cross-sectional review was conducted of the medical records of all Hepatitis C patients who received antiviral therapy with IFN and RBV between the years 2002 and 2012 from the Hepatology Service at the University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil. The work was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe. The study population included outpatients with chronic Hepatitis C, regardless of sex or race, who began treatment with IFN (conventional or pegylated) and RBV during the study period.

The following epidemiological variables were included: sex, age, skin color, place of residence, profession, comorbidities, disease progression, and possible contagion. To characterize drug therapy, the following data were collected: genotype, histologic evaluation (based on METAVIR classification), medical condition and duration of treatment, antiviral drugs received, changes during drug therapy, adverse events, and medications used to treat adverse events. Antiviral therapy was assigned in accordance with Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for viral Hepatitis C and co-infections

from the Brazilian Ministry of Health. The medications administered during treatment were classified according to the Brazilian Common Denomination.

Patients with Hepatitis B and HIV were excluded from the treatment response analysis. Patient response to antiviral treatment was categorized based on the following outcomes defined by the Ministry of Health:^{4, 5} rapid virologic response (RVR; PCR-negative at week 4); virologic response at end of treatment (ETR; PCR-negative at end of treatment); sustained serologic response (SVR; PCR-negative 6 months post treatment); Relapse (Rel; viral breakthrough).

Data were analyzed using descriptive statistics with SPSS version 20. SVR and medication type were analyzed using the Chi-square test and Pearson's correlation coefficient. It was considered 95% confidence interval and a value of $p < 0.05$ was considered significant. Following analysis, the results were expressed as text, graphics, and tables using Microsoft Excel 2010.

Results

Overall 279 patients were identified, 14 of whom were excluded due to co-existing Hepatitis B infection, three cases where it was not used RBV due to chronic renal failure and 21 were excluded as their records could not be found. Thus, 241 patients undergoing a total of 294 courses of treatment from 2002-2012 were analyzed, with an average of 1.2 courses of treatment per patient. An average of 27 patients were treated annually, with the highest numbers treated in 2012 ($n = 37$) and the lowest in 2009 ($n = 19$). The ratio of males:females was 1.8:1. Table 1 shows socio-demographic characteristics. The majority of patients (72.8%) lived in Aracaju, the capital of Sergipe, and the most common occupations were trader and retiree (13.8% each).

The main causes of infection or Hepatitis C were ($n = 158$): history of blood transfusion (44.3% [70]); year of receipt unspecified in most medical records), sexual activity without a condom (43.0 % [68]), intravenous drug use (30.4% [48]), tattoos (15.2% [24]), more than three sexual partners per year (12.7% [20]), health professionals (8.9% [14]), acupuncture (3.2% [5]), and piercings (1.3% [2]). These data were not available in 86 cases (35.3%).

Among the patients treated, 91% (193/212) had comorbidities. Alcohol consumption was the most common (46.7% [99]), followed by arterial hypertension (28.3% [60]), smoking (18.9% [40]), type 2 diabetes mellitus (15.1% [32]), Hepatitis B infection (8% [17]), mental health issues (6.1% [13]), HIV infection (6.1% [13]), thyroid disease (3.3% [7]) and coagulopathy (0.5% [1]).

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients treated for Hepatitis C at University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil from 2002-2012.

Variables	n	%
Age		
Median yeras (range)	51 (21-72)	
Sex		
Total	241	100
Male	154	63.9
Female	87	36.1
Genotype		
Total	221	100
1	181	82
1A	72	32.2
1B	101	46.0
1A / 1B	4	1.8
1 unspecified	4	1.8
2B	1	0.4
3A	36	16.5
3 unspecified	2	0.9
4A	1	0.4
Race		
Total	161	100
White	31	19.3
Mixed	116	62.0
Black	14	8.7
Resides		
Total	235	100
Capital (Aracaju)	171	72.8
City	64	27.8
Nossa Senhora do Socorro	16	6.8
Própria	14	5.9
Estância	8	3.4
Itabaiana	6	2.6
Lagarto	5	2.1
Other	15	6.4
Occupation		
Total	167	100
Merchant	23	13.8
Retired	23	13.8
Housewife	15	9.0
Healthcareworker	11	6.6
Teacher	11	6.6
Formerathlete	10	9.6
Driver	7	4.2
Other	67	40.1

The most common viral genotype in this study was 1B, with a prevalence of 46.6% (102), followed by 1A (32%; 70), and 3A (16.5%; 36). A total of 238 biopsies were analyzed, with inflammatory activity detected in 211 cases and fibrosis in 228.

According to METAVIR classification, the prevalence of advanced fibrosis was 35.1% (80/228 patients), F3 distributed fibrosis was 25.9%, and F4 fibrosis was 9.2%. The results of patients' pathological examinations are shown in Table 2. In 6 patients out of a total of 27 patients with cirrhosis, cirrhosis was established by clinical, laboratory, endoscopic, or diagnostic imaging. On average, each cirrhotic patient received 2.03 courses of treatment, with 55 courses of treatment received overall. The majority of patients treated (80% [221/276]) were non-cirrhotic. Notably, in 7.4% (22/298) of the charts these data were missing. In addition, 3.6% (8/222) of patients were diagnosed with hepatocellular carcinoma and 4.0% (9/222) died during the study period.

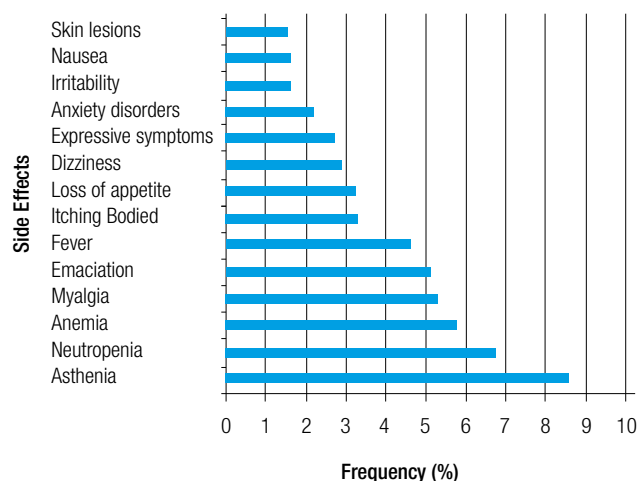
Table 2. Histopathological examination of biopsied tissue specimens from patients treated for Hepatitis C at University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil based on METAVIR classification.

	METAVIR Classification				
	0	1	2	3	4
Inflammatory	2 (0.9%)	58 (27.5%)	84 (40.0%)	65 (30.8%)	2 (0.9%)
Activity					
(n = 211)					
Fibrosis	12 (5.2%)	60 (26.3%)	76 (33.4%)	59 (25.9%)	21 (9.2%)
(n = 228)					

In patients receiving IFN, 6.9% (19/271) received conventional IFN (3MUI) and 93.1% (252/271) received peg IFN, of these 60.3% (152/252) received alfa-2a, 31.0% (78/252) received alfa-2b, and data were missing for 8.7% (22/252). Since RBV was used in all cases in which the information was consistent (278/278).

The previous viral load to treatment was analyzed in 210 records, averaging 1.200.000 IU/mL and 5.9 log. The duration of antiviral treatment was 48 weeks in 60.4% (174/288) of cases, 24 weeks in 10.4% (30/288) of cases, and 72 weeks in 4.5% (13/288) of cases. The duration of other treatment courses varied: in 11.3% of the cases the treatment duration was 2-23 weeks, in 10.4% 26-46 weeks, and in 1.0% 51-52 weeks. These data were missing for 2.43% cases (7/288).

Figure 1. Frequency of side effects associated with dmng therapy for Hepatitis C in patients treated at University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil from 2002-2012.



In a number of cases, doses were modified and/or treatment was interrupted. RBV dosage was modified in 18.4% (45/245) of treatment courses and IFN dosage was modified in 6.7% (17/253). RBV treatment was interrupted temporarily in 13.7% (35/256) of cases and IFN was interrupted temporarily in 18.8% (33/165). Of the IFN dose interruptions, 45.5% (15/33) were for alfa-2a, 30.3% (10/33) to alfa-2b, 12.1% (4/33) for unspecified peginterferon, 6.1% (2/33) for standard IFN, and 6.1% (2/33) to unspecified IFN. Treatment was stopped completely in 24.7% (72/291) of cases.

In a number of cases the reasons for treatment discontinuation were reported, these included lack of response to medication, adverse events, and non-compliance. Overall, 11.4% (25/219) of the treatment courses were discontinued due to adverse events and only 1.6% (4/243) of cases reported no adverse events in response to medication. The average number of adverse events was 6.7/treatment course and the range was 0-29. The most common adverse event was asthenia (8.6%). Adverse events were reported in 167 cases with a total of 1501 events, these are summarized in Figure 1. The number of adverse events caused by pegylated versus conventional IFNs were compared, with the average frequency/treatment course of 7.7 for peginterferon alfa-2b and RBV, 6.5 for conventional IFN and RBV, and 5.8 for peginterferon alfa-2a and RBV.

Neutropenia was observed during treatment in 55.1% (134/243) of cases, of these 63.4% (85/134) were associated with peginterferon alfa-2a, 23.1% (31/134) with peginterferon alfa-2b, and 1.5% (2/134) with conventional IFN; in 8.2% (11/134) of cases the type of peg IFN administered was not specified, and in 3.7% (5/134) drug data were not available. Filgrastim was administered in 25.4% (34/134) of cases. In 10.5% (14) of cases the dose of IFN was interrupted, and in 17.2% (23) of cases all treatment was interrupted.

Anemia was observed in 40.7% (99/243) of the cases. In 31.3% of these cases (31/99) erythropoietin administration was required, in 34.3% (34/99) there was no change in RBV dosage, and in 22.2% (22/99) treatment was discontinued.

Some medications were administered to reduce the effects of adverse reactions in patients receiving antiviral therapy. Overall, 93 different drugs were administered, with an average of 1.47 received per patient. The most frequently administered were: paracetamol (19.8% [45]), loratadine (7.0% [16]), paroxetine (5.7% [13]), vitamin complexes (5.7% [13]), omeprazole (4.8% [11]), diazepam (3.9% [9]), folic acid (3.1% [7]), and scopolamine (2.6% [6]). In 49.3% of treatment courses (112/227) medication was not required for adverse events; and in 23.8% (71/298) of cases these data were not available.

In the majority of cases the patients were treatment-naïve (72.7% [205/282]), for the remainder, 22.7% (64/282) were receiving treatment for the second time, 4.25% (12/282) for the third time, and 0.7% (2/282) for the fourth time; data were not available in 12 cases.

In 109 cases the clinical outcome was inconclusive. In the 189 cases in which clinical outcome could be evaluated, 38.1% (72/189) achieved SVR. Of the 114 patients who were ETR, 63.2% (72) achieved SVR and 36.8% (42) relapsed. The main for patients not achieving ETR were: suspension of treatment due to adverse events (33.3% [25]), lack of response to medication (60% [45]; partial response, null, or breakthrough), and avoidance/other [6.7% (5)]. Among these non-responders, 61% (54/89) had advanced fibrosis, with 63% of these having F4 fibrosis and 37% F3 fibrosis.

Regarding the type of peginterferon, the SVR rate was 47% (47/100) in patients who used alfa-2a and 29.8% (17/57) associated with alfa-2b ($p = 0.031$). The SVR rate was 40.8% (56/137) in treatment-naïve patients and 58.3% (7/12) in patients who had relapsed following prior treatment. Among the patients achieving SVR, 87.5% (63/72) were treatment-naïve or had relapsed previously. In 81% of cases (52/64) it was SVR can relate to the type of liver fibrosis. The proportion of patients achieving

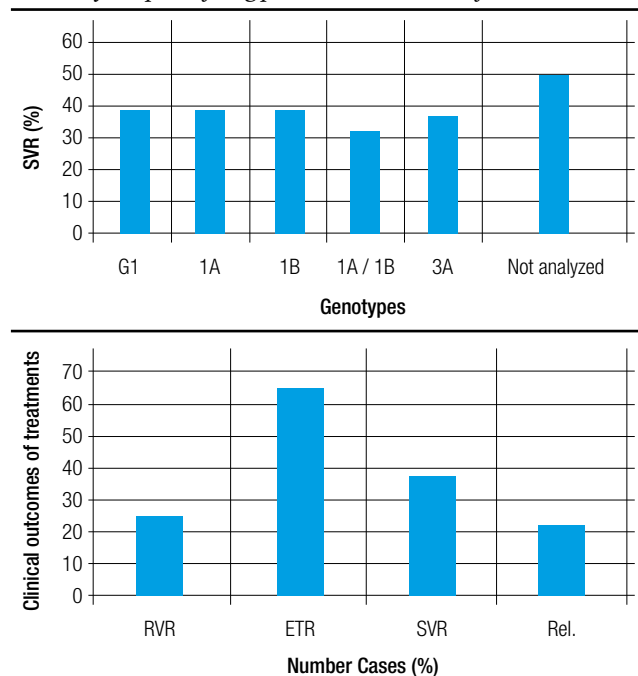
SVR was higher for those on-cirrhotic (88.5% [46/52]) compared with cirrhotic patients (11.5% [6/52]), with overall rates of 71.8% and 9.4%, respectively. We found that the best outcomes were achieved for treatment-naïve

Table 3. Clinical outcomes of treatment for Hepatitis C at University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil from 2002 and 2012.

Variable	SVR n/N (%)	Susp. E. C. n/N (%)
Fibrosis	0	7/12 (58.3)
	1-2	28/40 (70)
	3	11/ 33 (33.4)
	4	6/27 (22.2)
	1A	16/42 (38.1)
Genotype	1A / 1B	2/6 (33.3)
	1B	34/89 (38.2)
	3A	18/48 (37.5)
Medications	PEG-2A	47/100 (47.0)
	PEG-2B	17/57 (29.8)

Legend: SVR: sustained virologic response; Susp. E. C.: suspended for side effects; PEG-2A: peginterferonalfa-2A; PEG-2b: peginterferonalfa-2B.

Figure 2. Sustained virologic response according to genotype, medication and clinical outcomes of treatment in patients with Hepatitis C at University Hospital of Sergipe in Northeast Brazil, from 2002-2012.



RVR: rapid virologic response; ETR: virologic response to the end of treatment; SVR: sustained virologic response; Rel.: relapse; G1: genotype G1; 1A: genotype 1A; 1B: genotype 1B; 1A / 1B: genotype 1A / 1B; 3A: genotype 3A.

patients who were non-cirrhotic; in these patients the SVR rate was 83% (39/47). Table 3 and Figure 2 summarize results according to the degree of fibrosis, Hepatitis C virus genotype, and medication received.

Discussion

We found that the prevalence of Hepatitis C in males in this study was similar to values cited in the literature.^{4, 15-17} This may be associated with a higher exposure of males to risk factors. The age group with the highest prevalence of Hepatitis C in this study was also similar to values cited in the international literature.^{18, 19} Applying the standard prevalence for anti-HCV positivity during the exposure period, as per Martins et al, the research results, it is suggested that infection has occurred in the distant past.¹⁶

Advanced age has been highlighted as one of the most important reasons for failing to achieve SVR. This is because a low glomerular filtration rate can result in low renal clearance of RBV and subsequently high systemic exposure, leading to drastic reductions in dosage, or even discontinuation, of RBV. The identification of patients at a higher risk of developing RBV-associated anemia can also help with patients election and management.²⁰ The highest prevalence of Hepatitis C here was in mixed-race patients, in contrast to Smith et al, this may be due to regional differences.¹⁸ There was a low proportion of black patients in this study and they had a lower probability of achieving SVR.²¹

Among the comorbidities identified in this study, alcoholism can contribute to the pathogenesis of this disease, since alcohol consumption affects certain components of the immune response and can alter the inflammatory response of cytokines, leading to increased viremia.^{22, 23} Hypertension, diabetes mellitus, and HIV were also found to be associated with Hepatitis C. According to McGowan et al, these comorbidities can have a negative impact on treatment outcomes.²⁴

Nogueira et al. showed that, about 20% of patients treated with IFN and RBV are also treated for hypertension, with 45% of these treatments resulting in severe drug interactions that required intervention.²⁵ This shows that drug-drug interactions should be monitored carefully by healthcare practitioners to ensure patient safety. Patient exposure to pharmacotherapy should be limited if there is a low likelihood of achieving SVR versus a high likelihood of adverse events.

The management of adverse events is essential for patient compliance with treatment. Adverse events have been shown to account for up to 42.8% of cases involving discontinuation of treatment.²⁶⁻²⁸

The literature shows that changes in hematological parameters are the most commonly reported adverse events associated with Hepatitis C treatment.²⁹ In this study, the rate of anemia was twice as high as that in a study by McHutchison et al, at 40.7% versus 22%.¹¹ In addition, the level of neutropenia was slightly higher than that seen by Nogueira et al, at 55.1% versus 48.0%.²⁵ The appearance of these conditions led to dose modifications for RBV (18.4%) and IFN (6.7%), or dose delays (33.7%), consistent with findings in the literature.²⁸⁻³²

In the present study, the rate of anemia was twice as high as that found by McHutchison et al, at 40.7% versus 22%.¹¹ In addition, the level of neutropenia was slightly higher than that found by Nogueira et al, at 55.1% versus 48.0%.²⁵ The appearance of these conditions led to dose modifications for RBV (18.4%) and IFN (6.7%), or dose delays (33.7%) there-of, consistent with findings in the literature.²⁸⁻³² In this study SVR rate varied according to disease stage, treatment conditions, and medication administered, with better results seen in patients without fibrosis, in those that were treatment-naïve, and in those receiving peginterferon and RBV. These results were expected and are consistent with the literature, although it should be stressed that for the other scenarios treatment with peginterferon and RBV can be difficult. In previously untreated patients, the SVR rates in this study (40.8%) were slightly higher than for other studies: in a meta-analysis by Kjaergard et al³² SVR was 37%, and in a study by Andriulli et al³⁴ the rate was 39.6%. However, in patients who had relapsed following previous treatment, the SVR rate was similar to other studies^{35, 36} supporting our conclusion that this is an ideal subgroup of patients for re-treatment.³⁷

Cirrhotic patients and previously treated patients may have lower rates of SVR than patients with low levels of fibrosis and those who are treatment-naïve.³⁴ Our findings show that, despite being effective and well tolerated, dual therapy results in lower rates of SVR in cirrhotic patients compared with patients without fibrosis. In addition, the viral load found in this study was much higher than supported by McHutchison¹¹ as a good predictor of SVR, which may have contributed to low response rate presented in this study.

Despite differences in SVR rates with different types of IFNs, Acas et al³⁸ have shown that the SVR rates with the various interferons distributed by the Brazilian Government, regardless of their origin, are similar to those found globally for treatment-naïve patients. Nevertheless, the pace of evaluation and uptake of new medications has been slow. So far, only first generation IPs are available through the National Health System: boceprevir or tela-

previr are used in triple therapy with peginterferon and RBV in patients with genotype 1 virus and show substantially better SVR rates compared with dual therapy with peginterferon and RBV, at 75% versus 44%³⁹ and 67% versus 41%,¹² respectively.

Importantly, genotype 2, regarded as one of the most favorable responders to interferon was not evaluated due to no prevalence in the research study region. This genotype is more prevalent in European countries such as Sweden, Italy and Latin American countries such as Argentina and Venezuela,^{40, 41} places where such drugs may be more effective. In addition, the patients studied were not tested for IL28B rs12979860 polymorphism, SVR predictor. Like interferon, IL-28 cytokines are induced by infection and play antiviral role: CC patients for the IL28B polymorphism are three times more likely to eliminate the HCV compared to CT and TT genotype patients.⁴² The relationship between genotypes and RVR and SVR with this suggested that, genetic evaluation IL28B can be useful for predicting the response in patients treated with PEG-IFN and RBV.⁴² According to these authors, the PEG-IFN and ribavirin combination is useful, among other cases, in HCV-2 to obtain a RVR patients in the absence of cirrhosis. Since the direct antiviral action (DAAs), potentially active against this genotype, should be explored to increase without RVR patients whose response SVR rates remain unsatisfactory with the combination of PEG-IFN / ribavirin. The use of such a combination may be even more effective in cases where the viral load is below 600.00 IU/ml.¹¹

The DAAs, these drugs are often indicated for patients with advanced fibrosis (Figure 3 and Figure 4) or non-responders to previous treatment 4. In Brazil, simeprevir, sofosbuvir, and daclatasvir have recently become available from the National Health System; however, due to access issues, the transition to these drugs has been gradual, with traditional therapies remaining the treatment of choice in less severe cases. Sofosbuvir and daclatasvir are associated with increased SVR rates, favorable tolerability, powerful antiviral activity, broad genotypic coverage, and shorter treatment duration.^{13, 43}

Conclusion

This study shows that treatment of Hepatitis C disease with dual therapy results in a low response rate high likelihood of complications. Side-effects are common in response to treatment, with at least five clinical reactions occurring per patient, including major hematologic complications such as anemia and neutropenia. Pharmacotherapy needed adjustments, requiring rearrangement in IFN

and RBV doses and the temporary suspension of treatment. These conditions raise the need for multidisciplinary care.

The future treatment of Hepatitis C looks promising, with SVR likely to reach close to 100% and a reduction in side effects associated with treatment; furthermore, treatment with PEG-IFN and RBV is not justified in certain cases, but they are reasonably applied in patients with genetic characteristics and stage of the disease the more favorable RVS and in countries where patients have restricted access to new drugs.

Study limitations and future prospects

The study has some limitations, such as selection bias. As this was not a prospective, randomized, controlled trial, but a retrospective analysis of the medical records of patients who received drugs to treat Hepatitis C, there is the likelihood that information will have been lost, which will affect the results.

We would like to emphasize that the use of boceprevir and telaprevir was not investigated in this study because data were not available; this was due to the cut-off date of the study. More recent therapies need to be investigated.

Conflicts of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: WHO; 2014. (acesso em: 2014 jun 20) Disponível em <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>.
2. Péret LA. Manifestações dermatológicas durante o tratamento para hepatite C crônica com interferon alfa peguado e ribavirina. [Dissertação] Minas Gerais, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.
3. Mohammad RA, Bulloch MN, Chan J, Deming P, Love B, Smith L, Dong BJ. Provision of clinical pharmacist services for individuals with chronic hepatitis C viral infection. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1341-1354.
4. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções: manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada - Suplemento 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 24p.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.

6. Bodenheimer HC Jr., Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A Multicenter Trial. *Hepatology* 1997; 26: 473-477.
7. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD005527.
8. Hofmann WP, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int* 2008; 28: 1332-1343.
9. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, De Pamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon-2a compared with interferon-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 33: 433-438.
10. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672.
11. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-593.
12. Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: An oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol* 2014; 61: 435-438.
13. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Tarek H, Jacobson I, Lawitz MD, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grase-la DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221.
14. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: Ministério da Saúde; 2010. 295 p.
15. García TJ, Schmidt Lara PH, Morimoto TP, Higasiaraguti M, Perejão AM, Ayub MA. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. *Ver Assoc Med Bras* 2012; 58: 543-549.
16. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 57: 107-112.
17. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43-50.
18. Smith JP, Dong MH, Kaunitz JD. Evaluation of a pharmacist managed hepatitis C care clinic. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 632-636.
19. Manos MM, Ho CK, Murphy RC, Shvachko VA. Physical, social, and psychological consequences of treatment for hepatitis C. *Patient* 2013; 6: 23-34.
20. Borroni G, Cazzaniga M, Andreoletti M, Ceriani R, Guerzoni P, Omazzi B, Pich MG, Prada A, Spinzi G, Terreni N, Salerno F. Low glomerular filtration rate is a risk factor for ribavirin-associated anemia in old patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013; 20: 90-95.
21. Turala C, Planas R. Uso clínico de telaprevir: reglas de parada, predicción de la respuesta, duración de la terapia y manejo de los efectos adversos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 19-25.
22. Schiff E. The alcoholic patient with hepatitis C virus infection. *American Journal of Medicine* 1999; 107: 95-99.
23. Blatt CR, Bernardo NLMC, Rosa JA, Bagatini F, Alexandre RF, Balbinotto Neto G, Farias USMR. An estimate of the cost of hepatitis C treatment for the Brazilian health system. *Value in Health Regional Issues* 2012; 1: 129-135.
24. McGowan CE, Fried MW. Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int* 2012; 32: 151-156.
25. Nogueira JBC, Sena LCS, Quintans JSS, Almeida JR, Franca AV, Júnior LJ. Side effects of the therapy with peginterferon and ribavirin in chronic hepatitis C: A Small Audit. *J Pharm Pract* 2012; 25: 85-88.
26. Haynes RB. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.
27. McGowan CE, Fried MW. Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int* 2012; 32: 151-156.
28. García TJ, Schmidt Lara PH, Morimoto TP, Higasiaraguti M, Perejão AM, Ayub MA. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. *Ver Assoc Med Bras* 2012; 58: 543-549.
29. Bagheri H, Fouladi A, Barange K, Lapeyre-Mestre M, Payen JL, Montastruc JL, Vinel JP. Follow-up of adverse drug reactions from peginterferon alfa-2b-ribavirin therapy. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1546-1553.
30. Fontanges T, Beorchia S, Douvin C, Delassalle P, Combis JM, Hanslik B, Jacques JP, Filoche B, Desmorat H, Chandelier C, Ouzan D. Safety and efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2a (40kD) and ribavirin in the outpatient setting: prospective analysis of 197 patients with chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 566-572.
31. Mariño EL, Álvarez-Rubio L, Miró S, Modamio P, Baños F, Las-tra, CF, Alberdi-Leniz A. Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 147-150.
32. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alfa interferon for chronic hepatitis C [update of: *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1)]. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002234.
33. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwarra E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. Evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon a-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: Results from Kyushu University Liver Disease Study. *J Gastroenterol and Hepatol* 2012; 27: 1233-1240.
34. Andriulli A, Di Marco V, Margaglione M, Ippolito AM, Fattovich G, Smedile A, Valvano MR, Calvaruso V, Gioffreda D, Milella M, Morisco F, Felder M, Brancaccio G, Fasano M, Gatti P, Tundo P, Barone M, Cozzolongo R, Angelico M, D'Andrea G, Andriulli N, Abate ML, Mazzella G, Gaeta GB, Craxi A, Santantonio T. Identification of naïve HCV-1 patients with chronic hepatitis who may benefit from dual therapy with peginterferon and ribavirin. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 16-21.

35. Gonçalves Jr FL, Vigani A, Gonçalves N, Barone AA, Araújo E, Focaccia R, Oliveira U, Coelho HS, Paixao J, Perez R, Lobato C, Weirich J, Rosa H, Borges A, Vila R, Corrêa-Giannella ML, Ferraz ML. Weight-based combination therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin for naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 311-316.
36. Shiffman ML. Management of patients with chronic hepatitis C virus infection and previous nonresponse. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 22-30.
37. Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 38.
38. Acras RN, Pedrosa MLA, Caum LC, Pisani J, Amarante HMBS, Carmes ER. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. *Arq. Gastroenterol* 2004; 41: 3-9.
39. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky V, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2014; 384: 403-413.
40. Kershenobich D, Razavi HA, Sanchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Gonçalves FL, Quiroz JF, Rodriguez-Perez F, Rosado B, Wallace C, Negro F, Silva M. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int* 2011; 31: 18-29.
41. Thomas DI, Thio CI, Martin Mp, Qi Y, Ge D. Genetic variation in IL28b and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
42. Mangia A, Mottola L. What's new in HCV genotype 2 treatment. *Liver International* 2012; 135-140.
43. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcelin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda A, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.

Análisis microbiológico de la necrosis infectada en la pancreatitis aguda grave

Luis Barreda,¹ Lily Mori,¹ José Portugal,² Rocío Jiménez,² Claudia Barreda,³ Elizabeth Pando,⁴ Anaïs Acevedo,⁵ Javier Targarona¹

¹ Departamento de Cirugía Pancreática, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Hospital Central Naval, Lima, Perú.

⁴ Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁵ Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):23-28

Recibido: 21/10/2015 / Aceptado: 14/02/2017 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

La infección de la necrosis pancreática ocurre aproximadamente en el 37% de casos y es una de las complicaciones más severas de la pancreatitis aguda grave (PAG) con una mortalidad que puede alcanzar el 80%. El objetivo del estudio es describir el espectro microbiológico de la necrosis pancreática y analizar la asociación de la infección de la necrosis con la mortalidad. Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad de PAG del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde enero de 2002 a marzo de 2012. Se estudiaron 115 pacientes con diagnóstico por punción aspirativa con aguja fina positiva o sospecha de infección de la necrosis que requirieron necrosectomía con toma de cultivo intraoperatorio. Se analizó el espectro microbiológico y la mortalidad. De un total de 115 casos, 85 pacientes (74%) presentaron cultivos positivos de la necrosis. El crecimiento fue monomicrobiano en 64 casos (75%). El germen más frecuente fue la *E coli*, aislado en 34 casos (40%) y la *Candida albicans* en 12 casos (14%). La mortalidad post-operatoria fue de 22 pacientes (15%), de los cuales 17 presentaron cultivos positivos en la necrosis. En el grupo de necrosis infectada confirmada, se demostró mayor

mortalidad cuando se asoció a hemocultivos positivos (29%) que a hemocultivos negativos (6%) (OR = 6,67; IC95%: 1,41-31,42; p = 0,01). **Conclusiones.** En esta serie la infección monomicrobiana fue la predominante y el germen más frecuentemente asociado a la infección de la necrosis fue la *E coli*. Los pacientes con necrosis infectada confirmada asociada a bacteriemia presentaron mayor mortalidad.

Palabras claves. Pancreatitis, necrosis, microbiología.

Microbiological analysis of infected necrosis in severe acute pancreatitis

Summary

The infection of pancreatic necrosis occurs in approximately 37% of cases and it is one of the most serious complications in severe acute pancreatitis (SAP) with up to 80% of mortality. The aim of this research is to study the microbiological spectrum in pancreatic necrosis and to analyze the association between infection of necrosis and mortality. A retrospective study was conducted during the period between January 2002 and March 2012 in the SAP Unit of Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. One hundred and fifteen patients with diagnosis by fine needle aspiration or suspicion of infection of necrosis that required necrosectomy and had an intraoperative culture were studied. The microbiological spectrum and the mortality were analyzed. From a total of

Correspondencia: Anaïs Caterina Acevedo Tizon
Calle López de Hoyos 13 5º A, Madrid 28006, España.
Teléfono: +34 658994218
Correo electrónico: a.acevedo.tizon@gmail.com

115 cases, 85 patients (74%) had a positive culture of the necrosis. Microbiological cultures were monomicrobial in 64 cases (75%). *E. coli* was the most common microorganism isolated in 34 cases (40%) and *candida albicans* was isolated in 12 cases (14%). Postoperative mortality was 15% (22 cases), from which 17 had positive cultures in the necrosis. In the group of confirmed infected necrosis, a higher mortality was found when associated with a positive blood culture (29%) rather than with a negative blood culture (6%) (odds ratio = 6.67; IC95%: 1.41-31.42, $p = 0.01$). **Conclusions.** In this series monomicrobial infection was predominant, and *E coli* was the microorganism most frequently associated with necrosis infection. Higher mortality is found in patients with confirmed infected necrosis when bacteremia is associated.

Key words. Pancreatitis, necrosis, microbiology.

Abreviaturas

PAG: pancreatitis aguda grave.

PAAF: punción aspirativa por aguja fina.

IMC: índice de masa corporal.

CPRE: colangiografía pancreático retrógrada endoscópica.

OR: odds ratio.

La infección de la necrosis pancreática ocurre aproximadamente en un 37% de los casos, y es una de las complicaciones más severas en el curso de una pancreatitis aguda grave (PAG).^{1,2} Se asocia a mayor morbilidad y a mortalidad que puede alcanzar el 80%.³⁻⁵

El mecanismo fisiopatológico más importante en la infección de la necrosis pancreática es la translocación transmural bacteriana de gérmenes desde el lumen intestinal, especialmente del colon al páncreas. La vía hematogena y la vía linfática son menos frecuentes.⁶⁻⁹

La infección de la necrosis es inusual durante la primera semana y suele presentarse tardíamente en la tercera o cuarta semana del inicio de la PAG.^{5,10} Históricamente los organismos aislados con más frecuencia en la infección de la necrosis en la PAG han sido bacterias gram negativas como: *escherichia coli* (*E coli*), *enterococo*, *klebsiella*, *enterobacter* y con menos frecuencia *estafilococo*, *pseudomona*, *estreptococo* y *bacterioide*.^{8, 11-13} Las infecciones fúngicas se aíslan en el 15% al 30% de los casos, muchas veces asociadas al tratamiento con antibióticos de amplio espectro.^{14, 15}

Durante las tres últimas décadas diversos métodos de prevención de la infección de la necrosis han sido establecidos, como el uso de la profilaxis antibiótica de amplio espectro con capacidad de penetración en el tejido pancreático, como el imipenem, sin embargo, no han mostrado ventajas respecto a su falta de uso.¹⁶⁻¹⁸ Debido a la alta mortalidad tras la infección de la necrosis, el estudio microbiológico, así como su tratamiento específico, es un punto crítico en estos pacientes.^{11, 19-22}

El objetivo primario de este estudio es describir el espectro microbiológico responsable de la infección de la necrosis pancreática en los pacientes sometidos a necrosectomía en nuestra unidad y el impacto de la infección pancreática en la mortalidad de estos pacientes. El objetivo secundario es describir la relación entre bacteriemia y mortalidad en el grupo de pacientes con necrosis infectada.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad de PAG del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período comprendido de enero de 2002 a marzo de 2012.

El diagnóstico de necrosis pancreática fue confirmado mediante tomografía helicoidal dinámica en todos los pacientes. El grado de necrosis se clasificó en: menor del 30%, entre 30-50% y mayor del 50%, (clasificación radiológica de Balthazar).²³

La indicación de necrosectomía se basó en: 1) cultivo de punción aspirativa por aguja fina (PAAF) positivo; 2) síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) persistente descartado el origen extrapancreático con PAAF negativa; 3) pacientes con necrosis pancreática, quienes presentaron fallo orgánico múltiple sin respuesta al tratamiento médico en Unidad de Cuidados Intensivos independientemente del resultado de la PAAF; 4) cuando dichos escenarios anteriormente citados se presentan después de la cuarta semana del inicio de la pancreatitis aguda.

La técnica quirúrgica de la necrosectomía pancreática empleada en nuestra institución está estandarizada y ha sido descrita previamente,^{3, 24} y consiste en un debridamiento amplio del área pancreática y peripancreática con lavados y drenaje cerrado continuo mediante drenajes de Abramson de triple lumen.

En nuestro estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico (PAAF positiva) o sospecha de infección de la necrosis que requirieron necrosectomía con toma de cultivo intraoperatorio. La sospecha de infección de necrosis se planteó en los pacientes que presentaron una PAG con persistencia de síndrome de respuesta inflama-

toria y fallo orgánico (único o múltiple), sin respuesta al tratamiento médico a pesar del resultado negativo de la PAAF y sin evidencia de foco infeccioso extra-pancreático.

Se excluyeron a todos los pacientes procedentes de otras instituciones donde fueron intervenidos quirúrgicamente previamente o pacientes propios operados en los que no se obtuvo muestra de cultivo durante la necrosectomía. Se consideró necrosis infectada a todos aquellos pacientes con cultivo positivo del tejido pancreático tras la necrosectomía.

Se estudió el espectro microbiológico de la necrosis pancreática. Se analizó la asociación entre infección de necrosis y mortalidad. Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de la población tales como la edad, el sexo, el IMC y la etiología de la pancreatitis. Se analizó la relación entre mortalidad y bacteriemia en el grupo de pacientes con necrosis infectada confirmada.

Resultados

Durante el periodo de estudio se evaluaron 115 casos. Sesenta y siete casos (58%) fueron hombres. La edad mediana fue de 54 años (rango: 15-81); la etiología más frecuente de la PAG fue la biliar (66%) (Tabla 1). El grado de necrosis pancreática se describe en la Tabla 2. Sesenta y cuatro casos (56%) presentaron necrosis mayor del 50%, 36 (31%) hasta el 30%, y 15 pacientes (13%) entre un 30-50%.

Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a necrosectomía pancreática.

n pacientes	115
Edad años mediana (rango)	54 (15-81)
Hombres n (%)	67 (58%)
IMC > 30 kg/m ² n (%)	24 (68,5%)
Etiología	
Biliar n (%)	77 (67%)
Alcohol n (%)	12 (10%)
Hipertrigliceridemia n (%)	8 (7%)
Post CPRE n (%)	6 (5%)
Post quirúrgica n (%)	6 (5%)
Idiopática n (%)	6 (5%)

IMC: Índice de masa corporal, CPRE: Colangiografía pancreático retrógrada endoscópica.

Tabla 2. Extensión de la necrosis (según Balthazar).

Porcentaje de necrosis n = 115	n (%)
≤ 30%	15 (13)
30% - 50	36 (31)
> 50%	64 (56)

Se realizó PAAF en 99/115 pacientes (86%). Las indicaciones de necrosectomía fueron PAAF positiva preoperatoria en 79 casos (69%) y criterio clínico en 36 pacientes (31%) (SIRS y fallo orgánico múltiple sin respuesta a tratamiento) de los cuales en 20 pacientes (56%) la PAAF fue negativa. Posterior a la necrosectomía se confirmó el crecimiento bacteriano en 85 casos (74%) (Tabla 3), en los 30 casos (26%) restantes no se aisló gérmenes.

La infección fue de crecimiento monomicrobiana en 64 casos (75%) y polimicrobiana en 21 (25%). El patógeno más frecuente en ambos tipos de infección fue *E coli* en 34 casos (40%), seguido de *estafilococo* en 23 casos (27%) y *cándida albicans* en 12 casos (14%) (Tabla 3). De los 13 pacientes que presentaron crecimiento en la necrosis de *cándida* (*albicans* y *glabrata*), 10 habían recibido antibioticoterapia prolongada (mayor de 2 semanas) previo a la necrosectomía.

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos identificados en la necrosis infectada.

Microorganismo	n (n = 85)	%
<i>E coli</i>	34	40
<i>Estafilococo aureus</i>	23	27
<i>Cándida albicans</i>	12	14
<i>Pseudomona</i>	8	9
<i>Enterococo</i>	8	9
<i>Enterobacter</i>	8	9
<i>Klebsiella</i>	8	9
<i>Proteus</i>	4	5
<i>Streptococo</i>	2	2
<i>Acinetobacter</i>	2	2
<i>Citrobacter</i>	2	2
<i>Bacteroides</i>	2	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1
<i>Cándida glabrata</i>	1	1
<i>Aeromona hidrófila</i>	1	1

La sensibilidad diagnóstica para la PAAF fue del 87%, con una especificidad del 64% y valor predictivo positivo del 94% (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación del resultado de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) con el crecimiento bacteriológico posnecrosectomía quirúrgica.

Crecimiento bacteriano en PAAF	Crecimiento bacteriano posnecrosectomía	
	Positivo	Negativo
Positivo	74	5
Negativo	11	9

PAAF: punción aspirativa con aguja fina.

La mortalidad postoperatoria en toda la serie fue de 19% (22/115), en 17 de los 22 casos (77%) la necrosis infectada fue confirmada. Se encontró una mayor mortalidad en el grupo de necrosis infectada confirmada respecto al grupo de necrosis estéril: 20% (17 de 85 casos) vs 17% (5 de 30 casos), con mayor riesgo, pero sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (OR=1,25; IC95%: 0,42-3,75, $p = 0,69$) (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre mortalidad y necrosis infectada o estéril.

	Fallecidos	Vivos	Total
Necrosis infectada confirmada	17	68	85
Necrosis estéril	5	25	30
Total	22	93	115

(OR = 1,25; IC95%: 0,42-3,75; $p = 0,69$)

Las causas de la mortalidad fueron shock con fallo orgánico múltiple asociado (18 casos), síndrome compartimental (2 casos), hemorragia intraabdominal por ruptura de un pseudoaneurisma de la arteria esplénica (1 caso) y fístula pancreática (1 caso).

La bacteriemia (pacientes con hemocultivos positivos) estuvo presente en 51 de 85 pacientes (60%) con necrosis infectada confirmada; 15/51 pacientes (29%) fallecieron, de los cuales 7 casos corresponden a bacteriemia por *Candida albicans*, muy contrario al 6% de mortalidad (2 de 34 casos) sin bacteriemia.

El análisis del grupo de pacientes con necrosis infectada confirmada, reveló que los pacientes con bacteriemia tuvieron 6,7 veces más riesgo de mortalidad que el grupo

de pacientes sin bacteriemia con una diferencia estadísticamente significativa (OR=6,67; IC95%: 1,41-31,42, $p = 0,01$) (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre mortalidad y bacteriemia en el grupo de pacientes con necrosis infectada confirmada.

	Fallecidos	Vivos	Total
Bacteriemia	15	36	51
No Bacteriemia	2	32	34
Total	17	68	85

(OR = 6,67; IC95%: 1,41-31,42; $p = 0,01$)

Discusión

En el curso de la PAG, las complicaciones infecciosas se presentan entre el 40% a 70% de casos,² y la infección de la necrosis pancreática, la complicación más frecuente y más grave, con una mortalidad que puede llegar hasta el 80% de casos.^{4, 6, 25}

En nuestra serie, el número de pacientes con necrosis infectada confirmada fue elevado (74%), probablemente por la inclusión de pacientes con diagnóstico o sospecha preoperatoria de necrosis infectada. En reportes previos donde incluimos la totalidad de pacientes con PAG (somatizados o no a cirugía), la prevalencia de necrosis infectada fue menor (33%), y la diferencia probablemente se deba a la confirmación de la necrosis pancreática después de la necrosectomía.⁴

Similar a los resultados de la literatura, en relación a los microorganismos aislados en nuestra serie, el germen más frecuente fue la *E. coli*, seguido por *Staphylococcus* y *Candida albicans*. Se ha descrito que la presencia de patógenos como el *Staphylococcus*, la *Pseudomonas* y las levaduras se presentan usualmente de forma concomitante con infecciones extrapancreáticas preoperatoriamente y se asocian con el uso de antibióticoterapia prolongada preoperatoria, sobretudo en el caso de las levaduras.^{16, 17, 26, 27} Esto se demostró también en nuestra serie donde 10 de los 13 casos de crecimiento de *Candida* en la necrosis se asoció a terapia antibiótica prolongada.

Diversos autores reportan que la infección monomicrobiana es más común respecto a la polimicrobiana en la necrosis infectada. Esto concuerda con nuestros resultados donde la infección fue predominantemente monomicrobiana en un 75%.⁸

El uso de la PAAF como herramienta diagnóstica de infección de la necrosis se ha aplicado debido a su alta sensibilidad y especificidad, lo cual permite planificar la estrategia terapéutica que incluye la necrosectomía.^{19,28} Estos resultados se corroboran en nuestro estudio con una sensibilidad y especificidad de 87% y 64% respectivamente, con un alto valor predictivo positivo del 94%.^{20, 28-30}

Existe consenso respecto a que la necrosis infectada aumenta significativamente la mortalidad en pacientes con PAG. Nuevos estudios reportan que esta cifra se incrementa cuando se asocia bacteriemia en estos pacientes,^{8, 13} lo cual concuerda con nuestros resultados: la mortalidad (29%) en los pacientes con hemocultivos positivos e infección de necrosis confirmada tiene 6 veces más riesgo de muerte que el grupo que no presentó bacteriemia (estadísticamente significativa). La bacteriemia por *Candida albicans* estuvo presente en 7/22 (32%) de los fallecidos.

En conclusión, podemos decir que en nuestra serie el germen más frecuentemente encontrado en la necrosis pancreática fue la *E. coli*. La asociación de necrosis pancreática infectada y hemocultivo positivo aumenta significativamente la mortalidad cuando se compara necrosis infectada sin bacteriemia. Durante una PAG es importante conocer el espectro microbiano de la necrosis pancreática, la presencia de bacteriemia y la microbiología. Todos estos factores son importantes para un tratamiento dirigido y efectivo, no sólo para bacterias sino también para hongos, especialmente cuando estos últimos están presentes porque conllevan un mayor riesgo de mortalidad.

Referencias

- Markus W. Büchler, MD, Beat Gloor, MD, Christophe A. Müller, MD, Helmut Friess, MD, Christian A. Seiler, MD, and Waldemar Uhl, Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment Strategy According to the Status of Infection. *Annals of Surgery* 2000; 232: 619-626.
- Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311-316.
- Barreda L, Targarona J, Rodríguez C. Protocolo para el manejo de la Pancreatitis Aguda Grave con necrosis. *Rev Gastroenterol Perú* 2005; 25: 168-175.
- Targarona J, Pando E, Barreda L. Rompiendo paradigmas en la pancreatitis aguda grave una nueva visión en el tratamiento de la enfermedad. *Rev Gastroenterol Perú* 2008; 28: 14-20.
- Peter A Banks, Thomas L Bollen, Christos Dervenis, Hein G Gooszen, Colin D Johnson, Michael G Sarr, Gregory G Tsotos, Santhi Swaroop Vege. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
- Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J. Gastroenterol* 2007; 13: 5043-5051.
- Lozano A, Iglesias J, Lariño J, Domínguez Muñoz E. Citrobacter-freundii infection after acute necrotizing pancreatitis in a patient with a pancreatic pseudocyst: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011; 5: 51.
- Cacopardo B, Pinzone M, Berretta S, Fisicella R, Di Vita M, Zanghi G, Cappellani A, Nunnari G, Zanghi A. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions. *BMC Surgery* 2013; 13: S50.
- Targarona J, Barreda L, Arroyo C, Orellana A, Portanova M. Total Enteral Nutrition as Prophylactic Therapy for Pancreatic Necrosis Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6: 58-64.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Gooszen HG. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 267-273.
- Losada H, Burgos L, Silva J, Fernandez O, Duran R, Henríquez E. Microbiology of pancreatic abscesses in a Chilean Regional Hospital. *Revista Chilena de Cirugía* 2006; 58: 20-24.
- Tsui NC, Zhao E, Liz Z, Miao B, Cui Y, Shen Y, Qu P. Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: a retrospective clinical study. *Pancreas* 2009; 38: 499-502.
- Noor MT, Radhakrishna Y, Kochhar R, Ray P, Wig JD, Sinha SK, Qu P. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis. *JOP* 2011; 12: 19-25.
- Kujath P, Rosenfeldt M, Esnaashari H, Scheele J, Bouchard R. Fungal infections in patients with necrotizing pancreatitis: risk-factors, incidence, therapy. *Mycoses* 2005; 48: 36-40.
- Eggimann P, Jamdar S, Siriwardena AK. Pro/con debate: Antifungal prophylaxis is important to prevent fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis receiving broad-spectrum antibiotics. *Crit Care* 2006; 10: 229.
- Maraví Poma E, Jiménez Urrea I, Arana E, Macaya L, Escuchuri J, Lozano O, Rodrigo A, Sesma Sánchez J; SEMICYUC. Antibiotics and severe acute pancreatitis in Intensive Medicine. Current status. Recommendations of the 7th Consensus Conference of the SEMICYUC. *Medicina Intensiva* 2008; 32: 78-80.
- Barreda L, Targarona J, Milian W, Portugal J, Sequeiros J, Pando E, Calisto JL. ¿Es la antibióticoterapia profiláctica con imipenem efectiva en los pacientes con necrosis pancreática? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 24-29.
- da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2014; 101: e65-e79.
- Connor S, Raraty M, Neoptolemos J, Layer P, Rünzi, M. Does Infected Pancreatic Necrosis Require Immediate or Emergency Debridement? *Pancreas* 2006; 33: 128-134.
- Dionigi R, Rovera F, Dionigi G, Diurni M, Cuffari S. Infected pancreatic necrosis. *Surg Infect* 2006; 7:49-52.
- He FQ, Huang ZW, Guo J, Chen Y, Fan JY, Li YH. Risk factors and infection characteristics of secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2008; 46: 283-285.

22. Li GK, Tian FZ, Su YP, Li X. Impact of secondary pancreatic infection on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 60 cases. *Chinese Critical Care Medicine* 2004; 16: 2-5.
23. Emil J. Balthazar. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613.
24. Barreda L, Targarona J, Rodríguez C. Tratamiento Quirúrgico de la Necrosis Pancreática en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Rev Gastroenterol Perú* 2002; 22: 297-303.
25. Rau B, Bothe A, Kron M, Beger H. Role of Early Multisystem Organ Failure as Major Risk Factor for Pancreatic Infections and Death in Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1053-1061.
26. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, Ray P, Sinha SK, Dutta U, et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:743-747.
27. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002; 26: 372-376.
28. Uomo G, Miraglia S. Indications for Surgery in Severe Acute Pancreatitis. Could It Also Be a "Manometric" Question? *JOP. J Pancreas* 2008; 9: 240-243.
29. Targarona J, Barreda L, Barreda C. Evaluación y Validación de las Indicaciones Quirúrgicas en la Pancreatitis Aguda con Necrosis, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Rev Gastroenterol Perú* 2012; 32-3: 257-261.
30. Rodríguez R, Razo O, Targarona J, Thayer S, Rattner D, Warshaw A, et al. Debridement and Closed Packing for Sterile or Infected Necrotizing Pancreatitis: Insights into Indications and Outcomes in 167 Patients. *Annals of Surgery* 2008; 247: 294-299.

Efficacy of itopride for colonoscopy preparation: a double-blind randomized prospective study

Manuel Valero,¹ Ana María Bosco,² Claudia Milano¹

¹ Department of Gastroenterology.

² Department of Endoscopy, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, University of Buenos Aires (UBA). Pte. Illia s/n, 1684. El Palomar. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47:29-37

Recibido: 09/01/2016 / Aceptado: 17/10/2016 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Summary

Aims. To evaluate if the co-administration of itopride to the 4 liters of polyethylene glycol preparation (PEG 4 L), improves patient tolerance and acceptability, and increases the colonic cleansing quality. **Material and methods.** It was a prospective, randomized, double blind study. The patients were randomized into two groups (PEG 4 L + placebo and PEG 4 L + itopride 100 mg). A questionnaire with demographic, socio-cultural and satisfaction data was completed and the effectiveness of bowel cleansing was measured according to the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). **Results.** A total of 53 patients, median age 56 years (range: 78-18), 64% women, were distributed in two groups (24 in itopride group and 29 in control group). The preparation was easier to perform using the prokinetic (58.3% vs 41.4%; $p = 0.086$) and also the taste was considered more pleasant and tolerable. While there was a trend to improve all undesirable effects, a significant difference was found only with the upper gastrointestinal symptoms (nausea + vomiting). All of the patients in the itopride group would repeat the colonoscopy if necessary (100% vs 79.3%; $p = 0.018$). A better colonic preparation was observed, as a result of improving the right colon cleansing ($p = 0.012$), and the procedure time was shortened (23 min vs 18 min; $p = 0.026$). However, there was not an increment in the lesion detection rate. **Conclusions.** The co-administration of itopride together with PEG solution improved patient tolerance and acceptability. Al-

though there was an increment in bowel cleansing quality, itopride was not superior to the placebo in the lesion detection rate. It is necessary to be cautious in interpreting some of the results until more evidence is available in the literature.

Key words. Itopride, prokinetic, bowel preparation, colonoscopy.

Eficacia del itopride en la preparación para la colonoscopia: un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego

Resumen

Objetivo. Evaluar si la administración conjunta de itopride a la preparación de 4 litros de polietilenglicol (PEG 4 L), mejora la tolerancia y la aceptabilidad del paciente, y aumenta la calidad de la limpieza del colon. **Material y métodos.** Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (PEG 4 L + placebo y PEG 4 L + itopride 100 mg). Se completó un cuestionario con datos demográficos, socio-culturales y de satisfacción. Se evaluó la eficacia de la limpieza intestinal de acuerdo a la Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). **Resultados.** Un total de 53 pacientes, edad mediana: 56 años (rango: 78-18), 64% mujeres, fueron distribuidos en dos grupos (24 en el grupo itopride y 29 en el grupo control). La preparación fue más fácil de realizar utilizando el procinético (58,3% vs 41,4%; $p = 0,086$), así como el sabor más agradable y tolerable. Si bien hubo una tendencia a mejorar todos los efectos indeseables, se encontró una diferencia significativa sólo en los síntomas gastrointestinales altos (náusea + vómitos). Todos los pacientes con itopride repetirían la colonoscopia de ser necesario (100% vs 79,3%; $p = 0,018$). Se logró una mejor preparación colónica, a expensas de una mayor limpieza del colon derecho ($p = 0,012$) y se acortó el

Correspondencia: Manuel Valero
Yerbal 896 6C, Buenos Aires. Argentina (CP1405)
Correo electrónico: valeromanu@gmail.com

tiempo de duración de la colonoscopia (23 min vs 18 min; $p = 0,026$). Sin embargo, no hubo una mejora en la tasa de detección de lesiones. **Conclusiones.** La administración conjunta de itopride y PEG, mejoró la tolerancia y la aceptabilidad del paciente. Si bien, se logró mejorar la calidad de la limpieza intestinal, el itopride no fue superior al placebo en la tasa de detección de lesiones. Es necesario ser cautos en la interpretación de los resultados hasta que se disponga de más evidencia en la literatura.

Palabras claves. Itopride, procinéticos, preparación intestinal, colonoscopia.

Abbreviations

PEG: polyethylene glycol.

SF: sodium phosphate.

BBPS: Boston bowel preparation scale.

CRC: colorectal cancer.

BMI: body mass index.

Colorectal cancer (CRC) is the most frequent gastrointestinal tumor and the second cause of cancer related death.¹ Although the colonoscopy is the recommended method for CRC prevention, requires optimal visualization of the intestinal mucosa.²

Two essential indicators of colonoscopy quality are the cecal intubation rate and the detection rate of polyps. Both depend on bowel cleansing.^{3, 4} It is estimated that about 20% of colonoscopies have an inadequate preparation.⁵ This is associated with lengthy procedures and less detection of adenomas, reduces the screening intervals and increases the costs and risks of complications. This causes frustration for the patient and physician with medico-legal conflicts.^{4, 6}

The ideal cleansing method must be safe, well tolerated and effective; however, none of the current options fulfills these characteristics. Several oral solutions have been evaluated but only polyethylene glycol (PEG) and sodium phosphate (SF) have shown the best results. Both are equally effective and can be administered alone or in combination with other drugs aiming to improve the quality of the preparation and patient tolerability.⁷ PEG has the advantage of being safer. It does not have the risk of severe electrolyte disturbances and renal failure that SF has, however it is difficult to ingest large volumes (4 L) of an unpleasant tasting solution and may develop symptoms of intolerance (5-15% of the patients). The main cause of inappropriate cleansing (80% of cases), is a failure to adequately follow preparation instructions and mostly because of intolerance to the oral solution.^{8, 9}

The aim of the present study was to evaluate if the co-administration of itopride to PEG 4 L preparation, improved the tolerance to the oral solution and patient satisfaction, with the reduction of undesirable effects. Simultaneously, it was analyzed if there was an improvement of bowel cleansing, and colonoscopy quality determined by the cecal intubation and lesion detection rates.

Material and methods

Study Design

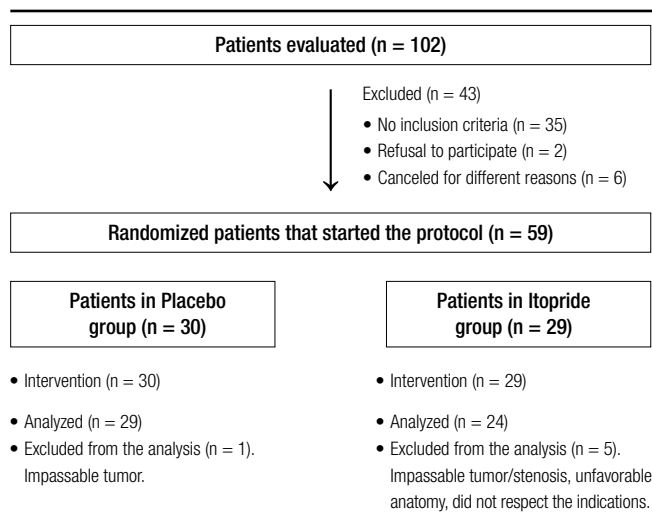
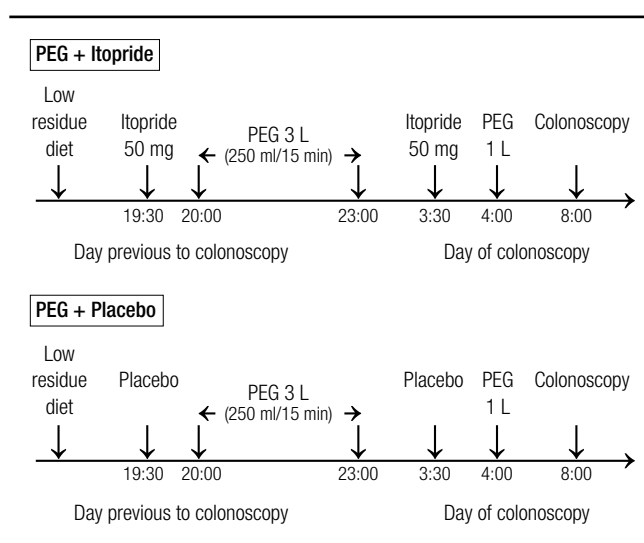
It was a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study, conducted by the Endoscopy and Gastroenterology Units of the Hospital Profesor A. Posadas, between September and December of 2014. The study protocol and consent form were approved by the Institutional Review board and was conducted according to the Helsinki declaration. After the participants signed an informed consent, were randomized using a system of sealed opaque envelopes.

Patient selection

Participants included were outpatients with a clear indication for colonoscopy. Exclusion criteria were age under 18 or over 80 years old, hospitalized patients, pregnancy or lactation, allergy to itopride or benzamides, severe illness (heart, renal or liver failure) or metabolic disease, Parkinson's disease, ascites, suspected colonic obstruction or history of previous obstruction, gastrointestinal bleeding, history of small bowel resection or colorectal surgery, patients with an ileostomy/colostomy, history of gastrectomy, gastric bypass or feeding gastrostomy, patients with difficulty understanding instructions or refusal to consent to participate in the study. Patients who did not carry out the preparation instructions, as well as those, whose colonoscopy had to be aborted because it was not possible to reach the cecum due to an unfavorable anatomy or a benign/malignant stenosis, were excluded from the statistical analysis (Figure 1).

Group description

Patients were randomized in two groups. One group received PEG + a manufactured glucose placebo and the other PEG + itopride (itopride hydrochloride - AFLUSAN 50 mg tablets, Dominguez Laboratory, Argentina and DAGLA 50 mg tablets, Takeda Pharmaceuticals, U.S.A). Both, patients and endoscopists were blind to the group selection. PEG administration was performed following current literature recommendations. The split-dose preparation was chosen in order to reduce side effects such as nausea, vomiting and

Figure 1. Flow chart of patients.**Figure 2.** Colonoscopy preparation. PEG: polyethylene glycol.

abdominal distention.¹⁰ In both groups, 3 liters (L) of PEG were administered the day before to the procedure at 8:00 pm and 1 L the day of the colonoscopy at 4:00 am. All of the participants received two tablets in a closed envelope (2 tablets of itopride 50 mg or 2 tablets of placebo) and each tablet had to be ingested 30 minutes before the PEG dose (Figure 2). The total itopride dose used (2 tablets of 50 mg) was designated empirically and corresponds to the recommended dose for functional dyspepsia treatment (main current indication of the itopride).¹¹

The colonoscopies were performed in the morning (from 8:00 to 12:00 am), in order to prevent an interval of more than 4 hours between the last ingestion of the solution and the procedure, under propofol sedation and by 4 endoscopists with experience using the BBPS, in order to reduce an operator bias.¹² Only the procedures in which the cecum was reached were analyzed. Both groups underwent the same diet the day before (low residue diet for breakfast and liquid diet starting from lunch).^{13, 14}

Table 1. Demographic and socio-cultural data.

Variable	PEG + Placebo	PEG + Itopride	p value
Sample size, n (%)	29 (54.7%)	24 (45.3%)	0.30
Age mean (range)	56.4 (78-18)	56.5 (76-19)	0.97
Gender, n (%)			
Male	9 (32)	10 (42)	0.42
Female	20 (68)	14 (58)	
Weight, kg (SD)	72.5 (16.2)	72.8 (14.7)	0.94
Height, m (SD)	1.64 (0.9)	1.64 (0.1)	0.96
BMI, kg/m² (SD)	26.89 (5.3)	26.88 (4.2)	0.99
Marital status, n (%)			
Single, divorced, widowed	14 (48)	5 (21)	0.04
Married, engagement	15 (52)	19 (79)	
Nationality, n (%)			
Argentine	25 (86)	19 (79)	0.49
Others	4 (14)	5 (21)	
Employment, n (%)			
Employee, retired	17 (58)	16 (66)	0.37
Unemployed	12 (42)	8 (34)	
Home services (gas + water), n (%)			
Yes	20 (68)	20 (83)	0.22
No	9 (32)	4 (17)	
Education, n (%)			
Primary incomplete	7 (24)	3 (12)	0.35
Primary complete	15 (51)	11 (45)	
Secondary complete	6 (20)	9 (37)	
Tertiary	0	1 (4)	
University	1 (3)	0	
Distance to hospital, n (%)			
Less than 1 hour	21 (72)	17 (70)	0.98
Between 1 - 2 hours	7 (24)	6 (25)	
More than 2 hours	1 (3)	1 (4)	

Demographic and socio-cultural data. PEG: polyethylene glycol, BMI: body mass index, n: number of patients, SD: standard deviation. Significant difference found only in marital status ($p < 0.05$).

The evaluation of patient tolerance and acceptability was conducted using a questionnaire that patients were required to complete before the colonoscopy, including demographic, constitutional, socio-cultural and satisfaction data (Table 1-3). The effectiveness of the bowel cleansing was measured using the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) which allows a segmental evaluation (right colon, transverse and left colon), using a four grade scale (0: Solid stool that cannot be cleared, 1: Residual stool and/or opaque liquid that prevents the complete evaluation of the mucosa, 2: Minor amount of opaque liquid or clear liquid that allows the evaluation of the entire mucosa, 3: Absence of any residue with full eval-

uation of the mucosa).¹⁵ Thereby, each segment of the colon was scored and the final score was calculated. The total score ranged from 0 to 9 with the highest score for better preparation. Data from the colonoscopy results and the BBPS are detailed in Tables 4 and 5.

Statistical Analysis

The statistical interpretation of the results was performed, blindly, by the Department of Education and Research. For sample size calculation, two numerical variables were taken into account: a) Volume of PEG ingested; b) BBPS scored, with the intention to reach a mean difference between groups of at least 500 ml of ingested PEG and two points at the BBPS. With an alpha error of 0.05 and a power value of 0.9, the sample size selected was 100 patients. However, given that the use of itopride is not a formal indication for bowel preparation, the lack of previous well-designed studies evaluating the safety of this drug as an adjunct to PEG, and the lack of knowledge of the effective dose required, the Institutional Review Board determined the need to perform a partial evaluation of success and side effects after reaching 50 patients. At that time, after the analysis, it was found that the expected benefit was reached in almost every variable, so an assessment of risk-benefit analysis was carried out, taking into account the reasons already stated, and it was decided by internal consensus to end the study. Chi-square or Fisher's exact test were used to evaluate categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. All statistical analysis was performed using the SPSS software suite v.22.

Results

A total of 59 patients (PEG + itopride: 29 and PEG + placebo: 30) consented to participate in the protocol. However, 6 patients were subsequently excluded from the analysis because of different reasons (Figure 1) and finally a total of 53 patients, 24 in the itopride group and 29 in the control group were analyzed.

Comparison of demographic and socio-cultural data is shown in Table 1. There was no difference between groups in terms of sample size, age, gender and body mass index (BMI). The average age was 56 years old, 19 (36%) men and 34 (64%) women. The mean BMI was of 26.8 kg/m². Socio-cultural variables were included in order to avoid any bias. The marital status, nationality, occupation, housing type, education, and distance to the hospital are factors that could influence directly or indirectly colon cleansing. All these variables except marital status were equally distributed between the two groups, but it

Table 2. Patient constitutional data.

	PEG + Placebo	PEG + Itopride	p value
Bowel habits per week, n (%)			
< 2 time	4 (13)	2 (8)	0.48
> 2 time	25 (87)	22 (92)	
Psychotropic drugs ingestion, n (%)			
Yes	16 (55)	9 (37)	0.24
No	15 (45)	15 (63)	
Chronic diseases, n (%)			
Diabetes, depression, hypothyroidism, Chagas	8 (27.6)	10 (41.7)	0.31
Hypertension, stroke, HIV, cirrhosis, others	8 (27.6)	8 (33.3)	
No chronic diseases	13 (44.8)	6 (25)	
History of abdominal surgery, n (%)			
Yes	18 (62.1)	16 (66.7)	0.73
No	11 (37.9)	8 (33.3)	
Previous colonoscopy, n (%)			
Yes	8 (27.5)	7 (29.2)	0.96
No	21 (72.5)	17 (70.8)	
Previous colonoscopy preparation, n (%)			
PEG	6 (21.4)	6 (25)	0.87
SF	2 (7.1)	1 (4.2)	
Comparison with previous preparation, n (%)			
Easier	5 (17.9)	7 (29.2)	0.11
More difficult	3 (10.7)	0	

Patient constitutional data. PEG: polyethylene glycol, SF: sodium phosphate, n: number of patients, HIV: human immunodeficiency virus. No significant differences found between groups ($p > 0.05$).

Table 3. Satisfaction data.

	PEG + Placebo	PEG + Itopride	p value
Complete (4 L) intake of the oral solution, n (%)			
Yes	20 (68)	19 (79.2)	0.40
No	9 (32)	5 (20.8)	
Mean volume of PEG ingested, L (SD)	3.73 (0.57)	3.9 (0.24)	0.182
Preparation difficulty, n (%)			
Easy	12 (41.4)	14 (58.3)	0.086
Mild difficult	12 (41.4)	10 (41.7)	
Difficult	5 (17.2)	0	
Taste of preparation, n (%)			
Tasteless / pleasant	2 (6.9)	8 (33.3)	0.007
Bad but tolerable	18 (62.1)	15 (62.5)	
Intolerable	9 (31.0)	1 (4.2)	
Diet difficulty, n (%)			
Easy	25 (86.2)	22 (91.7)	0.695
Mild difficult	3 (10.3)	1 (4.2)	
Difficult	1 (3.4)	1 (4.2)	
Hunger feeling with the preparation, n (%)			
Yes	18 (62)	14 (58.3)	0.782
No	11 (38)	10 (41.7)	
Side effects, n (%) /mean intensity scale			
Nausea (n)	10 (34.5) /5.4	3 (12.5) /3.6	0.064/0.051
Vomiting (V)	4 (13.8) /5.25	1 (4.2) /3	0.233/0.224
Abdominal pain	6 (20.7) /6.1	3 (12.5) /5	0.429/0.397
Bloating	4 (13.8) /7	4 (16.7) /5.25	0.771/0.875
Thirst	1 (3.4) /4	0	0.358/0.363
Dizziness	2 (6.9) /2.5	2 (8.3) /4	0.844/0.832
Headache	8 (27.6) /4.5	4 (16.7) /5.5	0.344/0.414
Chills	4 (13.8) /7.25	5 (20.8) /5.2	0.497/0.594
Insomnia	1 (3.4) /7	0	0.358/0.363
Others	1 (3.4)	1 (4.2)	0.374
Upper gastrointestinal symptoms (N + V)	14 (48) /5.35	4 (16.6) /3.5	0.021/0.02
Lower gastrointestinal symptoms (pain + distension)	9 (31) /6.5	6 (25) /5.1	0.382/0.747
Would repeat colonoscopy if necessary, n (%)			
Yes	23 (79.3)	24 (100)	0.018
No	6 (20.7)	0	
Bowel movements after the preparation, n (%)			
< 5 times	1 (3.4)	0	0.469
5 - 10 times	12 (41.4)	7 (29.2)	
> 10 times	16 (55.2)	17 (70.8)	
Stools at the end of the preparation, n (%)			
Clear liquid	29 (100)	23 (100)	0.3
Dark liquid	0	0	
Solid, semisolid	0	0	
Time between last stool and colonoscopy, min. (SD)	85.2 (65.3)	92.7 (54.8)	0.383

Satisfaction data. PEG: polyethylene glycol; n: number of patients; L: liters; SD: standard deviation; min: minutes. Significant difference ($p < 0.05$) found in the solution taste, intensity score of upper digestive symptoms (nausea and vomiting) and the fact that would repeat the colonoscopy if necessary. The remaining variables showed no significant difference.

Table 4. Colonoscopy data.

	PEG + Placebo	PEG + Itopride	<i>p</i> value
Colonoscopy indications, n (%)			
Screening	14 (48.3)	9 (37.5)	0.774
Surveillance	2 (6.9)	3 (12.5)	
Anemia	1 (3.4)	3 (12.5)	
Chronic diarrhea	4 (13.8)	2 (8.3)	
Hematochezia	2 (6.9)	3 (12.5)	
Chronic abdominal pain	1 (3.4)	0	
Weight loss	2 (6.9)	1 (4.2)	
Other	3 (10.3)	3 (12.5)	
Mean total colonoscopy time, min (SD)	23.2 (7.6)	18.8 (6.1)	0.026
Mean cecal intubation time, min (SD)	11.5 (5.7)	9.8 (4.9)	0.257
Mean withdrawal time, min (SD)	12.1 (5.4)	9.0 (4.9)	
Endoscopic findings			
Polyps, n (%)	9 (31)	6 (25)	0.431
Number of polyps per patient, n (%)			
< 3	7 (24.1)	3 (12.5)	0.553
3 - 10	2 (6.9)	3 (12.5)	
>10	0	0	
Average polyp size, n (%)			
< 5 mm	3 (10.3)	3 (12.5)	0.734
5 - 10 mm	4 (13.8)	3 (12.5)	
> 10 mm	2 (6.9)	0	
Adenomas, n (%)	7 (24)	5 (20.8)	0.792
Cancer, n (%)	1 (3.4)	0	0.6
Biopsy, n (%)			
Si	10 (34.5)	2 (8.3)	0.007
No	19 (65.5)	22 (91)	

Colonoscopy data. PEG: polyethylene glycol; n: number of patients; SD: standard deviation; min: minutes. Significant differences found in the total colonoscopy time, withdrawal time and biopsies ($p < 0.05$). The remaining variables showed no significant differences.

Table 5. The Boston Bowel Preparation Scale (BBPS).

	PEG + Placebo	PEG + Itopride	<i>p</i> value
Right colon			
Average score (SD)	2.03 (0.49)	2.53 (0.59)	0.007
Transverse colon			
Average score (SD)	2.24 (0.57)	2.38 (0.49)	0.403
Left colon			
Average score (SD)	2.45 (0.57)	2.71 (0.55)	0.115
Total BBPS			
Average score (SD)	6.72 (1.22)	7.58 (1.31)	0.012

The Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). PEG: polyethylene glycol; n: number of patients; SD: standard deviation. Significant differences found in the right colon score and the total score of the BBPS ($p < 0.05$). Left and transverse colon score showed no significant differences.

was a condition to be included in the protocol to have someone that would help with the oral solution if needed, so the difference in marital status was not substantial.

The constitutional data showed no differences between groups in regard to the bowel habits of the participants, the ingestion of psychotropic drugs, chronic illnesses or surgeries. A history of previous colonoscopies was considered, anticipating that a bad experience with the oral solution, could lead to the failure of further procedures. Most of the participants did not have a previous colonoscopy, and among those who did have, the 80% used PEG solution for colonic cleansing and considered the new preparation with itopride more tolerable (29.2% vs 17.9%; $p > 0.05$) (Table 2).

Satisfaction data is shown in Table 3. Although both groups consumed almost the same mean volume of PEG (placebo: 3.73 Lvs. itopride: 3.9 L; $p > 0.05$), most patients using the prokinetic ingested the full 4-liters solution (79.2% vs 68%; $p > 0.05$), considered the preparation easier to perform (58.3% vs 41.4%; $p = 0.086$) and the flavor more pleasant and tolerable ($p = 0.007$). There was no difference between groups in the difficulty of performing the previous day's diet or the hungry feeling with the preparation ($p > 0.05$).

The development of side effects resulting from the solution intake and its intensity were analyzed. With regard to side effects frequency, a significant benefit was seen only in upper digestive tract symptoms (nausea and vomiting). In case of, mild abdominal pain (most common side effect of this prokinetic) and the others undesirable effects, despite there was a trend towards improvement, the difference between the groups was negligible ($p > 0.05$). A visual analog scale with values from 0 to 10 (0: no symptom and 10: worst possible symptom) was used to measure side effects intensity and showed that, although there was a clear benefit with the itopride use only with nausea and vomiting symptoms ($p = 0.02$), a lower score was observed concerning most side effects. Also all the participants in the prokinetic group would repeat the colonoscopy if necessary (100% vs 79.3%; $p = 0.018$) and a higher number of bowel movements were achieved (70.8% >10 times; $p = 0.469$).

The colonoscopy data is summarized in Table 4. The most common colonoscopy indication in both groups was the CRC screening. The mean procedure time was shortened in the prokinetic group (23 min vs 18 min; $p = 0.026$) as a result of improving the withdrawal time ($p = 0.039$). In both groups the withdrawal time of 6 minutes currently recommended was respected.¹⁶ No differences were found regarding to the polyp and adenoma detec-

tion rates. In both groups, the rates were higher than 20% and met the average standards for colonoscopy screening.¹⁶ The number of polyps detected per patient and the mean size of them was not different between the groups ($p > 0.05$). In the control group one case of cancer was found and more biopsies were performed ($p = 0.007$).

The bowel cleansing effectiveness was measured using the Boston Bowel Preparation Scale (Table 5). The average score was calculated in each segment of the colon with dispersion parameters. There was no improvement in the left and transverse colon cleansing using the prokinetic, but the right colon showed a significant benefit ($p = 0.007$), allowing a higher total score ($p = 0.012$).

Discussion

A clean colon is essential for the diagnostic accuracy and therapeutic safety of colonoscopy. The introduction of PEG has improved the quality of bowel preparation. However, the need to ingest a large volume of solution (4 L), the unpleasant taste and the undesirable side effects, are often the reasons for preparation failure.

Multiple prokinetics have been tested in order to improve the tolerability and effectiveness of PEG. Domperidone, metoclopramide and tegaserod did not improve patient tolerance or colon cleansing.¹⁷ Cisapride has shortened the precolonoscopic period of preparation and decreased the volume needed of the solution.¹⁸ However, these results have been difficult to reproduce and also serious side effects have been reported.¹⁹ Domperidone and metoclopramide may cause extra pyramidal symptoms with long-term use.²⁰ Cisapride was withdrawn from the market due to severe cardiac side effects, including QT prolongation and ventricular arrhythmias.²¹ Some international trials have used the mosapride and itopride in combination with PEG. Mishima et al. improved, with the co-administration of mosapride and itopride, patient tolerance and acceptability, but without a substantial increment in the bowel cleansing.²² Other studies showed that, using mosapride at doses of 15 mg, could improve tolerance and colon cleansing, especially in patients with severe constipation.^{23, 24}

Itopride is a prokinetic derived from benzamide, an antagonist of dopamine D2 receptors and an inhibitor of acetylcholinesterase. It is commonly used to treat functional dyspepsia, nausea and vomiting, delayed gastric emptying, anorexia and regurgitation. It acts through the increment of gastrointestinal peristalsis. Although, it mainly stimulates gastric motility and accelerates gastric emptying, it has a prokinetic effect in the entire gastrointestinal tract and improves colonic peristalsis and stool

propulsion.^{20, 25, 26} These facts explain why it can relieve PEG related discomfort and improves colonic cleansing. Some authors have reported that the combination of itopride with PEG or SF, can reduce abdominal symptoms but with a subtle improvement in the colon cleansing.²² However, others like Kim HJ et al. showed, in a prospective trial using 200 mg of itopride simultaneously with split-dose of PEG, that the patients using the prokinetic had a significant higher efficacy in bowel cleansing and a less obvious improvement of adverse effects than patients in the split-dose of PEG alone group.²⁷ The fact is that, although several studies using prokinetics have shown successful results, all of them agree that more evidence is necessary for its recommendation.²²⁻²⁴

This study showed that, despite both groups having consumed almost the same amount of PEG, most patients considered the itopride preparation easier to perform and the flavor more pleasant and tolerable. Although, there was a significant benefit only with the upper digestive symptoms (nausea and vomiting), the rest of undesirable effects showed a tendency to improve and all patients in this group would repeat the colonoscopy if necessary. These findings support the efficacy in terms of patient acceptability and tolerance. With regard to the effectiveness of the colon cleansing process, a significant advantage in BBPS total score was seen as a result of a better preparation of the right colon, and the procedure time was shortened.

It is now well accepted that an adequate bowel cleansing led to a higher rate of adenomas detection, but only a few studies were designed to assess bowel preparation quality for colonoscopy and have also examined the lesions detection rate.²⁸⁻³⁰ This study showed no differences between groups in terms of polyp/adenoma detection rate, size and number of polyps per patient. However, polyp detection depends on several variables, such as inherent factors of the patient, the indication of the colonoscopy, endoscopic technique and the technology available.³⁰ Thus additional studies are needed to conclude about the relationship between bowel preparation using itopride and lesion detection rate.

One limitation of this trial was the sample size. Perhaps future studies with larger populations may clarify the benefits of using this prokinetic and determinate whether itopride definitely can improve the side effects, optimize the quality of bowel cleansing and hence the lesion detection rate. Other limitation was the use of a non-standardized dose. The dose selected aimed at preventing adverse events related to itopride and it is possible that may have been inadequate for achieving a greater benefit. However,

Kim HJ and col. used in their trial a higher dose (200 mg) of itopride with similar results.²⁷ Finally, this was a study performed in a single center, which limits the external validity.

Conclusion

The co-administration of itopride together with PEG solution improved tolerance and patient acceptability. Although there was an increment in bowel cleansing quality, itopride was not superior to the placebo in the lesion detection rate. It is necessary to be cautious in interpreting some of the results until more evidence is available in the literature.

Author contributions. Drago Daniel, Department of Education and Research, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, guided the design of the protocol and the statistical analysis of the results.

Conflicts of interest. The authors have no financial support or conflict of interest.

Referencias

1. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999 - 2005 Incidence and Mortality Web-Based Report. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute: Atlanta, 2009.
2. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: Colorectal Cancer Screening, Incidence, and Mortality – United States, 2002–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 884-890.
4. Harewood GC, Sharma VK. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 76-79.
5. Ness R, Manam R, Hoen H, Chalasani N. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1797-1802.
6. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European Multicenter Study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378-384.
7. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by A Task Force from American Society of Colon And Rectal Surgeons, The American Society For Gastrointestinal Endoscopy And The Society Of American Gastrointestinal And Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 792-809.
8. Jansen SV, Goedhard JG, Winkens B, van Deursen CT. Preparation before colonoscopy: a randomized controlled trial comparing different regimes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 897-902.
9. Juluri R, Eckert G, Imperiale T. Polyethylene glycol vs. sodium phosphate for bowel preparation: a treatment arm meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 38.
10. Park JS, Sohn CI, Hwang SJ, Choi HS, Park JH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Jeon WK, Kim BI. Quality and effect of single dose versus split dose of polyethylene glycol bowel preparation for early-morning colonoscopy. *Endoscopy* 2007; 39: 616-619.
11. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354: 832-840.
12. Siddiqui AA, Yang K, Spechler SJ, Cryer B, Davila R, Cipher D, Harford WV. Duration of the interval between the completion of bowel preparation and the start of colonoscopy predicts bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 700-706.
13. Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z, Tarchichi M, Sharara AI. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 213-218.
14. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150.
15. Lai E, Calderwood A, Doros G. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625.
16. Rex DK, Petrini JL, Baron TH. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: 516-528.
17. Brady CE, DiPalma JA, Pierson WP. Golytely lavage is metoclopramide necessary? *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 180-184.
18. Katsinelos P, Pilpilidis I, Paroutoglou G, Xiarchos P, Tsolkas P, Papagiannis A, Gioulema O, Kapelidis P, Papageorgiou A, Dimiropoulos S, Eugenidis N. The administration of cisapride as an adjuvant to PEG-electrolyte solution for colonic cleansing: a double-blind randomized study. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 441-443.
19. Martinek J, Hess J, Delarive J. Cisapride does not improve pre-colonoscopy bowel preparation with either sodium phosphate or polyethylene glycol electrolyte lavage. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 180-185.
20. Lim HC, Kim YG, Lim JH, Kim HS, Park H. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med J* 2008; 49: 472-478.
21. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1585-1591.
22. Mishima Y, Amano Y, Okita K, Takahashi Y, Moriyama N, Ishimura N, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion* 2008; 77: 166-172.
23. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Kawai H, Kondo S, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Matsumoto K, Kobayashi Y, Saeki A, Akabane A, Komori K, Yamao K. Efficacy of mosapride citrate with polyethylene glycol solution for colonoscopy preparation. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2517-2525.

24. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Kondo S, Tanaka T, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Komori K, Yamao K. Can mosapride citrate reduce the volume of lavage solution for colonoscopy preparation? *World J Gastroenterol* 2013; 7: 727-735.
25. Kadowaki M, Wang XO, Shimatani H, Yoneda S, Takaki M. 5-HT₄ receptor enhances the propulsive power of peristaltic reflex in the rat distal colon. *Auton Neurosci* 2002; 99: 62-65.
26. Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F, Yamauchi T, Iwanaga Y. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-793.
27. Kim HJ, Kim TO, Shin BC, Woo JG, Seo EH, Joo HR, Heo NY, Park J, Park SH, Yang SY, Moon YS, Shin JY, Lee NY. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. *Digestion* 2012; 86:194-200.
28. Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 76-79.
29. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European Multicenter Study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378-384.
30. Chiu HM, Lin JT, Wang HP, Lee YC, Wu MS. The impact of colon preparation timing on colonoscopic detection of colorectal neoplasms prospective endoscopist-blinded randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2719-2725.

Situación actual de la endoscopia pediátrica en América Latina: Informe del Comité de Endoscopia y Procedimientos de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

Reinaldo Pierre,¹ Beatriz González,² María del Carmen Toca,³ Inés Ninomiya,⁴ Cristina Targa,⁵ Fernando Medina,⁶ César Oviedo,⁷ Mónica González,⁸ Paul Harris,⁹ Nelson Ramírez,¹⁰ Milton Mejía,¹¹ Diana Angulo,¹² Juan Rivera,¹³ Celina Guzmán,¹⁴ Roberto Zablah,¹⁵ Claudio Iglesias,¹⁶ Laura Delgado¹⁶

¹ Clínica Razetti de Barquisimeto, Barquisimeto, Venezuela.

² Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI IMSS, Ciudad de México, México.

³ Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre, Brasil.

⁶ Unidad de Gastroenterología, Nutrición y Endoscopia Pediátrica, Bucaramanga, Colombia.

⁷ Hospital Vozandes, Quito, Ecuador.

⁸ Hospital de Niños Dr Roberto del Río, Santiago de Chile, Chile.

⁹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

¹⁰ Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

¹¹ Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua, Nicaragua.

¹² Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

¹³ Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.

¹⁴ Hospital La Católica, San José, Costa Rica.

¹⁵ Hospital de Niños Benjamin Bloom, San Salvador, El Salvador.

¹⁶ Centro Hospitalario Pereira Rossel, Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):38-43

Recibido: 07/03/2016 / **Aceptado:** 18/01/2017 / **Publicado ON-line:** 05/04/2017

Resumen

La Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), a través de su Comité de Endoscopia y Procedimientos, ha realizado una evaluación cuantitativa y cualitativa de los Centros de Endoscopia Pediátrica (CEP) y de los Centros de Entrenamiento en Endoscopia Digestiva Pediátrica (CEEDP) de 13 países latinoamericanos. Simultáneamente hemos investigado la

existencia de criterios para la obtención de la certificación de competencia en endoscopia pediátrica y de la disponibilidad en la región de centros para la realización de otros procedimientos de carácter diagnóstico tales como impedancia, manometría, etc. La información contenida en el presente informe permite realizar un diagnóstico de la situación de la endoscopia pediátrica en Latinoamérica, identificar áreas de mayor desarrollo y promover la elaboración de planes de intercambio, actividades académicas y programas de certificación que contribuyan y favorezcan el acceso de la población a una mejor calidad de los servicios especializados de endoscopia pediátrica diagnóstica, terapéutica y avanzada.

Palabras claves. Situación, endoscopia, pediátrica, Latinoamérica, informe, comité, SLAGHNP.

Correspondencia: Reinaldo Pierre Álvarez

Correo electrónico: repierre@yahoo.com

Current situation of Pediatric Endoscopy in Latin America: Report of the Endoscopy and Procedures Committee of the Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)

Summary

The Latinamerican Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN), through its Endoscopy and Procedures Committee, has performed a quantitative and qualitative evaluation of Pediatric Endoscopy Centers and Pediatric Endoscopy Trainings Centers in 13 latinamerican countries. We have simultaneously investigated about the availability of other diagnostic technologies and procedures such as impedance, manometry, etc. A diagnose of the current situation of pediatric endoscopy in Latinamerica can be made through the information contained in the present report, identifying areas of greater advance in this particular field and allowing the elaboration of exchange plans, academic activities and certification programs that will ultimately improve the population's access to quality specialized services of pediatric diagnostic, therapeutic and advanced endoscopy.

Key words. Situation, endoscopy, pediatric, Latin America, report, committee, LASPGHAN.

Abreviaturas

SLAGHNP: Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

CEP: centros de endoscopia pediátrica.

CEEDP: centros de entrenamiento en endoscopia digestiva pediátrica.

La palabra endoscopia proviene etimológicamente de las palabras *endo*, que significa dentro, y *skopein*, que significa observar o mirar. El desarrollo de la endoscopia pediátrica se inicia en la década de los 70, proporcionando un impulso fundamental al conocimiento y a la comprensión de las enfermedades digestivas del niño.^{1, 2} Además, con la posibilidad de la toma de biopsias para el estudio histológico potencia su valor en el diagnóstico de múltiples patologías digestivas.^{3, 4} Con el paso del tiempo, gracias a la evolución tecnológica y a la miniaturización del equipamiento, la endoscopia se ha transformado lenta y progresivamente de una técnica puramente diagnóstica, en una técnica terapéutica de primer orden cuya demanda es cada vez mayor.^{5, 6} Procedimientos tales como: extracción de cuerpos extraños, dilatación esofágica, gastrostomía endoscópica percutánea, polipectomía,

esclerosis y ligadura de várices esofágicas, hemostasia en hemorragia digestiva, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), enteroscopia y otros son practicados cada vez con mayor frecuencia en niños, lo cual supone la necesidad de un entrenamiento cada vez más profundo del gastroenterólogo pediatra en esta materia.⁷⁻¹⁰ La información contenida en el presente informe esperamos que permita obtener un diagnóstico de la situación de la endoscopia pediátrica en Latinoamérica y a la vez promueva la elaboración de programas de certificación que no sólo permitan un mayor desarrollo sino también favorezcan el acceso de la población a una mejor calidad en servicios especializados de endoscopia pediátrica diagnóstica, terapéutica y avanzada.

Metodología

Durante los meses de enero y febrero de 2016 y mediante la aplicación de una encuesta de preguntas abiertas a los vocales, socios y miembros del Comité de Endoscopia y Procedimientos de la SLAGHNP fue realizada una evaluación cuantitativa y cualitativa de los centros de endoscopia pediátrica (CEP), centros de entrenamiento en endoscopia digestiva pediátrica (CEEDP) y centros para la realización de estudios de motilidad en América Latina, determinando su carácter (público vs privado), su distribución (capital vs provincia), los niveles de competencia en la realización de los procedimientos de los gastroenterólogos tanto generales como pediátricos, las posibilidades de entrenamiento y certificación en materia de endoscopia en nuestra región y el acceso de la población a dichos servicios. La definición de CEP incluye todas aquellas instalaciones con infraestructura, tecnología y personal capacitados para la realización de estudios endoscópicos diagnósticos y terapéuticos en población pediátrica. En base al número y las características de los CEP, identificamos áreas de disponibilidad alta, intermedia y baja de los servicios de endoscopia digestiva pediátrica para la población. La encuesta incluyó los siguientes interrogantes: 1) ¿Cuántos centros de endoscopia pediátrica (diagnóstica y terapéutica) existen en su país? Por favor, enumere y especifique su carácter y localización, 2) ¿Cuántos centros de entrenamiento y certificación en endoscopia pediátrica existen en su país?; 3) ¿Existen en su país criterios establecidos para la certificación de endoscopistas pediátricos?; 4) ¿Cuántos centros realizan en su país estudios de fisiología digestiva o motilidad (phmetría, impedancia, manometría)?

Especialistas de 13 países participaron en el estudio respondiendo la encuesta y aportando información (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, México, Nicaragua, Perú, Uruguay y Venezuela).

Resultados

Centros de endoscopia pediátrica (CEP) y centros de entrenamiento en endoscopia digestiva pediátrica (CEEDP) en América Latina

Logramos identificar 256 CEP en 13 países evaluados, el 42% de carácter público (Tabla 1). El 69% de los CEP identificados, se concentran en tres países de la región: Argentina, Brasil y Venezuela (países con mayor disponibilidad de CEP). Con el 23% del total de CEP identificados, Chile, Colombia, México y Perú constituyen áreas de disponibilidad intermedia. El resto de los CEP se distribuyen entre Bolivia, Costa Rica, Ecuador, Uruguay, El Salvador y Nicaragua. No hay datos con respecto a los países restantes de la región. En cuanto a los CEEDP, 8 de los 13 países reportaron la existencia de centros de formación (Tabla 2). En total fueron reportados 39 en toda la región, concentrándose el 67% de los mismos en dos países: Argentina y Brasil. Venezuela, a pesar de ser el país con mayor número de centros para la realización de endoscopías en niños (81 en total a nivel nacional), reporta únicamente tres CEEDP, al igual que México y Perú. La mayoría de estos CEEDP corresponden a servicios de gastroenterología pediátrica y centros para la formación integral de gastroenterólogos pediatras. En la mayoría de los casos el entrenamiento en endoscopia pediátrica se desarrolla dentro de los programas de formación de la especialidad. En algunos países la formación se concentra fundamentalmente en procedimientos de carácter diagnóstico con pocas oportunidades para la realización de endoscopías terapéuticas. Sólo países como Brasil, Chile y Argentina ofrecen programas de entrenamiento y certificación en endoscopia digestiva a los cuales un gastroenterólogo puede acceder luego de completada su formación básica para la adquisición de conocimientos y el desarrollo de destrezas en técnicas de endoscopia digestiva. Uruguay es uno de los pocos países de la región con criterios establecidos en cuanto al número de procedimientos de carácter diagnóstico y terapéutico que debe completar un especialista para lograr el título de gastroenterólogo pediatra certificado en endoscopia digestiva (75 gastroscopías diagnósticas incluyendo biopsias,

65 colonoscopías, 10 dilataciones endoscópicas, 10 polipectomías, 5 gastroscopías endoscópicas percutáneas, 5 esclerosis o ligadura de várices esofágicas, 20 extracciones endoscópicas de cuerpos extraños).

Tabla 1. Centros para la realización de endoscopia pediátrica en América Latina.

	Públicos	Privados	Total
1. Venezuela	16	65	81
2. Argentina	25	36	61
3. Brasil	35 *	-	35
4. Colombia	4	15	19
5. Chile	11	6	17
6. Perú	9	7	16
7. México	8	Sin datos	8
8. Ecuador	2	3	5
9. Costa Rica	1	4	5
10. El Salvador	3	2	5
11. Nicaragua	1	-	1
12. Bolivia	1	-	1
13. Uruguay	1	1	2

* Públicos, privados y mixtos.

FUENTE. Encuesta del Comité de Endoscopia y Procedimientos de la SLAGHNP.

PAÍS	CEEDP
1. Argentina	13
2. Brasil	13
3. Venezuela	3
4. México	3
5. Perú	3
6. Chile	2
7. Uruguay	1
8. Colombia	1
9. Bolivia	-
10. Ecuador	-
11. Costa Rica	-
12. El Salvador	-
13. Nicaragua	-

Tabla 2. Centros para el entrenamiento en endoscopia digestiva pediátrica en América Latina (CEEDP).

FUENTE. Encuesta del Comité de Endoscopia y Procedimientos de la SLAGHNP.

Países con alta disponibilidad de centros de endoscopia pediátrica (CEP)

Argentina: 61 CEP (41% de carácter público) y 13 CEEDP (hospitales y centros privados por los cuales rotan gastroenterólogos pediatras como parte de su formación) fueron identificados, 5 de estos CEEDP son de carácter privado. Casi el 100% de los CEP realizan procedimientos de endoscopia terapéutica en niños. No existe en el momento actual un programa de entrenamiento exclusivo en endoscopia digestiva. Sin embargo, existe la posibilidad a corto plazo de organizar un curso de especialización en endoscopia dirigido a gastroenterólogos de adultos que incluya un módulo pediátrico.

Brasil: considerando la extensión del territorio brasileño, es difícil obtener información precisa sobre el número real de CEP y CEEDP. Sólo 35 CEP y 13 CEEDP fueron identificados mediante una encuesta realizada en este país. Estos centros representan sólo una fracción del total y constituyen una muestra a evaluar como parte del presente análisis. El 100% de los CEP identificados realizan procedimientos de endoscopia terapéutica en niños (esto representa un aumento considerable con respecto a una evaluación similar realizada en el 2012), 26% realizan CPRE, 11% cápsula endoscópica y 6% enteroscopia. El porcentaje de participación de los endoscopistas pediátricos en la realización de estos procedimientos es variable: 74% de los CEP identificados cuentan con endoscopistas pediátricos para la realización de estos procedimientos. Sin embargo, otra encuesta practicada sobre la competencia y formación del endoscopista pediátrico indicó que 50,7% de los especialistas que realizan endoscopias en niños en Brasil son gastroenterólogos pediatras, el 37,3% son gastroenterólogos generales y el 12% son cirujanos. Sólo el 29% de estos procedimientos son realizados en centros exclusivamente pediátricos. En cuanto a los CEEDP, siete hospitales ofrecen una formación de 2 años en endoscopia (general y pediátrica) y seis ofrecen la posibilidad de un año adicional de entrenamiento endoscópico una vez completada la formación en gastroenterología.

Venezuela: 81 CEP (80% de carácter privado) funcionan en este país, en su mayoría bajo la modalidad de centros mixtos para la atención de adultos y niños. El 30% de estos CEP se encuentran en la región capital, el 70% restante cubre las necesidades de las diferentes regiones. Casi el 100% de los gastroenterólogos pediatras realizan procedimientos de endoscopia diagnóstica y/o terapéutica, aunque sólo 2 centros de referencia realizan CPRE (diagnóstica y terapéutica), enteroscopia y ultrasonido endoscópico en niños. Funcionan tres programas de formación en el país que incluyen entrenamiento en técnicas

de endoscopia diagnóstica y terapéutica. Al menos uno de estos programas otorga al especialista una vez completada su formación académica un record certificado de endoscopias que incluye el número de procedimientos de carácter diagnóstico (superiores e inferiores) y terapéuticos realizados durante el postgrado. Venezuela es uno de los pocos países de la región en donde la Sección de Gastroenterología Pediátrica funciona como una filial de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología (SVG) y no de la Sociedad de Pediatría. Esta convivencia cercana con los gastroenterólogos de adultos y el hecho de poder compartir con ellos eventos, grupos de discusión y áreas de trabajo favorece una mayor exposición del gastroenterólogo pediatra a las nuevas tecnologías y técnicas endoscópicas frecuentemente utilizadas en el paciente adulto, lo cual deriva en una formación endoscópica más completa. Recientemente un programa itinerante de certificación en endoscopia digestiva fue llevado a cabo con el aval de la SVG. El programa incluyó la realización de *hands on* y talleres de endoscopia con modelos animales *ex vivo* en todos los hospitales del país con la participación activa y simultánea de gastroenterólogos pediatras y de adultos.

Países con disponibilidad intermedia de CEP

Colombia (19 CEP, 21% públicos, 1 CEEDP), Chile (17 CEP, 65% públicos, 2 CEEDP), Perú (16 CEP, 56% públicos, 3 CEEDP) y México (8 CEP, 3 CEEDP) representan a países con disponibilidad intermedia de servicios de endoscopia pediátrica. En el caso de México, debido a su alta densidad poblacional y con sólo 8 CEP de carácter público, se calcula que más del 60% de los estudios endoscópicos en niños son realizados por médicos especialistas que no cuentan con un curso de especialización en endoscopia pediátrica o por gastroenterólogos de adultos. Destacamos en este grupo la experiencia de Chile que es uno de los pocos países de la región que ofrece un programa exclusivo de entrenamiento y certificación en endoscopia digestiva con aval institucional. El Programa de Formación Común en Endoscopia Básica Alta y Baja de la Pontificia Universidad Católica de Chile está constituido por dos bloques, uno de formación en endoscopia digestiva alta y otro de endoscopia digestiva baja. A su vez cada bloque tiene un módulo de inducción y otro de consolidación. Los postulantes deben ser parte del programa de Gastroenterología, Gastroenterología Pediátrica o Cirugía digestiva. El programa tiene el aval de la agencia acreditadora nacional de ese país.

Países con baja disponibilidad de CEP

Ecuador (5 CEP, 40% públicos), El Salvador (5 CEP, 60% públicos), Costa Rica (5 CEP, 20% públicos), Uruguay (2 CEP, 50% público, 1 CEEDP) y Nicaragua (1 CEP) representan países con baja disponibilidad de servicios de endoscopia digestiva pediátrica. Los centros existentes cuentan con endoscopistas pediátricos entrenados, los cuales practican procedimientos de endoscopia terapéutica. La casi totalidad de estos CEP se encuentran ubicados en la región capital, lo cual coloca en desventaja a las poblaciones de las regiones de provincia en donde es común encontrar gastroenterólogos de adultos y cirujanos realizando procedimientos endoscópicos en población pediátrica. El único país de este grupo con al menos un Centro de Entrenamiento en Endoscopia Digestiva Pediátrica (CEEDP) es Uruguay. Resulta paradójico el caso de Bolivia (1 CEP), país sede del Centro Latinoamericano de Endoscopia ubicado en el Hospital Boliviano Japonés de la ciudad de La Paz. En este centro existe un programa de entrenamiento sólo dirigido a endoscopistas de adultos. Tratándose de un centro de alta tecnología resultaría ideal también para el entrenamiento y acreditación de endoscopistas pediátricos con potencial para convertirse en referencia regional para la certificación en endoscopia.

Otros procedimientos de carácter diagnóstico

Todos los países evaluados mediante la aplicación del cuestionario cuentan con al menos un centro de referencia para la realización de estudios de motilidad (ph/impedancia, manometría). Dentro del grupo de países evaluados Argentina reporta 43 centros a nivel nacional para la realización de phmetría e impedanciometría (47% de carácter público) y 11 centros para la realización de manometría (55% de carácter público). Chile reporta 6 centros, 5 de carácter privado y 3 de ellos con posibilidades de entrenamiento en motilidad.

Conclusiones

Según cifras del Banco Mundial,¹¹ para el año 2014 la población de América Latina y el Caribe era de 525,2 millones de habitantes, de los cuales el 26% pertenece al grupo de 0 a 14 años y el 78% reside en áreas urbanas. En el contexto de una realidad diversa y cambiante, en países con sistemas de salud y realidades socio-económicas diferentes es necesario interpretar los resultados de la presente

evaluación. El desarrollo de un área de la medicina tan ligada al acceso a la tecnología como lo es la endoscopia y el de una subespecialidad como la endoscopia pediátrica tiende en este contexto a ser progresivo y creciente, aunque no uniforme entre los países de la región. Los resultados de la presente evaluación indican la existencia de CEP bien estructurados en todos los países latinoamericanos en los cuales un buen número de gastroenterólogos/endoscopistas pediátricos realizan procedimientos de carácter diagnóstico y terapéutico. Un 69% de los CEP se encuentran concentrados en tres países de la región (Argentina, Brasil y Venezuela). Quedan todavía áreas del continente en las cuales el acceso a los servicios de endoscopia con endoscopistas pediátricos entrenados es escaso y remoto por lo cual es frecuente encontrar servicios de gastroenterología general o cirugía asumiendo la mayor parte de las endoscopias de emergencia en niños. Un número importante de centros privados o modelos de atención mixtos (57% del total de los CEP en Latinoamérica son de carácter privado) intenta cubrir en la mayor parte de los países las necesidades de la población en esta materia, siendo muy importante su participación en aquellos países en donde existe poca oferta de CEP de carácter público o donde el funcionamiento de éstos es irregular o simplemente insuficiente. En cuanto a los CEEDP, 8 de los 12 países reportaron la existencia de centros de formación. Además de su reducido número, algunos de estos centros ofrecen entrenamiento parcial limitado fundamentalmente a procedimientos de carácter diagnóstico, lo cual se traduce en poca experiencia por parte de los especialistas, sobre todo los más jóvenes, en procedimientos terapéuticos más complejos. En total fueron reportados 39 CEEDP en toda la región, concentrándose el 67% de los mismos en dos países (Argentina y Brasil).

Recomendaciones

Con el objetivo de promover el crecimiento y el desarrollo de la especialidad en la región, recomendamos:

1. La realización de endoscopias digestivas en niños debe ser responsabilidad del gastroenterólogo pediatra, en la medida en que esto sea posible. Es recomendable el trabajo en conjunto con gastroenterólogos de adultos en casos seleccionados y en procedimientos de endoscopia avanzada.

2. Identificar aquellas áreas en las cuales especialistas no pediátricos son responsables de las endoscopías en niños y reforzar con conocimiento e información la labor de estos especialistas.
3. Realizar reuniones y publicar documentos de consenso sobre indicaciones, pautas para la realización de endoscopías digestivas en niños, casos clínicos, club de imágenes, atlas de endoscopia pediátrica, etc.
4. Establecer criterios unificados para la elaboración de informes y reportes de endoscopia digestiva en niños.
5. Establecer criterios y normas para la certificación de endoscopistas pediátricos (número de endoscopías diagnósticas altas y bajas, número de endoscopías terapéuticas: dilataciones, extracciones de cuerpos extraños, ligaduras, esclerosis, etc).
6. Promover la realización de eventos, talleres teórico-prácticos, sesiones de entrenamiento con simuladores y modelos animales en técnicas de endoscopia terapéutica y avanzada.
7. Elaborar programas de certificación (especialistas jóvenes) y re-certificación (especialistas con experiencia) que incluyan actividades periódicas de carácter itinerante tipo *hands on*.
8. Promover un crecimiento en cuanto al número y calidad de Centros de Endoscopia Pediátrica y Centros de Entrenamiento en Endoscopia Digestiva Pediátrica (CEEP). Revisar los programas de formación en endoscopia existentes en la región adecuándolos a estándares internacionales de calidad y competencia (Ver recomendación 5).
9. Dado el rol potencial que tienen los países con CE-EDP calificados en la formación de nuevas generaciones de endoscopistas pediátricos latinoamericanos, sugerimos facilitar programas de intercambio interinstitucional que permitan el entrenamiento de *fellows* y especialistas en centros latinoamericanos de reconocida trayectoria en el campo de la endoscopia pediátrica terapéutica.
10. Revisar el tema de las nuevas tecnologías en endoscopia digestiva y su aplicación potencial en niños.
11. Estrechar lazos con sociedades científicas locales e internacionales de endoscopia digestiva.
12. Establecer puentes de comunicación que permitan el acceso de gastroenterólogos pediátricos a centros y programas de formación en endoscopia digestiva terapéutica y avanzada trabajando en conjunto con gastroenterólogos de adultos.

Referencias

1. Zuleta MA, Morales O, Riveros J. Utilidad de la endoscopia digestiva alta diagnóstica en pacientes menores de 18 años. *Rev Colombiana Gastroenterol* 2014; 29: 112-116.
2. Viada Bris JF, Muñoz Codoceo RA. Endoscopia Digestiva Pediátrica. *Pediatr Integral* 2015; XIX: 139-143.
3. Elías Pollina J, Esteban Ibarz JA, González Martínez-Pardo N, Ruiz de Temiño Bravo, Escartín Villacampa MR. Endoscopia: estado actual. *Cir Pediatr* 2007; 20: 29-32.
4. Julián-Gómez L, Barrio J, Izquierdo R, Gil-Simón P, Gómez de la Cuesta S, Atienza R, de la Serna C, Pérez-Miranda M, Fernández-Orcajo P, Alcalde C, Caro-Patón A. Estudio retrospectivo sobre la endoscopia pediátrica desarrollada en un servicio de endoscopias de adultos. *Rev Esp Enferm Dis* 2010; 102: 100-107.
5. Friedlander JA, Brumbaugh D. Informed consent for pediatric endoscopy. *Gastrointest Endo Clin N Am* 2016; 26: 35-46.
6. Bautista Casasnovas A, Villanueva A, Esteves Martínez E, Méndez R, Taboada P, Varela R. Endoscopia Digestiva Intervencionista en Pediatría. *Cir Pediatr* 2006; 19: 191-200.
7. Walsh C. Training and assessment in pediatric endoscopy. *Gastrointest Endo Clin N Am* 2016; 26: 13-33.
8. Riera F, González C, Vaca C, Marchant P, Glenz C, Larrain F, Harris P. Sedación, seguridad y utilidad de la endoscopia digestiva alta en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81: 37-45.
9. Donatone J. Urgencias endoscópicas digestivas en pediatría. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20: 869-877.
10. Friedt M, Welsch S. An update on pediatric endoscopy. *Eur J Med* 2013; 18: 24.
11. Grupo del Banco Mundial. América Latina y El Caribe. Datos. <http://datos.bancomundial.org/región/LAC>.

Barreras cicatrizales peri-vaterianas: alternativa para disminuir la resistencia a la insulina

Oswaldo M Tiscornia,^{1,2} Simmy Bank,³ Fabiana N López Mingorance,^{1,2} Graciela Otero,¹ Selene Rodríguez,¹ Maria B Di Carlo,² Patricia G. Tiscornia-Wasserman,^{1,4} Gustavo A Negri^{1,2}

¹ Programa de Estudios Pancreáticos, Hospital de Clínicas, UBA. Argentina.

² Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, FFyB, INFIBIOC, UBA. Argentina.

³ Department of Gastroenterology of Long Island Medical Hospital, EE.UU.

⁴ Department of Cytopathology, Columbia University, EE.UU.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):44-52

Recibido: 10/03/2016 / **Aceptado:** 18/01/2017 / **Publicado ON-line:** 05/04/2017

Resumen

Introducción. Como primera referencia en la literatura describimos las fibras nerviosas que “saltan” el hiato duodeno-pancreático. Concebimos una pista plexual entérica en la que impulsos neurales cursan carriles virtuales. Su región peri-vateriana es un centro colinérgico en el que arcos reflejos autonómicos son revelados. La región ileo-cecal es zona de partida de una onda inhibitoria ascendente que transporta impulsos simpático-colinérgicos-peptidérgico inhibitorios. Barreras cicatrizales (BC) supra-vaterianas (s.V) e infra-vaterianas (i.V) o la desconexión quirúrgica del plexo del hiato duodeno-pancreático (PHDP) inducen cambios significativos en una prueba de tolerancia a la glucosa. **Objetivos.** Con el objetivo de validar nuestra postulación, que, a través de las BC o la sección del PHDP se modifica la resistencia insulínica (índice HOMA) debido al incremento del tono colinérgico intrahepático generado, trabajamos con ratas macho Wistar distribuidas en: un grupo control Sham n = 7 y uno experimental n = 23 con BC s.V e i.V o desconexión del PHDP. Al año, una PTG fue efectuada. Glucemia, insulinemia, valores acumulados de 60 min y el índice HOMA fueron evaluados. **Resultados.** Los hallazgos revelan un incremento del tono colinérgico intrahepático que favorece al incremento del “factor hepático” o HISS (hepatic insulin sensitizing substance) de Lautt, el que disminuye significativamente el índice HOMA a través de una mejor

disponibilidad de la glucosa por los sistemas vasculares del músculo esquelético, miocardio y riñones.

Palabras claves. Cirugía bariátrica, barrera cicatrizal, pista plexual entérica, HOMA, onda inhibitoria ascendente.

Peri-Vaterian barrier. Insulin resistance depression

Summary

Introduction. We described, the first time in the literature, that neural fibers jump the duodeno-pancreatic cleft. We conceived a “neural-plexual-free-way” where neural impulses follow virtual lanes. Its peri-Vaterian-region (PVR) is a cholinergic center where autonomic arc reflexes are elicited. Its ileo-cecal-region is the starting point of an “ascending-inhibitory-wave” which carries sympathetic plus cholinergic inhibitory peptide impulses flowing up to the PVR. Cicatrizal barriers (CB), supra-Vaterian (s.V) and infra-Vaterian (i.V) or surgical disconnection of the duodeno-pancreatic neural plexus (DPNP) induce significant effects on a glucose tolerance test (GTT). **Objective.** To validate our posture that either the CB or sectioning of the DPNP exerts their influence on insulin resistance, HOMA index, through an enhanced hepatic cholinergic tone. **Results.** Male Wistar rats were distributed in a control Sham group (Sh) n = 7 and an experimental one (E) n = 23 with either s. V and i. V CB or neural disconnection along the DPNP. One year after, in comparison with the “Sh” group, a GTT was carried out. Glycemia, insulinemia, 60 minute cumulative values and the HOMA index were evaluated. We conclude that

Correspondencia: Oswaldo Manuel Tiscornia

Dirección: J. E. Uriburu 1044 - 1º piso. Depto 15. CABA.

Teléfono: 4823-1843. Celular: 15 5404 9779

Correo electrónico: fabiannn@gmail.com

our findings are intimately related with an enhanced hepatic cholinergic tone which it is known allows the release of the Lauth's hepatic factor HISS, this concerned with insulin sensitization through its glucose disposal effect in skeletal muscle, heart and kidneys vascular systems.

Key words. *Bariatric surgery, cicatrizal barriers, neural plexual freeway, HOMA, ascending inhibitory wave.*

Abreviaturas

HISS: hepatic insulin sensitizing substance.

RPV: región peri-vateriana.

s.V: supra-vaterianas.

i.V: infra-vaterianas.

PHDP: plexo del hiato duodeno-pancreático.

SNA: sistema nervioso autónomo.

PPE: pista-plexual-entérica.

SNC: sistema nervioso central.

CM: centros moduladores.

BC: barrera cicatrizal.

AF: antro-fúndica.

PV: peri-vateriana.

IC: íleo-cecal.

ARA: arcos reflejos autonómicos.

SPE: secreción pancreática exocrina.

CNVB: complejo nuclear vagal bulbar.

PTG: prueba de tolerancia a la glucosa.

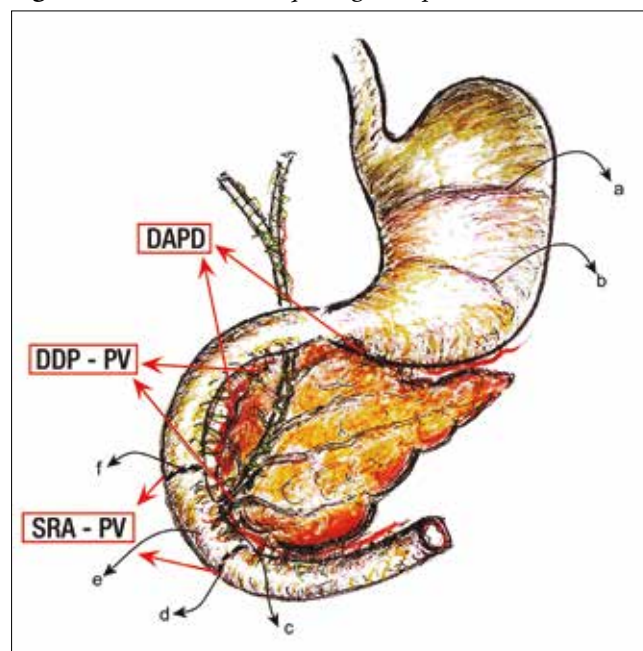
OIA: onda inhibitoria ascendente.

En la cátedra de anatomía de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, mediante la disección anatómica macroscópica en cadáveres humanos, reportamos por primera vez en la literatura que fibras nerviosas conectan el duodeno al páncreas a través del plexo que decursa en el hiato entre ambos, especialmente a nivel de la región peri-vateriana (RPV) (Figura 1).¹⁻⁴ Este hallazgo fue confirmado por Kirchgessner y Gershon,⁵ y por el grupo de Rozé,⁶ en base a estudios histoquímicos y distintos tipos de trazadores, ratificando la existencia de un plexo del hiato duodeno-pancreático (PHDP).

En el sistema nervioso autónomo (SNA) deben considerarse componentes simpático (tóraco-lumbar), parasimpático (cráneo-sacro) y peptidérgico.⁷ Este último se halla inmerso en tres sistemas: el esplácnico-solar, el vagal y el entero-pancreático.^{8,9} Nuestro grupo ha plasmado el concepto de pista-plexual entérica (PPE)¹⁰ (Figura 2). En ella, los impulsos nerviosos fluyen siguiendo “carri-les virtuales”. Esto favorece el intercambio de influencias

entre distintos segmentos del tracto gastro-duodeno-yeyuno-ileal y/o el de éstos con otras estructuras, como por ejemplo el tracto biliar, el hígado, el páncreas y el plexo solar.¹¹ La PPE es, en verdad, un sugestivo equivalente de las vías de conducción nerviosa en el sistema nervioso central (SNC) pero, muy especialmente, con el tracto retículo-espinal. En éste, es realmente notable que sus impulsos activantes (“*ascending reticular activating system*”) (ARAS) son esenciales para que el cerebro logre mantener el estado consciente.¹²

Figura 1. Detalles anatomoquirúrgicos experimentales en la rata.



a Interacción rumen-fúndica.

b Interacción antro-fúndica.

c Plexo del hiato duodeno-pancreático.

d Barrera cicatrizal infra-vateriana.

e Región peri-vateriana (RPV).

f Barrera cicatrizal supra vateriana.

SRA-PV: sección y reanastomosis peri-vateriana.

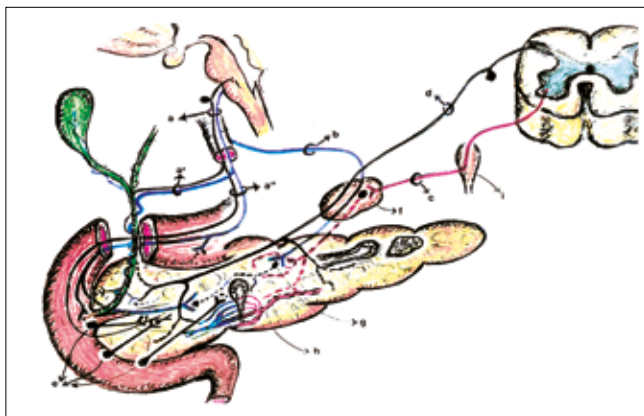
DDP-PV: desconexión duodeno-pancreática peri-vateriana.

DADP: desconexión antro-duodeno-pancreática.

Nuestros hallazgos en el animal nos llevaron a concebir en la PPE tres centros moduladores (CM): el antro-fúndico (AF), el peri-vateriano (PV) y el íleo-cecal (IC) (Figura 1 y 3). La delineación de ellas fue el resultado de efectuar “barreras cicatrizales” (BC), resultantes de la sección y la reanastomosis de la pared entérica. La efectuada en la rata a la altura de la unión antro-fúndica (AF) permitió demostrar, inesperadamente, que ello da origen a una úlcera péptica típica en plena cara antral.¹³ Siguien-

do este mismo encuadre, BC efectuadas por encima y por debajo de la papila de Vater, permitieron poner en evidencia un segundo CM, el de la región peri-vateriana (RPV).¹⁴⁻¹⁶ Una línea divisoria, trazada a la altura de la papila de Vater, facultó demostrar respuestas fisiológicas con características cualitativas opuestas entre el segmento superior y el inferior de la PPE. Una observación de la escuela de Dreiling es muy reveladora.¹⁷ En efecto, la instilación de 50 ml de etanol al 30% en el estómago incrementa la presión ductal en un 55%, en cambio, cuando el mismo procedimiento se efectúa en el duodeno distal (i.V), se constata una caída de la tensión en un 40%. Este mismo protocolo, repetido en animales vagotomizados a nivel cervical, no reveló cambios significativos de la presión intraductal pancreática.

Figura 2. Complejos inervatorios autonómicos.



I: vagal.
II: esplácnico-solar (ES).
III: plexa entérica (PPE).
RPV: región peri-vateriana, zona clave de la PPE. Propuesta como un real núcleo parasimpático.

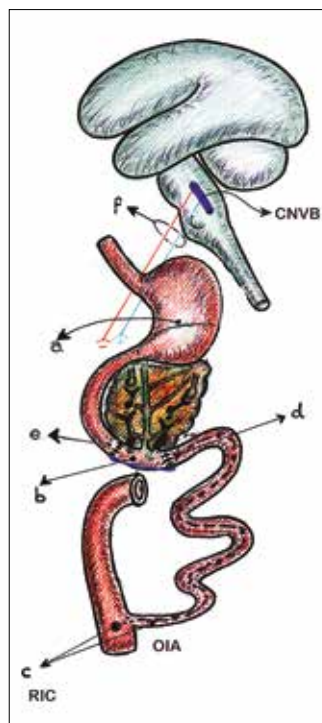
- a Fibra aferente vagal.
- a' Rama hepática vagal.
- a'' Ramas gástricas.
- b Rama celíaca vagal.
- c Fibra preganglionar simpática.
- d Fibra aferente del simpático.
- e Neuronas comando colinérgicas en la RPV.
- f Gánglio celíaco.
- g Neurona postganglionar en el gánglio intrapancreático.
- Grp: gánglio de la raíz posterior.
- h Shunts arterio-venosos en el árbol vascular intrapancreático.
- i Cadena simpática paravertebral.

Islote -pancreón: unidades anátomo-funcionales pancreáticas.

En el devenir de los hallazgos observados en la PPE fueron llamativos aquellos constatados luego de crear una BC s.V y otra i.V en ratas portadoras de nuestro modelo de fístula bilio-pancreática.¹⁸⁻¹⁹ Con ellas se hicieron

estudios sin y con recirculación duodenal de la secreción basal bilio-pancreática. Se pudo establecer que esta RPV es una zona de descarga al páncreas de impulsos vagales que, provenientes de los núcleos hipotalámico-bulbares, hacen su recorrido previo por lo que hemos considerado como “cerebros autonómicos”: “antral” y “duodenal proximal” (Figura 3). La RPV es, sin duda, un centro colinérgico importante en la PPE. Un detalle crucial en él es la presencia de “neuronas comando” del sistema vagal.^{19,20} En verdad, es nuestra convicción que esta zona de la PPE es, prácticamente, un núcleo parasimpático. Certificación de lo precedente es que la anestesia tópica del duodeno a nivel de la papila de Vater, tanto en la rata como en el perro, deprime el tono colinérgico de la glándula pancreática en un 70%. Este porcentaje se atenúa a medida que uno se aleja de este punto crítico. Detalle anátomo-fisiológico crucial es que la BC s.V interrumpe la llegada al páncreas de las fibras vagales finas de Pavlov, principales activantes de las células secretoras de PP; éstas localizadas en la periferia de los islotes de Langerhans, especialmente abundantes en el “proceso uncinatus”. En cuanto a la BC infra-vateriana, nuestra postulación es que ella interfiere con la entrada en el tracto biliar hepático de un flujo colinérgico inhibitorio, fruto de una asociación simpático-peptidérgica que asciende por el segmento distal de la PPE desde su CM inferior, la región íleo-cecal (RIC).

Figura 3. Localización de las barreras cicatrizales.



- a Intersección antro-fúndica.
- b Región peri-vateriana (RPV).
- c Región íleo-cecal (RIC).
- d BC: barrera cicatrizal, interrupción de la OIA.
- e BC: barrera cicatrizal, supra-vateriana.
- f Fibras vagales excitatorias e inhibitorias.

CNVB: complejo nuclear vagal bulbar.
OIA: onda inhibitoria ascendente.

Otro detalle anatómo-fisiológico clave es que la RPV es la zona de activación y “disparo” de arcos reflejos autonómicos (ARA). De ellos fundamentalmente tres: a) el vagal, que conduce a la hipertonia del esfínter de Oddi y, por ende, al incremento de la presión intraductal biliar y pancreática; b) el esplácnico solar, el que, a través de la apertura de “shunts” arterio-venosos, desencadena la isquemia de la microcirculación capilar pancreática; y c) el pseudo-axónico, pivote de la “inflamación neurogénica”, con importante compromiso de la permeabilidad capilar (Figura 2).^{19, 21}

Con nuestro modelo experimental, en la rata, el del “asa duodenal cerrada de corto tiempo” (< de 20 min) logra desencadenar los tres ARA descriptos, que, estimamos, constituyen, realmente, el mecanismo básico esencial de la pancreatitis aguda biliar humana.^{15, 19}

En etapas subsecuentes de nuestro devenir experimental, en la escuela de Sarles (Marsella), en perros provistos con cánulas de Thomas en estómago, íleon y ciego (Figura 5), demostramos que la instilación de ácido oleico en la RIC induce una respuesta inhibitoria de la secreción pancreática exocrina (SPE), estimulada con una perfusión continua de secretina.²² Este hallazgo fue confirmado por el grupo de Harper en gatos,²³⁻²⁵ en quienes los extractos de la mucosa ileal y colónica, lograron poner en evidencia, además, la presencia de un factor inhibitor de la SPE, el “pancreotone”.²⁴ Respecto de este influjo frenador simpático-peptidérgico inhibitorio, este supuesto factor íleo-colónico, pancreotone, es en verdad, según Conter y col,²⁶ el PYY. Este péptido, de la misma familia que el PP y el NPY, es el componente que explica, en conjunción con el simpático, los efectos depresores sobre el tono colinérgico intrapancreático con la consecuente caída del *plateau* secretorio, inducido por una perfusión continua de secretina. El PYY, en los segmentos inferiores de la PPE (colon derecho, íleon, yeyuno) y el PP, en el superior (duodeno distal), seguramente, tienen el rol principal de inhibir la secreción pancreática exocrina. Esto fue observado en una larga serie de experiencias en el Laboratorio de Dreiling, en el Mt Sinai Hospital de New York, del que fuimos parte.²⁷ Ello fue confirmado apelando a la distensión, con balón de sonda Foley, en los respectivos segmentos analizados. En virtud de lo que antecede, nuestra convicción es, como ya lo hemos adelantado, que una “onda inhibitoria ascendente” (OIA) fluye desde la RIC a la RPV (Figuras 3 y 4).

En caso de no existir obstáculo proximal al curso de la OIA, en la PPE, su penetración en el tracto biliar le permite ejercer un rol modulador del tono colinérgico de la glándula hepática. En el caso del implante de una BC en

el duodeno i.V, cabe inferir, un hipertono parasimpático de la glándula hepática (Figura 4). En cuanto a crear una BC s.V, ésta da lugar *per se*, a una disminución secretoria del PP. Consecuentemente, esto genera una disminución del “freno” ejercido por éste en el “complejo nuclear vagal bulbar” (CNVB). Es de presumir en esta condición una liberación incrementada de descargas parasimpáticas desde el CNVB a la glándula hepática. En nuestro protocolo experimental, en el que se asocia la BC s.V a la i.V, cabe presumir, en el páncreas, una caída secretoria del péptido insular PP. Concomitante con ello, se da la entrada en vigencia de un arco neuro-endocrino largo en el que la disminución del “freno” por el PP en el CNVB genera, desde éste, descargas neurales incrementadas hacia la glándula hepática.

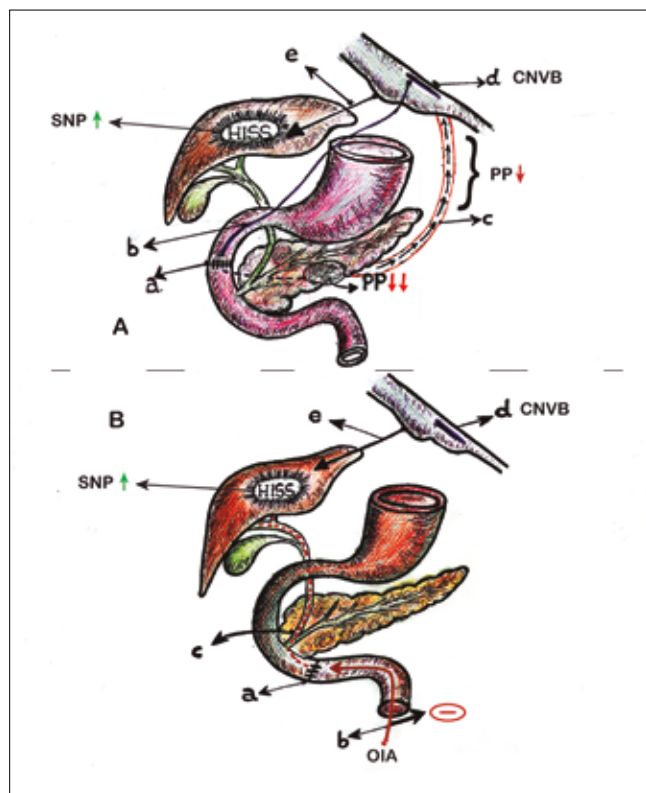
En una situación contextual como la precedente, se justifica poner en consideración los originales hallazgos del grupo canadiense de Lutt, ²⁸⁻³² ellos en lo tocante a la puesta en evidencia de un “factor hepático” descrito con el acrónimo HISS (“*hepatic insulin sensitizing substance*”). Este hallazgo es realmente destacable porque ha demostrado que sensibiliza significativamente la respuesta insulínica. Ello como consecuencia, en verdad, de facilitar la entrada en juego, en el período alimentario, de complejos vasculares adicionales: miocardio, músculo esquelético y renal (Figuras 3 y 4).

En esta presentación fue nuestro objetivo el certificar, en la rata adulta, apelando a una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), al año de haber realizado modificaciones simples en la PPE, sea BC en la RPV o desconexiones neurales del plexo-hiata-duodeno-pancreática (PHDP), de cambios, respecto de un grupo control “Sham” (Sh), en los valores de glucemia, insulinemia y en los del índice HOMA que explicita el grado de resistencia insulínica.

Las consideraciones precedentes nos fueron conduciendo, progresivamente, a considerar la posibilidad, al que “de *initio*” le otorgamos una alta probabilidad de certeza, que el implantar, en nuestra PPE, sobre todo a nivel i.V, una BC podría inducir un cambio trascendente en el tono autonómico de la glándula hepática. En esencia, en la sugestiva observación que el incremento del tono parasimpático del órgano favorece la secreción del “factor hepático”, la putativa hormona HISS y su interesante influencia en elevar la sensibilidad de respuesta a la insulina, ello con la asociada depresión consiguiente del índice de resistencia HOMA. En esta primera postura hipotética, la de la BC i.V, la secuencia giraría en la interferencia a la entrada en el árbol ductal hepático de nuestra sugerida “OIA”, fruto de una asociación simpático-colinérgico inhibitoria originada en la región íleo-cecal. La lógica

caída del influjo inhibitorio sobre el “tono autonómico”, seguido de la consiguiente elevación del componente parasimpático, daría lugar a los ya comentados efectos que pivotan en torno al factor hipotético HISS.²⁸⁻³²

Figura 4. Barrera cicatrizal (BC) y sensibilidad insulínica.



A-

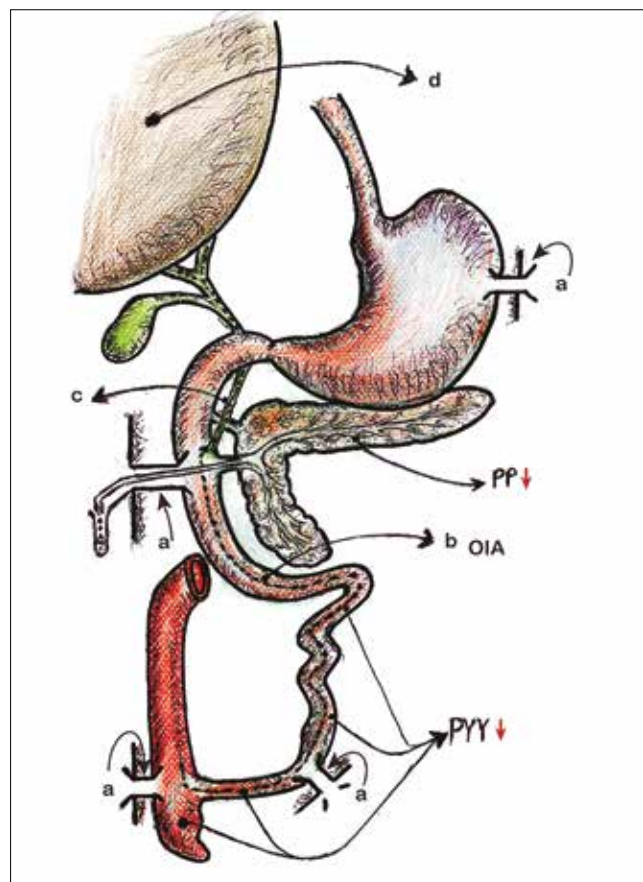
- a BC: barrera cicatrizal supra-vateriana (interrupción fibras finas de Pavlov).
- b Interrupción de fibras vagales finas de Pavlov (frenadoras del tono colinérgico pancreático).
- c Caída secretora del PP.
- d Reducción del freno en el complejo nuclear vagal bulbar (CNVB).
- e Incremento de la descarga colinérgica desde el CNVB (hipertono parasimpático hepático).

B-

- a BC: barrera cicatrizal infra-vateriana (inhibición OIA).
- b OIA: onda inhibitoria ascendente.
- c Interrupción de la OIA en el tracto biliar.
- d Complejo nuclear vagal bulbar (CNVB)
- e Disminución del freno simpático-colinérgico inhibitorio. Hipertono parasimpático hepático.

HISS: factor hepático sensibilizante insulínico.
SNP: sistema nervioso parasimpático.

Figura 5. Modelo quirúrgico experimental canino.



- a Cánula de Thomas (esófago, duodeno, íleon y ciego) permitió demostrar la OIA.
- b OIA (onda inhibitoria ascendente).
- c Colédoco.
- d Glándula hepática.

Freno simpático-colinérgico inhibitorio ligado al PYY en los sectores bajos y al PP en los sectores altos de la PPE.

Teniendo en cuenta lo comentado en los antecedentes, cabe considerar una segunda postura hipotética. Ésta surgiendo de una BC implantada en región supra-vateriana de la PPE. El razonamiento que sigue también sería válido para una tercera, la de aquellas experiencias efectuadas con la sección quirúrgica de las fibras nerviosas que “saltan” el hiato duodeno pancreático, sobre todo a la altura de la papila de Vater. En estas dos alternativas, nuestra larga serie de casos nos permite afirmar que la secuencia de hechos a esperar es, en primer lugar, la caída secretora del PP; ello seguido como resultante de la pérdida del “freno” ejercido por éste sobre el CNVB, de una incrementada descarga parasimpática desde este complejo nuclear a la glándula hepática.

Los cambios subsecuentes, por supuesto, giran como ya consignamos en las influencias ejercidas por el HISS.

Todo lo mencionado y comentado nos ha imbuido de un razonamiento que, sorprendentemente, no ha sido motivo de ninguna consideración por parte de todos los investigadores que han abordado este tema,³³⁻³⁵ ello especialmente de experiencias que involucraron el tener que seccionar y reanastomosar el tubo digestivo a distintos niveles.

Nosotros desde el comienzo de nuestro emprendimiento hemos estado estimulados por la probabilidad que consideramos alta y justificada, que quizás la cirugía bariátrica actual podría ser exitosamente suplantada si todos los efectos positivos consignados con los protocolos actuales pudieran ser plasmados con una simple BC efectuada en sectores apropiados de nuestra PPE.

Material y métodos

Ratas machos, Wistar, de un peso inicial de 150 a 200 gr fueron distribuidas en un grupo "Sham" (Sh), $n = 7$ y otro experimental (E), $n = 23$; este último consistió de tres tipos: 1) sección y reanastomosis peri-vateriana (supra e infra) (SRA-PV) ($n = 5$); 2) desconexión neural duodeno- pancreática a nivel peri-vateriana (DDP-PV), $n = 8$; y 3) desconexión neural antro-duodeno-pancreática (DADP), $n = 10$ (Figura 1).

La interrupción neural a nivel del PHDP, se efectuó con la ayuda de un microscopio disector (Wild).

Al año de haberse completado estos modelos experimentales, se procedió al análisis de los cambios funcionales respectivos. En las tres series experimentales, en comparación con el grupo control Sh, los animales fueron anestesiados con tiopental y equipados con un catéter en la vena yugular. En todos se efectuó una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG). En una muestra basal y, a los 30 y 60 minutos post-institución intragástrica de glucosa, se determinaron los siguientes parámetros: glucemia (método enzimático para la determinación de la glucosa-oxidada) (Wiener Lab); insulinemia (método ELISA Alpco, EE.UU.), valores acumulados de 60 minutos de ambos parámetros y el índice HOMA de resistencia a la insulina. El análisis estadístico de los resultados se efectuó mediante el test "t" de Student para muestras no apareadas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

Resultados

Luego del lapso de un año de completado la serie control Sh, y las tres variedades experimentales, se procedió a la exploración funcional PTG. Los parámetros justipre-

ciados fueron: glucemia, insulinemia y el índice de resistencia HOMA. Los tipos quirúrgicos analizados fueron: el 1ro, limitado al segmento duodenal comprendido en extensión entre las dos BC, supra e infra-vateriana. El 2do y el 3ro, fueron el de la desconexión quirúrgica del PHDP, siempre efectuada con la ayuda del microscopio disector Wild. Concerniente a la amplitud del procedimiento de interrupción neural, ésta estuvo limitada a la RPV, es decir, la zona muy próxima a la desembocadura del conducto común bilio-pancreático, o bien, comprendiendo tanto ésta como la duodenal proximal y la antro-gástrica. En el examen funcional se puso especial énfasis en los valores acumulados (VAc).

Un resultado llamativo fue el del porcentaje de caída y grado de significación, respecto del grupo "Sh", de la insulinemia (-56%) y el del índice de resistencia HOMA (-60%) (Tabla 1). Indudablemente el resultado clave del presente enfoque experimental es el del incremento de la sensibilidad de respuesta insulínica.

Tablas 1, 2 y 3. Prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), Valores Acumulados (VAc) de 60 min.

Glucemia mg/dl					
Control ("Sham") (n = 7)	→ SRA-PV	413 ± 215	-12%	NS	
	→ DDP-PV	432 ± 315	-8%	NS	
	→ DADP	394 ± 214	16%	$p < 0,05$	

Insulinemia μ U/l					
Control ("Sham") (n = 7)	→ SRA-PV	367 ± 12,2	-36%	$p < 0,025$	
	→ DDP-PV	250 ± 15,3	-56%	$p < 0,05$	
	→ DADP	333 ± 10,1	42%	$p < 0,05$	

Índice HOMA IR				
Control ("Sham") 55 ± 7,9 (n = 7)	→ SRA-PV	35 ± 0,91	-36%	p < 0,05
	→ DDP-PV	22 ± 5,57	-60%	p < 0,001
	→ DADP	42 ± 12,8	42%	NS

Cambios inducidos por dos variantes de desconexión duodeno-pancreática.

^a En la pared entérica peri-Vateriana (PV), mediante sección y reanastomosis (SRA), constituyendo una barra cicatrizal (BC), grupo: SRA-PV.

^b En el hialo duodeno-pancreático: 1) en la zona comprendida entre las BC supra e infra vateriana, grupo DDP-PV. 2) interrupción neural ampliada al duodeno proximal y antro-gástrico, grupo DADP.

Los resultados se expresan como media del valor acumulado (basal, 30 y 60) minutos ± el desvío estándar. Realizado sobre animales controles y experimentales. Se destaca la diferencia porcentual respecto del control correspondiente así como la probabilidad.

SRA-PV: sección y re anastomosis peri-Vateriana.

DDP-PV: desconexión duodeno pancreática peri-Vateriana.

DADP: desconexión antro-duodeno-pancreática.

Discusión

La depresión manifiesta de la resistencia insulínica, expresada por un valor de -60% del índice HOMA respecto del grupo control "Sh", es la consecuencia de haber efectuado, un año antes, dos enfoques técnicos. El 1ro de ellos, centrado en la creación de dos BC en la RPV de la PPE; éstas realizadas, respectivamente, a nivel supra e i V. El 2do, consistente en la sección de las fibras nerviosas del PHDP. Nuestra elaboración, en cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos, nos condujo hacia dos postulaciones fisiopatogénicas. El detalle digno de destacar y remarcar es que ambas confluyen a un final común, el del incremento manifiesto del tono colinérgico hepático.

En cuanto al mecanismo íntimo de este cambio del control autonómico en la glándula hepática, nosotros estimamos, restringiéndonos al 1er enfoque técnico, el de las BC, que ello acontece por dos vías diferentes. El que pivotea en torno a la BC i V, obedece a la interferencia, por parte de éste, a la entrada, en el tracto biliar del hígado, de nuestra ya mencionada "onda inhibitoria ascendente" (OÍA). Ésta, resultante de una asociación simpático-peptidérgica-colinérgico inhibitoria (PYY) que, originándose en los segmentos inferiores de la PPE, la RIC, y completar su ascenso al duodeno distal, penetrando en el árbol biliar, ejerce un rol de "freno" modulador del "tono parasimpático hepático".

Por contraste, siempre dentro del 1er enfoque técnico, pero en lo relativo a la BC s V, el mecanismo desencadenante del hipertono parasimpático hepático se desenvuelve a través de una vía indirecta. En efecto, es nuestra postulación que la BC supra-vateriana interrumpe la llegada al páncreas de fibras vagales, las descritas por Pavlov como fibras vagales finas que tienen un destino muy particular, el ser un agente desencadenante muy específico, el del freno ("brake") colinérgico de la glándula pancreática. Éste centrado, esencialmente en el polipéptido pancreático (PP), con una muy probable participación de la somatostatina.

La caída secretoria del PP, con la consecuente disminución de su normal "freno", ejercida por la vía humoral, sobre el complejo nuclear vagal bulbar, da lugar al aumento de impulsos colinérgicos desde éste hacia el hígado, generándose así, por una vía indirecta, un "hipertono parasimpático hepático".

En lo tocante al 2do enfoque técnico, el quirúrgico sobre el PHDP, su mecanismo de acción sería equivalente al de este último.

Llegado a este nivel, y al entrar en el tema de la sensibilización alimentaria de la respuesta insulínica (SARI), es decir, el ejercido sobre la capacidad de captación ("uptake") de la glucosa ("disposal effect") por parte de diferentes sistemas celulares, el hallazgo clave es el referido por la escuela canadiense de Lutt (Figura 4). Ello en cuanto a que el mecanismo del "SARI" es el resultado de la entrada en juego de señales de orden nervioso (autonómico parasimpático) y químico, que dan lugar a la liberación de un "factor hepático" u "hormona putativa", "HISS" ("hepatic insulin sensitizing substance"), el que, se constata, activa la disponibilidad de la glucosa por el árbol vascular de los músculos esqueléticos, el miocardio y los riñones. Su acción se agota progresivamente, hasta su anulación completa con el ayuno.³¹ Vale enfatizar que el mecanismo fisiopatogénico descrito ha sido bien demostrado en la rata, hámster, gato, perro y humano.

En lo que atañe al síndrome de "respuesta de resistencia insulínica" (RRI), éste, en el estadio de ayuno, es fisiológico. En el período de ingesta alimentaria, la RRI puede ser inducida cuando el "factor hepático" es deprimido o anulado por mecanismos interferentes de alguno de los dos o de ambos agentes permisivos, el neural y el químico. El primero puede ser anulado mediante cirugía denervatoria parasimpática del hígado, o bien, por el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos del hígado. Es interesante que cuando el mecanismo sensibilizante insulínico es normal, el depósito de energía alimentaria se efectúa como glucógeno en el músculo. En caso de RRI,

aparece hiperglucemia e hiperinsulinemia compensadora. Los niveles elevados de insulina dan lugar a hiperlipidemia y depósito energético como grasas. Es indudable que la RRI define al síndrome metabólico y que la obesidad es una manifestación temprana de la misma.³⁶⁻³⁸

Conclusión

En nuestra propuesta PPE, una simple interrupción cicatrizal (BC) de su flujo neural al nivel de la RPV induce, en un test PTG, una caída significativa del índice HOMA. Ello a través de un hipertono parasimpático hepático mediador del factor HISS, sensibilizante insulínico al ampliar la disponibilidad de acceso de la glucosa hacia sistemas vasculares claves como el del músculo esquelético, miocardio y riñones.

Todo lo referido, sugiere una alta probabilidad simplificada de la metodología terapéutica bariátrica actual, en la que sugestivamente se efectúan interferencias de la PPE en diferentes niveles.³³⁻³⁵

Agradecimientos

A la enfermera Aideé Sueldo por su labor asistencial durante las cirugías.

Al técnico de Bioterio Luis A Lagos por su diligente labor en el cuidado de los animales.

Referencias

1. Tiscornia OM, Martinez JL, Sarles H. Some aspects of human and canine pancreas innervation. *Am J Gastroenterol* 1976; 66: 353-361.
2. Tiscornia OM. Contrôle nerveux cholinergique du pancreas. *Biol Gastroenterol* 1976; 9: 255-275.
3. Tiscornia OM. The neural control of exocrine and endocrine pancreatic secretion. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 541-560.
4. Tiscornia OM, Sarles H, Voirol M, Levesque D, Dzieniszewski J, Palasciano G, Cavarzan A, Teixeira A, Bretholz A, Lauquier R, Singer M, Demol P. Evidence for duodeno-pancreatic reflexes and an anti-CCK factor with lidocaine infused intravenously and sprayed topically on pancreatic papilla in non-alcoholic and alcohol-fed dogs. *Am J Gastroenterol* 1976; 66: 221-240.
5. Kirchgessner AL, Gershon MD. Innervation of the pancreas by neurons in the gut. *J Neurosci* 1990; 10: 1626-1642.
6. Chariot De La Tour J, Anglade P, Rozé C. Cholinergic mechanisms in the pancreas after extrinsic denervation in the rat. *Am J Physiol* 1987; 15: G755-G760.
7. Tiscornia OM. The Autonomic Nervous System in the Normal Control and Pathophysiology of the Exocrine Pancreas. *Autonomic Nervous System in Health and Disease*. Editado por: Liana Bolis and J. Licinio. Publicado por Marcel Dekker Inc. New York 2003. Chapter 16.
8. Tiscornia OM, Dreiling D, Yacomotti J, Farache S. Neural control of the exocrine pancreas: An analysis of the cholinergic, adrenergic and peptidergic analysis and their positive and negative components. Part 1: Neural Mechanisms *The Mt Sinai J of Med* 1987; 54: 366-383.
9. Tiscornia OM, Dreiling D, Yacomotti J, Kurtzbar R, De La Torre A, Farache S. Neural control of the exocrine pancreas, Part 2: Neuro-Endocrine Interaction. *The Mt Sinai J of Med* 1988; 55: 126-131.
10. Tiscornia OM, Hamamura S, Lehmann ES, Gonzalez E, Vaccaro MI, Otero G, Cerini C, Waisman H. Una visión de la innervación gastro-entero-pancreática. El concepto de "Pista-Plexual-Entérica". *Pren Méd Argent* 1998; 85: 443-503.
11. Tiscornia OM, Farache S, Yacomotti J, Cresta MA, Vaccaro MI, Negri G, Celener D, Hamamura S, Bustos Fernández L. Inervación macroscópica duodeno-pancreática en la rata. Cambios secretorios del "pancreón" inducidos por la solarectomía, vaguectomía y doble duodenotomía peri-Vateriana. *Acta Gastroenterol Latino Amer* 1990; 20: 230-232.
12. Nolte J. The ascending reticular activating system (ARAS). En: *The Human Brain*. Editorial: C.V. Mosby, St. Louis, Missouri 1988; pág 164.
13. Tiscornia OM, De Paula J, Celener D, Dreiling D. A laboratory preparation mimicking human peptic ulceration: A chronic antral peptic ulcer post section and reanastomosis at the antral-fundic junction in the rat. *The Mt Sinai J of Medicine* 1988; 55: 357-361.
14. Tiscornia OM, Cresta MA, Vaccaro MI, Celener D, Negri G, Bustos Fernández L. Reflejos duodeno-pancreáticos: "Neuronas Comando" en el "Gatillo" (duodeno peri-Vateriano) del "Revolver Pancreático". *Acta Gastroenterológica Latinoam* 1990; 20: 236.
15. Tiscornia OM. Importancia de la región Vateriana en la patología bilio-pancreática. Puesta en evidencia de reflejos duodeno-pancreáticos. *Rev Argent Cirug* 1979; 36: 232-239.
16. Tiscornia OM, Yacomotti J, Losardo RJ. Investigación y revisión conceptual de la innervación gastro-duodeno-pancreática en ratas. *Rev Chil Anat* 2002; 20: 37-48.
17. Klein ES, Gateron H, Rudick J, Dreiling D. Pancreatic intraductal pressure. A consideration of regulatory factors. *Amer J Gastroenterol* 1987; 78: 507-509.
18. Tiscornia OM, Dreiling D. Is basal bile-pancreatic secretion influenced by gastric juice diversion in the rat? *Mt Sinai J of Med* 1986; 53: 368-376.
19. Tiscornia OM, Lehmann E, Otero G, Waisman H, Tiscornia-Wasserman P, Bank S. Biliary Acute Pancreatitis: A Review. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 157-168.
20. Tiscornia OM, Celener D, Cresta MA, Perec C, Tumilasei O, Dreiling D. Trophic and antitrophic circuits controlling pancreatic weight in the rat. *Mt Sinai J of Med* 1987; 54: 366-383.
21. Tiscornia OM, García HA, Affani J, Tiscornia-Wasserman P. Acute pancreatitis in the opossum induced by balloon distention of the peri-Vaterian duodenum. Blood biochemical changes. Influences of previous truncal vagotomy and bilateral splachnicectomy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1661-1662.
22. Hage G, Tiscornia OM, Palasciano G, Sarles H. Inhibition of pancreatic exocrine secretion by intra-colonic oleic acid infusion in the dog. *Biomedicine* 1974; 21: 263-267.
23. Harper AA, Hood JC, Mushens J, Smy JR. Inhibition of external pancreatic secretion by intracolonic and intraileal infusions in the cat. *J Physiol* 1979; 292:445-454.

24. Harper AA, Hood JC, Mushens J, Smy JR. Pancreatone, an inhibitor of pancreatic secretion in extracts of ileal and colonic mucosa. *J Physiol* 1979; 292: 455-467.
25. Hally AD, Harper AA, Hood JC, Mushens J, Smy JR. Effect of pancreatone on pancreatic growth in rats. *J Physiol* 1978; 295: 34.
26. Conter RL, Rualyn IJ, Taylor IL. Effects of peptide PYY on gallbladder motility. *Am J Physiol* 1987; 852: G736-G740.
27. Dreiling DA. Enteropancreatic reflexes: The effect on pancreatic exocrine secretion of ileal, colonic, gallbladder and common bile duct, esophageal and duodenal. *Mt Sinai J of Med* 1986; 53: 315-336.
28. Lutt WW. The HISS story overview. A novel hepatic neuro-humoral regulation of peripheral sensitivity in health and diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 553-562.
29. Xielt H, Lutt WW. Insulin resistance caused by hepatic cholinergic interruption and reversal by an acetylcholine administration. *Am J Physiol* 1996; 271: E587-E592.
30. Lutt WW. Obesity as an early symptom of the AMIS syndrome. *J Clin Med* 2014; 3: 1178-1190.
31. Hui HW, Kawshik, Chowdhury, Lutt WW. A synergistic balanced antioxidant cocktail protects aging rats from insulin resistance and absence of meal-induced insulin sensitization (AMIS) syndrome. *Molecules* 2015; 20: 669-682.
32. Afonso RA, Gaspar JM, Lamarão I, Lutt WW, Macedo MP. Postprandial insulin action relies on meal composition and hepatic parasympathetics: dependency on glucose and amino acids: Meal, parasympathetics & insulin action. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 70-78.
33. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244: 741-749.
34. Salinari S1, le Roux CW, Bertuzzi A, Rubino F, Mingrone G. Duodenal-jejunal bypass and jejunectomy improve insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats without changes in incretins or insulin secretion. *Diabetes* 2014; 63: 1069-1078.
35. Patel RT, Shukla AP, Ahn SM, Moreira M, Rubino F. Surgical control of obesity and diabetes: The role of intestinal vs gastric mechanisms in the regulation of body weight and glucose homeostasis. *Obesity* 2014; 22: 159-169.
36. Berthoud HR. The vagus nerve, food intake and obesity. *Regulatory Peptides*, 2008, 149: 15-25.
37. Brooks VL, Shi Z, Holwerda SW, Fadel PJ. Obesity-induced increases in sympathetic nerve activity: sex matters. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2015; 187: 18-26.
38. Tiscornia OM, Negri GA, Otero G, López Mingorance F, Waisman H, Tiscornia-Wasserman P. Pancreatic polypeptide: a review of its involvement in neuro-endocrine reflexes, islet acinar interactions and ethanol-evoked physiopathologic pancreatic gland changes. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45: 155-164.

Tratamiento de la apendicitis aguda en adultos: 11 años de experiencia en un hospital universitario

Esteban González, Pablo Huespe, Sebastián Oggero, Agustín Dietrich, Juan Pablo Campana, Victoria Ardiles, Gustavo Rossi, Martín de Santibañes

Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):53-57

Recibido: 14/03/2016 / Aceptado: 17/01/2017 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

Introducción. La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo. El abordaje laparoscópico de esta patología se ha transformado en el tratamiento habitual en muchos servicios de cirugía general. En nuestro hospital a partir del año 2000 el abordaje laparoscópico fue incorporado definitivamente en el diagnóstico y tratamiento del abdomen agudo, la apendicectomía es la práctica más habitual realizada por esta vía. **Objetivo.** Analizar los resultados del tratamiento quirúrgico de la apendicitis aguda en un centro de alto volumen quirúrgico y evaluar la aplicabilidad de la laparoscopia y la participación de los residentes como cirujanos en dos períodos de tiempo. **Material y métodos.** Análisis retrospectivo de 2.000 apendicectomías consecutivas realizadas entre el año 2000 y 2011. Se dividieron en dos grupos: período A (primeros 1.000 pacientes) y período B (restantes 1.000 pacientes), analizando características demográficas, quirúrgicas y resultados postoperatorios. **Resultados.** El número de pacientes abordados por laparoscopia en el período A fue de 822 (82,2%), mientras que en el período B fue de 999 (99,9%) ($p < 0,001$). La tasa de conversión fue del 5% y 1% respectivamente ($p < 0,001$). Los residentes operaron 792 (79,2%) casos en el período A y 967 (96,7%) en el B ($p < 0,001$). La morbilidad grave (Clavien-Dindo ≥ 3) fue superior en el período A (1% vs 0,2%; $p = 0,021$). **Conclusión.** El desarrollo de la curva de aprendizaje de la apendicectomía laparoscópica se asoció en nuestro centro a un aumento en la indicación de este abordaje, llegando casi

al 100% de los casos en la actualidad. De la misma manera el conocimiento de la técnica permitió incrementar el número de procedimientos realizados por residentes, sin impacto en la morbilidad de dicha cirugía.

Palabras claves. Apendicitis aguda, apendicectomía laparoscópica, entrenamiento de residentes, curva de aprendizaje.

Treatment for acute appendicitis in adults: 11-year experience in a University Hospital

Summary

Introduction. Acute appendicitis is the most common cause of acute abdomen and the laparoscopic appendectomy has become standard of care for this condition. Laparoscopy was definitely incorporated for diagnosis and treatment of acute abdomen in our institution in 2000, being the laparoscopic appendectomy the most common procedure. **Objectives.** To analyze the outcomes of appendectomies in a high volume center, evaluating the applicability of laparoscopy and the participation of residents as surgeons in two periods of time. **Material and methods.** A retrospective analysis of 2,000 consecutive appendectomies was performed between 2000 and 2011. Period A (first 1,000 appendectomies) and period B (second 1,000 appendectomies) comparing demographic and surgical features and final outcome. **Results.** A total of 822 (82.2%) laparoscopic appendectomies were performed in period A and 999 (99.9%) in period B ($p < 0.001$). Residents operated 792 (79.2%) appendectomies in period A and 967 (96.7%) in period B ($p < 0.001$). Severe morbidity (Clavien-Dindo ≥ 3) was superior in Period A (1% vs 0.2%; $p = 0.021$). The conversion rate was 5% and 1% respectively ($p < 0.001$). **Conclusion.** The deve-

Correspondencia: Martín de Santibañes
Juan D. Perón 4190. C1181ACH.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel: +54-11 4981 4501 Fax: +54-11 4981 4041
Correo electrónico: martin.desantiban.es@hospitalitaliano.org.ar

lopment of the learning curve of laparoscopic appendectomy was associated in our center to an increased indication of this approach, reaching almost 100% of cases today. The proper learning of the technique allowed to increase the number of procedures performed by residents, with no impact on morbidity and mortality.

Key words. *Acute appendicitis, laparoscopic appendectomy, training of residents, learning curve.*

Desde su descripción e implementación por McBurney en 1894,¹ la apendicectomía ha sido el tratamiento de elección de la apendicitis aguda, siendo la primera causa de abdomen agudo quirúrgico en Occidente.^{2,3} En 1983 Kurt Semm introdujo el abordaje laparoscópico de la apendicitis aguda, el cual ha ido ganando aceptación a lo largo del tiempo,⁴ convirtiéndose para algunos autores en el “patrón oro” de tratamiento en la actualidad.⁵ Recientemente dos estudios multicéntricos reportaron los beneficios del abordaje laparoscópico en cuanto a la morbilidad relacionada.^{4,5}

Dada su gran prevalencia y baja complejidad, la apendicectomía ha sido tradicionalmente uno de los primeros y habituales procedimientos realizados por residentes en su etapa formativa.⁶⁻⁷ En nuestro hospital la apendicectomía laparoscópica fue una práctica de excepción hasta el año 2000. A partir de entonces la disponibilidad continua de equipamiento laparoscópico en la urgencia permitió implementar un programa de apendicectomía laparoscópica. Por ello en una primera etapa muchos de estos procedimientos eran realizados por los cirujanos de planta. Con el afianzamiento de la técnica laparoscópica los residentes tienen una participación cada vez mayor como cirujanos, sin impactar negativamente en los resultados postoperatorios. Sobre este último aspecto varios estudios han examinado los resultados quirúrgicos de procedimientos realizados por residentes con conclusiones contradictorias.⁸⁻¹¹

El objetivo de este estudio es analizar los resultados del tratamiento de la apendicitis aguda en un centro de alto volumen quirúrgico evaluando la aplicabilidad de la laparoscopia, la participación de los residentes como cirujanos y la morbilidad en dos períodos de tiempo.

Métodos

Pacientes y variables analizadas

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo, sobre una base de datos prospectiva, incluyendo

pacientes operados de manera consecutiva con diagnóstico de apendicitis aguda en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El Hospital Italiano es un hospital docente afiliado a la Universidad de Buenos Aires y a la escuela de Medicina de su Instituto Universitario. Todas las cirugías en las que participó un residente como cirujano actuante fueron supervisadas por un cirujano formado.

Se incluyeron en el análisis 2.000 apendicectomías en pacientes adultos (≥ 16 años) realizadas en nuestra institución desde enero del 2000 hasta enero del 2011. Fueron excluidas las apendicectomías realizadas por causas oncológicas o por inflamación de órganos vecinos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: período A, los primeros 1.000 pacientes (entre 2000 y 2006); y el período B, los restantes 1.000 pacientes (entre 2006 y 2011).

Las variables analizadas fueron las siguientes: sexo, edad, estadía hospitalaria, vía de abordaje (laparoscopia o convencional), índice de conversión de cirugía laparoscópica, coexistencia de peritonitis (presencia de pus en la cavidad independientemente de su extensión) y complicaciones postoperatorias. La decisión sobre realizar un abordaje laparoscópico o abierto, así como el rol del residente (ayudante o cirujano actuante), fue tomada exclusivamente por el cirujano a cargo del paciente. Las complicaciones postoperatorias se clasificaron según Clavien-Dindo.⁹

Procedimiento quirúrgico

La vía de abordaje utilizada para la apendicectomía convencional fue la incisión de McBurney. En todos los casos se realizó disección roma de los planos musculares, ligadura del mesoapéndice e invaginación del muñón apendicular.

El abordaje laparoscópico se realizó con tres trócares, uno umbilical de 12 mm y dos de 5 mm, en fosa ilíaca izquierda y flanco derecho respectivamente. El neumoperitoneo se realizó con aguja de Veress o técnica de Hasson. En todos los casos se realizó la ligadura del mesoapéndice con clips de titanio, ligadura de la base apendicular mediante dos lazos con nudo corredizo (Endoloop®), extracción delapéndice en bolsa plástica y cierre del puerto de 12 mm con material de sutura reabsorbible. La técnica quirúrgica no cambió en el período evaluado.

Cuidados postoperatorios

Los pacientes fueron manejados en internación general (salvo que alguna condición clínica del paciente indique el cuidado en unidad de cuidados intensivos). El seguimiento de los pacientes se realizó con una consulta a la semana del egreso y al mes del postoperatorio.

Estadística

Las variables categóricas son descritas mediante frecuencia absoluta y porcentajes y las variables continuas se expresan como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango (r) según su distribución. Las diferencias entre grupos fueron analizadas mediante la prueba exacta de Fisher o test de Chi², según corresponda, mientras que para las variables continuas se utilizó T-test. Se consideró estadísticamente significativo a cualquier valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 13 MP (Stata Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos).

Resultados

Durante el período analizado se realizaron 2.030 apendicectomías. Se excluyeron 30 pacientes por tratarse de apendicectomías por causas no inflamatorias primarias. Existieron diferencias estadísticas respecto a la edad y el sexo cuando se compararon ambos períodos, aunque sin relevancia clínica (Tabla 1). No existieron diferencias significativas en relación a la presencia de peritonitis y estadía hospitalaria (Tabla 1). El número de pacientes abordados por vía laparoscópica en el período A fue de 822 (82,2%), mientras que en el período B fue de 999 (99,9%) ($p < 0,001$), con una tasa de conversión del 5% y 1% respectivamente ($p < 0,001$). Entre ambos períodos 51 pacientes requirieron conversión, realizándose 42 incisiones de McBurney y 9 laparotomías medianas infraumbilicales. La decisión de convertir fue tomada por el cirujano a cargo del procedimiento en base a su experiencia y cotidianidad con el método, siendo las adherencias abdominales (por cirugías previas) y plastrón apendicular las causas más frecuentes. La laparotomía mediana fue realizada en los casos con peritonitis de más de dos cuadrantes mientras que en los casos restantes se utilizó la incisión de McBurney.

La morbilidad global fue similar entre ambos períodos (5% vs 4%; $p = 0,19$) pero cuando se discriminó por grado de complicación la morbilidad grave (grados III-IV-V) fue superior en el período A (10 casos vs 2 casos; $p = 0,021$). Se diagnosticaron 6 abscesos intra-abdominales postoperatorios, todos en el período A (4 en cirugías abiertas y 2 en pacientes abordados por laparoscopia). Cuatro casos fueron resueltos con un drenaje percutáneo y dos pacientes requirieron una laparoscopia para su resolución.

Teniendo en cuenta la totalidad de la serie, aquellos pacientes abordados por vía convencional presentaron mayor morbilidad global (9% vs 4%; $p < 0,001$) y mayor morbilidad grave (2 % vs 0,4%; $p = 0,003$) con respecto

a los pacientes abordados por laparoscopia. El análisis de las complicaciones según vía de abordaje se realizó según la intención de tratamiento. Los pacientes fueron manejados en sala de internación general, con excepción de 4 casos que debido a complicaciones postoperatorias requirieron ser atendidos en unidad de cuidados intensivos (2 casos de insuficiencia cardíaca, 1 edema pulmonar no cardiogénico y una evisceración).

Tabla 1. Características de los pacientes en ambos períodos.

Variable	Período A	Período B	p
Edad (años) ^a mediana (rango)	33 (16-91)	35 (17-90)	0,02
Sexo, masculino ^b	548 (54,8)	486 (48,6)	0,01
Abordaje laparoscópico ^b	822 (82,2)	999 (99,9)	0,001
Peritonitis ^b	236 (23,6)	204 (20,4)	0,08
Estadía hospitalaria ^a	3 (1-19)	3 (1-74)	0,7
Total de complicaciones ^b	49 (5)	37 (3,7)	0,2
Conversión ^b	41 (5)	10 (1%)	0,001
Grado de complicación ^b ¹⁵			
I	8 (1)	6 (0,6)	0,4
II	31 (4)	29 (2,9)	0,3
IIIA	3 (0,3)	1 (0,1)	0,4
IIIB	4 (0,4)	-	0,04
IV	2 (0,2)	1 (0,1)	0,6
V	1 (0,1)	-	1

^a Resultados expresados como mediana (rango).

^b Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje.

¹⁵ Clasificación de Clavien-Dindo.

Tabla 2. Características de los pacientes operados según el grado de experiencia del cirujano.

Variable	Residente	Cirujano formado	p
Total ^b	1.759 (87,9)	241 (12,1)	< 0,001
Edad (años) ^a	34 (16-91)	36 (18-82)	0,24
Sexo, masculino ^b	901 (51,3)	133 (54,9)	0,28
Peritonitis, n (%)	384 (21,8)	56 (23,1)	0,64
Estadía hospitalaria ^a	3 (1-17)	3 (1-74)	0,11
Laparoscopia ^b	1.589 (90,4)	232 (95,8)	0,005
Conversión ^b	33 (2)	18 (7)	< 0,001
Total de complicaciones ^b	69 (4)	17 (7)	0,026

^a Resultados expresados como mediana (rango).

^b Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje.

El número total de cirugías operadas por residentes en el período A fue 792 (79,2%), mientras que en el período B éste ascendió a 967 (96,7%) ($p < 0,001$) (Tabla 2). La morbilidad global fue superior entre los pacientes operados por cirujanos (7% vs 4%; $p = 0,026$), sin embargo, no fue estadísticamente significativa cuando se discriminó por grado de complicación ≥ 3 (1% vs 0,5%; $p = 0,169$) (Tabla 3).

Tabla 3. Tasa de complicaciones acorde a la severidad del evento.

Variable	Residente	Cirujano formado	<i>p</i>
Grado de complicación ¹⁵			
I	12 (0,7)	2 (0,8)	0,683
II	48 (2,7)	12 (5)	0,057
IIIA	4 (0,2)	-	1
IIIB	2 (0,1)	2 (0,8)	0,074
IV	3 (0,2)	-	1
V	-	1 (0,4)	0,121
Complicaciones I-II	60 (3,4)	14 (6)	0,067
Complicaciones III-IV-V	9 (0,5)	3 (1,2)	0,169

Resultados expresados como mediana (rango).

¹⁵ Clasificación de Dindo-Clavien.

Discusión

El abordaje laparoscópico ofrece ventajas en términos de morbilidad, estadía hospitalaria, resultados estéticos, reinserción laboral y dolor postoperatorio.^{5, 1-12} En este estudio se describe la progresión de la curva de aprendizaje de la apendicectomía laparoscópica en un hospital universitario con participación de residentes en los procedimientos quirúrgicos.

Aunque la morbilidad total fue similar en ambos períodos, al analizar la misma según grado de severidad, hubo mayor morbilidad grave en el período A ($p = 0,021$). En este sentido, Brugger y col mostraron, luego de un período de 12 años, mejoras en los resultados postoperatorios, reportando un descenso en las complicaciones postoperatorias (de 6,1% a 1,9%) y en la tasa de conversión (de 2,2% a 1,2%) a partir de los 3 primeros años.⁵ Estos autores atribuyen una mejora en los resultados postoperatorios en relación a la adquisición de la curva de aprendizaje. En esta misma línea, un estudio alemán analizó 3 estudios multicéntricos, demostrando que con el paso de los años hubo un incremento en el abordaje laparoscópico con una disminución de la tasa de conversión y menores complicaciones postoperatorias.¹¹

El abordaje laparoscópico, ofrece la ventaja de poder explorar toda la cavidad abdominal, en especial aquellos sitios de difícil acceso en casos de peritonitis generalizada, como los espacios sub-diafragmáticos o el fondo de saco de Douglas permitiendo lavarlos apropiadamente.

Del presente estudio se desprende un debate sobre las implicancias relacionadas con la educación de los residentes y los resultados terapéuticos sobre el paciente. En la actualidad hay resultados contradictorios a nivel mundial. Scott Davis y col, demostraron que la presencia de residentes en los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos se asoció a mayor tiempo operatorio y morbilidad.¹² Del mismo modo, Scarborough y col, observaron que la apendicectomía realizada por residentes se asoció a un aumento de complicaciones postoperatorias.¹³ Sin embargo, en estos estudios no se menciona el grado de supervisión por cirujanos formados que tuvieron los residentes durante el acto operatorio.

En nuestro hospital, los residentes forman parte de un programa acreditado de residencia de cirugía general basado en un sistema de tutorías, de manera tal que todas las cirugías en las que participó un residente como cirujano actuante, fueron supervisadas por un cirujano formado. La apendicectomía laparoscópica representa además uno de los primeros procedimientos quirúrgicos que realiza un cirujano y a través del cual se pone en contacto con las técnicas mínimamente invasivas. Este estudio muestra que la progresión en la curva de aprendizaje de la apendicectomía laparoscópica en un servicio de cirugía general se asocia a mayor participación de residentes como cirujanos actuantes (96,7%). Por otra parte, nuestro programa de residencia cuenta con un programa de entrenamiento en simuladores, permitiendo un acercamiento precoz a la cirugía laparoscópica. Estos factores permitirían una mayor participación de residentes como cirujanos actuantes, sobre todo durante el segundo período de análisis. En nuestro estudio se demuestra que la participación de los residentes como cirujanos actuantes no impactó negativamente en los resultados de los pacientes. Estos resultados son concordantes con lo reportado previamente por nuestro grupo cuando se analizó la morbilidad según el grado de complejidad para distintos procedimientos quirúrgicos y formación del cirujano actuante.¹³ Al igual que otros estudios, la participación de los residentes como cirujanos puede ser segura y responsable, siempre que la misma sea implementada en el marco de un programa de residencia con supervisión continua y acreditación nacional. León y col, en su estudio de corte retrospectivo de 1.531 pacientes apendicectomizados, compararon las tasas de complicaciones y mortalidad entre pacientes operados por cirujanos y residentes, demostrando

que es un método seguro para ser realizado por residentes con tasas de morbilidad comparables.¹⁴

El presente trabajo presenta algunas limitaciones: en primer lugar, el carácter retrospectivo; y en segundo lugar sesgos de selección dado que aquellos casos técnicamente más complejos fueron operados por cirujanos formados. Esto explicaría la mayor morbilidad total encontrada en aquellos pacientes operados por el grupo de cirujanos formados. Sin embargo, la misma no fue estadísticamente significativa cuando se analizó por grado de complicación.

Conclusión

El desarrollo de la curva de aprendizaje de la apendicectomía laparoscópica se asoció en nuestro centro a un aumento en la indicación de este abordaje, llegando casi al 100% de los casos en la actualidad. De la misma manera el conocimiento de la técnica permitió incrementar el número de procedimientos realizados por residentes, sin impacto en la morbilidad de dicha cirugía.

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

Referencias

- McBurney C. The incision made in the abdominal wall in cases of appendicitis with a description of a new method of operating. *Ann Surg* 1894; 20: 38-43.
- Ruffolo C, Fiorot A, Pagura G, Antoniutti M, Massani M, Caratozzolo E, Bonariol L, Calia di Pinto F, Bassi N. Acute appendicitis: what is the gold standard of treatment? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8799-8807.
- Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J of Surg* 2010; 34: 199-209.
- Minutolo V, Licciardello A, Di Stefano B, Arena M, Arena, Antonacci V. Outcomes and cost analysis of laparoscopic versus open appendectomy for treatment of acute appendicitis: 4-years experience in a district hospital. *BMC Surgery* 2014; 14: 1-14.
- Brügger L, Rosella L, Candinas D, Güller U. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: a population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients. *Ann Surg* 2011; 253: 309-313.
- Faiz O, Clark J, Brown T, Bottle A, Antoniou A, Farrands P, Darzi A, Aylin P. Traditional and laparoscopic appendectomy in adults: outcomes in English NHS hospitals between 1996 and 2006. *Ann Surg* 2008; 248: 800-806.
- Jaffer U, Cameron AEP. Laparoscopic appendectomy: a junior trainee's learning curve. *JSLs* 2008; 12: 288-291.
- Itani KM, De Palma RG, Schiffner T. Surgical resident supervision in the operating room and outcomes of care in Veterans Affairs hospitals. *Am J Surg* 2005; 190: 725-773.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slatkamenac K, Bassic C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
- Ruiz de Angulo D, Martínez de Haro LF, Ortiz MÁ, Munitiz V, Navas D, Abrisqueta J, Parrilla P. Valoración del resultado estético percibido los pacientes apendicetomizados por vía laparoscópica mediante tres incisiones. *Cir Esp* 2011; 89: 317-320.
- Sahm, M; Pross, M; Otto, R; Koch, A; Gastinger, I; Lippert, H. Clinical Health Service Research on the Surgical Therapy of Acute Appendicitis: Comparison of Outcomes Based on 3 German Multicenter Quality Assurance Studies Over 21 Years. *Ann Surg* 2015; 262: 338-346.
- Davis SS, Husain FA, Lin E, Nandipati KC, Perez S, Sweeney JF. Resident Participation in Index Laparoscopic General Surgical Cases: Impact of the Learning Environment on Surgical Outcomes. *Am Coll Surg* 2013; 216: 96-104.
- De Santibañes M, Alvarez FA, Sieling E, Vaccarezza H, De Santibañes E, Vaccaro CA. Postoperative complications at a university hospital: What is the difference between patients operated by supervised residents vs trained surgeons? *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 770-782.
- Graa LJ, Bosma E, Roukema JA, Heisterkamp J. Appendectomy by residents is safe and note associated higher incidence of complications. *Ann Surg* 2012; 255: 715 -719.

Resultados a mediano plazo en el tratamiento de la obesidad con balón intragástrico: estudio de cohorte

Susana Gutt,¹ María Julieta Argüero,² Liliana Paloma Rojas,³ Hilda Susana Aragona,¹ Jéssica Tamaroff,¹ Víctor Hugo Abecia,² Mariano Marcolongo²

¹ Nutrición. Servicio de Clínica Médica.

² Servicio de Gastroenterología.

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):58-63

Recibido: 22/03/2016 / Aceptado: 22/02/2017 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica con alto impacto en la salud pública. El tratamiento de primera línea implica medidas conservadoras, sin embargo, la tasa de éxito a mediano y largo plazo es baja. El balón intragástrico (BIG) surge como una alternativa terapéutica efectiva y segura. **Objetivo.** Evaluar el descenso de peso desde la colocación del BIG hasta los 12 meses posteriores a la extracción. **Material y métodos.** Estudio de cohorte. Se incluyeron pacientes evaluados por un equipo multidisciplinario que hubieran fracasado con tratamientos conservadores por un período mayor a un año y aquellos con obesidad mórbida con contraindicación de cirugía bariátrica. Fueron seguidos a los 3, 6 y 12 meses. La estimación del descenso de peso se realizó con un modelo lineal de efectos mixtos con ordenada aleatoria y pendiente fija. **Resultados.** Se incluyeron 52 pacientes. La media de edad fue 46,7 años, 75% fueron mujeres. La media de peso perdido respecto al basal fue 10,87 Kg al primer trimestre, 13,10 Kg al segundo y 12,33 Kg a los 12 meses ($p < 0,01$). Al inicio el 25% de los pacientes tenían obesidad mórbida y un 40,38% obesidad grado 2. Al año de colocado el BIG 9,09% tenía obesidad mórbida, 18,18% tenía obesidad grado 2. El BIG redujo el riesgo de padecer obesidad mórbida en

un 16%. Ningún paciente presentó una complicación mayor.

Conclusión. El BIG como tratamiento para el sobrepeso y la obesidad sería efectivo y seguro, tanto a corto como a mediano plazo.

Palabras claves. Balón intragástrico, endoscópica, obesidad, índice de masa corporal, mediano plazo.

Medium-term results in the treatment of obesity with an intragastric balloon: cohort study

Summary

Obesity is a prevalent disease with high public health impact. First line treatment involves conservative measures, as changes in lifestyle and pharmacotherapy; although results in medium-long term are reduced. Intragastric balloon (IGB) arises as an effective and safe alternative. **Objective.** To evaluate the weight reduction since IGB placement until a year from its removal. **Material and methods.** Cohort study. Included patients were defined by a multidisciplinary team, as patients who failed with conservative treatment for more than one year and those with morbid obesity with bariatric surgery contraindication. They were followed up every 3 months, up to 12. To estimate weight reduction, we used a linear mixed effects model with random intercept and fixed slope. **Results.** We included 52 patients. The mean of age was 46.7 years old. The 75% was women. The mean weight loss from baseline was 10.87 kg in the first quarter, 13.10 Kg in the second quarter and 12.33 Kg at the year ($p < 0.01$). At the beginning the 25% had morbid obesity and 40.38% had grade 2 obesity. One year after the IGB pla-

Correspondencia: María Julieta Argüero
Sánchez de Bustamante 2066. Piso 6. Depto. A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Celular: +541154580823
Correo electrónico: maria.arguero@hiba.org.ar / julieta.arguero@gmail.com

*cement 9.09% had morbid obesity and 18.18% had grade 2 obesity. The IGB reduced the morbid obesity risk 16%. Nobody presented any major complication. **Conclusion.** The IGB placement for the obesity and overweight treatment results effective in the short and medium term.*

Key words. Intra gastric balloon, endoscopic, obesity, body mass index, medium term.

Abreviaturas

BIG: balón intragástrico.

VEDA: videoendoscopia digestiva alta.

IMC: índice de masa corporal.

DE: desvío estándar.

La obesidad es una enfermedad crónica y constituye uno de los principales problemas de salud pública en los países occidentales. En la Argentina la prevalencia de sobrepeso y obesidad llega al 58%.¹ Entre las patologías asociadas, se destacan la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la hepatopatía no alcohólica, la dislipemia, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, algunas neoplasias, la colelitiasis, la gota, la insuficiencia venosa y diversas patologías osteoarticulares. Asimismo, empeora significativamente la calidad de vida con una reducción de la expectativa de vida cercana a los 12 años.²⁻⁴

El tratamiento de la obesidad implica cambios en el estilo de vida sustentables a largo plazo. Diferentes estudios muestran que la pérdida de peso tanto con dieta como con farmacoterapia no ha sido efectiva a mediano y largo plazo.⁵ La cirugía bariátrica es efectiva pero costosa y presenta los riesgos inherentes a una cirugía. El balón intragástrico (BIG) surge como alternativa para el tratamiento de la obesidad. Es una técnica endoscópica, por lo que se realiza a través de orificios naturales, restrictiva, más eficaz que el tratamiento conservador y con menor riesgo que la cirugía bariátrica. Consiste en la colocación, a través de una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), de un dispositivo esférico de silicona que se insufla con un volumen promedio de 500 ml. El momento de la extracción es variable, entre 6 meses y un año, según el tipo de balón. Genera sensación de plenitud, saciedad precoz y lentitud en el vaciamiento gástrico.

Hay datos publicados que reflejan resultados a corto plazo, sin embargo, el conocimiento de lo que sucede a

mediano plazo (un año) es escaso.⁶

El objetivo de este trabajo fue evaluar la curva de descenso de peso desde la colocación del BIG, a los 3, 6 y 12 meses, en una cohorte de pacientes, evaluada desde el año 2011 al año 2014.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectiva, monocéntrico con seguimiento trimestral hasta el año de la colocación del BIG.

Ámbito

Servicio de Gastroenterología y Sección de Nutrición del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Población

Se incluyeron de forma consecutiva y sistemática, desde el año 2011 al 2014, a todos los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: IMC > 27 kg/m², fracaso con tratamientos conservadores para la obesidad por más de 1 año, obesidad mórbida con contraindicación de cirugía bariátrica y/o con una o más comorbilidades como glucosa alterada en ayunas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de apnea del sueño y dislipemia.⁷ Los criterios de exclusión fueron: esofagitis, en cualquiera de sus grados; hernia hiatal mayor a 3 cm; gastropatía erosiva; úlcera gastroduodenal y antecedentes de cirugías que alteraran la anatomía abdominal.

Los pacientes fueron evaluados de manera conjunta por médicos especialistas del Servicio de Nutrición y Psicopatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Procedimiento

Aquellos pacientes considerados aptos para la colocación del BIG fueron evaluados por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires. En una primera consulta se solicitó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) para descartar la presencia de contraindicaciones y en una segunda se programó la colocación del BIG, previa firma de un consentimiento informado.

El dispositivo utilizado fue un BIG de silicona (ORBERA®), al que se le introdujo solución fisiológica con azul de metileno, en promedio 500 ml. Luego de la implantación, los pacientes permanecieron en la sala de recuperación durante 3 horas aproximadamente para una correcta hidratación y monitoreo estricto de sus signos vitales. Al alta se les indicó por vía oral un agonista de

los receptores de serotonina 5-HT₃ ondansetrón, un alcaloide de la belladona con efectos anticolinérgicos, N-butilbromuro de hioscina, e inhibidores de la bomba de protones, con ajuste de dosis según requerimiento.

La extracción se realizó al sexto mes posterior a la colocación, mediante una VEDA, previa visita programada en la que se le explicó el procedimiento a realizar. Tanto la colocación como la extracción se realizaron en la unidad ambulatoria de endoscopía del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires, bajo cuidados anestésicos monitorizados con propofol.

El seguimiento de los pacientes se extendió hasta 12 meses luego de su colocación. Se realizaron evaluaciones intermedias a los 3 y 6 meses.

Mediciones

En la visita realizada a Nutrición se les realizó una evaluación clínica general, historia clínica orientada a su historia del peso.

La talla fue medida con un estadiómetro de pared con una precisión de 0,1 cm con el paciente descalzo, el cuerpo erguido, la cabeza en posición de Frankfurt (arco orbital inferior alineado en un plano horizontal con el trago de la oreja), los talones tocando el plano posterior con los pies y las rodillas juntas en espiración. El peso corporal fue tomado con el paciente descalzo en ropa interior con báscula (CAM®) con una precisión de 100 g y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Las comorbilidades fueron registradas de la historia clínica electrónica.

Todas las mediciones fueron realizadas trimestralmente, de manera estandarizada, por un equipo entrenado para tal fin.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo se expresaron las variables cuantitativas con media y desvío estándar, y las variables categóricas con frecuencias relativas y absolutas.

Para determinar la tendencia del peso y del IMC en el tiempo, se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos considerando una ordenada al origen aleatoria y una pendiente fija. Se incluyó en el modelo, el tiempo como una variable categórica. Se muestran los coeficientes para cada unidad de tiempo con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y su *p* valor. Se consideró como significativo un valor < 0,05. El análisis fue realizado con el paquete de *software* estadístico STATA versión 13.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires, de acuerdo a los están-

dares éticos de la Declaración de Helsinki de 2008.

Resultados

Se incluyeron a 52 pacientes desde febrero de 2011 hasta diciembre de 2014. Todos los pacientes tuvieron seguimiento trimestral hasta los 6 meses y 22 pacientes hasta los 12 meses. El 75% fueron mujeres (*n* = 39). La media de edad a la inclusión fue 46,70 años (DE 12,09). Las principales comorbilidades fueron: síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipemia (Tabla 1). El 6% (*n* = 3) de los pacientes requirieron extracción temprana por intolerancia.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con BIG.

Variables	
Edad media (DE)	46,7 (12,9)
Sexo femenino % (<i>n</i>)	75 (39)
Peso basal (kg) % (<i>n</i>)	102,07 (19,4)
IMC	
< 30	3,85 (2)
30 - 34,9	46,15 (24)
35 - 39,9	19,23 (4)
> = 40	
Síndrome metabólico % (<i>n</i>)	38,4 (20)
Diabetes tipo 2 % (<i>n</i>)	23 (12)
Hipertensión arterial % (<i>n</i>)	25 (13)
Dislipemia % (<i>n</i>)	
Hipercolesterolemia	15 (8)
Hipertrigliceridemia	6 (3)
Dislipemia mixta	21 (11)
Artrosis	11 (6)
Hipotiroidismo	17 (9)
Perímetro de cuello alterado	38 (20)
Esteatosis	54 (28)
Flebopatía	21 (11)

La media de peso basal de la cohorte fue 102 Kg (DE 19,41), a los 3 meses 91,20 (DE 17,85), a los 6 meses 89,60 (DE 18,74) y a los 12 meses 91,10 Kg (DE 21) (Figura 1). El descenso de peso en el tiempo fue estadísticamente significativo (*p* < 0,01). La media de peso perdido estimado en los diferentes tiempos de seguimiento respecto al basal fue: al primer trimestre 10,87 Kg (IC 95%: 8,66-13,08; *p* < 0,01); al segundo trimestre 13,10 Kg (IC 95%: 10,83-15,37; *p* < 0,01) y a los 12 meses 12,33 Kg

(IC 95%: 9,29-15,38; $p < 0,01$). En cuanto al IMC, la media estimada de puntos perdidos en los diferentes tiempos de seguimiento respecto al basal fue: al primer trimestre 3,93 (IC 95%: 3,19-4,68; $p < 0,01$); al segundo trimestre 4,76 (IC 95%: 4,00-5,52; $p < 0,01$); a los 12 meses 4,41 (IC 95%: 3,39-5,44; $p < 0,01$) (Tabla 2).

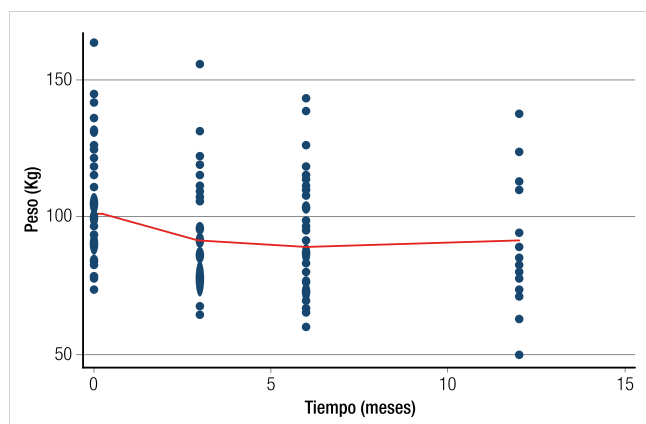


Figura 1. Descenso de peso en el tiempo.

La media de peso basal de la cohorte fue 102 Kg (DE 19,41), a los 3 meses 91,20 (DE 17,85), a los 6 meses 89,60 (DE 18,74) y a los 12 meses 91,10 Kg (DE 21).

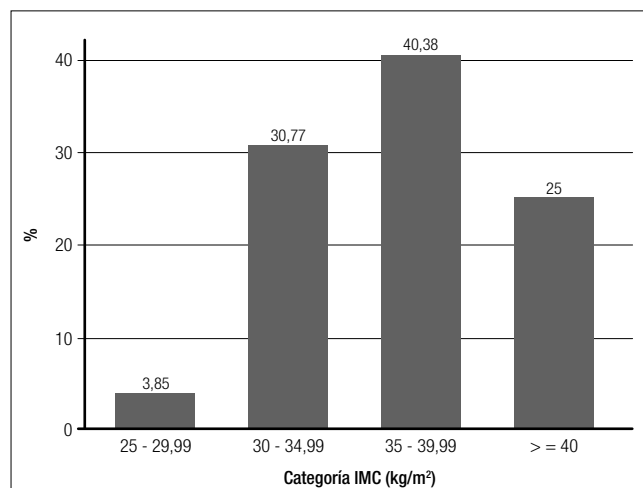
Tabla 2. Peso e IMC a los 0, 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

Meses	Peso (Kg) Media	DE (Desvío estándar)	IMC (Kg/m ²)	DE (Desvío estándar)
0	102,07	19,40	37,21	5,39
3	91,20	17,84	33,27	5,33
6	89,67	18,73	32,59	5,49
12	91,10	20,99	32,26	5,87

Los pacientes que ingresaron a la cohorte con un IMC < 35 descendieron 8,38 Kg (DE 3,31) y quienes lo hicieron con un IMC ≥ 35 perdieron 12,18 kg (DE 5,09) ($p = 0,002$).

En el tiempo basal el 25% de los pacientes tenían obesidad mórbida y un 40,38% tenían obesidad grado 2 (Figura 2). A los 12 meses de colocado el BIG, el 9% tenía obesidad mórbida, el 18% tenía obesidad grado 2, el 41% tenía obesidad grado 1, el 23% sobrepeso y un 9% peso

normal (Figura 3). La colocación del BIG redujo el riesgo



de padecer obesidad mórbida en un 16%.

Figura 2. Categorías de IMC: tiempo basal.

En el tiempo basal el 25% de los pacientes tenían obesidad mórbida, un 40,38% tenían obesidad grado 2, un 31% tenían obesidad grado 1 y un 4% tenía sobrepeso.

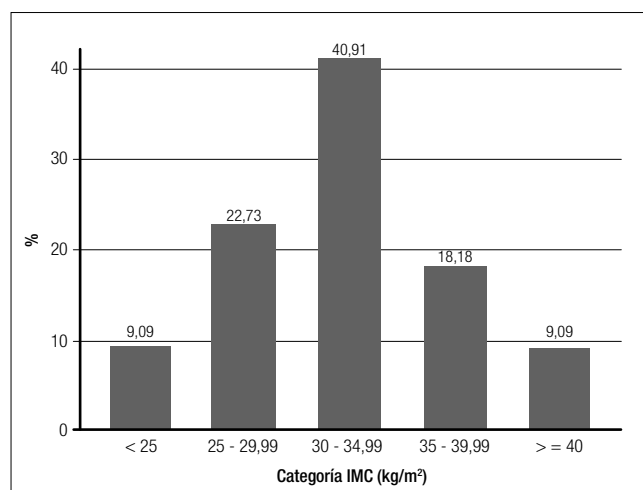


Figura 3. Categorías de IMC: 12 meses.

A los 12 meses de colocado el BIG, el 9% tenía obesidad mórbida, el 18% tenía obesidad grado 2, el 41% tenía obesidad grado 1, el 23% tenía sobrepeso y un 9% peso normal.

Discusión

El BIG resulta ser una opción de tratamiento para la obesidad, favorece el descenso de peso, el control de las comorbilidades metabólicas y mejora la calidad de vida a corto plazo.⁹

En nuestra cohorte, la colocación del BIG demostró un descenso de peso significativo en el tiempo hasta los 12 meses de seguimiento. El descenso en el primer trimestre fue de 10,8 Kg (IC 95%: 9,51-12,22; $p < 0,01$). Esta pérdida es similar a lo descrito en el estudio de Genco A y col,⁸ que estudia dos grupos de pacientes de manera controlada y doble ciego, empleando en un grupo BIG y en el grupo control una endoscopia sin balón. Ambos grupos recibieron dieta hipocalórica. Al final de los primeros 3 meses, la pérdida de peso promedio fue 15 Kg (DE 6) y 3 Kg (DE 1) en el grupo control, respectivamente ($p < 0,01$). Otro estudio que incluyó 385 pacientes demostró un descenso de peso de 14 kg en 6 meses y fue mayor en quienes cumplieron con la dieta administrada y realizaron ejercicio ($p < 0,01$).¹⁰

El mayor desafío del tratamiento para la obesidad es que el peso descendido se mantenga en el tiempo. Braginsky J y col dan cuenta de la dificultad para sostener el descenso de peso explicada por la regulación del organismo para mantener el "equilibrio del peso corporal" y de cómo la restricción alimentaria expresa la capacidad de atesoramiento de energía, "*thrifty*", frente a la escasez de alimentos.¹¹ En nuestro estudio, observamos que una vez retirado el balón, la pérdida de peso en los meses siguientes fue más lenta. Sin embargo, al año de la colocación, dicha disminución resultó clínicamente significativa, 12,33 Kg (IC 95%: 9,29-15,38; $p < 0,01$).

La obesidad está asociada a múltiples comorbilidades.³⁻¹¹ En nuestra población las que se presentaron con más frecuencia fueron el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2.

La colocación de un BIG, para el tratamiento de la obesidad, ha demostrado ser un procedimiento efectivo y seguro con baja morbilidad.¹³ El descenso de peso sostenido mostró que el riesgo de pertenecer a la categoría de obesidad mórbida y obesidad de segundo grado disminuye. Al inicio de la cohorte el 65% de los pacientes se encontraban en algunas de estas dos categorías y al final del estudio sólo el 27% de ellos. Destacamos que al final del seguimiento el 9% de los pacientes tuvieron peso normal. Ningún integrante de la cohorte presentó complicaciones mayores, solo a tres de ellos se les tuvo que retirar por intolerancia y no se registró mortalidad asociada al tratamiento.

En la mayoría de los estudios publicados, que evalúan pacientes que recibieron un BIG, la pérdida de seguimiento es una limitante importante. El modelo de efectos mixtos utilizado en el análisis estadístico, nos permitió evaluar el efecto del tiempo en el cambio de peso de cada uno de los pacientes incluidos considerando la curva de cambio individual. Si bien tuvimos pérdida de seguimiento al año

en algunos pacientes, este modelo no los excluye, y permite utilizar la información aportada de cada paciente hasta el último momento de seguimiento en la estimación del peso promedio de la cohorte para cada tiempo.^{12, 13}

El BIG sería una alternativa terapéutica para la obesidad con buenos resultados a corto y mediano plazo. Necesitamos más estudios que nos ayuden a establecer pautas para realizar una correcta selección y seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Agradecimientos. A los Dres Emilio Varela y Juan Andrés De Paula por su colaboración en la revisión del manuscrito.

Referencias

1. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) Ministerio de Salud Msal 11/09/2014 www.msal.gov.ar
2. Bays HE: "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med* 2009 122: S26-S37.
3. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R, Samuel VT: Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 304-383.
4. Bays HE. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating "sick fat" through improving fat function with antidiabetes therapies. *Am J Cardiol* 2012; 110: 4B-12B.
5. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1755-1767.
6. Mazure R, Breton E, Cancer E, Mellado C, Avilés J, Escarti MA, Ginés R, Álvarez V, Paez N, Velasco C, Pavón L, Miras M, Martínez Olmo M, Culebras JM; Grupo de trabajo OBESMINVA, SENPE. Balón intragástrico en el tratamiento de la obesidad *Nutr Hosp* 2009; 24: 138-143.
7. Buzga M, Evžen M, Pavel K, Tomáš K, Vladislava Z, Pavel Z, Svagera Z. Effects of the intragastric balloon MedSil on weight loss, fat tissue, lipid metabolism, and hormones involved in energy balance. *Obes Surg* 2014; 24: 909-915.
8. Genco A, Cipriano M, Bacci V, Cuzzolaro M, Materia A, Rappelli L, Docimo C, Lorenzo M, Basso N. BioEnterics IntraGastric Balloon (BIG): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. *Int J Obes* 2006; 30: 129-133.

9. Genco A, Maselli R, Cipriano M, Lorenzo Michele, Basso N, Redler A. Long-term multiple intragastric balloon treatment - a new strategy to treat morbid obese patients refusing surgery: Prospective 6-year follow-up study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2014; 10: 307-311.
10. Argonz J, Puentes E, Matos P, Argonz J, Morzilli M, Vázquez H, Bolino MC. Use of intragastric balloon in 385 obese patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45: 18-23.
11. Braguinsky J. *Obesidad: Saberes y conflictos - Un tratado de obesidad*. Editorial Acindes, Buenos Aires 2007.
12. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware JH. *Applied longitudinal analysis*. 2nd Edition. Editorial John Wiley & Sons New York, 2011. ISBN: 978-0-470-38027-7.
13. Tango T. On the repeated measures and sample sizes for randomized controlled trials. *Biostat* 2016; 17: 334-349.

Manejo conservador de la perforación esofágica por cuerpo extraño en un paciente pediátrico. Reporte de un caso

Alexis Ormeño Julca,¹ Edward Ocampo Anduaga,² Bonifacio Arauco Ibarra,³ Jorge Reynoso Tantalean,⁴ Pablo Huamani Echaccaya,⁴ Percy Morales Yampufe,⁴ Michael Baique Sánchez,⁴ William Salazar Loconi,⁵ Bianca Alvarado León,¹ Sandra Castillo Miranda¹

¹Servicio de Pediatría.

¹Cirugía Pediátrica.

¹Servicio de Cirugía de Tórax y Cardiovascular.

¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

¹Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Regional de Lambayeque. Chiclayo. Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):64-67

Recibido: 14/05/2016 / Aceptado: 28/06/2016 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

La perforación esofágica es una de las más serias injurias del tracto digestivo y requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. La configuración anatómica del esófago es muy particular (ausencia de serosa) y permite que luego de una perforación de su pared las bacterias, la saliva y las enzimas digestivas pasen fácilmente al mediastino provocando una mediastinitis, abscesos, sepsis y finalmente falla multiorgánica que en ocasiones provoca la muerte. Las causas pueden incluir manipulación iatrogénica, ruptura espontánea, injuria traumática, ingesta de cuerpo extraño o sustancias cáusticas. La prevalencia de la perforación esofágica secundaria a la ingesta de un cuerpo oscila de 2 a 15%. El tratamiento de esta patología ha sido durante mucho tiempo un tema de debate permanente, donde los protocolos de manejo están principalmente orientados según la gravedad de los síntomas, el sitio de perforación, el tiempo transcurrido desde la perforación y la etiología. Aunque tradicionalmente se ha considerado una complicación casi letal, los avances en cuidados intensivos, antibioticoterapia, estudios por imágenes y nutrición parenteral total, han reducido sustancialmente tanto la morbilidad como la mortalidad de este proceso. Mientras que en los adultos el tratamiento quirúrgico de

la perforación es usualmente la primera opción considerada por varios autores, en los pacientes pediátricos actualmente las medidas conservadoras constituyen la opción terapéutica preferida. Se presenta el caso de un lactante con perforación esofágica por cuerpo extraño, manejado en forma conservadora con evolución favorable.

Palabras claves. Perforación del esófago, niños, tratamiento.

Conservative management of esophageal perforation by foreign body in a pediatric patient. Case report

Summary

Esophageal perforation is one of the most serious injuries of the digestive tract and requires early diagnosis and early treatment. The very particular anatomical configuration esophageal, with no serous, allows after perforation of the wall, bacteria, saliva and digestive enzymes to easily pass the mediastinum causing mediastinitis, abscess, sepsis and multiorgan failure eventually, sometimes causes death. Causes may include iatrogenic manipulation, spontaneous rupture, traumatic injury and ingestion of foreign bodies or caustic substances, with the incidence of esophageal perforation secondary to ingestion of foreign bodies between 2 - 15%. The treatment of this disease has long been a subject of ongoing debate, which management protocols are mainly oriented in the severity of symptoms, the drilling site, the time between drilling and etiology. Although it has traditionally been con-

Correspondencia: Alexis Ormeño Julca.

Dirección: Calle Francisco Cabrera 118B. Chiclayo, Lambayeque. Perú.

Teléfono fijo 51 074 307983, Teléfono celular 51 949900620.

Correo electrónico: alexisojulca@yahoo.es

sidered an almost lethal complication, advances in intensive care, antibiotic therapy, imaging and total parenteral nutrition, have substantially reduced both the morbidity and mortality of this process. While in adults, the surgical treatment of perforation is usually the first option considered by several authors, in pediatric patients currently conservative measures are the preferred treatment option. We report the case of an infant with esophageal perforation by foreign body, treated conservatively with favorable evolution.

Key words. *Esophageal perforation, children, treatment.*

La perforación esofágica es una de las más serias injurias del tracto digestivo que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.¹ El esófago tiene una configuración anatómica única, ya que carece de serosa y está rodeado por tejido conectivo que forma una especie de fascia a su alrededor. Estas características permiten, en caso de perforación esofágica, que las bacterias, la saliva y las enzimas digestivas pasen fácilmente al mediastino, provocando mediastinitis, abscesos, sepsis y finalmente falla multiorgánica, lo cual puede ocasionar la muerte.² El tratamiento de la perforación esofágica ha sido durante mucho tiempo un tema de debate permanente. Los protocolos de manejo están orientados de acuerdo a la gravedad de los síntomas, el sitio de la perforación, el tiempo transcurrido desde la misma y la etiología. Aunque tradicionalmente se ha considerado una complicación casi letal, los avances en cuidados intensivos, antibioticoterapia, estudios de imágenes y nutrición parenteral total, han reducido sustancialmente tanto la morbilidad, como la mortalidad de este proceso.^{2, 3}

Mientras que en los adultos el tratamiento quirúrgico de la perforación (cierre primario con refuerzo tisular) era usualmente la primera opción considerada por varios autores,⁴ en los pacientes pediátricos actualmente las medidas conservadoras son clásicamente la opción terapéutica preferida.^{2, 5}

Se presenta el caso de un lactante con perforación esofágica por cuerpo extraño, manejado en forma conservadora con evolución favorable.

Caso clínico

Paciente varón de 3 meses de edad, sano, que presenta cuatro días antes del ingreso a nuestro hospital una dificultad respiratoria de inicio súbito, motivo por el cual es evaluado en un establecimiento de salud de su comunidad, recibiendo tratamiento sintomático sin mejoría. Un día después se incrementa el esfuerzo respiratorio y se

asocia cianosis facial, por lo cual es reevaluado y referido a nuestro hospital. Durante el traslado presenta insuficiencia respiratoria severa y paro cardiorrespiratorio con respuesta a maniobras de reanimación. En el Servicio de Emergencia es intubado para recibir ventilación asistida. En la radiografía de tórax de ingreso se observa un cuerpo extraño radiopaco en la mitad inferior de la región cervical acompañado de un infiltrado alveolar en el ápice derecho.

Se realiza tomografía axial computada de tórax con reconstrucción digital y esofagograma con sustancia hidrosoluble (Figura 1), observándose el cuerpo extraño de densidad metálica en la proyección de los cuerpos vertebrales D3 y D4, y además dos colecciones de contraste, sugestivas de perforación esofágica a nivel cervical y torácico. El estudio hematológico mostró leucocitosis con desviación a la izquierda.

Figura 1. *Esofagograma con sustancia hidrosoluble que muestra dos colecciones de contraste que pueden apreciarse, una sobre la región prevertebral cervical desde su mitad inferior, y otra adyacente al cuerpo extraño, las que a medida que se ingiere más contraste, confluyen y conforman un saco retroesofágico extraluminal, lo que define la perforación posiblemente en dos sitios: uno a nivel cervical y el otro torácico.*



El paciente es intervenido quirúrgicamente encontrándose la perforación esofágica (PE) de 5 mm por debajo del cayado de la ácidos, a través de la cual se observa el cuerpo extraño (arete metálico) y una colección intrapleurar de 100 cc (Figura 2). Se procede al drenaje de la secreción purulenta, se realiza la resección parcial de pleura, lavado de la cavidad y la colocación de un drenaje conectado con frasco al vacío. Además, se realiza una gastrostomía para alimentación.

Figura 2. Durante el acto operatorio se observa la perforación esofágica de 5 mm por debajo del cayado de la ácidos, a través del cual se observa cuerpo extraño y una colección intrapleurar de 100cc.



En el postoperatorio el paciente ingresa a la Unidad de Cuidados Especiales Pediátricos (UCEP) donde se brinda manejo de soporte ventilatorio y hemodinámico. Recibe antibioticoterapia de amplio espectro (meropenem y vancomicina).

Figura 3. Esfagograma de control con adecuado pasaje de la sustancia de contraste a través del esófago, observándose buen calibre del mismo sin defectos de relleno ni solución de continuidad.



Durante su evolución se colocó una sonda siliconada a través de la gastrostomía para alimentación enteral por infusión continua con fórmula maternizada parcialmente hidrolizada. La secreción a través del drenaje torácico fue disminuyendo gradualmente hasta que se reportó cero (día 27 posterior a la cirugía). El esofagograma de control realizado dos días después (Figura 3), mostró un adecuado pasaje de la sustancia de contraste sin solución de continuidad esofágica. Inició lactancia por vía oral en cantidades crecientes con buena tolerancia hasta ser a libre demanda, dándose de alta el día 36 del postoperatorio.

Discusión

La PE ha sido durante mucho tiempo una condición grave asociada a una elevada morbilidad con tasas de mortalidad de hasta 20-50%.⁶⁻⁸ El primer reporte de PE fue hecho por Boerhaave a finales del siglo XVIII.⁹ La primera perforación en población pediátrica fue descrita por Fryfole en 1952.⁶ Las causas pueden incluir manipulación iatrogénica, ruptura espontánea, injuria traumática e ingesta de cuerpo extraño o sustancias cáusticas.¹⁰ La contaminación con el contenido oral y gastroesofágico puede causar mediastinitis y sepsis generalizada, llevando a disfunción multiorgánica y muerte.¹¹ La demora en el diagnóstico no es infrecuente, debido a que otras patologías tienen presentación similar, a menos que se establezca una relación temporal con el posible agente causal.¹² Con el advenimiento de la instrumentación esófago-gástrica, las causas iatrogénicas han reemplazado a las otras y constituyen la etiología más común. La perforación traumática es de presentación muy rara, pero demanda un alto índice de sospecha debido su alta morbimortalidad.¹³

Históricamente, la intervención quirúrgica temprana (dentro de las 24 horas) para la reparación esofágica definitiva, se ha recomendado como la terapéutica de elección, disminuyendo la elevada tasa de mortalidad (69%) del manejo conservador a menos de la mitad.¹⁴ Sin embargo, Mengoli y Klassen publicaron por primera vez el manejo conservador exitoso en 18 casos de pacientes con PE iatrogénica (por esofagoscopia), logrando una tasa de mortalidad de 6%, utilizando antibioticoterapia, aspiración nasoesofágica y drenaje intercostal.¹⁵ Posteriormente Martínez y colaboradores publicaron una serie de casos, con manejo conservador no quirúrgico de 18 pacientes pediátricos con perforación esofágica con 100% de supervivencia. Solo un paciente desarrolló posteriormente una estenosis con requerimiento de dilatación endoscópica.² El manejo conservador de pacientes con PE, se basa en la capacidad muy particular de cicatrización tisular rápida

en la población infantil.¹⁶ Un documento de recomendación recientemente publicado sobre lesiones esofágicas recomienda que el manejo conservador sea empleado en pacientes hemodinámicamente estables, con perforaciones pequeñas y que se presenten dentro de las 48 horas de producida la lesión.¹⁷

Nuestro paciente fue evaluado inicialmente bajo la sospecha de patología respiratoria, por lo cual recibió inicialmente tratamiento sintomático y posteriormente al empeorar su condición, recién fue referido a un establecimiento de mayor complejidad. Luego del diagnóstico, en nuestro hospital, recibió antibioticoterapia de amplio espectro y se mantuvo además drenaje intercostal, aspiración continua de secreción salival y alimentación enteral por sonda a través de gastrostomía en infusión continua con una fórmula parcialmente hidrolizada, asegurando un aporte nutricional adecuado.

El soporte nutricional adecuado es fundamental en el manejo de estos pacientes. La alimentación enteral (a través de gastrostomía o yeyunostomía) es siempre superior a la alimentación parenteral prolongada, no solo por su mejor perfil de seguridad, sino porque puede ayudar a prevenir la contaminación retrógrada del mediastino con secreciones gástricas.¹⁸ Además, para prevenir la contaminación mediastinal, el drenaje nasogástrico es sugerido en algunas publicaciones, aunque su rol ha sido ampliamente debatido por considerar que puede incrementar el reflujo gastroesofágico y de esta manera agravar la contaminación del mediastino.^{19, 20} En nuestro paciente no se utilizó sonda nasogástrica. Con evolución favorable fue dado de alta con tolerancia oral adecuada. Sin embargo, como ocurre en la mayoría de los pacientes, la referencia tardía, debido a un diagnóstico inicial inadecuado, puede empeorar el pronóstico de estos pacientes e incluso aumentar el riesgo de muerte.

En conclusión, los casos de PE por cuerpo extraño en niños son eventos infrecuentes en los cuales no solamente se debe hacer un diagnóstico oportuno, sino que pueden ser manejados de manera conservadora, teniendo en cuenta una cobertura antibiótica adecuada, soporte nutricional idealmente a través de alimentación enteral y depuración de las secreciones del mediastino a través de una sonda de drenaje intercostal.

Referencias

- Demirbag S, Tiryaki T, Atabek C, Surer J, Ozturk H, Cetinkur-Sun S. Conservative Approach to the Mediastinitis in Childhood Secondary to Esophageal Perforation. *Clin Pediatr* 2005; 44: 131-134.
- Martínez L, Rivas S, Hernández F, Avila LF, Lassaletta L, Murcia J, Olivares P, Queizán A, Fernández A, López-Santamaría M, Tovar JA. Aggressive conservative treatment of esophagus perforations in children. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 685-689.
- Avanoglu A, Ergun O, Mutaf O. Management of instrumental perforations of the esophagus occurring during treatment of corrosive strictures. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1393-1395.
- Jones WG II, Ginsberg RJ. Esophageal perforation: a continuing challenge. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 534-543.
- Kim JO, Yeon KM, Kim WS, Park KW, Kim JH, Han MC. Perforation complicating balloon dilation of esophageal strictures in infants and children. *Radiology* 1993; 189: 741-744.
- Gander JW, Berdon WE, Cowles RA. Iatrogenic esophageal perforation in children. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 395-401.
- Leers JM, Vivaldi C, Schäfer H, Bludau M, Brabender J, Lurje G, Herbold T, Hölscher AH, Metzger R. Endoscopic therapy for esophageal perforation or anastomotic leak with a self-expandable metallic stent. *Surg Endosc* 2009; 23: 2258-2262.
- Hofstetter W, Swisher S, Correa A, Hess K, Putnam J, Ajani J, Dolormente M, Francisco R, Komaki R, Lara A, Martin F, Rice D, Sarabia A, Smythe R, Vaporciyan A, Walsh G, Roth J. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 376-385.
- Derbes VJ, Mitchell RE. Hermann Boerhaave's Atrocis, nec descripti prius, morbi historia, the first translation of the classic case report of rupture of the esophagus, with annotations. *Bull Med Libr Assoc* 1955; 43: 217-240.
- Carissa L. Garey, Carrie A. Laituri, Adam J. Kaye, Daniel J. Ostlie, Charles L. Snyder, George W. Holcomb III, Shawn D. St. Peter. Esophageal Perforation in Children: A Review of One Institution's Experience. *Journal of Surgical Research* 2010; 164: 13-17.
- Kim-Deobald J, Kozarek RA. Esophageal perforation: an 8-year review of a multispecialty clinic's experience. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1112-1119.
- Port JL, Kent MS, Korst RJ, Bacchetta M, Altorki NK. Thoracic esophageal perforations: a decade of experience. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1071-1074.
- Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharczuk JC. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1475-1483.
- Jemerin EE. Results of treatment of perforation of the esophagus. *Ann Surg* 1948; 128: 971.
- Mengoli LR, Klassen KP. Conservative management of esophageal perforation. *Arch Surg* 1965; 91: 232-240.
- Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. *Bio-gerontology* 2002; 3: 337-345.
- Iltvatury R, Moore F, Biffl W, Leppeniemi A, Ansaloni L, Catena F, Peitzman A, Moore E. O esophageal injuries: position paper, WSES, 2013. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 9.
- Lyons WS, Seremetis MG. Ruptures and perforations of the esophagus: the case for conservative supportive management. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 346-350.
- Cameron JL, Kieffer RF, Hendrix TR, Mehigan DG, Baker RR. Selective non operative management of contained intra thoracic esophageal disruptions. *Ann Thorac Surg* 1979; 27: 404-408.
- Altortjay A, Kiss J, Vörös A, Bohák A. Non operative management of esophageal perforations: is it justified? *Ann Surg* 1997; 225: 415-421.

Rectitis por *Streptococcus* β hemolítico grupo G

Luciana La Rosa,^{1,2} María Eva Serrano,¹ Federico Aguilera,¹ Julieta Cittadini,¹ Dolores Caffarena,¹ Omar Rubén Miravalle,^{1,2} Carlos Miguel Lumi^{1,3}

¹Centro Privado de Cirugía y Coloproctología.

²Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).

³Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):68-71

Recibido: 01/06/2016 / Aceptado: 29/09/2016 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

La rectitis es una entidad inespecífica que se identifica con una sintomatología clínica determinada, acompañada de su diagnóstico endoscópico, que tiene diferentes etiologías. Ante esta situación, resulta necesario contar con el estudio histopatológico y microbiológico de las muestras obtenidas por endoscopia. Entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), las infecciones de transmisión sexual son la causa más común de rectitis. En el presente caso reportamos la infección rectal por *Streptococcus* β hemolítico del grupo G en un paciente HSH con VIH. Esta bacteria es frecuente flora habitual en fauces, pero no en recto; prácticas sexuales anales podrían justificar su presencia en dicha localización.

Palabras claves. Rectitis, sexo anal, estreptococo, infección de transmisión sexual.

Streptococcus β hemolytic group G rectitis Summary

The proctitis is an unspecific entity that reunites particular clinical symptoms with its endoscopic diagnosis, and which may have different etiologies. In this situation it is necessary to have histopathological and microbiological analysis of samples obtained from endoscopy. Among men who have sex with men, sexually transmitted infections are the most common cause of proctitis. In this case we report a rectal infection by *Streptococcus* β hemolytic group G in a HIV positive men who have sex with men. This bacterium is commonly found

as part of oral microbiota but not in rectum; sexual anal practices can justify its finding in this location.

Key words. Rectitis, anal sex, *Streptococcus*, sexually transmitted diseases.

Abreviaturas

HSV: herpes virus simplex.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

HPV: virus de papiloma humano.

HSH: hombre que tiene sexo con hombres.

La rectitis es frecuente en aquellos individuos que practican la sexualidad anal, especialmente entre los hombres que tienen sexo con hombres (SHS).^{1,2} Los microorganismos más comunes son *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes Simplex Virus* tipo 1 o 2 (HSV) y *Treponema pallidum*; sin embargo, eventualmente, pueden detectarse gérmenes atípicos.³

Diferentes grupos de *Streptococcus*, particularmente los grupos A y C, pero también del grupo G, pueden provocar dermatitis perianal.⁴ Esto es más frecuente entre los niños, con la autoinoculación oral-anal. En la población adulta es poco común, siendo la transmisión sexual una de las posibles causas. La dermatitis perianal por *Streptococcus* β hemolítico del grupo G ha sido reportada en dos pacientes con historia de práctica sexual oral-anal.^{1,2} No hay reportes en la literatura de compromiso rectal.

En el presente manuscrito reportamos la infección rectal por *Streptococcus* β hemolítico del grupo G.

Caso clínico

Paciente hombre de 46 años de edad con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) hace 6 años con 592 células/mm³ CD 4 (29%) y carga viral in-

Correspondencia: Luciana La Rosa
Santa Fe 1589 1° piso. Tel/Fax: 4815-1403/5534/5536
Correo electrónico: lucianalarosa@gmail.com

detectable, en tratamiento con triple esquema antirretroviral. Antecedentes de relevancia: hepatitis B ya resuelta, lesiones penéanas, peri y endoanales por HPV y sífilis. El paciente no tiene pareja sexual estable y refiere mantener relaciones sexuales con diferentes hombres.

Consultó por proctorragia, mucorrea y tenesmo rectal de tres días de evolución. Los síntomas comenzaron después de cinco días de haber mantenido relaciones sexuales anales pasivas con preservativo; también compartió juguetes y practicó *fisting* sin protección. Si bien niega haber tenido sexo oral-anal, utilizó saliva entre otros lubricantes.

El examen proctológico de la piel y el conducto anal era normal. La rectosigmoidoscopia evidenció pérdida del patrón vascular y edema de la mucosa del recto inferior con manchas de aspecto rojizo que evocan imágenes de sufusión (Figuras 1 y 2). No se palpaban adenopatías inguinales. Se tomaron muestras de la mucosa rectal con pinza de biopsia endoscópica para descartar rectitis por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* mediante anticuerpos monoclonales y detección de HSV y *Cytomegalovirus* por PCR, cultivo para gérmenes comunes y VDRL cualicuantitativa. Una vez obtenidas las muestras, de acuerdo a las recomendaciones de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)³ y las Guías Europeas para el manejo de las rectitis infecciosas,⁵ se indicó tratamiento empírico con 1gr de azitromicina por vía oral y 250 mg de ceftriaxona intramuscular con el objetivo de tratar los dos gérmenes más frecuentes en rectitis agudas posteriores a la práctica de relaciones sexuales anales: *Neisseria Gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Las muestras resultaron negativas para todos estos gérmenes, detectándose mediante el cultivo un *Streptococcus* β hemolítico del grupo G sensible a penicilina y derivados.

El paciente respondió parcialmente al tratamiento empírico por lo que se decidió administrar 2 gr por día de amoxicilina con ácido clavulánico por vía oral, lográndose la curación sintomática y macroscópica de la infección. Asimismo, el paciente otorgó su consentimiento para la publicación anónima del caso clínico.

Discusión

La colonización del tubo digestivo por *Streptococcus* β hemolítico ya ha sido descrita; en las mujeres se estima entre el 4% y el 18%,^{6,7} hecho que motiva la toma de muestras para cultivo durante la gestación para prevenir la sepsis neonatal. La infección sintomática es infrecuente.

Amren y col describieron la dermatitis perianal por este microorganismo en 1966.⁴ Es más frecuente en niños, aunque eventualmente puede aislarse en adultos.⁸ Algunos factores son necesarios para que se desarrolle la sintomatología, tales como la alteración de la flora local o traumatismos.¹

La transmisión sexual como probable origen de la infección fue descrita en muy pocos trabajos. El *Streptococcus* β hemolítico del grupo G ha sido hallado en el 1,9% de los hisopados uretrales realizados para la detección de *Neisseria gonorrhoeae*.^{9,10} También se han descrito casos de balanitis por *Streptococcus* β hemolítico luego del contacto oral-genital en dos parejas heterosexuales, donde se halló el microorganismo en cultivo de lesiones penéanas y en la orofaringe de sus parejas.^{11,12}

La dermatitis perianal por *Streptococcus* β hemolítico del grupo G fue reportada en una pareja heterosexual y en un paciente HSH con historia de práctica sexual oral-anal.^{1,2} No hemos encontrado en la literatura revisada descripciones con afección rectal por esta bacteria.

Los CDC recomiendan la toma de muestra para descartar *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes Simplex Virus* tipo 1 o 2 (HSV) y *Treponema pallidum*.³ Una vez hecho esto, el tratamiento empírico recomendado incluye, entre otras opciones, Azitromicina 1gr por vía oral y 250 mg de ceftriaxona por vía intramuscular para cubrir *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Habitualmente, de esta manera se resuelve la rectitis adquirida sexualmente. En ocasiones, como en el caso que presentamos, se detecta algún microorganismo atípico. Haber contado con las muestras antes de haber iniciado el tratamiento permitió adecuarlo correctamente frente a la falta de respuesta y lograr la curación. Si bien el aspecto macroscópico y los síntomas son inespecíficos y podrían deberse a otras patologías, el tiempo de evolución, la ausencia de diarrea y el contacto sexual reciente sugieren un origen venéreo de la rectitis. Pese a eso, para descartar otros diagnósticos tales como enfermedad inflamatoria intestinal, colitis de Behcet, colitis isquémica o colitis eosinofílica entre otras, deben tomarse muestras para su estudio anatomopatológico. Además, debemos considerar que las patologías descritas, englobadas dentro del término "colítides", tienen como característica clínica la presencia de diarrea acuosa y dolor abdominal, síntomas que nuestro paciente no presentaba.^{13,14}

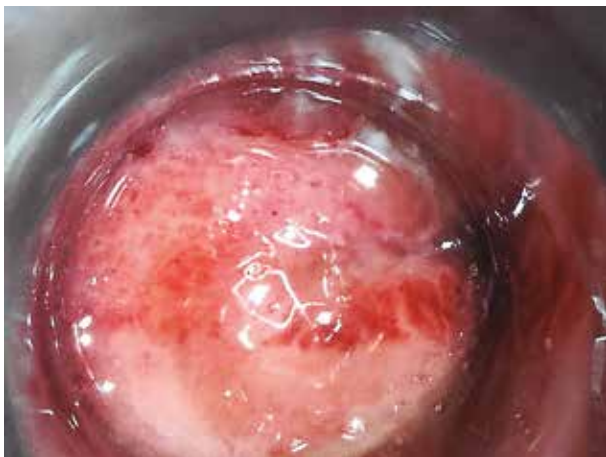
Prácticas sexuales que incluyan el contacto de secreciones orales con el área anogenital pueden favorecer la transmisión de gérmenes orofaríngeos a esa zona. En este caso, el paciente niega haber mantenido relaciones orales, aunque sí haber utilizado saliva como lubricante.

Creemos que éste pudo haber sido el mecanismo de infección. El hisopado faríngeo del paciente fue negativo y lamentablemente, al haberse tratado de un contacto esporádico no fue posible realizar un hisopado a su compañero, lo que hubiera reforzado nuestra hipótesis.

Conclusión

Una anamnesis minuciosa que incluya los datos sobre distintas prácticas sexuales resulta fundamental para sospechar el origen venéreo de una rectitis. Una vez diagnosticada clínicamente mediante un examen rectal, la toma de muestras sistemática permitirá detectar gérmenes menos frecuentes que puedan requerir de un tratamiento específico y descartar otras colitides.

Figuras 1 y 2. Rectoscopia. Pérdida del patrón vascular y edema de la mucosa con manchas de aspecto rojizo que evocan imágenes de sufusión.



La consulta inicial debe también incluir un asesoramiento para prevenir futuras infecciones. Se debe recomendar el uso de preservativo en todo tipo de contacto sexual, debiendo ser cambiado ante distintas prácticas (incluyendo el uso compartido de juguetes sexuales). Con el objetivo de disminuir la fricción durante el coito anal, resulta imprescindible el uso de lubricantes, debiendo ser éstos acuosos para evitar el fracaso del método de barrera. Debe desalentarse el uso de saliva como lubricante, dado que puede ser un medio de transmisión de diferentes gérmenes, como en el caso aquí descrito.

Referencias

1. Abdolrasouli A, Hemmati Y, Amin A, Roushan A, Butler I. Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: an unusual etiology of perianal streptococcal dermatitis acquired from heterosexual oral-anal intercourse. *International Journal of STD & AIDS* 2012; 23: 911-912.
2. Maatouk I, Moutran R. Perianal Streptococcal Dermatitis due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in a Man Who Has Sex with Men. *J Sex Med* 2013; 10: 2351-2352.
3. Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, Richards CL, Iademarco MF. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64 1-137.
4. Amren F, Anderson AS, VVannainaker LW. Perianal cellulitis associated with group A streptococci. *Am j Dis Child* 1966; 112: 546-552.
5. De Vries H, Zingoni A, White J, Ross J, Kreuter A. 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *International Journal of STD & AIDS* 2014; 25: 465-474.
6. Mengist A, Kannan H, Abdissa A. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of anorectal and vaginal group B *Streptococci* isolates among pregnant women in Jimma, Ethiopia. *BMC Res Notes* 2016; 9: 351-355.
7. Kwatra G, Cunnington MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, Tam WH, Madhi SA. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1076-1084.
8. Neri I, Bardazzi F, Marzarudi S, Patrizi A. Perianal streptococcal dermatitis in adults. *British Journal of Dermatology* 1996;135: 796-798.
9. Christensen KK, Christensen P, Flamholz L, Ripa T. Frequencies of streptococci of groups A, B, C, D and G in urethral and cervix swab specimens from patients with suspected gonococcal infection. *Acta Path Microbiol Scand* 1974; 82: 470-474.
10. Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. *Candida albicans* and *Streptococcus pyogenes* balanitis: diabetes or STI? *Int J STD AIDS* 2015; 26: 755-756.
11. Orden B, Manjavacas CG, Martínez R, Franco A. Streptococcal balanitis in a healthy adult male. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 920-921.

12. Fisk P, Riley V. Fellatio in the sexual transmission of Lancefield Group A b-haemolytic streptococcus. *Int J STD AIDS* 1995; 6: 458.
13. Lamb C, Lamb E, Mansfield J, Sankar K. Sexually transmitted infections manifesting as proctitis. *Frontline Gastroenterol* 2013; 4: 32-40.
14. Tortora A, Purchiaroni F, Scarpellini E, Ojetti V, Gabrielli G, Giovanni G, Gasbarrini A. Colitides. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16:1795-1805.

Divertículo duodenal mimetizando lesão neoplásica em pâncreas

Gabriela Ferreira Paduani,¹ Vitor Speranza Faifer,² Luciano de Souza Hybner,¹ Carolin Desire Nava Pérez,¹ João Guilherme Guerra de Andrade Lima Cabral,¹ José Celso Ardengh¹

¹ Departamento de Endoscopia Terapêutica, Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Endoscopia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):72-74

Recibido: 12/07/2016 / Aceptado: 09/12/2016 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumo

Divertículos no trato gastrointestinal geralmente ocorrem em cólon e topografia periampular, devendo ser considerados, neste último, como diagnóstico diferencial de lesões expansivas. Apresentamos o caso onde uma paciente refere desconforto em hipocôndrio direito e realiza ressonância magnética. O exame evidencia uma lesão hipoecóica em topografia de cabeça pancreática, erroneamente confundido com lesão neoplásica. Fez-se necessário, utilização de outra ferramenta diagnóstica para melhor elucidação do caso.

Palavras-chaves. Duodeno, divertículo, neoplasia.

Divertículo duodenal que mimetiza una lesión neoplásica en el páncreas

Resumen

Los divertículos del tracto gastrointestinal generalmente ocurren en el colon y la topografía periampular y deben ser considerados en esta última como diagnóstico diferencial de lesiones expansivas. Presentamos el caso de una paciente con dolor abdominal en hipocondrio derecho quien se realizó una resonancia magnética. El estudio evidenció una lesión

hipoecóica en la cabeza del páncreas, la cual fue confundida con una lesión neoplásica. Fue necesaria la utilización de otra herramienta diagnóstica para el diagnóstico definitivo.

Palabras claves. Duodeno, divertículo, neoplasia.

Duodenal diverticulum mimicking pâncreas neoplasm

Summary

Gastrointestinal diverticulum usually occurs in colon and periampular topography and should be considered to differential diagnosis of neoplastic lesions. We present a case where a patient with discomfort in the right upper abdomen was provided a MRI. It showed a hypoechoic lesion in the pancreatic head, wrongly diagnosed like a neoplastic lesion. Other diagnostic tool was required to better management of the case.

Key words. Duodenum, diverticulum, neoplasm.

Abreviações

FA: fosfatase alcalina.

GGT: gama-glutamilttransferase.

BT: bilirrubinas totais.

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética.

TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

RNM: ressonância magnética.

USE: ultrassom endoscópico.

Correspondencia: Gabriela Ferreira Paduani
Departamento de Endoscopia Terapêutica, Hospital Nove de Julho
Hospital, 01409-002, São Paulo, São Paulo, Brasil.
Telefone: +55 11 94460-5119;
Correo electrónico: gabrielapaduani@gmail.com

Paciente feminina, 83 anos, apresenta há um ano desconforto em hipocôndrio direito. Colectectomizada há 10 anos, hipertensa e diabética. Exames laboratoriais: FA

274U/L; GGT 54U/L; BT 0,28 mg/dL; TGO 16U/L; TGP 14U/L. Ressonância magnética (RNM) evidencia lesão expansiva em segunda porção duodenal (Figura 1). Solicitada ecoendoscopia para melhor definição diagnóstica. Após passagem do aparelho para segunda porção, nota-se, na imagem endoscópica, divertículo gigante peripapilar, preenchido por restos alimentares (Figura 2). No ultrassom endoscópico (USE), nota-se imagem hipocóica, homogênea, de limites imprecisos (Figura 3 e 4). O duodeno é a segunda localização mais comum dos divertículos gastrointestinais.¹ Geralmente ocorrem em topografia periampular, e devem ser considerados como diagnóstico diferencial se uma lesão expansiva é localizada na RNM. Geralmente, neste exame mostram-se preenchidos por gás ou fluido, sendo assim facilmente reconhecidos, mas se não apresentam conteúdo completamente líquido ou sólido, podem ser erroneamente confundidos com lesões císticas ou tumorais na cabeça pancreática.³ Em lesões pequenas periampulares, o USE têm surgido como método complementar de maior acurácia na prática clínica, alcançando sensibilidades maiores que 90%, devendo ser utilizado nos casos de dúvida diagnóstica.⁴ Mais trabalhos prospectivos e randomizados são necessários para estabelecer o USE como rotina nas lesões periampulares.

Figura 1. Na segunda porção duodenal, deslocando o lúmen, nota-se à RNM, lesão expansiva com hipersinal em T2, hipossinal em T1, com realce heterogêneo e progressivo após injeção do meio de contraste.

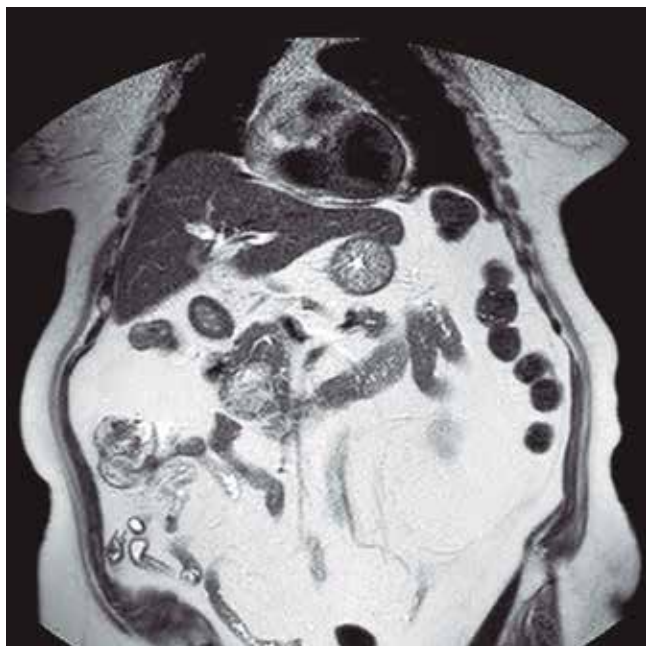


Figura 2. Imagem endoscópica evidenciando divertículo peripapilar repleto por restos alimentares.



Figura 3 e 4. Ecoendoscopia evidenciando lesão hipocóica, homogênea, de limites irregulares, medindo 3,62 x 1,25 cm nos maiores eixos.



Suporte financeiro. *Não houve suporte financeiro para esta pesquisa.*

Conflito de interesse. *Todos os autores declaram não haver conflitos de interesse.*

Referencias

1. Whitcomb JG. Duodenal diverticulum: a clinical evaluation. Arch Surg 1964; 88: 275-278.
2. Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Movson JS, Dupuy DE, Wallach MT. CT of the duodenum: an overlooked segment gets its due. Radio Graphics 2001; 21: 147-160.
3. Macari M, Lazarus D, Israel G, Megibow A. Duodenal diverticula mimicking cystic neoplasms of the pancreas: CT and MR imaging findings in seven patients. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 195-199.
4. Will U, Bossekert H, Meyer F. Correlation of endoscopic ultrasonography (EUS) for differential diagnostics between inflammatory and neoplastic lesions of the papilla of Vater and the peripapillary region with results of histologic investigation. Ultraschall Med 2008; 29: 275-280.

Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Javier Molina-Infante,^{1,2} Rodolfo Corti,³ Judith Doweck,³ Adrián G McNicholl,^{2,4} Javier P Gisbert^{2,4}

¹ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.

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

³ Sección Esófago y Estómago, Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47:75-85

Recibido: 14/12/2016 / Aceptado: 12/01/2017 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

El incremento progresivo de la resistencia a los antibióticos de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), unido a la ausencia de una antibioticoterapia alternativa, desafían nuestra capacidad para luchar de manera eficaz contra esta bacteria en el año 2017. Actualmente, la receta para mejorar nuestra eficacia debe combinar una supresión potente del ácido gástrico, tratamientos cuádruples y una extensión de la duración hasta los 14 días en todos los tratamientos empíricos de primera línea y rescate. Vonoprazán, un potente antisecreto que actúa inhibiendo la unión del potasio a la bomba de protones (*H-K-ATPasa*) en la célula parietal gástrica, ha demostrado recientemente ser significativamente superior a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en tratamientos triples de primera y segunda línea. Estos hallazgos enfatizan la importancia de una supresión ácida potente para maximizar la eficacia de los antibióticos. El subcitrate de bismuto, que era uno de los componentes originales de los primeros tratamientos erradicadores antes de la era de la terapia triple, ha resurgido recientemente como un prometedor agente terapéutico. Su adición a regímenes triples (IBP, amoxicilina y bien claritromicina, metronidazol, levofloxacino o rifabutina) ha demostrado conseguir incrementar las tasas de curación por encima del 90%. La combinación de IBP, bismuto y dos antibióticos (incluyendo amoxicilina, metronidazol, tetraciclina o furazolidona), así como Pylera® (la cápsula 3 en 1 que

contiene subcitrate de bismuto, metronidazol y tetraciclina) aportan también un tratamiento altamente eficaz frente a cepas multirresistentes de *H. pylori*.

Palabras claves. *Helicobacter pylori*, vonoprazán, bismuto, cuádruple, claritromicina.

Latest advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection

Summary

Increasing *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) resistance to several antibiotics, coupled with lack of alternative antimicrobial drugs, challenge our ability to effectively fight this bacterium in 2017. Currently, the empiric recipe for improving our efficacy should combine strong gastric acid suppression, quadruple therapies and increasing length up to 14 days in all first and rescue lines. Vonoprazán, a novel potassium-competitive acid blocker, has consistently shown significant superiority over proton pump inhibitor (PPI) therapy in first- and second-line triple regimens. These findings hint at the importance of an effective acid suppression to maximize antibiotic effect. Bismuth subcitrate, which was one of the components of *H. pylori* before the era of the standard triple therapy, has recently resurfaced as a promising therapeutic agent. Addition of bismuth to clarithromycin-, metronidazole-, levofloxacin-, and rifabutin-therapy has lately shown to increase effectiveness rates over 90%. A combination of PPI, bismuth and two additional antibiotics (including amoxicillin, metronidazole, tetracycline and furazolidone), along with Pylera® (the three-in-one capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline) may also be useful therapeutic assets against multi-resistant *H. pylori* strains.

Correspondencia: Javier Molina-Infante
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara.
C/ Pablo Naranjo s/n 10003, Cáceres, España.
Teléfono: 0034 927621543 Fax: 0034927621545
Correo electrónico: xavi_molina@hotmail.com

Key words. *Helicobacter pylori*, vonoprazán, bismuth, quadruple, clarithromycin.

Abreviaturas

H pylori: *helicobacter pylori*.

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

AMO: amoxicilina.

BIS: bismuto.

CLA: claritromicina.

LEV: levofloxacina.

MTZ: metronidazol.

RIF: rifabutina.

TET: tetraciclina.

VON: vonoprazán.

1. Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H pylori*) afecta a alrededor del 50% de la población mundial, con cifras de prevalencia cercanas al 80-90% en África y Latinoamérica, e inferiores en Europa y Estados Unidos (25-40%).¹ Esta bacteria juega un papel clave en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma MALT, por lo que un tratamiento eficaz es esencial.¹ El incremento progresivo de la resistencia de la bacteria a claritromicina (CLA) ha resultado en una pérdida de eficacia manifiesta de la terapia estándar durante las dos últimas décadas, la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina (AMO) y CLA.² El incremento paralelo en todo el mundo de la resistencia a otros antibióticos clave en los tratamientos erradicadores [metronidazol (MTZ) y levofloxacina (LEV) principalmente],³ unido a la ausencia de antibióticos alternativos eficaces, han trazado un complejo escenario para la implementación de tratamientos erradicadores eficaces (al menos una eficacia cercana o superior al 90% en el análisis por intención de tratar) en el año 2017.⁴

Esta revisión trata de desglosar con una visión práctica los avances más recientes en el campo de los tratamientos erradicadores de la infección por *H pylori*. Todas las recomendaciones terapéuticas realizadas en esta revisión han sido recientemente refrendadas en las conferencias de consenso para el tratamiento de *H pylori* realizadas en Europa,⁴ España⁵ y Canadá.⁶ Pese a que en un ambiente de creciente resistencia a antibióticos se ha postulado la necesidad de guiar la terapia erradicadora mediante el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de *H pylori*,⁷ la ventaja de esta estrategia frente a la administración empírica de nuevos tratamientos altamente eficaces no ha

sido suficientemente confirmada, además de no estar disponible en la mayoría de los centros, requerir endoscopia, incrementar costes y tener una pobre correlación entre los datos *in vitro* e *in vivo*.⁸ Por tanto, todas las recomendaciones incluidas en esta revisión están realizadas para tratamientos empíricos donde la susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria es desconocida.

2. Optimización como receta del éxito: supresión ácida potente, terapias cuádruples y duración prolongada

El *H pylori* reside habitualmente dentro del moco presente en la cámara gástrica, anclado a las células epiteliales superficiales. La gran mayoría de los microorganismos permanecen en un estado no replicativo (pero viable), que convierte a la bacteria en fenotípicamente resistente, dado que se reduce ostensiblemente la capacidad de los antibióticos, especialmente AMO y CLA, para destruir la bacteria.² Este estado fenotípicamente resistente es mucho más frecuente cuando el pH de la cámara gástrica oscila entre 3 y 6. Cuando el pH gástrico sube por encima de 6-7, la bacteria entra en un estado replicativo, donde se hace más susceptible a la AMO y a la CLA.² Por lo tanto, cuanto más potente sea la supresión ácida, mayor será la capacidad de éxito de la antibioticoterapia frente a *H pylori*.

Los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son los fármacos supresores de ácido más frecuentemente usados en los tratamientos erradicadores para *H pylori*. Es importante destacar que los IBP sufren un proceso de metabolización hepática mediante el citocromo CYP450 (principalmente por su isoforma CYP2C19) y que existen diferencias interindividuales en el genotipo CYP2C19, que pueden influir en la eficacia clínica del fármaco. Existen actualmente 3 fenotipos derivados de los polimorfismos genotípicos: metabolizadores rápidos, intermedios y lentos. La tasa de metabolizadores rápidos es muy elevada en Europa y América (56-81%) y notablemente inferior en los países asiáticos (27-38%).⁹ A dosis equivalentes de IBP, las tasas de erradicación son inferiores en metabolizadores rápidos, probablemente debido a una degradación más rápida y menor vida media de los IBP.⁹ Por lo tanto, todos los pacientes en Europa y América, dada la elevada probabilidad de ser metabolizadores rápidos, deberían recibir dosis elevadas diarias de IBP. Dos recientes metaanálisis han revelado que el esomeprazol y el rabeprazol son capaces de alcanzar tasas de curación de *H pylori* más elevadas, especialmente en pacientes metabolizadores rápidos CYP2C19.^{10, 11} De hecho, las guías de consenso recientemente publicadas en Europa,⁴ España⁵ y Canadá⁶ recomiendan el uso de dosis

altas de IBP en las terapias triples, dado que esta medida puede incrementar la eficacia terapéutica en un 6-12%. Si bien existe escasa evidencia a este respecto con las terapias cuádruples, parece lógico esperar que esta misma recomendación sea extensible al resto de esquemas de tratamiento erradicadores de primera, segunda y tercera línea.

La importancia de una supresión ácida eficaz en el tratamiento erradicador de *H. pylori* ha sido recientemente subrayada por la incorporación al arsenal terapéutico de vonoprazán (VON), un nuevo supresor de la secreción ácida que funciona mediante inhibición competitiva de los canales de potasio, mecanismo distinto de los IBP. En la actualidad este fármaco sólo se encuentra disponible en Japón y Corea, pero es esperable que esté disponible en breve en otros países. Este nuevo fármaco ha demostrado recientemente conseguir una supresión ácida inmediata, potente y sostenida comparado con esomeprazol y rabeprazol.¹² Dos recientes estudios han comparado la eficacia de una terapia triple estándar, utilizando bien IBP o VON como fármacos supresores del ácido.^{13, 14} Ambos estudios demostraron un incremento de al menos un 20% en las tasas de erradicación sólo cambiando el fármaco supresor del ácido, utilizando los mismos antibióticos a dosis similares. Llamativamente, la eficacia del tratamiento frente a cepas de *H. pylori* resistentes a CLA aumentó en un 30-40% con VON.^{13, 14} Estos hallazgos son altamente sugerentes de que una supresión ácida potente puede ayudar a vencer, aunque solo parcialmente, la resistencia antimicrobiana de la bacteria. Indudablemente, son necesarios más estudios con este prometedor agente farmacológico para dilucidar su lugar exacto en el algoritmo terapéutico.

2.2. Terapias cuádruples con tres antibióticos

Como se ha mencionado con anterioridad, la terapia triple con CLA alcanza globalmente cifras de curación menores del 80% en todo el mundo.² De igual manera, las terapias triples con MTZ o LEV también quedan generalmente por debajo de este umbral de eficacia. Es importante destacar que existen aún contadas excepciones para esta regla, como determinados países del Norte de Europa (donde la resistencia a CLA es muy baja¹⁵) o Japón, que es probablemente el único lugar del mundo donde la resistencia a MTZ es muy baja.¹⁶ Ante la ausencia de antibióticos alternativos para el tratamiento del *H. pylori*, la adición a los tratamientos triples erradicadores de un cuarto fármaco [MTZ inicialmente y bismuto (BIS) en los últimos años] ha conseguido incrementar la eficacia de diversos tratamientos empíricos de primera y segunda línea por encima del 90%, pese a elevadas tasas de resistencia a los antibióticos utilizados. Esta tendencia

queda claramente reflejada a lo largo de toda la revisión y se muestra en las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Cálculo de la resistencia combinada a claritromicina y metronidazol, teniendo en cuenta los valores aislados de resistencia a cada antibiótico.

		Resistencia a metronidazol			
		30%	40%	50%	60%
Resistencia a claritromicina	15%	5	6	7,5	9
	20%	6,6	8	10	12
	25%	8,3	10	12,5	15
	30%	10	12	15	18
	35%	11,6	14	17,5	21
	40%	13,3	16	20	24

Tabla 2. Tratamientos erradicadores empíricos de primera línea actualmente recomendados y aquellos en investigación con resultados prometedores.

Dosis e intervalos de administración recomendados		Problemática a tener en cuenta
TRATAMIENTOS RECOMENDADOS		
Cuádruple concomitante sin bismuto durante 14 días	IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Claritromicina 500 mg/12 hs Nitroimidazol 500 mg/12 hs	Tasas de curación < 90% si la resistencia dual a claritromicina y metronidazol es ≥ 15% Efectos adversos
Cuádruple clásico con bismuto durante 14 días	Bismuto subcitrato 120 mg/6 hs o Bismuto subcitrato 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*) /12 hs Tetraciclina 500 mg/6 hs Nitroimidazol 500 mg/8 hs	Disponibilidad bismuto y tetraciclina Complejidad y mal cumplimiento terapéutico Efectos adversos
Cuádruple con Pylera® durante 10 días	IBP (dosis estándar**) /12 hs Pylera® 3 cápsulas cada 6 hs	Disponibilidad y coste Pylera® Dosis relativamente bajas de tetraciclina Efectos adversos
TRATAMIENTOS PROMETEDORES EN INVESTIGACIÓN		
Triple más bismuto durante 14 días	Bismuto subcitrato 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs + Claritromicina 500 mg/12 hs ó Nitroimidazol 500 mg/8-12 hs	Disponibilidad bismuto Efectos adversos Umbral de ineficacia dependiente de resistencia antibiótica aún desconocido
Triple con vonoprazán durante 10-14 días	Vonoprazán 20 mg/12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Claritromicina 500 mg/12 hs	Disponibilidad y precio de vonoprazán
* Si bien no existe evidencia suficiente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.		
** La ficha técnica de Pylera® recomienda dosis simple cada 12 hs. Igualmente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.		

* Si bien no existe evidencia suficiente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

** La ficha técnica de Pylera® recomienda dosis simple cada 12 hs. Igualmente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

Tabla 3. Tratamientos erradicadores empíricos de rescate actualmente recomendados.

	Dosis e intervalos de administración recomendados	Problemática a tener en cuenta
Terapia triple con levofloxacino durante 14 días	IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Levofloxacino 500 mg/24 hs	Tasas de curación < 90% si la resistencia a levofloxacino es > 12% Disponibilidad y coste <i>Pylera</i> ®
Tratamiento cuádruple con <i>Pylera</i>® durante 10 días	IBP (dosis estándar**) /12 hs <i>Pylera</i> 3 cápsulas cada 6 hs	Dosis relativamente bajas de tetraciclina Efectos adversos
Terapia cuádruple con IBP, bismuto y combinación de 2 antibióticos durante 14 días	IBP (dosis dobles) /12 hs Bismuto 240 mg/12 hs más la combinación de 2 antibióticos a escoger entre Amoxicilina 1-1,5 g/8-12 hs Nitroimidazol 500 mg/8 hs Tetraciclina 500 mg/6 hs Furazolidona 100 mg/6 hs	Disponibilidad de bismuto, tetraciclina y furazolidona Complejidad y mal cumplimiento terapéutico Efectos adversos Precio Potenciales efectos adversos graves (hepatotoxicidad y mielotoxicidad), aunque excepcionales (< 4%) Riesgo de desarrollo de resistencia <i>M. Tuberculosis</i>
Terapia triple con rifabutina durante 10-12 días	IBP (dosis dobles*) /8-12 hs Amoxicilina 1-1,5 g/8-12 hs Rifabutina 150 mg/12 hs	Potenciales efectos adversos graves (hepatotoxicidad y mielotoxicidad), aunque excepcionales (< 4%) Riesgo de desarrollo de resistencia <i>M. Tuberculosis</i>
TRATAMIENTOS PROMETEDORES EN INVESTIGACIÓN		
Terapia triple con levofloxacino más bismuto durante 14 días	Bismuto 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Levofloxacino 500 mg/24 hs	Disponibilidad de bismuto Tasas de curación < 90% si la resistencia a levofloxacino es > 25% Efectos adversos Precio Tolerancia Potenciales efectos adversos graves (hepatotoxicidad y mielotoxicidad), aunque excepcionales (< 4%) Riesgo de desarrollo de resistencia <i>M. Tuberculosis</i>
Terapia triple con rifabutina más bismuto durante 14 días	Bismuto 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*)/12 hs Amoxicilina 1 g/2 hs Rifabutina 150 mg/12 hs	Potenciales efectos adversos graves (hepatotoxicidad y mielotoxicidad), aunque excepcionales (< 4%) Riesgo de desarrollo de resistencia <i>M. Tuberculosis</i>

* Si bien no existe evidencia suficiente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

** La ficha técnica de *Pylera*® recomienda dosis simple cada 12 hs. Igualmente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

2.3. Duración prolongada

Si bien la duración de los tratamientos erradicadores ha sido históricamente de 7-10 días (en épocas con tasas de resistencia a antibióticos menores), los incrementos de la resistencia antimicrobiana unido a la ausencia de alternativas terapéuticas, hacen necesario aumentar la duración de todos los tratamientos a 14 días como una herramienta adicional para mantener la eficacia de los mismos. Existe evidencia suficiente en la actualidad para esta recomendación respecto a la terapia triple estándar.¹⁷ En relación a las terapias cuádruples, múltiples terapias sin bismuto (concomitante, secuencial, híbrida) y con BIS (clásica, nuevas terapias cuádruples combinando IBP + BIS + 2 antibióticos) han demostrado, en general, mejores tasas de eficacia con duraciones de 2 semanas.¹⁸

3. ¿Cómo seleccionar adecuadamente los antibióticos?

Cuando se prescribe un tratamiento erradicador para eliminar la infección por *H. pylori*, se deben tener en cuenta una serie de factores claves para adoptar la opción terapéutica con mayor probabilidad de ser eficaz en cada individuo. El *H. pylori* es un agente infeccioso y el objetivo terapéutico debería ser siempre el 100%, habiéndose establecido un umbral teórico de eficacia (excelente > 95%, bueno 90-95%, regular 85-89%, malo 81-84% e inaceptable ≤ 80%).¹⁹ Con plena disponibilidad de determinados fármacos esenciales [BIS, tetraciclina (TET)], un objetivo más realista con los nuevos tratamientos cuádruples con y sin BIS para todas las líneas de tratamiento es acercarnos o superar el 90% de eficacia en el análisis por intención de tratar.⁵

La creciente tasa de resistencia de *H. pylori* a antibióticos, especialmente CLA, MTZ y LEV, es la causa más frecuente de fallo del tratamiento erradicador.¹⁹ El escenario ideal, por lo tanto, sería conocer de antemano la susceptibilidad a antibióticos del microorganismo mediante cultivo de la bacteria, para diseñar un tratamiento a medida para cada cepa de *H. pylori*. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la realidad es que la gran mayoría de los tratamientos erradicadores se prescriben de forma empírica. Por lo tanto, esta elección se debe hacer teniendo en cuenta variables dependientes de la bacteria y del individuo. Se deberían conocer las tasas de resistencia a antibióticos locales, y en caso de desconocerlas, hacer una estimación de las mismas según la eficacia local de los tratamientos utilizados.²⁰ La historia previa de consumo de antibióticos del paciente es esencial para poder predecir el fallo de tratamientos de primera línea que contienen CLA o LEV. Se debe interrogar al paciente acerca de

tratamientos previos con macrólidos (faringoamigdalitis, infecciones en vías respiratorias altas), nitroimidazoles (tricomonas, giardiasis, amebiasis) y quinolonas (especialmente infecciones en tracto urinario y respiratorio). Si no es el primer tratamiento erradicador frente al *H. pylori*, una regla de oro es nunca repetir CLA y LEV si se utilizaron previamente, por generación frecuente de resistencias secundarias.²⁰

El MTZ también genera resistencias secundarias, pero con la particularidad de que éstas pueden ser parcialmente superadas con el uso ulterior de dosis altas (al menos 500 mg/8 h) con duraciones prolongadas, preferiblemente 14 días. Por el contrario, BIS, AMO y TET pueden volver a ser usados, ya que, tras la exposición a dichos antibióticos, la bacteria desarrolla resistencia secundaria en menos del 5% de los casos.^{19, 20}

El concepto aislado de resistencia a CLA mayor o menor de 15% para la adopción de decisiones terapéuticas ha quedado obsoleto, dado que la terapia triple ha sido desaconsejada ya en todas las recientes revisiones de consenso.⁴⁻⁶ Actualmente, se deben utilizar terapias cuádruples y se debe seleccionar bien una sin BIS (concomitante) o una con BIS (cuádruple clásica o *Pylera*®). Se ha estimado que la terapia concomitante alcanzará una eficacia superior al 90% siempre que la tasa de resistencia conjunta a CLA y MTZ sea < 15%. Si esta tasa de resistencia conjunta es > 15%, se debería optar por tratamientos cuádruples con BIS.^{6, 19, 20} En la Tabla 1, se incluye un sencillo esquema para calcular la resistencia combinada a CLA y MTZ.

4. Tratamientos de primera línea

La terapia triple es un tratamiento actualmente desaconsejado en todas las guías de práctica clínica recientes,⁴⁻⁶ y su uso debe quedar restringido a áreas geográficas donde se ha documentado una resistencia a CLA < 15% o bien donde se haya documentado una eficacia superior al 90% en la práctica clínica. Es importante aquí enfatizar la variabilidad de la resistencia a antibióticos de la bacteria entre países del mismo continente e incluso entre provincias del mismo país. En un reciente estudio multicéntrico español, dependiente del registro europeo de *H. pylori*, se consiguió demostrar que la terapia cuádruple concomitante optimizada proporcionaba una ganancia terapéutica del 10% frente a la terapia triple optimizada.²¹ A diferencia del resto de los centros participantes, algunos centros participantes en Sevilla, Zaragoza y Barcelona alcanzaron tasas de curación superiores al 90% con la terapia triple optimizada. Los tratamientos actualmente aceptados de primera línea y aquellos con resultados actuales prome-

tedores pendiente de validación han sido resumidos en la Tabla 2.

4.1. Tratamiento secuencial

La terapia secuencial (IBP junto con AMO durante los primeros 5 días, seguido de IBP junto con CLA y MTZ durante los últimos 5 días) fue desarrollada en Italia en el año 2001 como alternativa a la terapia triple, cuya eficacia empezaba a declinar hace ya 16 años. Tras muchos estudios con resultados excelentes hasta el año 2008 (todos provenientes de Italia) y haber sido incluida en los algoritmos terapéuticos, su proceso de validación fuera de ese país mostró resultados notablemente inferiores y claramente insuficientes en estudios realizados en el resto de Europa, América y Asia. Cuando se evaluó la eficacia conjuntamente con datos de susceptibilidad antimicrobiana, se pudo observar que este tratamiento pierde eficacia en regiones donde la resistencia aislada a MTZ es alta y la tasa combinada de resistencia a CLA y MTZ es > 5%.¹⁹ Una reciente revisión sistemática de la Cochrane ha puesto de manifiesto esta "paradójica" pérdida de eficacia con el tiempo, demostrando que ofrece mejores resultados que la terapia triple prescrita durante 10 o menos días, pero no es superior a la terapia triple de 14 días.²² Por otra parte, el tratamiento concomitante (ver sección 4.2), que utiliza los mismos antibióticos sin interrumpirlos, ha demostrado ser significativamente superior al tratamiento secuencial cuando ambos son pautados con una duración similar.²³ Por lo tanto, actualmente se desaconseja el empleo de la terapia secuencial.

4.2. Tratamiento cuádruple concomitante (sin BIS)

El tratamiento concomitante consiste en la administración conjunta de IBP, AMO, CLA y MTZ (realmente es la adición de MTZ a una terapia triple) durante 14 días. Este tratamiento ha sido recomendado en todas las guías de práctica clínica recientes⁴⁻⁶ como la mejor alternativa actual a la terapia triple en regiones con tasas de resistencia a CLA crecientes (15-40%), pero con cifras intermedias estables (< 40-50%) de resistencia a MTZ (por ejemplo, España, Grecia, Estados Unidos, Australia, Tailandia). En estas áreas geográficas, la resistencia doble (a CLA y MTZ) se encontrará, presumiblemente, por debajo del 15%.

Como se puede colegir de la Tabla 2, este tratamiento no es infalible y puede tener una eficacia subóptima en regiones donde la resistencia a MTZ es superior al 60% (por ejemplo, Asia, Sudamérica y América Central), ya que con una resistencia a CLA generalizada > 15%, la tasa de resistencia combinada a CLA y MTZ será superior al

15%. Respecto a esta terapia, cabe destacar que debe ser optimizada para su máxima eficacia, con dosis altas de IBP y una duración preferible de 14 días.^{4-6, 18} Diversos estudios realizados en América, Corea o Italia con eficacia < 85% han utilizado esta terapia únicamente durante 5 días y claramente han subestimado la eficacia del tratamiento.¹⁸ Un reciente estudio realizado en España ha demostrado que una duración de 14 días con dosis altas de IBP puede aumentar hasta en un 5% la eficacia del tratamiento concomitante, comparado con una duración de 10 días y dosis estándar de IBP.²⁴

4.3. Tratamiento cuádruple clásico con BIS (IBP, BIS, TET, MTZ)

La verdadera primera terapia triple que fue utilizada frente a la infección por *H pylori*, antes de la terapia triple estándar (IBP, AMO y CLA), consistía en BIS, MTZ y TET,²⁵ optimizada en 1995 mediante la adición de IBP.²⁶ Sin embargo, el descubrimiento de la terapia triple estándar, mucho más sencilla, mejor tolerada e igualmente eficaz a principios de los años 90, hizo que la combinación cuádruple clásica con BIS fuera relegada a tratamiento de rescate de última línea. La evidente pérdida de eficacia de la terapia triple estándar unida a la creciente resistencia a antibióticos ha hecho que esta combinación farmacológica cuádruple con BIS vuelva veinte años después a la primera línea del arsenal terapéutico.

Teóricamente, la terapia cuádruple con BIS es un régimen ideal de primera línea, ya que usa BIS y TET, contra los que apenas hay resistencias descritas. De igual manera, esta combinación farmacológica parece también tener una elevada eficacia frente a cepas resistentes a MTZ. Existen datos provenientes de tres metaanálisis donde no se ha podido demostrar una ventaja significativa de esta terapia frente a la terapia triple.²⁷⁻²⁹ Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela, dado que provienen de estudios anteriores al 2004, donde la resistencia a CLA era inferior a la actual. Además de los efectos adversos, el principal inconveniente es el elevado número de comprimidos a tomar en intervalos de tiempo, que dificulta el adecuado cumplimiento terapéutico.

Para tratar de salvar esta desventaja y reducir el volumen de fármacos y unificar la hora de toma de los mismos, se creó una cápsula que contenía BIS, TET y MTZ, recientemente comercializada en algunos países europeos como *Pylera*®. Los resultados iniciales con esta formulación galénica en el año 2003 fueron buenos (87-94%), con una eficacia frente a cepas resistentes a MTZ del 80-90%.^{30, 31} Al igual que aconteció con la terapia clásica cuádruple con BIS, no se consiguió demostrar en aquella

época una diferencia significativa frente a la terapia triple estándar. Un ensayo clínico multicéntrico europeo publicado en 2011 confirmó una ventaja estadísticamente significativa frente a la terapia triple y una elevada eficacia frente a cepas resistentes a MTZ.³² Recientemente se han presentado los datos preliminares del uso de IBP + *Pylera*® durante 10 días como terapia de primera línea, provenientes en el Registro Europeo de *H pylori*.³³ La eficacia por intención de tratar fue del 93%, por lo que está claro que parece una herramienta terapéutica muy prometedora tanto en primera línea como en rescate para el presente inmediato.

Aparte de su elevado coste, existen algunas incógnitas sobre esta nueva formulación galénica, como el uso de dosis relativamente bajas de TET (2 g/día en el esquema clásico frente a 1,5 g/día con *Pylera*®), así como una presentación única para 10 días, cuando podría ser que la duración de 14 días incrementara su eficacia frente a cepas de *H pylori* resistentes a MTZ, como en otras líneas de tratamiento. Acaba de ser publicado recientemente el primer estudio que ha comparado terapia triple durante 14 días frente a la cuádruple con BIS y concomitante durante 10 días en Taiwán.³⁴ No se encontraron diferencias significativas en eficacia de la terapia cuádruple con bismuto (90%) y concomitante (86%), con una eficacia inferior de la terapia triple (83%). Este interesante estudio refuerza la necesidad de cambiar a terapias cuádruples y probablemente, como se ha descrito previamente, la necesidad de incrementar la duración de la terapia concomitante para mejorar su eficacia.

4.4. Nuevos tratamientos cuádruples con BIS

En áreas geográficas con elevada resistencia a múltiples antibióticos (por ejemplo, China) donde la terapia triple y cuádruple sin bismuto no son eficaces, la ausencia de disponibilidad de tetraciclina o de *Pylera*® ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos cuádruples con bismuto de primera línea, combinando IBP y BIS con dos antibióticos disponibles localmente. La combinación de BIS con otros antibióticos parece tener un efecto sinérgico que logra incrementar la eficacia de antibióticos, como CLA y MTZ, en presencia de cepas resistentes a los mismos.³⁵ En el año 2015 se publicó un interesante estudio chino, en una población con una elevada tasa de resistencia documentada a CLA (26%) y MTZ (44%).³⁶ Los autores consiguieron demostrar una eficacia igual o superior al 90% añadiendo BIS a una terapia triple (IBP y AMO + CLA o MTZ) durante 14 días. Los resultados con MTZ fueron significativamente mejores, lo que apuntaba a un menor efecto sinérgico con la CLA para vencer la

resistencia. Sin embargo, dos estudios recientes llevados a cabo en Turquía³⁷ y España³⁸ (donde la eficacia de la terapia triple está alrededor del 70%^{36, 39}) han descrito una eficacia superior al 90% añadiendo bismuto a la terapia triple estándar (IBP, AMO y CLA) durante 14 días. Este esquema de tratamiento, por su sencillez y precio asequible, merece ser validado en otras regiones geográficas con diferentes patrones de resistencia a antibióticos.

5. Tratamientos de rescate

5.1. Tratamiento con LEV (triple y cuádruple con BIS)

Cuando ha fracasado una primera línea de tratamiento con CLA, se ha recomendado históricamente como rescate la terapia cuádruple clásica (IBP, BIS, TET y MTZ). Debido a la complejidad de la terapia cuádruple con bismuto, así como a la ausencia de disponibilidad de TET y sales de BIS en muchos países, durante la última década se ha cambiado esta estrategia por una terapia triple de segunda línea con IBP, AMO y LEV. Los datos de eficacia comparativos de ambas terapias han sido recientemente actualizados en un metaanálisis, incluyéndose 13 estudios con un total de 1.709 pacientes (1.011 con tratamiento triple con LEV y 698 con terapia cuádruple de BIS).⁴⁰ Este metaanálisis demostró una tendencia hacia una mayor eficacia erradicadora del tratamiento triple con LEV frente al cuádruple con BIS (79% vs 70%; *odds ratio* [OR] = 1,43; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] = 0,88-2,31), con una tasa significativamente menor de efectos adversos (14% vs 32%; OR = 0,30; IC 95% = 0,19-0,50) y de efectos adversos graves (0,7% vs 7,8%; OR = 0,15; IC 95% = 0,04-0,59)] para el tratamiento triple con LEV.⁴⁰ Sin embargo, la eficacia media de ambos tratamientos queda por debajo del 80% y es por tanto claramente mejorable. En España, recientemente se ha publicado un estudio que evalúa la eficacia del tratamiento triple con LEV durante 10 días en una serie de 1.000 pacientes.⁴¹ La eficacia media del tratamiento fue del 73%, habiéndose estimado recientemente la resistencia a LEV en España en 15% en tres estudios de grupos distintos.^{15, 42, 43}

En este sentido, se han realizado cálculos matemáticos para predecir el umbral de resistencia que reduce la eficacia del tratamiento triple con LEV por debajo de un umbral aceptable del 90%. Un estudio reciente demostró que la terapia triple con una duración de 14 días alcanza buenas cifras de curación ($\geq 90\%$) si la resistencia a LEV es $< 12\%$ y la adición de bismuto permite mantener la eficacia hasta una tasa de resistencia del 25%.⁴⁴ En un estudio multicéntrico español e italiano, la sustitución de LEV por moxifloxacino durante 14 días consiguió incre-

mentar discretamente la eficacia hasta el 82%.⁴⁵ Más recientemente, la conversión de la terapia triple de 14 días con LEV a una terapia cuádruple mediante la adición de BIS ha llevado a una eficacia del 90% tras fallo de diversos tratamientos de primera línea con CLA.⁴⁶ Estos prometedores resultados deben ser monitorizados estrechamente, dado el elevado uso del fluoroquinolonas y el esperable incremento la resistencia de *H. pylori* a este antibiótico a corto plazo.

5.2. Tratamiento cuádruple clásico con BIS (IBP, BIS, TET, MTZ)

Ya se han comentado previamente los resultados subóptimos (70%) de la terapia cuádruple clásica con BIS como tratamiento de segunda línea.⁴⁰ Sin embargo, se debe ser cauto a la hora de interpretar estos datos, ya antiguos, dado que la duración fue corta en muchos estudios (7 días) y las dosis e intervalos de dosificación de los fármacos altamente variables, utilizándose en algunos estudios doxiciclina en vez de TET. Más recientemente, un estudio realizado en pacientes en su gran mayoría con fallo de primera línea de tratamiento triple y con elevada resistencia a CLA y MTZ, el tratamiento con *Pylera*® durante 10 días consiguió curar la infección en el 93% de los casos en el análisis por intención de tratar.⁴⁷ De igual manera, se han publicado recientemente resultados prometedores con una eficacia del 83% de *Pylera*® en pacientes portadores de cepas de *H. pylori* multirresistentes a CLA, LEV y MTZ.⁴⁸

5.3. Nuevos tratamientos cuádruples con BIS

El tratamiento de bacterias multirresistentes a CLA, LEV y MTZ supone un desafío ante la falta de disponibilidad de *Pylera*®. Para solventar esta problemática, se han diseñado en China nuevas estrategias terapéuticas cuádruples frente a cepas multirresistentes (IBP, BIS más dos antibióticos a elegir entre AMO, MTZ, TET y furazolidona), todos ellos administrados a dosis plenas e intervalos de dosificación adecuados. El primer ensayo clínico demostró tasas de curación cercanas o superiores al 90% frente a cepas resistentes a CLA, LEV y MTZ,⁴⁹ siendo los esquemas más eficaces aquellos que obviaban el MTZ. Un segundo estudio chino ha confirmado estos prometedores resultados en pacientes con al menos dos fallos previos de tratamiento erradicador.⁵⁰ Los pacientes fueron tratados con IBP, BIS y MTZ a dosis altas durante 14 días y fueron aleatorizados a recibir adicionalmente AMO 1 g/8 h o TET 500 mg/6 h durante el tratamiento. Ambos esquemas alcanzaron una eficacia superior al 90% en el análisis por intención de tratar, no inflencia-

da por la resistencia a MTZ, y el tratamiento con AMO fue mejor tolerado y con un cumplimiento terapéutico superior.⁵⁰ Dada la creciente resistencia a quinolonas y estos buenos resultados preliminares con tratamientos con BIS, es concebible pensar que estas nuevas formulaciones cuádruples con BIS y *Pylera*® pueden ser a corto plazo el tratamiento de elección de segunda línea.

5.4. Tratamiento con rifabutina

Una revisión de la literatura ha evaluado el papel de la rifabutina (RIF), un antibiótico que posee una elevada actividad *in vitro* frente a *H pylori*, en el tratamiento de esta infección.⁵¹ La tasa media de resistencia de *H pylori* a la RIF es del 0,6% sin tratamiento erradicador previo y del 1,3% en pacientes no *naive* (calculada a partir de 11 estudios, incluyendo 2.982 pacientes). Las tasas de curación para cuarta y quinta línea (95 pacientes) con el tratamiento con RIF fueron del 79%. La incidencia media de efectos adversos fue del 22%, siendo la mielotoxicidad el más relevante. La mielotoxicidad incluyó en todos los casos leucopenia leve y transitoria, no asociada a infecciones u otras complicaciones secundarias. Estos resultados han sido confirmados recientemente en un estudio multicéntrico español en el que se evaluó la eficacia de un cuarto tratamiento de rescate empírico con IBP, AMO y RIF durante 10 días en 100 pacientes en los que habían fracasado previamente 3 intentos erradicadores (triple con CLA, cuádruple clásica con BIS y triple con LEV).⁵² La tasa de erradicación fue del 50% en el análisis por intención de tratar, efectos adversos en el 30% y mielotoxicidad en el 4%, siempre leucopenia leve reversible. Esta baja eficacia podría estar justificada por la falta de optimización de esta terapia. Los mejores resultados (eficacia 90%) descritos en la revisión previamente mencionada⁵¹ fueron obtenidas por un grupo australiano que utilizó dosis altas de IBP (pantoprazol 80 mg/8h) y de AMO (1-1,5 g/8h) con una duración superior, de 12 días, con resultados no significativamente superiores (96% vs 90%) para las dosis más altas de AMO.⁵³ En este sentido, un ensayo clínico reciente ha demostrado una ganancia terapéutica del 10% (81% vs 91%) comparando 10 frente a 14 días.⁵⁴ Esta diferencia no fue significativa probablemente por el pequeño tamaño muestral y cabe destacar que el tratamiento durante 14 días fue significativamente peor tolerado. Otro reciente estudio ha demostrado una llamativa ganancia terapéutica del 30% (66% vs 96%), mediante la adición de bismuto a una terapia triple con omeprazol, AMO y RIF a dosis estándar durante 10 días.⁵⁵ Sin duda, estas medidas de optimización merecen ser validadas en futuros estudios para confirmar su posterior implementación.

5.5 Situación en la Argentina en el año 2017

La alta resistencia del *H pylori* a la CLA en la Argentina y en gran parte del mundo en la última década es el factor de riesgo más importante para el éxito de los esquemas de erradicación con la triple terapia clásica, lo que lleva a las tasas de erradicación a cifras inferiores al 75% y por lo tanto no permite que sea considerada como de primera línea de tratamiento en nuestro país.⁵⁶ El otro factor fundamental en el éxito de los esquemas de erradicación incluye el cumplimiento del paciente y las anormalidades genómicas del citocromo P450 en cuanto al metabolismo de los IBPs. Esto determina que en el mundo existan metabolizadores rápidos (en especial en el mundo occidental), intermedios y lentos (en especial en el mundo oriental).

En nuestro país en los últimos quince años la resistencia primaria a CLA aumentó del 6% en el año 2002 al 17% en el año 2010, alcanzando el 37% en el año 2016. La resistencia a la AMO alcanzó el 11%, las quinolonas, en especial LEV el 17% y el MTZ se mantiene estable en la última década en el 50%.⁵⁷

En un reciente trabajo se ha constatado que aproximadamente el 70% de nuestra población son metabolizadores rápidos e intermedios de los IBPs, al igual que ocurre en gran parte del mundo occidental, mientras solo algunos países asiáticos son metabolizadores lentos de IBPs.⁵⁸

Tal cual se publicó recientemente en el consenso de Maastricht/Florence V, en nuestro país de acuerdo a los datos expuestos, la primera línea de tratamiento sería la terapia cuádruple sin bismuto durante 14 días (terapia concomitante) que incluye un IBPs en dos tomas diarias, AMO 1 gr x 2, CLA 500 mg x 2 y nitroimidazol 500 mg x 2. Con este esquema logramos tasas de erradicación que superan el 90% por intención de tratamiento.⁵⁹ La segunda línea de tratamiento sería la terapia triple a 14 días reemplazando la CLA por LEV 500 mg/día.⁵⁹ Sin lugar a dudas las terapias cuádruples con BIS serían de gran utilidad en nuestro país, en cualquier línea de tratamiento, si se comercializara alguna sal de BIS (Tabla 2).

Finalmente, en nuestro país con altas tasas de resistencia bacteriana primaria del *H pylori* y esquemas de erradicación complejos para lograr la *compliance* del paciente es necesario optimizar las indicaciones absolutas de erradicación.^{56, 60}

Financiación. Este manuscrito no ha recibido financiación para su realización.

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

Referencias

1. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 495-500.
2. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153.
3. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
5. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, Cuadrado-Lavín A, Elizalde JJ, Gene E, Gomollón F, Lanas Á, Martín de Argila C, Mearin F, Montoro M, Pérez-Aisa Á, Pérez-Trallero E, McNicholl AG. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 697-721.
6. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.
7. Graham DY, Laine L. The Toronto *Helicobacter pylori* Consensus in Context. *Gastroenterology* 2016; 151: 9-12.
8. Gisbert JP. Is culture necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? *Intern Med* 2011; 50: 2717.
9. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95: 2-8.
10. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414-425.
11. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013; 8: e62162.
12. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Sugimoto M, Hamaya Y, Iwazumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1048-1059.
13. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446.
14. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, Fujita M, Nakato R, Murao T, Ishii M, Kamada T, Haruma K, Graham DY. *Helicobacter pylori* Eradication with Proton Pump Inhibitors or Potassium-Competitive Acid Blockers: The Effect of Clarithromycin Resistance. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3215-3220.
15. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34-42.
16. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M, Yoshio T, Ohta H, Inoue S, Toyokawa T, Yamashita H, Saito H, Kuwai T, Katayama S, Masuda E, Miyabayashi H, Kimura T, Nishizawa Y, Takahashi M, Suzuki H. Clarithromycin Versus Metronidazole as First-line *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 468-471.
17. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, Tse F, Calvet X, Fallone C, Fischbach L, Oderda G, Bazzoli F, Moayyedi P. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008337.
18. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10338-100347.
19. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177-186.
20. Molina-Infante J, Shiotani A. Practical Aspects in Choosing a *Helicobacter pylori* Therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 519-535.
21. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, Barrio J, Martin-Noguerol E, Gomez-Rodriguez BJ, Botargues-Bote JM, Gómez-Camarero J, Huerta A, Modolell I, Ariño I, Herranz-Bachiller MT, Bermejo F, McNicholl AG, O'Morain C, Gisbert JP; European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 581-589.
22. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, Fischbach L, Bazzoli F, Gisbert JP. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD009034.
23. McNicholl AG, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple concomitant treatment: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016; en prensa.
24. McNicholl AG, Molina-Infante J, Bermejo F, Harb Y, Ferrer-Barcelo L, Modolell I, Anton R, Perez-Aisa A, Alcedo J, Barenys M, Fernandez-Bermejo M, Algaba A, Fernandez-Moreno N, Barrio J, Gomez J, Pozzati L, Ortun J, Rodrigo L, Canelles P, Huguete-Malavés JM, Huerta-Madrigal A, Tomas A, Vega AB, Andreu V, Herranz M, Almela P, Cosme A, Marin AC, Gisbert JP. Non bismuth quadruple "concomitant" therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *United European Gastroenterol Journal* 2015; 3: A65.
25. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA, Malaty HM. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
26. Borody TJ, Andrews P, Frachia G, Brandl S, Shortis NP, Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37: 477-481.
27. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: A metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137-1143.
28. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 65-73.

29. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88: 33-45.
30. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, Piotrowski J, Fallone CA, Tytgat G, Mégraud F, Spénard J; International multicentre study. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, etronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 415-420.
31. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 562-567.
32. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F; Pylora Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913.
33. McNicholl AG, Megraud F, Tepes B, Venerito M, Przytulski K, Delchier JC; Courillon-Mallet A, Molard R, Vaira D, A. Perez-Aisa A, Fernandez-Salazar L, Bujanda L, Ortuño J, Donday MG, Nyssen OP, O' Morain C, Gisbert JP. Hp-EuReg investigators. Pan-European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg): Interim analysis of the single-capsule bismuth quadruple treatment (Pylora[®]). *United European Gastroenterol J* 2016; Suppl A-111.
34. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, Chen MJ, Chen CC, Tseng CH, Hsu YC, Lee JY, Yang TH, Luo JC, Chang CC, Chen CY, Chen PY, Shun CT, Hsu WF, Hu WH, Chen YN, Sheu BS, Lin JT, Wu JY, El-Omar EM, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter* Consortium. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355-2365.
35. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65: 870-878.
36. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720.
37. Kekilli M, Onal IK, Ocal S, Dogan Z, Tanoglu A. Inefficacy of triple therapy and comparison of two different bismuth-containing quadruple regimens as a firstline treatment option for *Helicobacter pylori*. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 366-369.
38. McNicholl A, Lucendo I, Modolell J, Molina-Infante J, Pérez-Aisa A, C de la Caba, L Bujanda, M Castro-Fernandez, J Barrio, J Perez-Lasala, JL Domínguez-Jiménez, Ó Núñez, J Alcedo, PL González-Cordero, J Hinojosa, P Varela, HA Galán, MG Donday, OP Nyssen, M Caldas, F Megraud, C O'Morain, JP Gisbert. Addition of bismuth to standard triple to optimize eradication therapy in Spain: A prospective multicenter analysis of the European Registry on H. pylori Management; en prensa.
39. Molina-Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 375-381.
40. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 843-861.
41. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: Time trends in a Spanish multicenter study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 130-135.
42. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Mellado P, Monteagudo I, Llorca J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 170-173.
43. Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, Fernández-Moreno N, Hervás-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutiérrez JJ, Pallares-Manrique H, Rodríguez-Ramos C, Fernández-Gutiérrez C, Pérez-Aisa A, Rivas-Ruiz F, Montiel Quezel-Guerraz N. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion* 2015; 92: 78-82.
44. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377.
45. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolell I, Rodríguez-Tellez M, Gomez B, Barrio J, Perona M, Ortuño J, Ariño I, Domínguez-Muñoz JE, Perez-Aisa A, Bermejo F, Domínguez JL, Almela P, Gomez-Camarero J, Millastre J, Martín-Noguerol E, Gravina AG, Martorano M, Miranda A, Federico A, Fernandez-Bermejo M, Angueira T, Ferrer-Barcelo L, Fernández N, Marín AC, McNicholl AG. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 108-113.
46. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, Castro-Fernández M, Ortuño J, Lucendo AJ, Herranz M, Modolell I, Del Castillo F, Gómez J, Barrio J, Velayos B, Gómez B, Domínguez JL, Miranda A, Martorano M, Al-gaba A, Pabón M, Angueira T, Fernández-Salazar L, Federico A, Marín AC, McNicholl AG. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 768-775.
47. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 171-177.
48. Muller N, Amiot A, Le Thuaud A, Bastuji-Garin S, Deforges L, Delchier JC. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 517-524.
49. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 1: 802-807.

50. Chen Q, Zhang W, Fu Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Lu H. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Non-Inferiority Trial of Amoxicillin or Tetracycline in Bismuth Quadruple Therapy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1736-1742.
51. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221.
52. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, Modolell I, Cabriada JL, Gisbert JL, Lamas E, Marcos E, Calvet X. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 941-947.
53. Borody TJ, Pang G, Wertstein AR, Clancy R, Herdman K, Surace R, Llorente R, Ng C. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 481-488.
54. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Tsugawa H, Fukuhara S, Miyoshi S, Hirata K, Seino T, Matsushita M, Nishizawa T, Masaoka T, Kanai T. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 380-387.
55. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, Cellini L, Manzoli L, Marzio L. Rifabutin Containing Triple Therapy and Rifabutin with Bismuth Containing Quadruple Therapy for Third-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Two Pilot Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 375-381.
56. Corti RE, Bori J, Améndola R. *Helicobacter pylori*. Terapias de erradicación y rescate. En: Tópicos destacados en patología gastroduodenal. Ed Content Medicine, Bs As 2013.
57. Zerbetto De Palma G, Mendiondo N, Wonaga A, Viola L, Ibarra D, Campitelli E, Salim N, Corti R, Goldman C, Catalano M. Occurrence of mutations in the antimicrobial target genes related to levofloxacin, claritromycin and amoxicillin resistance in *H pylori* isolates from Buenos Aires city. *Microb Drug Resist* 2016; 8: 256-272.
58. Zerbetto G, Mendiondo N, Salim R, Améndola R, Doweck J, Argonz J, Zerbo O, Catalano M, Corti RE. Polimorfismos genómicos de la enzima hepática citocromo P450C19 y del gen que codifica las P glicoproteínas predominantes en nuestra población. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; S 10: GO-013.
59. Zerbetto G, Mendiondo N, Améndola R, Salim N, Argonz J, Zerbo O, Catalano M, Corti RE. Erradicación del *Helicobacter Pylori*. ¿Necesidad en terapéuticas individualizadas? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; S 81: GP-210.
60. Corti RE. *Helicobacter pylori*. Epidemiología, Diagnóstico, Tratamiento. Ed Cilsa, Bs As 2001.
61. Stollman N. *Helicobacter pylori* infection in the era of antibiotic resistance. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 122-125.