

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 47 N°4 año 2017
ISSN: 2469-1119

IM 242 A propósito de un sangrado digestivo de origen oscuro
Luis Florez Bracho, Silvina Paz, Astrid Rausch, Juan Lasa, Alejandro Dutack, Ignacio Zubiaurre

MO 243 Las infecciones por bacterias multirresistentes en la cirrosis modifican el pronóstico de los pacientes
Agustín Castillo Luna, Cristina Longo, Graciela Landeira, Adriana Fernández Lausi, Graciela Priore, Gisela Gualano, Nora Domínguez, Gabriela Ruffillo, Carolina Zulatto, Susana di Bartolomeo, Eduardo Fassio

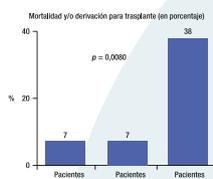


Figura 3. Mortalidad y/o derivación para trasplante hepático durante la internación en 210 pacientes cirróticos, en relación con ausencia de aislamiento bacteriano; infección por BMR o por bacterias no multirresistentes.

252 Beneficios de la ecoendoscopia. Primera estrategia en pacientes con riesgo intermedio y alto de coledocolitiasis
Nitin Kumar Bansal, Nilanjan Panda, Alagammai PL, Mohan Narsimhan, Ramesh Ardhanari

259 Caracterización morfológica e inmunohistoquímica de los carcinomas hepatocelulares en Argentina. Relevancia de la expresión de citoqueratinas y otras proteínas relacionadas a la hepatocarcinogénesis
Daniela Speisky, Glenda Ernst, Félix Vigovich, Valeria Grossoni, Alejandro Iotti, María Teresa García de Dávila

269 Correlación entre predictores de litiasis coledociana y los hallazgos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. De las guías a la práctica
Gisela Ripari, Adolfo Wulfson, Claudio Guerrina, Herman Perroud

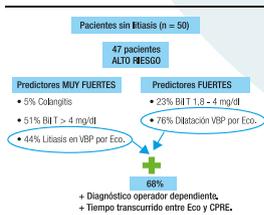


Figura 1.

277 Efecto de levosulpirida versus cinitaprida en el control de los síntomas, la calidad de vida y el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética. Estudio piloto aleatorizado, doble ciego y a 6 meses de tratamiento
Miguel A Valdovinos, Roberto AM Teutle, Jesús Sepúlveda, Juan M Gómez, Elisa N Saleme, Ilonka Zsolt, Thais Baleeiro

288 Seropositividad a Helicobacter pylori y su relación con náusea y vómitos durante las primeras 20 semanas del embarazo
Ofelia Castillo Contreras, Jorge L Maguiña Quispe, Bryan Medina Morales, Héctor Malaverry Lozano

CC 297 Schwannoma de colon sigmoide. Reporte de un caso
José María Sanguinetti, Julio Lotero Polesel, Silvia Alejandra Bogado, Héctor Rivas, María Pía Lépoze, Sara Gonorazky, Marcela Portelli



Figura 1. Lesión polipoide de superficie lisa y mucosa de aspecto normal que protruye hacia la luz conformando un pseudopédiculo.

302 Radiofrecuencia con Cool-tip para el tratamiento de la recidiva post-alpps
Luis Alejandro Boccalatte, Juan Cruz Iaquinandí, Matías Adrián Borensztein, Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes

CB 307 Linfoma gástrico primario. Serie de 28 casos: ¿es el linfoma MALT el único que se presenta?
Teco-Cortes Javier Alejandro, Grube-Pagola Peter, Alderete-Vázquez Georgia

CE 311 Educación y calidad en Gastroenterología: ¿Desafíos para las sociedades científicas?
José María Sanguinetti

Órgano oficial



Sociedad Argentina de Gastroenterología

SGU | Sociedad de Gastroenterología del Uruguay



Órgano oficial



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

SAGE

SGU | Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

Edita: Sociedad Argentina de Gastroenterología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

ISSN 2469-1119

EDITOR EN JEFE

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

COMITÉ EDITORIAL

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

Josefina Etchevers
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

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

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

Marcelo Romanello

CORRECTOR

María Nochteff Avendaño

REVISORES NACIONALES

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

REVISORES INTERNACIONALES

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

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología
SAGE

SGU | Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

**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 SUPLENTES

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 Annuti

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.



IMÁGEN DEL NÚMERO	A propósito de un sangrado digestivo de origen oscuro <i>Luis Florez Bracho, Silvina Paz, Astrid Rausch, Juan Lasa, Alejandro Dutack, Ignacio Zubiaurre</i>	242
<hr/>		
MANUSCRITOS ORIGINALES	Las infecciones por bacterias multirresistentes en la cirrosis modifican el pronóstico de los pacientes <i>Agustín Castillo Luna, Cristina Longo, Graciela Landeira, Adriana Fernández Lausi, Graciela Priore, Gisela Gualano, Nora Domínguez, Gabriela Ruffillo, Carolina Zulatto, Susana di Bartolomeo, Eduardo Fassio</i>	243
<hr/>		
	Beneficios de la ecoendoscopia. Primera estrategia en pacientes con riesgo intermedio y alto de coledocolitiasis <i>Nitin Kumar Bansal, Nilanjan Panda, Alagammai PL, Mohan Narsimhan, Ramesh Aradhanari</i>	252
<hr/>		
	Caracterización morfológica e inmunohistoquímica de los carcinomas hepatocelulares en Argentina. Relevancia de la expresión de citoqueratinas y otras proteínas relacionadas a la hepatocarcinogénesis <i>Daniela Speisky, Glenda Ernst, Félix Vigovich, Valeria Grossoni, Alejandro Iotti, María Teresa García de Dávila</i>	259
<hr/>		
	Correlación entre predictores de litiasis coledociana y los hallazgos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. De las guías a la práctica <i>Gisela Ripari, Adolfo Wulfson, Claudio Guerrina, Herman Perroud</i>	269
<hr/>		
	Efecto de levosulpirida versus cinitaprida en el control de los síntomas, la calidad de vida y el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética. Estudio piloto aleatorizado, doble ciego y a 6 meses de tratamiento <i>Miguel A Valdovinos, Roberto AM Teutle, Jesús Sepúlveda, Juan M Gómez, Elisa N Saleme, Ilonka Zsolt, Thais Baleeiro</i>	277
<hr/>		
	Seropositividad a <i>Helicobacter pylori</i> y su relación con náusea y vómitos durante las primeras 20 semanas del embarazo <i>Ofelia Castillo Contreras, Jorge L Maguina Quispe, Bryan Medina Morales, Héctor Malaverry Lozano</i>	288
<hr/>		
CASOS CLÍNICOS	Schwannoma de colon sigmoide. Reporte de un caso <i>José María Sanguinetti, Julio Lotero Polesel, Silvia Alejandra Bogado, Héctor Rivas, María Pía Lépore, Sara Gonorazky, Marcela Portelli</i>	297
<hr/>		
	Radiofrecuencia con Cool-tip para el tratamiento de la recidiva post-alpps <i>Luis Alejandro Boccalatte, Juan Cruz Iaquinandí, Matías Adrián Borensztein, Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes</i>	302
<hr/>		

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



COMUNICACIÓN BREVE	Linfoma gástrico primario. Serie de 28 casos: ¿es el linfoma MALT el único que se presenta? <i>Teco-Cortez Javier Alejandro, Grube-Pagola Peter, Alderete-Vázquez Georgia</i>	307
-----------------------	---	-----

CARTA AL EDITOR	Educación y calidad en Gastroenterología: ¿Desafíos para las sociedades científicas? <i>José María Sanguinetti</i>	311
-----------------	--	-----

◆ INDEX

IMAGES OF THE NUMBER	About a digestive bleeding of dark origin <i>Luis Florez Bracho, Silvina Paz, Astrid Rausch, Juan Lasa, Alejandro Dutack, Ignacio Zubiaurre</i>	242
-------------------------	---	-----

ORIGINAL ARTICLES	Infections by multiresistant bacteria in cirrhosis do modify prognosis of patients <i>Agustín Castillo Luna, Cristina Longo, Graciela Landeira, Adriana Fernández Lausi, Graciela Priore, Gisela Gualano, Nora Domínguez, Gabriela Ruffillo, Carolina Zulatto, Susana di Bartolomeo, Eduardo Fassio</i>	243
----------------------	---	-----

	Benefits of endoscopic ultrasonography. First strategy in patients with intermediate and high risk for choledocholithiasis <i>Nitin Kumar Bansal, Nilanjan Panda, Alagammai PL, Mohan Narsimhan, Ramesh Ardhhanari</i>	252
--	--	-----

	Morphological and immunohistochemically characterization of hepatocellular carcinoma in Argentina. Relevance of the expression of cytokeratin and other proteins related to hepatocarcinogenesis <i>Daniela Speisky, Glenda Ernst, Félix Vigovich, Valeria Grossoni, Alejandro Iotti, María Teresa García de Dávila</i>	259
--	---	-----

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



	Correlation between predictors of choledocholithiasis and findings of endoscopic retrospedted colangiopancreatography. From guidelines to practice	269
	<i>Gisela Ripari, Adolfo Wulfsen, Claudio Guerrina, Herman Perroud</i>	
<hr/>		
	Efficacy of levosulpiride versus cinitapride in symptom control, quality of life and gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. Double blind, randomized pilot study after 6 months of therapy	277
	<i>Miguel A Valdovinos, Roberto AM Teutle, Jesús Sepúlveda, Juan M Gómez, Elisa N Saleme, Ilonka Zsolt, Thais Baleeiro</i>	
<hr/>		
	<i>Helicobacter pylori</i> seropositivity and its relationship with nausea and vomiting during the first 20 weeks of pregnancy	288
	<i>Ofelía Castillo Contreras, Jorge L Maguina Quispe, Bryan Medina Morales, Héctor Malaverry Lozano</i>	
<hr/>		
CASE REPORTS	Schwannoma of the sigmoid colon. Report of a case	297
	<i>José María Sanguinetti, Julio Lotero Polesel, Silvia Alejandra Bogado, Héctor Rivas, María Pía Lépore, Sara Gonorazky, Marcela Portelli</i>	
<hr/>		
	Radiofrequency with Cool-tip for the treatment of post-alpps recidiva	302
	<i>Luis Alejandro Boccalatte, Juan Cruz Iaquinandí, Matías Adrián Borensztein, Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes</i>	
<hr/>		
BRIEF COMMUNICATION	Primary gastric lymphoma; a series of 28 cases: is MALT lymphoma the only one?	307
	<i>Teco-Cortes Javier Alejandro, Grube-Pagola Peter, Alderete-Vázquez Georgia</i>	
<hr/>		
LETTER TO THE EDITOR	Education and quality in Gastroenterology: ¿Challenge for scientific societies?	311
	<i>José María Sanguinetti</i>	

A propósito de un sangrado digestivo de origen oscuro

Luis Florez Bracho, Silvina Paz, Astrid Rausch, Juan Lasa, Alejandro Dutack, Ignacio Zubiaurre

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):242

Recibido: 29/05/2017 / Aceptado: 11/06/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 35 años, que es derivada por un cuadro de hematoquezia con descompensación hemodinámica que requirió internación en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizaron videoendoscopia digestiva alta y videocolonoscopía que no mostraron lesiones significativas, más allá de la presencia de sangre proveniente de íleon. Por lo tanto, se procede a realizar una videocápsula (VEC), identificando la lesión observada en la Figura 1 (Video 1).

Figura 1. Imagen del estudio de cápsula endoscópica.



¿Cuál es su diagnóstico?

Correspondencia: Luis Florez Bracho
Perdriel 74. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: +54 011 43046400
Correo electrónico: l.florez.bracho@gmail.com

Resolución del caso en la página 313

Las infecciones por bacterias multirresistentes en la cirrosis modifican el pronóstico de los pacientes

Agustín Castillo Luna,¹ Cristina Longo,¹ Graciela Landeira,¹ Adriana Fernández Lausi,² Graciela Priore,² Gisela Gualano,¹ Nora Domínguez,¹ Gabriela Ruffillo,¹ Carolina Zulatto,¹ Susana di Bartolomeo,² Eduardo Fassio¹

¹ Sección Hepatología.

² Sección Bacteriología. Laboratorio Central.

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):243-251

Recibido: 22/10/2016 / Aceptado: 15/05/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Resumen

En pacientes cirróticos, las infecciones bacterianas (IBs) pueden precipitar disfunción circulatoria, insuficiencia renal, encefalopatía, hemorragia variceal o muerte. Se ha propuesto que habría una incidencia creciente de IBs por bacterias multirresistentes (BMR) que tendrían peor pronóstico, menor respuesta a la terapia empírica y mayor mortalidad hospitalaria. **Objetivo.** Revisar la epidemiología de las IBs en un período de 3 años, evaluando la prevalencia de las IBs por BMR y su relación con el pronóstico. **Material y métodos.** Se analizaron 210 internaciones de pacientes cirróticos, edad media 53 años (rango: 17-80); 149 de sexo masculino. Se efectuaron cultivos bacterianos en las indicaciones habituales. Se analizó la asociación de IBs con variables categóricas por medio del test de Chi cuadrado y con variables cuantitativas por medio de la prueba de T para muestras independientes, considerándose a una $p < 0,05$ como de significancia estadística. Se investigó la asociación de IBs por BMR con las mismas variables y con óbito; y con la variable compuesta óbito y/o derivación para trasplante hepático. **Resultados.** Se constató IBs en 89 de las 210 internaciones (42%). Se obtuvo aislamiento bacteriano en 50 casos, en 8 por BMR

(16%). La presencia de IBs se asoció en forma significativa con la clase de Child y el score de MELD, pero no con óbito durante la admisión ni óbito y/o derivación para trasplante. En cambio, la presencia de IBs por BMR se asoció en forma significativa tanto con óbito (25% versus 5% en IBs por bacterias no MR versus 4% en pacientes sin aislamiento bacteriano, $p = 0,0225$); como con óbito y/o derivación para trasplante (38% en pacientes con IBs por BMR versus 7% en IBs por bacterias no MR versus 7% en pacientes sin aislamiento, $p = 0,0080$). **Conclusión.** Se demostró una BMR en 16% de las IBs con aislamiento. Se enfatiza la implicancia pronóstica del problema, ya que las infecciones por BMR se asociaron a mayor mortalidad y/o necesidad de trasplante.

Palabras claves. Cirrosis, infecciones bacterianas, bacterias multirresistentes, pronóstico, mortalidad.

Infections by multiresistant bacteria in cirrhosis do modify prognosis of patients

Summary

In cirrhosis, bacterial infections (BIs) may trigger circulatory dysfunction, renal failure, variceal bleeding or even death. Furthermore, there would be an increasing incidence of BI by multiresistant bacteria (MRB) with a lower response to empirical therapy and higher mortality. **Aim.** To revise epidemiology of BIs in a 3-year period, prevalence of MRB and

Correspondencia: Eduardo Fassio
Av. Presidente Illia y Marconi, s/n (CP 1684).
El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Teléfono: +54 11 44699300 (int. 1621-1615)
Correo electrónico: efassio@intramed.net

its association with outcomes. 210 admissions of cirrhotic patients [age median 53 years (range: 17-80) male gender in 149] were analyzed. Bacterial cultures were performed in the usual indications. Association of BIs and BIs by MRB with qualitative variables (gender, etiology of liver disease, HIV infection, ascites, Child class, etc.) was analyzed by using χ^2 test; and with quantitative variables (serum albumin, bilirubin, prothrombin activity, etc.) by using Student T test. **Results.** BIs were shown in 89 out of 210 (42%) admissions. There was bacterial isolation in 50 episodes, due to MRB in 8 cases (16%). Presence of BI was associated with Child class and MELD score but was not with mortality. In contrast, BI caused by MRB were significantly associated either with death (25% versus 5% in BI with not MRB and 4% in patients without BI, $p = 0.0225$); or with the composed variable death and/or referral for liver transplant (38% versus 7% in both, patients with BI by non-MRB and patients without BI, $p = 0.0080$). **Conclusion.** BIs by MRB were shown in 16% of cases with bacterial isolation and involved a poor prognosis, higher mortality or need for liver transplant.

Key words. Liver cirrhosis, bacterial infections, multiresistant bacteria, prognosis, death.

Abreviaturas

IBs: infecciones bacterianas.

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

TB: translocación bacteriana.

BGN: bacilos gram negativos.

CGP: cocos gram positivos.

CTG: cefalosporina de tercera generación.

BMR: bacterias multirresistentes.

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

VSE: *Enterococcus* sensible a vancomicina.

VRE: *Enterococcus* resistente a vancomicina.

HCV: virus de la hepatitis C.

HBV: virus de la hepatitis B.

MELD: model for end-stage liver disease.

ACS: asociadas al cuidado de la salud.

AC: adquiridas en la comunidad.

AST: aspartato aminotransferasa.

ALT: alanina aminotransferasa.

TMS: trimetoprima/sulfametoxazol.

En pacientes con cirrosis, las infecciones bacterianas (IBs) se asocian a progresión de la insuficiencia hepática y a mortalidad. Las IBs pueden ser un factor precipitante de hemorragia digestiva,¹ empeoramiento de la disfunción circulatoria,² encefalopatía hepática, insuficiencia renal³ e inducir una respuesta inflamatoria excesiva que podría contribuir al desarrollo de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica y shock séptico.⁴⁻⁶ En pacientes cirróticos, los factores que están asociados con un mayor riesgo de tener una IB son la insuficiencia hepática, la hemorragia variceal, la disminución de la concentración de proteínas totales en el líquido ascítico, la historia de peritonitis bacteriana espontánea previa y la hospitalización.⁷

Las IBs están presentes al ingreso o se desarrollan durante la hospitalización en el 25 a 47% de los pacientes cirróticos.⁸⁻¹¹ La incidencia de IBs durante la internación es 4-5 veces mayor que la observada en la población general,⁴ siendo los tipos más frecuentes la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), las infecciones urinarias, la neumonía y la bacteriemia espontánea.^{4,12} En pacientes cirróticos hospitalizados con IBs la mortalidad es casi 4 veces mayor (30% al mes y 63% a los 12 meses) que en los cirróticos no infectados.¹³

La mayor incidencia de IBs en el paciente cirrótico se debe a múltiples factores que incluyen cambios en la microbiota intestinal (sobrecrecimiento bacteriano o disbiosis),¹⁴⁻¹⁶ aumento de la permeabilidad intestinal,^{17, 18} translocación bacteriana patológica^{19, 20} y alteraciones del sistema inmune (disminución de la capacidad de fagocitosis y quimiotaxis de los macrófagos y neutrófilos, disfunción del sistema retículo-endotelial hepático por la presencia de shunts portosistémicos que reducen la eliminación de las bacterias intestinales, disminución de síntesis de factores del complemento necesarios para la opsonización bacteriana, etcétera.).⁴

En años recientes, se han constatado cambios importantes en la epidemiología de las IBs en cirróticos, que pueden tener implicancias en el pronóstico de dichos pacientes y obligar a implementar modificaciones en la terapia antibiótica empírica. En los años '80 y '90, se observaba que la mayor proporción de IBs en cirróticos eran adquiridas en la comunidad y la mayoría de ellas eran causadas por bacilos gram negativos (BGN) de origen intestinal.^{8, 21, 22} En un estudio publicado en 2002, Fernández y col. observaron que cocos gram positivos (CGP) habían sido los agentes etiológicos en el 53% de las infecciones bacterianas con cultivo positivo.⁹ Entre las IBs adquiridas en la comunidad, los BGN continuaban siendo la causa principal (60% de las infecciones con cultivo positivo). En cambio, entre las infecciones nosocomiales, los CGP

eran los gérmenes más frecuentes (59% de las infecciones con cultivo positivo).⁹ Otro hallazgo importante de ese estudio fue que, entre los pacientes que venían recibiendo profilaxis con norfloxacin, el 50% de los episodios de PBE fueron causados por BGN resistentes a quinolonas.⁹ Sin embargo, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (CTG), que constituyen la terapia empírica recomendada en pacientes cirróticos, no era aún frecuente, observándose en el 1,2% de las infecciones causadas por enterobacterias.⁹ Más recientemente, Fernández y col. reanalizaron la epidemiología de las IBs en cirróticos internados en el Hospital Clínic de Barcelona, encontrando que el 18% de los episodios eran causados por bacterias multirresistentes (BMR), más frecuentemente en las infecciones nosocomiales (35%) que en las adquiridas en la comunidad (4%).¹⁰ Como consecuencia, la eficacia de la terapia empírica actualmente recomendada (CTG) fue muy baja en las IBs nosocomiales (40%), significativamente menor que en las adquiridas en la comunidad (83%) ($p < 0,001$) y la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con IBs por BMR que en aquellos con IBs por bacterias sensibles o sin aislamiento (25% versus 12%, respectivamente) ($p = 0,001$).¹⁰

Las bacterias multirresistentes son patógenos resistentes a tres o más de las principales familias de antibióticos, incluyendo a los beta-lactámicos. Las más frecuentes son: enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) o, en idioma inglés, ESBL (*extended-spectrum β -lactamase*) (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.); BGN no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*); *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o, en inglés, MRSA y *Enterococcus faecium* sensible o resistente a vancomicina (VSE o VRE).⁴ El patrón epidemiológico de las infecciones por BMR varía entre las distintas áreas geográficas e incluso entre distintos hospitales de la misma región.⁴

La prevalencia de las infecciones bacterianas por BMR en el paciente cirrótico está aumentando. En el Hospital Clínic de Barcelona, fue de 10% en el período 1998-2000 y de 23% en el período 2010-2011.²³ Sin embargo, existe alguna controversia sobre si tienen impacto en el pronóstico de los pacientes. En 3 estudios de Corea, España e Italia no se demostraron diferencias en la mortalidad de los pacientes con IBs por BMR;²⁴⁻²⁶ mientras que en diferentes publicaciones de los mismos países se observó una mayor mortalidad hospitalaria de dichos pacientes con respecto a los que no tenían BMR.^{10, 27-29}

El objetivo de este estudio observacional retrospectivo fue revisar la epidemiología de las IBs en pacientes ci-

rróticos hospitalizados en el Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas durante un período de 3 años, evaluando la prevalencia de las infecciones bacterianas por bacterias multirresistentes y su relación con el pronóstico.

Material y métodos

Se analizaron 210 internaciones consecutivas de pacientes cirróticos, internados en el hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas por presentar un episodio de descompensación de la hepatopatía. El diagnóstico de cirrosis fue confirmado por el examen histopatológico o sugerido por hallazgos de laboratorio, de imágenes o endoscópicos inequívocos.

La edad mediana de los pacientes estudiados fue 53 años (rango: 17-80); 149 de sexo masculino. Las etiologías principales de la cirrosis fueron alcoholismo crónico en 102 casos, HCV + alcoholismo crónico en 40, HCV en 20, criptogénica en 17, hepatitis autoinmune en 15, HBV en 6.

En cuanto a las pruebas de función hepática, los valores medios \pm DE (desvío estándar) de bilirrubina total fueron $4,4 \pm 4,4$ mg/dl, de albúmina sérica $2,63 \pm 0,6$ g/dl y de actividad de protrombina $51 \pm 17\%$. De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh, 16 pacientes correspondían a la clase A, 97 a la B y otros 97 a la C. El score de MELD mediana fue de 16 (rango intercuartil 12-20). Los principales rasgos clínico-demográficos y de laboratorio de los pacientes analizados se muestran en la Tabla 1.

Los principales motivos de internación fueron encefalopatía porto-sistémica en 64 admisiones, hemorragia

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes estudiados.*

Sexo masculino/femenino (n)	149/61
Edad (años) mediana (rango)	53 (17-80)
Clase de Child-Pugh (A/B/C) (n)	16/97/97
Bilirrubina total (mg/dl)	$4,4 \pm 4,4$
Albúmina sérica (gr/dl)	$2,63 \pm 0,6$
Actividad de protrombina (%)	51 ± 17
Recuento de plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	122 ± 77
Score de MELD	$16,5 \pm 5,8$
Ascitis (sí/no) (n)	148/62

* Expresado en media \pm DS

digestiva alta en 47, ascitis en 32, infección bacteriana en 32 y hepatitis alcohólica en 17. Aunque no haya sido ese el motivo de la internación, 148 de los 210 pacientes (70%) tenían ascitis en el momento del ingreso. En 39 casos (19%), se confirmó además el diagnóstico de diabetes.

Se efectuaron cultivos bacterianos en las indicaciones habituales: en la admisión, en pacientes con ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta, o ante la sospecha clínica de infección; además, en los pacientes con ascitis, se analizó el recuento de leucocitos polimorfonucleares para descartar la infección. Durante la internación, se reiteraron pancultivos ante deterioro del sensorio o de la función renal o por sospecha clínica de infección.

Los criterios para el diagnóstico de las infecciones fueron los siguientes: PBE: recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico $\geq 250/\text{mm}^3$ en ausencia de una causa intraabdominal de la infección; empiema bacteriano espontáneo: recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido pleural $\geq 250/\text{mm}^3$, en ausencia de una causa pleuropulmonar de la infección; infección urinaria: urocultivo positivo; bacteriemia espontánea: hemocultivos positivos en ausencia de foco primario de la infección; infecciones asociadas a catéter: hemocultivo y cultivo de catéter positivos; neumonía: cuadro clínico compatible asociado a imágenes (radiografía y/o tomografía de tórax) características, con o sin aislamiento bacteriano; otras infecciones, como celulitis, colangitis o colecistitis, de acuerdo a los criterios convencionales.

Las infecciones diagnosticadas en el momento del ingreso o durante los primeros 2 días en pacientes que no hubieran tenido contacto con un ambiente sanitario dentro de los 90 días previos se definieron como adquiridas en la comunidad (AC). En cambio, se clasificaron como asociadas al cuidado de la salud (ACS) las IBs diagnosticadas durante las primeras 48 h del ingreso en pacientes con contacto previo con un ambiente sanitario (por ejemplo, hospitalización durante al menos 2 días en los últimos 90 días, la residencia en un hogar de ancianos, centros de rehabilitación o hemodiálisis crónica). Cuando la infección se diagnosticó después de las 48 horas del ingreso se consideró como nosocomial.

Análisis estadístico

En la población estudiada se describen las variables continuas por medio de medidas de tendencia central (media o mediana) y de variabilidad (desviación estándar o rango intercuartil) de acuerdo con su distribución (gaussiana o no gaussiana) y las variables categóricas por medio de porcentajes.

Se analizó la asociación de infecciones bacterianas con

variables categóricas (etiología de la cirrosis, motivo de la internación, positividad de anti-HIV, diabetes, uso de quinolonas o de inhibidores de la bomba de protones pre-internación, ascitis, clase de Child) por medio del test de Chi² y con variables cuantitativas (edad, score de MELD, hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, albúmina, bilirrubina, actividad de protrombina, AST, ALT, urea, creatinina) por medio de la prueba de T para muestras independientes, considerándose una $p < 0,05$ como de significancia estadística. Se investigó la asociación de infección bacteriana por BMR con las mismas variables y con óbito, y con una variable compuesta: óbito y/o derivación para trasplante hepático durante la admisión.

Resultados

Se constató la presencia de infecciones bacterianas en 89 de las 210 internaciones (42%). Los principales tipos de infección bacteriana fueron PBE en 29 episodios, bacteriemia en 26, respiratoria en 23 y urinaria en 17. Según el sitio de adquisición, se detectaron 65 IBs adquiridas en la comunidad (73%), 14 asociadas al cuidado de la salud (16%) y 10 nosocomiales (11%).

Se obtuvo aislamiento bacteriano en 50 casos, de los cuales 31 eran BGN, 18 eran CGP y en un caso, mycoplasma. No se logró aislar el agente etiológico en 39 episodios de IBs: en 19 de las 23 infecciones respiratorias, en 14 de las 29 PBE, en 3 celulitis, en 2 colecistitis y en un caso de colangitis.

En las infecciones AC, 19 de los gérmenes fueron BGN y 12 CGP. En las infecciones ACS se aislaron 6 BGN y 4 CGP, y en las infecciones nosocomiales, 6 fueron por BGN y 2 por CGP (Tabla 2). La bacteria más frecuentemente aislada fue la *Escherichia coli*, en 25 casos (50%), seguido de *Streptococcus viridans* en 4 casos (8%),

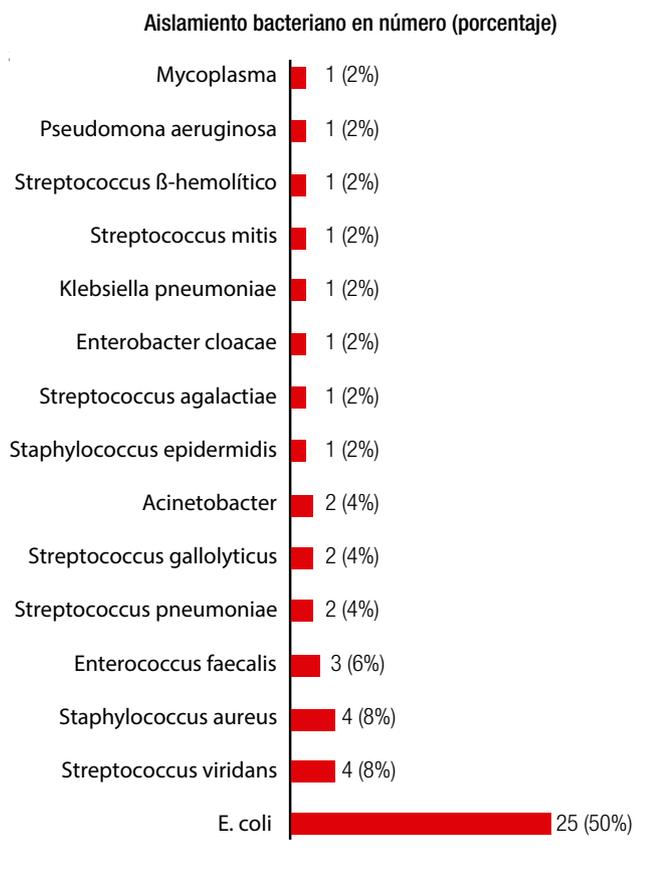
Tabla 2. Tipos de bacterias aisladas según el sitio de adquisición.

	AC	ACS	Nosocomial	Total
Infecciones bacterianas (n)	65	14	10	89
Aislamiento bacteriano (n)	32	10	8	50
Bacilos gram (-) (n)	19	6	6	31
Cocos gram (+) (n)	12	4	2	18
Mycoplasma (n)	1			

AC: adquiridas en la comunidad; ACS: asociadas al cuidado de la salud.

Staphylococcus aureus en otros 4 (8%) y *Enterococcus faecalis* en 3 casos (Figura 1).

Figura 1. Aislamiento bacteriano en infecciones bacterianas en 210 internaciones de pacientes cirróticos.



En 8 internaciones se confirmó el desarrollo de una BMR, lo que corresponde al 9% del total de episodios de infección bacteriana, 16% del total de infecciones bacterianas con aislamiento. Según el sitio de adquisición, las bacterias aisladas fueron multirresistentes en 5 de 31 (16%) IBs adquiridas en la comunidad con aislamiento, en 1 de 10 (10%) IBs asociadas al cuidado de la salud con aislamiento y en 2 de 10 (20%) IBs nosocomiales. Las BMR fueron bacilos gram (-) en 5 casos y cocos gram (+) en 3. Las bacterias multirresistentes aisladas fueron *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* en 2 casos y *Escherichia coli* en 3. La Tabla 3 muestra la lista de BMR aisladas en relación con el tipo de IB y el sitio de adquisición (en la comunidad, asociada al cuidado de la salud o nosocomial).

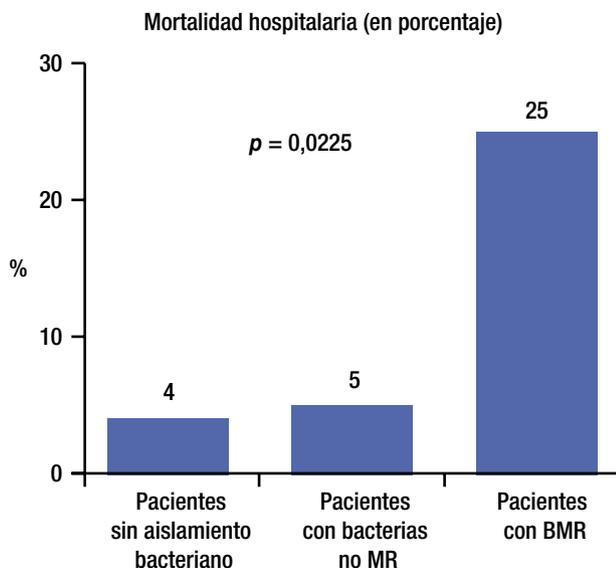
Tabla 3. Bacterias multirresistentes aisladas en 210 internaciones de pacientes cirróticos y su relación con el tipo de infección y sitio de adquisición.

Bacterias multirresistentes	Resistencia a familias de antibióticos	Tipo de infección	Sitio de Adquisición
<i>Acinetobacter baumannii</i>	BLEE Quinolonas Aminoglucósidos	PBE	Nosocomial
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Meticilino resistente Aminoglucósidos Clindamicina y TMS	PBE	AC
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	BLEE Quinolonas Aminoglucósidos	Bacteriemia	Nosocomial
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilino resistente Quinolonas Aminoglucósidos	Bacteriemia	AC
<i>Escherichia coli</i>	Quinolonas Aminoglucósidos Clindamicina y TMS	PBE	AC
<i>Escherichia coli</i>	Quinolonas TMS Clindamicina	Bacteriemia	AC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilino resistente Aminoglucósidos Clindamicina y TMS	PBE	ACS
<i>Escherichia coli</i>	BLEE Quinolonas TMS	Bacteriemia, infección urinaria	AC

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; TMS: trimetoprima-sulfametoxazol; AC: adquiridas en la comunidad; ACS: asociadas al cuidado de la salud.

La presencia de infecciones bacterianas se asoció en forma significativa con la reserva funcional hepática de los pacientes, representada por la clase de Child-Pugh. Se diagnosticó una IB en 13%, 42% y 47%, en los pacientes de clases A, B y C de Child-Pugh ($p = 0,032$) respectivamente. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de IBs y el score de MELD, y otras variables como albúmina sérica, hemoglobina, recuento de leucocitos, AST y ALT; pero no con óbito durante la admisión ni con la variable compuesta óbito y/o derivación para trasplante hepático durante la internación. En cambio, la presencia de in-

Figura 2. Mortalidad durante la internación en 210 pacientes cirróticos, en relación con ausencia de aislamiento bacteriano, infección por BMR o por bacterias no multirresistentes.



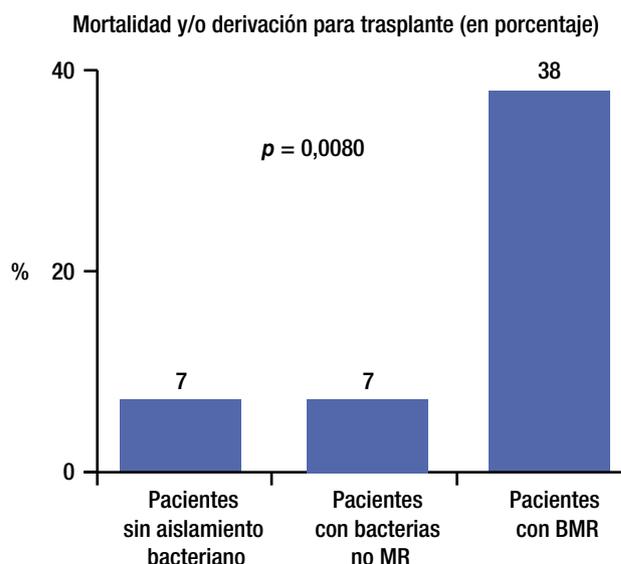
MR: multirresistentes; BMR: bacterias multirresistentes. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con aislamiento de BMR que en pacientes con infección por bacterias no multirresistentes o sin aislamiento bacteriano.

fecciones bacterianas por BMR se asoció en forma significativa tanto con óbito como con óbito y/o derivación para trasplante hepático. Entre los pacientes con IBs por BMR, se produjo el óbito en 25% de ellos, comparado con 5% entre aquellos que tuvieron IBs por bacterias no multirresistentes versus 4% en pacientes sin aislamiento bacteriano ($p = 0,0225$) (Figura 2). El porcentaje de óbito y/o derivación para trasplante hepático durante la internación ascendió a 38% en pacientes con IBs por BMR, mientras que fue de 7% en pacientes con IBs por bacterias no multirresistentes y de 7% en pacientes sin aislamiento bacteriano ($p = 0,0080$) (Figura 3).

Discusión

Es bien conocido que los pacientes con cirrosis tienen un riesgo aumentado de presentar infecciones bacterianas.^{4, 6, 7} La infección puede estar presente al ingreso o desarrollarse durante la hospitalización en el 25 a 47% de estos pacientes.⁸⁻¹¹ Las IBs en el paciente cirrótico se asocian con mal pronóstico y elevada mortalidad hospitalaria¹³ Cuando la PBE fue descrita por primera vez, su mortalidad era superior al 90%. Sin embargo, con su

Figura 3. Mortalidad y/o derivación para trasplante hepático durante la internación en 210 pacientes cirróticos, en relación con ausencia de aislamiento bacteriano; infección por BMR o por bacterias no multirresistentes.



MR: multirresistentes; BMR: bacterias multirresistentes. El porcentaje de mortalidad hospitalaria y/o derivación para trasplante hepático fue significativamente mayor en pacientes con aislamiento de BMR que en pacientes con infección por bacterias no multirresistentes o sin aislamiento bacteriano.

mayor reconocimiento, el diagnóstico precoz y el uso en forma empírica de antibióticos eficaces y de menor toxicidad, la mortalidad se ha reducido a aproximadamente un 20%.³⁰ Además, con infusiones de albúmina humana para evitar el empeoramiento de la disfunción circulatoria y la insuficiencia renal, se ha logrado disminuir la mortalidad de la PBE a aproximadamente un 10%.³¹ Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento empírico adecuado son muy importantes en el manejo de estos pacientes; se debe instaurar la terapia antibiótica sin esperar los resultados de los cultivos bacterianos. Por ello, es trascendental conocer la epidemiología de las IBs en pacientes cirróticos en los diferentes países y aun en cada institución.⁴

La PBE y las infecciones urinarias son las infecciones bacterianas más frecuentes, seguidas de neumonía y bacteriemia.⁹ El presente estudio, aún con los defectos de un análisis retrospectivo, mostró que, en nuestro hospital, la PBE es la IB más frecuente, seguida de bacteriemia, infección respiratoria e infección urinaria. Nuestros resultados mostraron que una buena proporción de las IBs diagnosticadas en el paciente cirrótico de nuestro medio son adquiridas en la comunidad, siendo los BGN la principal

etiología (59%) y el germen aislado con más frecuencia fue la *Escherichia coli* (50% de los casos) (Figura 1). Se confirmó una infección bacteriana nosocomial en 10 casos, y en 8 de ellos se obtuvo aislamiento bacteriano, de los cuales 6 fueron por BGN y 2 por CGP.

Las bacterias multirresistentes (BMR) son patógenos resistentes a tres o más de las principales familias de antibióticos, incluyendo a los beta-lactámicos. Dos estudios del mismo centro publicados en 2002 y 2012 por Fernández y col. mostraron que la prevalencia de IBs por BMR en la cirrosis había aumentado de 10% a 23%, respectivamente.^{9, 10} Además, en el estudio más reciente se observó que las BMR fueron más frecuentes en las IBs nosocomiales (35-39%), que en las ACS (14-20%) y AC (0-4%).¹⁰ En nuestro estudio, la prevalencia de las infecciones por BMR fue de 9% sobre el total de episodios de IBs, y de 16% al considerar solo aquellas en las que hubo aislamiento bacteriano. Estos porcentajes podrían subestimar la prevalencia real, ya que en nuestro estudio se confirmó un número bajo de infecciones bacterianas nosocomiales, que son aquellas en las cuales puede haber un porcentaje mayor de aislamiento de BMR. Una posible explicación para el bajo número de IBs nosocomiales demostradas sería que no se hayan indicado los pancultivos en situaciones clínicas que así lo requirieran. Esta eventualidad no puede descartarse, dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Esta es la principal debilidad del mismo y la problemática de las infecciones bacterianas por BMR se está analizando, en la actualidad, en forma prospectiva en el Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas.

De acuerdo a lo descrito en la literatura, las infecciones por BMR se pueden asociar con una mayor frecuencia de fracaso del tratamiento antibiótico empírico, mayor incidencia de shock séptico y mortalidad hospitalaria. En el estudio de Fernández y col. la mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos con infección por BMR duplicó a la observada en infecciones causadas por bacterias sensibles (25% versus 12%);¹⁰ dicha diferencia no se había encontrado en estudios de Corea, España e Italia.²⁴⁻²⁶ En nuestra revisión, la mortalidad durante la internación fue de 25% en pacientes con infección por BMR, significativamente mayor que la observada en pacientes infectados por bacterias no multirresistentes y en aquellos sin aislamiento bacteriano, 5 y 4% respectivamente ($p = 0,0225$).

El diagnóstico precoz para el inicio del tratamiento antibiótico en forma oportuna y adecuada es esencial para el manejo de los pacientes cirróticos que cursan infecciones bacterianas. La infección por BMR podría tener un impacto importante en el pronóstico de los pacientes cirróticos infectados, por la baja eficacia de la terapia antibiótica

empírica estándar. Las BMR no solo se observan en las infecciones nosocomiales, sino también en las infecciones adquiridas en la comunidad. Debido a esto, es importante identificar factores de riesgo que estén relacionados con el desarrollo de BMR para la elección del antibiótico, ya que las cefalosporinas de tercera generación son poco eficaces en estas infecciones. La elección de los antibióticos empíricos se debe basar en el tipo, la gravedad, el origen de la infección (nosocomial, adquiridas en la comunidad o asociadas al cuidado de la salud) y en los datos epidemiológicos locales sobre resistencia a los antibióticos.⁴ El tratamiento empírico de las IBs nosocomiales y las asociadas al cuidado de la salud debe adaptarse de acuerdo con el patrón epidemiológico local de las BMR.⁴ Por lo tanto, es recomendable que cada institución sanitaria analice su epidemiología particular.

La prevalencia creciente de IBs por BMR en pacientes cirróticos en diversos estudios y regiones ha producido consecuentemente cambios en los algoritmos propuestos para el tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de una infección.^{4, 5} En las infecciones adquiridas en la comunidad sigue siendo eficaz el tratamiento empírico con las cefalosporinas de tercera generación.^{4, 12, 32} Así, tenemos que, en la PBE, el tratamiento empírico de primera línea es con CTG (cefotaxima o ceftriaxona).³³ Las opciones alternativas incluyen amoxicilina/ácido clavulánico y quinolonas (ciprofloxacina u ofloxacina).³³ Sin embargo, las quinolonas no deben considerarse en pacientes que ya están tomando norfloxacina como profilaxis de la PBE, debido a la alta tasa de infección por BGN resistentes a quinolonas. El tratamiento empírico de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad incluye β -lactámicos (CTG o amoxicilina/ácido clavulánico), quinolonas o trimetoprima-sulfametoxazol. Las neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes cirróticos están producidas por los mismos gérmenes que en la población general. El tratamiento empírico recomendado incluye amoxicilina/ácido clavulánico o ceftriaxona en combinación con levofloxacina, moxifloxacina o un macrólido.

En las infecciones nosocomiales, las CTG no son apropiadas para el tratamiento empírico, debido a la alta prevalencia de BMR. En las zonas con alta prevalencia de enterobacterias BLEE (beta-lactamasa de espectro extendido), se deben utilizar los carbapenems (meropenem) para el tratamiento de la PBE, empiema bacteriano espontáneo y bacteriemia espontánea. Un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) debe añadirse a este tratamiento en zonas con alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o *Enterococcus* sensible a vancomicina (VSE). En zonas con alta prevalencia de *Enterococcus* resistente

a vancomicina (VRE), el glucopéptido debe ser reemplazado por linezolid o daptomicina.^{12, 32} En las áreas de baja prevalencia de BMR pero alta para *Enterococcus faecalis*, se debe utilizar piperacilina-tazobactam.³² En infecciones urinarias nosocomiales sin sepsis se puede indicar nitrofurantoina o fosfomicina, y en aquellas con sepsis, carbapenem más glucopéptido para cubrir enterobacterias BLEE y VSE o linezolid/daptomicina para VRE.^{4, 12, 23} En la celulitis nosocomial se recomienda ampliar la cobertura contra SARM y *Pseudomonas aeruginosa* con ceftazidima o carbapenem (meropenem) más un glucopéptido.^{4, 23} El tratamiento empírico de la neumonía nosocomial debe seguir el manejo local para la población general.²³

En las infecciones ACS, los β -lactámicos todavía son eficaces para el tratamiento de la PBE y la celulitis.^{12, 23} El tratamiento empírico para los pacientes con neumonía, infecciones urinarias y PBE asociadas al cuidado de la salud con factores de riesgo para BMR y/o sepsis grave o shock séptico debe seguir el mismo esquema recomendado en las infecciones nosocomiales.^{12, 23}

En conclusión, la presencia de una infección bacteriana por bacterias multirresistentes tuvo una gran implicancia pronóstica en nuestra población de pacientes cirróticos, asociándose en forma muy significativa a resultados desfavorables, como una mayor mortalidad hospitalaria o necesidad de derivación para trasplante hepático dentro de la misma admisión. La epidemiología en particular de estas infecciones debe continuar siendo estudiada en forma prospectiva y con un mayor número de pacientes, para poder arribar a nuestra propia guía de manejo del tratamiento antibiótico empírico en pacientes cirróticos.

Sostén financiero. Ninguno de los autores ha recibido becas u otro aporte económico para esta investigación.

Referencias

1. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556-563.
2. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290.
3. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501.
4. Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lamert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, García Martínez R, Wendon J, Such J, Córdoba J, Sanyal A, García Tsao G, Arroyo V, Burroughs AK, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324.
5. Acevedo J, Fernández J. New determinants of prognosis in bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7252-7259.
6. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016-1020.
7. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: S1-S12.
8. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 353-358.
9. Fernández J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148.
10. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1551-1561.
11. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G, Marengo G, Pistrà R, Salvagnini M, Sangiovanni A. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-48.
12. Fernández J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: A growing problem with significant implications. *Clin Liv Dis* 2013; 2: 102-105.
13. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-1256.
14. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Schwacha H, Aponte JJ, Pelz K, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967.
15. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1273-1281.
16. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190.
17. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, Spiliopoulou I, Kaltezioti V, Charonis A, Nikolopoulou VN, Scopa CD, Thomopoulos KC. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 439-446.
18. Assimakopoulos SF. Uncovering the molecular events associated with increased intestinal permeability in liver cirrhosis: the pivotal role of enterocyte tight junctions and future perspectives. *J Hepatol* 2013; 59: 1144-1146.

19. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433.
20. Chesta J, De Filippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 828-832.
21. Rimola A, Bory F, Planas R, Xaubert A, Bruguera M, Rodés J. Infecciones bacterianas agudas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1981; 4: 453-458.
22. Levi D, Terg R, Podestá A, Abecasis R, de Glé G, Rafaelli C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 384-388.
23. Acevedo J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. *World J Hepatol* 2015; 7: 916-921.
24. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Cheong HJ. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial vs. community acquired. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 666-671.
25. Cereto F, Herranz X, Moreno E, Andreu A, Vergara M, Fontanals D, Roget M, Simó M, González A, Pratz G, Genescà J. Role of host and bacterial virulence factors in *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 924-929.
26. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-2762.
27. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, Ridola L, Atili AF, Venditti M. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 979-985.
28. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, Park JY, Kim MY, Park SK, Cho M, Um SH, Han KH, Jim HS, Baik SK, Kim BI, Cho SH. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009; 3: 197-204.
29. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection* 2009; 37: 2-8.
30. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forné M, Planas R, Bañares R, Castells L, Jimenez de Anta MT, Arroyo V, Rodés J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011-1017.
31. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New Engl J Med* 1999; 341: 403-409.
32. Acevedo J, Fernández J. New determinants of prognosis in bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7252-7259.
33. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.

Benefits of endoscopic ultrasonography. First strategy in patients with intermediate and high risk for choledocholithiasis

Nitin Kumar Bansal, Nilanjan Panda, Alagammai PL, Mohan Narsimhan, Ramesh Ardhanari

Meenakshi Mission Hospital & Research Centre.

Lake Area, Melur Road, near Mattuthavani Bus Stand, Madurai, Tamil Nadu 625107, India.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):252-258

Recibido: 22/10/2016 / Aceptado: 13/09/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Summary

Objective. Assess role of EUS in patients with intermediate and high risk of CBD stone before ERCP. **Design.** A retrospective analysis over one-year period of patients with intermediate and high probability of CBD stones based on ASGE guidelines 2010 that underwent EUS +/- ERCP. All these patients underwent EUS first, followed by ERCP if stones/sludge were detected. ERCP was deferred if EUS was normal. These patients were followed up for six months. **Results.** EUS showed CBD stone/sludge in 112 out of 170 patients (65.9%). All these 112 patients underwent ERCP in the same session. All patients had stone/sludge in ERCP thus giving EUS a specificity of 100%. By this EUS first strategy, we were able to avoid ERCP for 58 patients (34.1%), p value < 0.001 . Among those in high risk category (where we had excluded cholangitis), ERCP was avoided in 35% of patients ($p < 0.026$). Cost analysis showed EUS first strategy to be 6.11% cheaper than direct ERCP strategy in this group. If we take only high-risk patients where ERCP first is the standard guideline, the cost comes down by 7%. If we also consider costs of possible ERCP complications in EUS negative patients ($n = 58$) who avoided ERCP, the predicted cost advantage will be more. **Conclusion.** EUS is a safe and

accurate modality to detect CBD stones. A EUS first strategy will help to filter patients for therapeutic ERCP. This avoids unnecessary ERCP related complications and cost.

Key words. EUS, ERCP, cholelithiasis, choledocholithiasis, biliary pancreatitis.

Beneficios de la ecoendoscopia. Primera estrategia en pacientes con riesgo intermedio y alto de coledocolitiasis

Resumen

Objetivo. Analizar el papel de la ecoendoscopia (EE) en pacientes con riesgo intermedio y alto de litiasis en la vía biliar, antes de realizar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). **Diseño.** Análisis retrospectivo en un período de un año de pacientes con probabilidad intermedia y alta de cálculos en la vía biliar (CVB), basado en las guías de la ASGE 2010, que se sometieron a EE +/- CPRE. Todos los pacientes fueron sometidos primero a EE, seguidos por CPRE si se detectaron litos y/o barro biliar. La CPRE no se realizó cuando la EE era normal. Se realizó seguimiento a los pacientes durante seis meses. **Resultados.** La EE mostró CVB en 112 de 170 pacientes (65,9%). Los 112 pacientes fueron sometidos a CPRE en la misma sesión. Todos tenían litos/barro en la CPRE, por lo que la EE tuvo una sensibilidad del 100%. Por esta primera estrategia de la EE, pudimos evitar la CPRE en 58 pacientes (34,1%, $p < 0,001$). Entre los que estaban en la categoría de alto riesgo (se había

Correspondencia: Nilanjan Panda
p 318 b, CIT Road, Scheme 6 M, Kankurgachi, Kolkata 700054, India
Tel: +91 9 748774942 / +44 7 719551593
Correo electrónico: npanda05@aol.com

excluido la colangitis), la CPRE se evitó en el 35% de los pacientes ($p < 0,026$). El análisis de costos mostró que la primera estrategia de EE era 6,11% más barata que la estrategia de CPRE directa en este grupo. Si solo tomamos pacientes de alto riesgo en los que CPRE es la guía estándar, el costo disminuyó en un 7%. Si también consideramos los costos de las posibles complicaciones de la CPRE en pacientes EE negativos ($n = 58$) que evitaron la CPRE, la ventaja pronosticada del costo sería mayor. **Conclusión.** EE es un método seguro y preciso para detectar CBV. Una primera estrategia de EE ayudará a filtrar a los pacientes para CPRE terapéutica, y evitar complicaciones y costos innecesarios relacionados con la CPRE.

Palabras claves. Ecografía, CPRE, colelitiasis, coledocolitiasis, pancreatitis biliar.

Cholelithiasis is a common condition, 10-15% of them may have coexisting choledocholithiasis¹ they may be asymptomatic or present with jaundice, deranged liver functions, cholangitis or biliary pancreatitis. Diagnosing choledocholithiasis preoperatively is crucial in decision making especially in laparoscopic era. Thus, an accurate and safe method to detect common bile duct (CBD) stones is essential.

Generally clinical suspicion of a possible coexisting CBD stones gives the first clue. Initial investigations needed are the liver function tests (LFT) and ultrasounds of the abdomen which then help to risk stratify the patients. Trans abdominal ultrasonography is a cheap, widely available and noninvasive but has low sensitivity (25-82%) and specificity (56-100%) for detection of CBD stones.^{1,2} Various modalities like computer tomography (CT), magnetic resonance cholangiography (MRCP), endoscopic ultrasonography (EUS), diagnostic endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) and intraoperative cholangiogram/choledocopy are available to look for CBD stones with each having its own advantages and drawbacks. MRCP and EUS are the two preoperative reliable investigations which diagnose choledocholithiasis with sensitivity of more than 95% and specificity of more than 97%.³ ERCP is another modality with a very high accuracy where a therapy can be performed when a diagnosis of CBD stones is confirmed.⁴ Unfortunately ERCP is associated with high complication rate thus making it less favorable for only diagnostic purposes.⁵

Since its introduction in 1989, EUS has established itself as very sensitive, specific and minimally invasive procedure for the diagnosis of CBD stones with least complication rate.⁶ The major advantage of EUS over

transabdominal ultrasonography is that ultrasound transducer is into the second part of the duodenum and interference from digestive gas or abdominal fat is avoided while viewing the biliary tree. EUS can detect small stones/ sludge and even microlithiasis making it a preferred modality for preoperative diagnosis of choledocholithiasis in patients with intermediate risk. EUS has been shown to pick up stones missed in MRCP.⁷ Because of high sensitivity, specificity and noninvasive nature with negligible complication rate, EUS has replaced diagnostic ERCP even in high-risk cases in some centers.⁸ However, standard recommendations in high risk cases still is ERCP without additional imaging. The aim of this study was to evaluate the benefits of EUS before ERCP in patients with both intermediate and high risk for choledocholithiasis.

Material and methods

A retrospective analysis of the case records of all the patients who underwent EUS +/- ERCP for suspected or diagnosed choledocholithiasis in the time period from January 2013 to June 2014 was performed.

Those with cholangitis, where an emergency ERCP is indicated were excluded from the study. Those who had intermediate and high probability of having CBD stones based on ASGE guidelines 2010 were included for the study (Table 1).⁹

Tabla 1. Predictors of choledocholithiasis.

Very Strong	
CBD Stone on trans-abdominal US	
Clinical ascending cholangitis	
Bilirubin > 4mg/dl	
Strong	
Dilated CBD on US (> 6 mm)	
Bilirubin > 1.8 - 4 mg/dl	
Moderate	
Abnormal Liver Biochemical test other than bilirubin	
Age > 55	
Clinical gallstone pancreatitis	
Assessing the likelihood of choledocholithiasis	
Presence of any very strong predictors	- High
Presence of both strong predictors	- High
No predictor present	- Low
All other patients	- Intermediate

As per the institutional protocol, all these patients underwent EUS first, followed by ERCP if stones/ sludge were detected in EUS (Table 2). ERCP was deferred if EUS was normal and these patients were followed up for a minimum of six months. Patients without a minimum of six months follow up were excluded from the study.

All the EUS exams were performed with Pentax radial echoendoscope EG- 3630 UR (5-20 MHz, processor Hitachi-EUB-5500). A single experienced radiologist trained in endoscopy did all EUS procedures. ERCP was done by standard methods under conscious sedation by experienced gastroenterologists.

Results

A total of 170 patients were included. All of them had either a high or an intermediate probability of having CBD stones; 77 (45.3%) were male and 93 (54.7%) were female with a median age of 47.9 years (range: 18-87) (Table 3). Sex difference was not significant.

EUS was performed in all 170 patients. There were no complications related to EUS. EUS showed CBD stone/

Tabla 3. Patient characteristics.

Variable	n = 170	%
Age (years) median (range)	47.9 (18-87)	-
Sex Male (n)	77/170	45.3
Female (n)	93/170	54.7
High risk (n)	60/170	35.3
Intermediate risk	110/170	64.7
Biliary pancreatitis (n)	41/110	37.3
Suspected stones (n)	69/110	62.7

sludge in 112 patients (65.9%). All these 112 patients underwent ERCP in the same session. Sedations were administered by anesthetists without any untoward effect. All patients had stone/sludge in ERCP thus giving EUS a sensitivity of 100% (Table 4). The rest of the 58 patients were not subjected to ERCP. They underwent cholecystectomy and were followed up for the next six

Tabla 2. Management strategy.

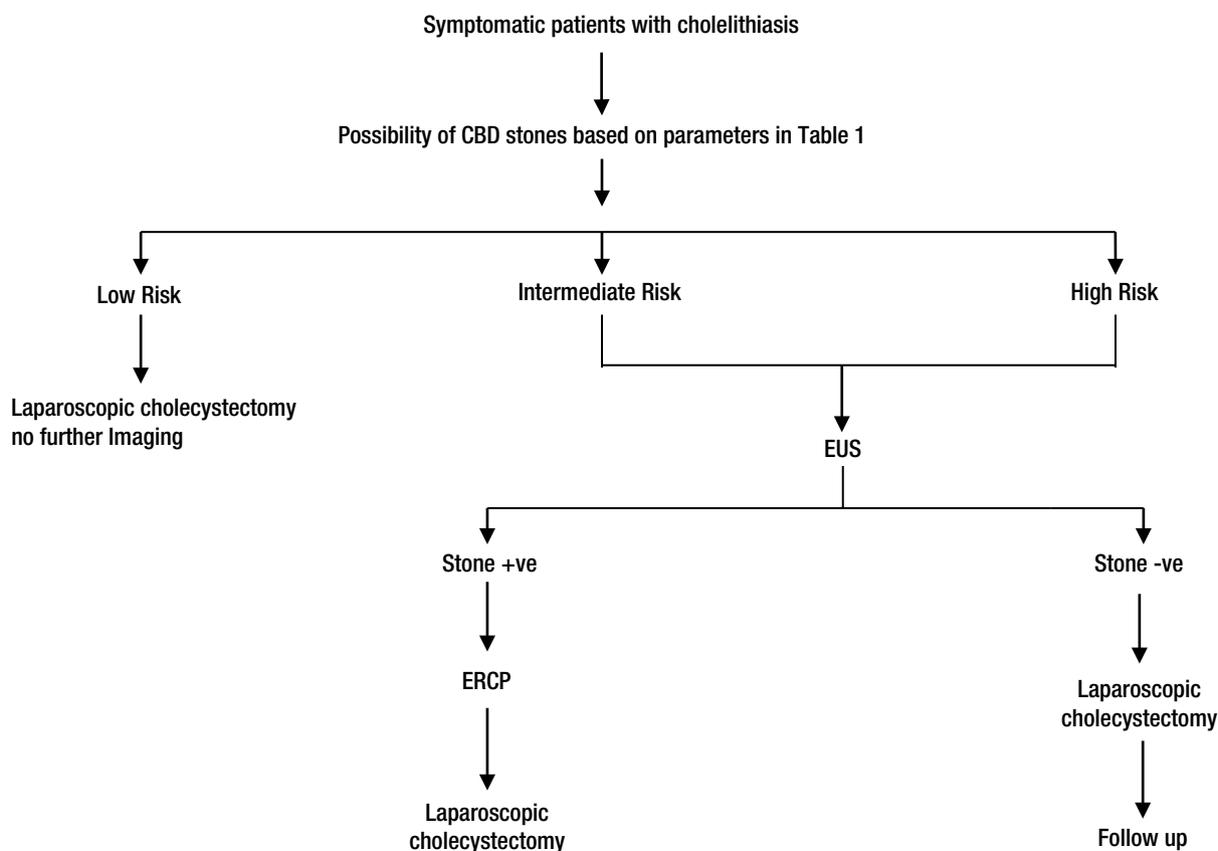


Tabla 4. EUS and ERCP: results.

	EUS +ve for stone	EUS -ve for stone	n of ERCP avoided	p-value
Total n patients (n = 170) (%)	112 (66)	58 (34)	58 (34)	< 0.001
High risk (n = 60) (%)	39 (65)	21 (35)	21 (35)	0.026
Intermediate risk (n = 110)	73 (66)	37 (34)	37 (34)	< 0.05
Biliary pancreatitis (n = 41) (%)	13 (31.7)	28 (68.3)	28 (68.3)	0.0258
Suspected CBD stones (n = 69) (%)	60 (86.9)	9 (13.1)	9 (13.1)	< 0.001

Patients divided intermediate/high probability of having CBD stones based on ASGE guidelines 2010 in Table-1, ERCP was not done in EUS-ve for stone patients; *p*-value < 0.05 is significant.

months. None of them had any complications related to biliary stone during this period. Considering this, EUS has a sensitivity of 100%. By this EUS first strategy, we were able to avoid ERCP for 58 patients (34.1%), *p* < 0.001, which is significant. On subgroup analysis, among 41 patients with biliary pancreatitis who underwent EUS, only 13 patients required ERCP after EUS. Rest of 28 (68.3%) patients had normal EUS and so they did not require ERCP (*p* < 0.05). Among those in high risk category (where we had excluded cholangitis), ERCP was avoided in 35% of patients (*p* < 0.026). In published literature, this is around 10%. However, if we include both moderate and high-risk cases, our data is similar to published literature i.e. 10 to 60 percent, varying widely between studies.^{10, 11} We know many times the small stone/sludge that causes pancreatitis spontaneously pass. This may explain higher rate of EUS negative cases in our group as many cases were referred from other centers and EUS was delayed by 24 to 48 hours. However, time from onset of pancreatitis to EUS was not analyzed in this study but may be investigated in further studies. Also of note, the clinical data, laboratory data, and ultrasonography findings correctly identified 65.9% with suspected CBD stones which is similar to other studies.¹²

Cost analysis

In our institution, we could do EUS and ERCP in the same sitting, and the cost of MRCP was similar to EUS. Hence EUS was preferred over MRCP EUS in our hospital costs Rs 7000 inclusive of cost of anesthesia and each ERCP costs Rs 25000 including admission and anesthesia cost. If all of our 170 patients had to undergo ERCP the total cost would have been Rs 42,50,000. But with our protocol 112 patients underwent EUS + ERCP and 58 patients required only EUS at the cost of Rs

35,84,000 and Rs 4,06,000 respectively (total expenditure for EUS alone and EUS+ERCP= Rs 39,90,000). We were able to save a total of Rs 2,60,000. If we look into the high-risk group only, the cost saving is Rs 105000, i.e. seven percent. If we also consider costs of possible ERCP complications in EUS negative patients (n = 58) who avoided ERCP, the predicted cost advantage will be more. However, in this study we have not looked into ERCP complications.

Discussion

In our series, we analyzed the role of EUS prior to ERCP in patients with suspected choledocholithiasis having intermediate and high probability. EUS was 100% sensitive; all those who had abnormal finding in EUS were confirmed to have the same finding in ERCP as well. EUS negative patients were followed up for six months. None of them had any biliary complications. We considered patients as true negative if they were symptom free for six months. Data from Napoleon et al, who followed up 238 patients with suspected CBD stones but with normal EUS showed that all cases of missed CBD stones were detected within a month.¹³

Though EUS is observer dependent, it has been shown to be very useful in the study of the extrahepatic biliary tree. The Ultrasound probe is close to the CBD making detailed imaging possible. Together with its excellent safety profile and minimally invasive nature, EUS is an excellent method to study the biliary system. Our observation stating that EUS has good sensitivity and specificity to detect CBD stones is concordant with the available literature.¹⁴⁻¹⁷

The main purpose of our study was to assess the benefits of EUS as a triage tool to select patients for therapeutic ERCP. By our EUS first strategy, we were able to

avoid ERCP in about 1/3rd of the patients. Lee et al performed a prospective randomized study to compare EUS first vs. ERCP first in suspected choledocholithiasis¹⁸ they showed the procedure related complications are much higher in ERCP first group and by using EUS as a triage tool, diagnostic ERCP and related complications could be avoided in nearly 75% of their patients. Similarly, Ang et al. prospectively analyzed the advantages of EUS first strategy in patients with suspected choledocholithiasis with a normal trans-abdominal USG. They showed that EUS first approach could avoid ERCP in 30% of cases.¹⁹ Systematic review of randomized controlled trials by Petrov et al concluded that EUS can avoid ERCP in two-thirds of patients and application of EUS in the selection of patients for therapeutic ERCP significantly reduces the overall complication rate.²⁰

The benefit of EUS as a triage tool is accepted in studies in low risk and intermediate risk patients.^{14, 21-22} In 2010 ASGE guideline, for low risk case, direct cholecystectomy is advised. In intermediate risk cases, either pre-operative imaging with MRCP or EUS or intraoperative cholangiogram is advised. Those with high probability of CBD stones (high-risk group) can undergo direct ERCP with a diagnostic and therapeutic intent.²³ However, ERCP is associated with a small but significant risk of morbidity and mortality, including severe complications, such as acute pancreatitis; bleeding; perforation; sepsis; and rarely, death. Though ASGE prefers direct ERCP for high-risk category, some of the authors have shown benefits with EUS first protocol in this high-risk group as well.^{8, 24} In our study, a subgroup analysis of patients with high risk revealed that ERCP was avoided in 35% of patients by doing EUS prior to ERCP (significant $p < 0.5$). We included patients with dilated CBD with abnormal LFT or CBD stone documented by transabdominal USG or those with high bilirubin ($> 4 \text{ mg } \%$) as high-risk category. We excluded cholangitis since studies have shown EUS to be unnecessarily adding to the cost in this patients.¹⁹

EUS is also recommended in patients where risk of pancreatitis and/or radiation exposure would make confirmatory testing desirable prior to ERCP. Examples of the latter include patients with gallstone pancreatitis, pregnant women, and those with other risk factors for complications from ERCP.²⁵ EUS usually lack therapeutic options if CBD stones are detected, but it can help to avoid unnecessary ERCPs. Also, in failed ERCP cannulation, EUS guided biliary access can be attempted.²⁶

Biliary pancreatitis, which is considered to be an intermediate risk category for the presence of CBD stones, is a

definite indication of EUS/ MRCP/ intraoperative cholangiogram. CBD stones are expected to be present in 10-50% of cases.^{8, 9} If residual stones are missed, this can lead to recurrent pancreatitis episodes or cholangitis. By our EUS first strategy, we found that only 1/3rd of the patients with biliary pancreatitis required ERCP. Our results are in concordance with similar studies.^{19, 27} A systematic review published in this context showed EUS to be noninvasive avoiding ERCP in more than 70% of cases.²⁸

The cost effectiveness of EUS followed by ERCP had been studied by many authors. Alhayaf et al retrospectively analyzed the cost effectiveness of EUS followed by ERCP if needed in moderate and high-risk category. They documented cost savings based on the number of ERCPs avoided as well the possible post ERCP complications if those were done.²⁹ Ang et al analyzed the cost effectiveness and found EUS based strategy to be costlier only in patients with biliary sepsis. For all other categories, there was no significant cost difference.¹⁹ With our policy of EUS first approach we were able to save a total amount of Rs 2,60,000 translating into Rs 1530 per patients (which makes EUS first strategy to be 6.11% cheaper than direct ERCP strategy). If we take only high-risk patients where ERCP first is the standard guideline, we have saved Rs 1750 per patients (i.e. 7% cheaper). If we take into account risk of development of post-ERCP pancreatitis which in recent prospective studies varied between 1 and 13.5%, the cost saving becomes much more significant. A separate study can be undertaken with larger number of patients for possible analysis of full cost benefit.

We performed all our EUS and ERCP in the same session. The issue which is often discussed when EUS and ERCP are done in the same session is sedation and its complications. Generally, the amount of sedation used is higher and so the recovery time is longer if EUS and ERCP are combined. Despite this fact, retrospective studies have shown combined EUS and ERCP to be safe with no additional sedation related or procedure related complications.³⁰ Postponing the ERCP when it is indicated could result in interval period complications like cholangitis/pancreatitis.^{31, 32} In our patients, we did not have any major sedation related complications (of note, anesthetists were present in all the cases).

Despite its overall high accuracy, the role of EUS in the diagnosis of CBD stones has not been firmly established as it is relatively invasive without any therapeutic role. EUS carries small risks of sedation, bleeding, and perforation. It has the limited availability of the machine and trained staff compared to MRCP.³³ Also intra-hepatic stones is more difficult to identify at EUS.³⁴

Both radial and linear echoendoscopes are reliable for evaluation and detection of choledocholithiasis. A higher resolution of EUS (EUS 0.1 mm vs. MRCP of 1.5 mm), increase chances of detecting smaller stones and sludge. In EUS, images can be manipulated via magnification and alterations in endoscope position and US frequency in real time for better visualization. MRCP is done in a separate location, often on a separate day and is time consuming. A systematic review comparing EUS to MRCP found similar overall diagnostic performance suggesting that the choice between them should be based upon the availability of resources, experience, and costs.³⁵

Studies found EUS before ERCP was cheaper to either MRCP before ERCP or ERCP alone in low-to-moderate-risk patients.³⁶ EUS use for low-to-moderate-risk patients significantly reduced number of ERCP's, but decision analysis models on the value of MRCP have not universally demonstrated a reduction in the number of ERCPs performed in patients with suspected choledocholithiasis or other pancreatobiliary diseases.^{37, 38}

With our data showing advantage of EUS prior to ERCP in high risk patients as well, we need to conduct studies with MRCP prior to ERCP in this category. However available data has shown that MRCP use is associated with increased cost and length of stay but does not influence patient or procedural outcomes in high risk patients.³⁹

Conclusions

In any patient with symptomatic cholelithiasis, treating surgeon should have a suspicion of coexisting choledocholithiasis based on clues given by clinical, biochemical and radiological parameters. EUS is a minimally invasive, safe and accurate modality, which can be relied upon to detect CBD stones. A EUS first strategy will help to filter patients for therapeutic ERCP. This can avoid ECRPs in a good proportion of patients including high risk group thus avoiding unnecessary ERCP related complications and cost.

References

- Hunter JG, Soper NJ. Laparoscopic management of bile duct stones. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 1077-1097.
- Pickuth D, Spielmann RP. Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced spiral CT, US, and ERCP. *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 1514-1517.
- de Lédinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, Couzigou P, Silvain C. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.
- Prat F, Amouyal G, Amouyal P, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, Buffet C, Etienne JP. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common bile duct lithiasis. *Lancet* 1996; 347: 75.
- Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-423.
- Amouyal P, Palazzo L, Amouyal G, Ponsot P, Mompont D, Vilgrain V, Gayet B, Fléjou JF, Paolaggi JA. Endosonography: Promising method for diagnosis of extrahepatic cholestasis. *Lancet* 1989; 2: 1195-1198.
- Vázquez-Sequeiros E, González-Panizo Tamargo F, Boixeda-Miquel D, Milicua JM. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate suspicion of choledocholithiasis and absence of findings in magnetic resonance cholangiography. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 464-471.
- Prachayakul V, Aswakul P, Bhunthumkomol P, Deesomsak M. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate or high likelihood of choledocholithiasis: a retrospective study from one university-based endoscopy center. *BMC Gastroenterology* 2014; 14: 165.
- ASGE Standards of Practice Committee: Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA (Chair). The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1-9.
- Erickson RA, Carlson B. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with laparoscopic cholecystectomies. *Gastroenterology* 1995; 109: 252-263.
- Enochsson L, Lindberg B, Swahn F, Arnelo U. Intra-operative endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) to remove common bile duct stones during routine laparoscopic cholecystectomy does not prolong hospitalization: a 2-year experience. *Surg Endosc* 2004; 18: 367-371.
- Wang CH, Moh LR, Lin RC, Kuo YJ, Chang KK. Rapid diagnosis of choledocholithiasis using biochemical tests in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1662-1665.
- Napoleon B, Dumortier J, Keriven-Souquet O, Pujol B, Ponchon T, Souquet JC. Do normal findings at biliary endoscopic ultrasonography obviate the need for endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspicion of common bile duct stone? A prospective follow-up study of 238 patients. *Endoscopy* 2003; 35: 411-415.
- Kim MK, Lee JK, Bahng S, Shin JU, Lee KH, Lee TK, Lee WJ, Won J, Lim JH. Role of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate probability of choledocholithiasis but a negative CT scan. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013; 47: 449-456.
- Meroni E, Bisagni P, Bona S, Fumagalli U, Zago M, Rosati R, Malesci A. Pre-operative endoscopic ultrasonography can optimize the management of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with abnormal liver function tests as the sole risk factor for choledocholithiasis: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 73-77.

16. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 64: 248-254.
17. Sgouros SN, Bergele C. Endoscopic ultrasonography versus other diagnostic modalities in the diagnosis of choledocholithiasis. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51: 2280-2286.
18. Lee YT, Chan FKL, Leung WK, Chan HY, Wu JCY, Yung MY, Ng EKW, Lau JYW, Sung JYY. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: 660-668.
19. Ang TL, Teo EK, Fock KM. Endosonography vs. endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based strategies in the evaluation of suspected common bile duct stones in patients with normal transabdominal imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1163-1170.
20. Petrov MS, Savides TJ. Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis. *British Journal of Surgery* 2009; 96: 967-974.
21. Sotoudehmanesh R, Kolahdoozan S, Asgari AA, Dooghaei-Moghaddam M, Ainechi S. Role of Endoscopic Ultrasonography in Prevention of Unnecessary Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. A prospective study of 150 patients. *Ultrasound Med* 2007; 26: 455-460.
22. Polkowski M, Regula J, Tilszer A, Butruk E. Endoscopic ultrasound versus retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. *Endoscopy* 2007; 39: 296-303.
23. http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications_and_Products/Practice_Guidelines/PIIS0016510709025504.pdf.
24. Tozzi di Angelo I, Prochazka V, Holinka M, Zapletalova J. Endosonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosing extrahepatic biliary obstruction. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia* 2011; 155: 339-346.
25. Norton SA, Alderson D. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the detection of bile duct stones. *Br J Surg* 1997; 84: 1366.
26. [http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications_\(public\)/Practice_guidelines/ERCP_benign_diseases_biliary_tract.pdf](http://www.asge.org/uploadedFiles/Publications_(public)/Practice_guidelines/ERCP_benign_diseases_biliary_tract.pdf)
27. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, Lam CM, Wong BC, Wong J. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1238-1244.
28. De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 23: 367-374.
29. Alhayaf N, Lalor E, Bain V, McKaigney J, Sandha GS. The clinical impact and cost implications of endoscopic ultrasound on the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a Canadian university hospital *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 138-142.
30. Che K, Muckova N, Olafsson S, Srikureja W. Safety of same-day endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation. *WJG* 2010; 16: 3287-3291.
31. Benjaminov F, Stein A, Lichtman G, Pomeranz I, Konikoff F M. Consecutive versus separate sessions of endoscopic ultrasound (EUS) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for symptomatic choledocholithiasis. *Surgical Endoscopy* 2013; 27: 2117-2121.
32. Che K, Muckova N, Olafsson S, Srikureja W. Safety of same-day endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation. *World J Gastroenterology* 2010; 16: 3287-3291.
33. Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1999; 341: 258-264.
34. Sivak MVJr. EUS for bile duct stones: How does it compare with ERCP? *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S175-S177.
35. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs. MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 248.
36. Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2892-2899.
37. Meenan J, Tibble J, Prasad P, Wilkinson M. The substitution of endoscopic ultrasound for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: implications for service development and training. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 299-303.
38. Sahai AV, Devonshire D, Yeoh KG, Kay C, Feldman D, Willner I, Farber J, Patel R, Tamasky PR, Cunningham JT, Trus T, Hawes RH, Cotton PB. The decision-making value of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients seen in a referral center for suspected biliary and pancreatic disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2074-2080.
39. Anand G, Patel YA, Yeh Hsin-Chieh, Khashab MA, Lennon AM, Shin EJ, Canto MI, Okolo PI, Kalloo AN, Singh VK. Factors and Outcomes Associated with MRCP Use prior to ERCP in Patients at High Risk for Choledocholithiasis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016; ID 5132052, 6 pages.

Caracterización morfológica e inmunohistoquímica de los carcinomas hepatocelulares en Argentina. Relevancia de la expresión de citoqueratinas y otras proteínas relacionadas a la hepatocarcinogénesis

Daniela Speisky,¹ Glenda Ernst,² Félix Vigovich,¹ Valeria Grossoni,¹ Alejandro Iotti,¹ María Teresa García de Dávila¹

¹ Servicio de Histopatología.

² Servicio de Neumonología.

Hospital Británico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):259-268

Recibido: 30/11/2016 / Aceptado: 15/05/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor con diferenciación hepatocítica que normalmente no expresa marcadores de origen biliar como las citoqueratinas (CK) 7 y 19. Sin embargo, existe un subgrupo de CHC con expresión de marcadores de ambos linajes, que se desarrollarían a partir de células hepáticas progenitoras (CHP) y tendrían peor pronóstico. La prevalencia de la expresión de CK y de otras proteínas relacionadas a la hepatocarcinogénesis no ha sido explorada en series latinoamericanas. **Objetivo.** Caracterizar una serie argentina de CHC, y analizar la expresión de CK, E-cadherina, β -catenina y p53. **Métodos.** Se analizaron retrospectivamente 126 piezas quirúrgicas, 51 de ellas con CHC. **Resultados.** Se encontró mayor prevalencia de CHC en el género masculino (75%), con edad media de 63 años y mayormente asociados al virus de la hepatitis C (39%). Las técnicas de inmunohistoquímica revelaron positividad con CK8/18 (86%), Hepar-1 (69%), Glypican-3 (66,6%), CK7 (52,9%), CEA (22%), CK19 (17,6%), E-cadherina (89%), β -catenina (20%), y p53 (24%). **Con-**

clusión. En nuestra casuística, un alto porcentaje de CHC mostró positividad con CK7 y CK19. La tendencia al mayor índice proliferativo en los CHC positivos para dichos marcadores, así como el menor tamaño y la ausencia de invasión vascular en los tumores negativos para CK7, señalarían un comportamiento más agresivo en los CHC con expresión de marcadores biliares, potencialmente derivados de CHP. Estudios más amplios serían necesarios con el fin de dilucidar estos interrogantes y su relación con los diferentes agentes etiológicos involucrados.

Palabras claves. Carcinoma hepatocelular, hepatocarcinogénesis, célula progenitora hepática, citoqueratina.

Morphological and immunohistochemically characterization of hepatocellular carcinoma in Argentina. Relevance of the expression of cytokeratin and other proteins related to hepatocarcinogenesis

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a tumor characterized by hepatocyte differentiation that usually does not express biliary markers, such as cytokeratin (CK) 7 and 19. However, there is a subgroup of HCC that express markers of

Correspondencia: Daniela Speisky

Perdriel 74. Departamento de Histopatología, planta baja (C1280AEB). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 11 3045 3452 / Tel. laboral: +54 11 4309 6400 (interno: 2406)

Correo electrónico: danispeisky@hotmail.com

both lineages and that may arise from hepatic progenitor cells (HPC) and have a worse prognosis. The prevalence of expression of CK and other proteins related to hepatocarcinogenesis has not been evaluated in Latin-American series. **Aim.** The aim of this study was to characterize an Argentinean series of HCC and analyze CK, E-cadherin, β -catenin, and p53 expression. **Methods.** 126 surgical specimens, of which 51 had HCC, were analyzed. **Results.** A higher prevalence of HCC was found in male patients (75%), with mean age of 63 years old. Hepatitis C virus infection was the most common etiology (39%). Immunohistochemistry techniques showed positivity for CK8/18 (86%), Hepar-1 (69%), Glypican-3 (66.6%), CK7 (52.9%), CK19 (17.6%), CEA (22%), E-cadherin (89%), β -catenin (20%), and p53 (24%). **Conclusion.** In our series, a high percentage of HCC was positive for CK7 and CK19. A trend towards a higher proliferative index in HCC that was positive for these markers as well as smaller size and absence of vascular invasion in CK7-negative tumors, point to a more aggressive behavior of HCC with biliary-marker expression that may derive from HPC. Larger studies would be necessary to elucidate these issues and their association with different etiological agents.

Key words. Hepatocarcinoma, hepatocarcinogenesis, hepatic progenitor cell, cytokeratin.

Abreviaturas

CHC: carcinoma hepatocelular.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

HH: hemocromatosis hereditaria.

Hepar-1: hepatocyte paraffin 1.

CK: citoqueratina.

CHP: células hepáticas progenitoras.

OMS: organización mundial de la salud.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CRIB: Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires.

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el tipo histológico más común entre los tumores hepáticos primarios y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo.¹⁻³ Recientemente, se ha descrito un incremento de su incidencia y agresividad, que confieren a los pacientes un pronóstico desfavorable, por lo que la detección precoz constituye un verdadero desafío. La infección crónica con el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC) y el abuso de

alcohol se reconocen como las causas más frecuentes de CHC en un contexto de inflamación crónica y cirrosis.²⁻⁴ No obstante, otras condiciones como la esteatohepatitis no alcohólica, la hemocromatosis hereditaria (HH) y las hepatopatías autoinmunes, entre otras, han sido reportadas en asociación con dicha neoplasia.¹⁻⁴

En Argentina, ha sido previamente analizado el impacto epidemiológico de los CHC.⁵⁻⁷ Sin embargo, no se han reportado estudios morfológicos que describan el histotipo y el inmunoperfil de esta neoplasia. A nivel histológico, se reconocen diferentes patrones arquitecturales y variantes citológicas que han dado lugar a distintas clasificaciones, destacando el alto grado de polimorfismo de estas lesiones.^{1, 8, 9} Esta amplia variedad inter e intratumoral comprende un espectro de CHC que abarca desde tumores bien diferenciados hasta aquellos con pobre diferenciación, por lo que la estirpe celular resulta difícil de establecer. En este contexto, los hallazgos obtenidos por inmunohistoquímica aparecen como herramientas complementarias de utilidad diagnóstica.⁹

En el hígado normal, los hepatocitos expresan Hepar-1 (*Hepatocyte paraffin 1*) y CK 8/18 (citoqueratina 8/18), mientras que el epitelio biliar expresa CK7 (citoqueratina 7) y CK19 (citoqueratina 19). Sin embargo, también existen células hepáticas progenitoras (CHP) o *stem cells*, que coexpresan marcadores hepatocíticos y biliares, que tendrían el potencial de diferenciarse hacia cualquiera de los dos linajes. La marcación positiva con CK7 y CK19 en algunos CHC sugeriría un posible origen en las CHP, a partir de las cuales se desarrollaría un subgrupo de CHC con peor pronóstico.¹⁰

Las técnicas de inmunohistoquímica cobran un interés suplementario en el estudio de moléculas relacionadas a la carcinogénesis y/o al crecimiento tumoral, cuya expresión en CHC resulta controversial en la actualidad.¹¹⁻¹³ Un ejemplo claro lo constituye la disminución en la expresión de las moléculas E-cadherina y β -catenina, así como la mutación del gen supresor de tumores p53, clásicamente descriptas en tumores epiteliales de distinta estirpe.¹⁴⁻²⁰ De esta manera, el desafío de las clasificaciones futuras radicaría en el aporte de datos histopatológicos e inmunofenotípicos que contribuyan a predecir el comportamiento indolente o agresivo de dichas neoplasias.²¹

El objetivo de este trabajo fue caracterizar una serie argentina de CHC a nivel morfológico e inmunohistoquímico, con especial énfasis en la expresión de CK7 y CK19 en relación con el linaje celular, y analizar la expresión de otras proteínas implicadas en la hepatocarcinogénesis.

Material y métodos

Diseño

Se analizaron en forma retrospectiva 126 piezas quirúrgicas hepáticas de pacientes operados entre agosto de 2010 y mayo de 2014. Se seleccionaron los especímenes con CHC ($n = 51$): 46 hepatectomías totales (explantes) y 5 resecciones parciales. Se registró la edad y el género de los pacientes. El presente estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional del Hospital Británico de Buenos Aires (CRIHB) de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

Criterios

Se incluyeron los casos de CHC con etiología asociada conocida (VHC, VHB, etilismo crónico, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, HH) y los de causa indeterminada (criptogénica). Se excluyeron los explantes hepáticos de causa no tumoral, los carcinomas hepatocelulares fibrolamelares y los colangiocarcinomas.

Muestras

En las piezas quirúrgicas se analizó la localización, tamaño y multicentricidad tumoral. Se agrupó a los tumores iguales o mayores de 3 cm como CHC de gran tamaño y a los menores de 3 cm como CHC pequeños.

Procesamiento de las muestras

A partir del material fijado e incluido en parafina se realizaron cortes histológicos y se colorearon con hematoxilina y eosina. Todos los especímenes fueron obtenidos del archivo de patología del Hospital Británico de Buenos Aires. El grado histológico fue evaluado según la clasificación de Edmondson y Steiner (grados I a IV) y según su diferenciación, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{1,9} En el parénquima no tumoral, se evaluó la presencia de cirrosis, displasia hepatocítica, esteatosis e invasión vascular.

Las técnicas inmunohistoquímicas se realizaron sobre secciones histológicas de 3 micras mediante un sistema automatizado de inmunomarcación de acuerdo con las pautas del fabricante (Benchmark XT, Ventana). Se utilizaron los siguientes anticuerpos: CK7 (OV-TL 12/30; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/100), CK8/18 (B22.1-23.1; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/100), CK19 (RCK 108; bioGENEX; monoclonal de ratón; 1/100), CEA (CEA31; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/100), CD34 (QBEnd/10; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/100), E-cadherina (EP700Y; Cell Marque; monoclonal de conejo; 1/50), β -catenina (Clo-

ne 14; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/50), Hepar-1 (OCH1E5, DAKO; monoclonal de ratón; 1/50), p53 (DO7; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/100), Glypican-3 (1G12; Cell Marque; monoclonal de ratón; 1/50) y Ki67 (SP6; Cell Marque; monoclonal de conejo; 1/100).

Los cortes histológicos fueron desparafinados y rehidratados. La recuperación antigénica se llevó a cabo mediante pretratamiento con altas temperaturas (60 minutos a 65°C). Para la detección y visualización se utilizó el *kit ultraview* universal DAB (ventana). La sustitución de todos los anticuerpos primarios por PBS fue utilizado como control negativo.

Para el análisis semicuantitativo de los marcadores de diferenciación epitelial (Hepar-1, CK8/18, CEA, CK7, CK19 y Glypican-3) se consideró como positivos a los tumores con más del 5% de expresión en células tumorales. Para los marcadores relacionados a la carcinogénesis (E-cadherina, β -catenina y p53) se consideró como positivo focal (pérdida parcial) a la marcación en menos del 20% de la superficie tumoral y positiva difusa a aquella con expresión en más del 20% del tumor.

Se definió a los CHC como neoplasias de baja o alta fracción de proliferación tomando como punto de corte un Ki67 del 20%.

Análisis estadístico

Los resultados fueron presentados como media y error estándar o como porcentaje; se consideró como estadísticamente significativo una $p < 0,05$. Los resultados fueron analizados utilizando el test de Mann Whitney y/o ANOVA. Los gráficos y el análisis de los datos fueron realizados utilizando el *Prism software GraphPad-6* (La Jolla, CA) y el *MedCalc Statistical Software* versión 14 (*MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium*; <http://www.medcalc.org>).

Resultados

De las 126 piezas quirúrgicas hepáticas analizadas, 51 presentaban CHC, 38 de las cuales pertenecían a pacientes de género masculino (75%) y 13 (25%) al femenino. La edad media al momento de la cirugía fue de 63 (rango: 30-85 años).

Las características demográficas de los pacientes así como el agente etiológico asociado se muestran en la Tabla 1. La infección con el VHC se encontró en 20 pacientes (39%), seguida por la intoxicación crónica por alcohol ($n = 7$; 14%). Las causas menos frecuentes fueron VHB y HH en 2 pacientes respectivamente (4%), un caso de cirrosis biliar primaria y uno de hepatitis autoinmune

Tabla 1. Datos clínicos y tipo de cirugía practicada en pacientes con CHC.

Número de casos	n = 51		
Edad (años) media (rango)	63 (30-85)		
Sexo Masculino n (%)	38 (75)		
Femenino n (%)	13 (25)		
		Total	(%)
Tipo de cirugía	Explante	46	90
	Hepatectomía der.	2	4
	Hepatectomía izq.	1	2
	Segmentectomía	2	4
Localización	Lóbulo hepático der.	34	67
	Lóbulo hepático izq.	17	33
Enfermedad de base	VHC	20	39
	Criptogénica	13	26
	Alcohol	7	14
	VHB	2	4
	HH	2	4
	CBP	1	2
	HAI	1	2
	VHC y Alcohol	4	8
	HH y Alcohol	1	2

Der.: derecha; Izq.: izquierda; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; CBP: cirrosis biliar primaria; HAI: hepatitis autoinmune; HH: hemocromatosis hereditaria. CHC: carcinoma hepatocelular.

(2% respectivamente). Cinco pacientes presentaron causas asociadas de CHC, 4 de ellos (8%) alcohol y VHC, y uno (2%) alcohol y HH. En trece casos (26%) la causa de CHC fue indeterminada (criptogénica).

Estudio macroscópico de los CHC

Los hallazgos de este estudio mostraron que el 70,6% de los casos (n = 36) presentaron una neoplasia única, mientras que en el resto (29,4%) los CHC fueron multifocales (2 a 3 tumores por espécimen). Se observó mayor tamaño en los tumores únicos con una media de $3,5 \pm 0,5$ cm de diámetro mayor (rango: 0,6-16,5), en comparación con los multifocales en donde se identificaron CHC de menor tamaño (rango: 0,5-12). La localización más frecuente de los CHC fue en el lóbulo hepático derecho (n = 34; 67%).

Estudio histológico de los CHC y del parénquima no tumoral

En el estudio con microscopía de luz, 22 neoplasias evidenciaron arquitectura trabecular (43%). Diecisiete tumores (33%) mostraron un patrón combinado trabecular y pseudoglandular u otras asociaciones (trabecular y sólido 10%; trabecular y células claras 4%) (Figuras 1A a 1D). Se encontraron cuatro CHC que combinaban hasta 3 patrones diferentes dentro del mismo tumor (trabecular, pseudoglandular y sólido 6%; trabecular, pseudoglandular y células claras 2%).

El grado histológico mayormente observado (n = 33; 65%) fue el moderadamente diferenciado (grado II), seguido por el bien diferenciado (grado I) (n = 13; 25%). Tres casos (6%) presentaron un grado histológico mixto, alternando zonas de CHC de grado II con grado III, con presencia de células gigantes pleomórficas (Figuras 1E y 1F). En nuestra serie el grado III se encontró siempre asociado con áreas de grado II y nunca como constituyente único del tumor. Se identificó invasión de la microvasculatura en el 41% (n = 21).

En el parénquima hepático no tumoral se observó que el 94% (n = 48) presentaba cirrosis asociada. El resto evidenció esteatosis macrovacuolar en 2 casos y un cuadro hepático con severa actividad.

Inmunotipificación de los CHC

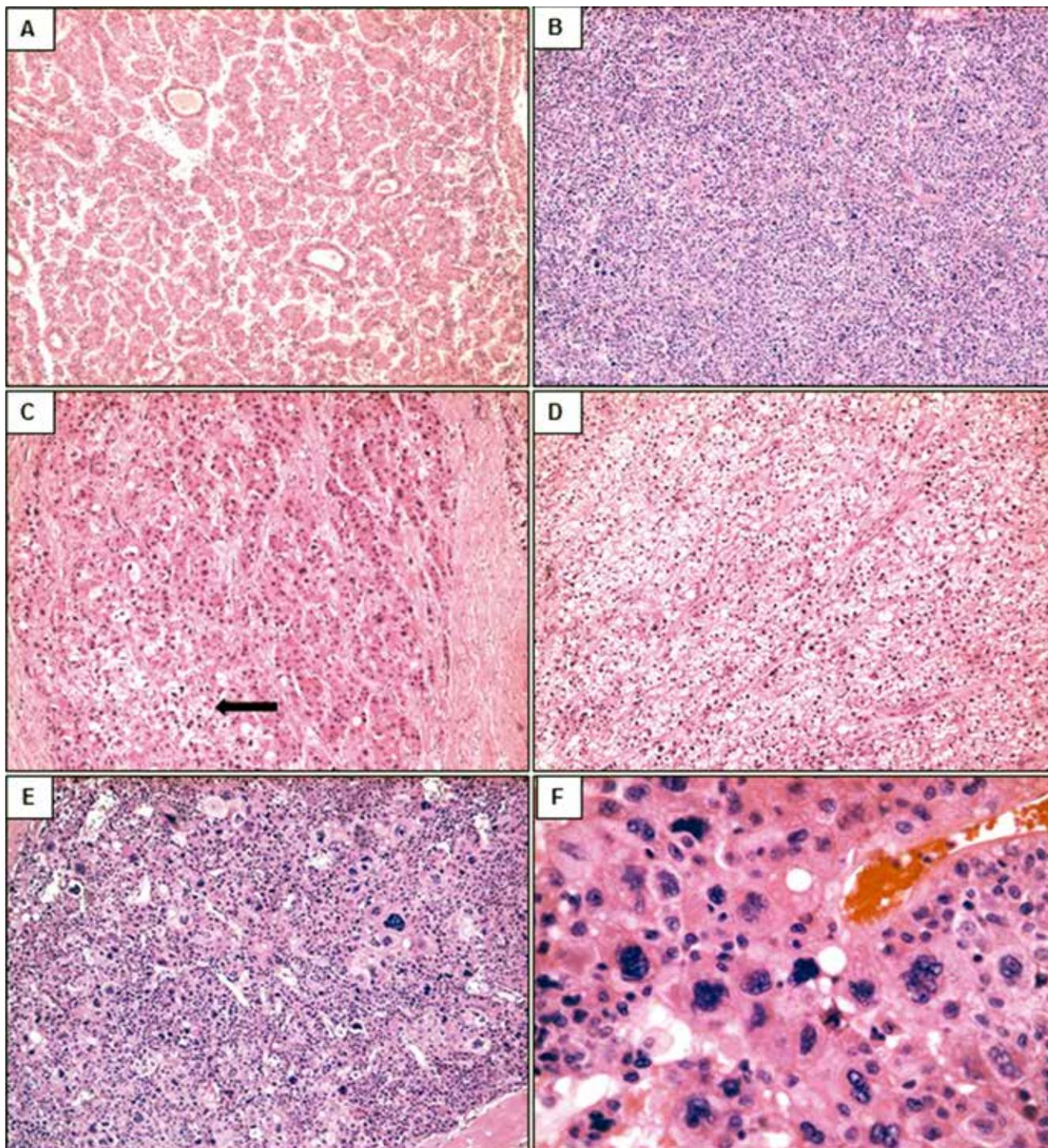
Para definir el fenotipo de las células neoplásicas, luego del estudio morfológico se realizaron técnicas inmunohistoquímicas, observándose positividad con CK8/18 en el 86% (n = 44) de los CHC, con Hepar-1 en el 69% (n = 35), con Glypican-3 en el 66,6% (n = 24) y con CEA en el 22% (n = 11). El CD34 remarcó el patrón sinusoido-trabecular de los CHC en el 100% de los tumores.

Por otra parte, se evidenció que la mayoría de los CHC conservaban la expresión de E-cadherina. Treinta y siete tumores (73%) mostraron positividad difusa y 8 (16%) evidenciaron positividad focal (pérdida parcial) de dicho marcador.

La β -catenina mostró positividad nuclear en 10 tumores (20%), 8 (16%) de ellos con patrón de marcación difuso y 2 (4%) con positividad focal. La sobreexpresión de la proteína p53 se constató en el 24% de los CHC (n = 12), en todos los casos con una marcación difusa.

La fracción de proliferación tumoral demostró un rango muy amplio del 1% al 90% (media 17,6%), por lo que se tomó como punto de corte un Ki67 de 20%, observándose que el 61% de los CHC (n = 31) correspondían a neoplasias con baja fracción de proliferación, mientras que en el 27% (n = 14) la fracción de proliferación fue alta.

Figura 1. Patrones arquitecturales y citológicos de los CHC coloreados con hematoxilina y eosina. **A:** CHC con patrón de crecimiento trabecular y pseudoglandular. **B:** CHC de tipo sólido. **C y D:** CHC con patrón trabecular y sectores de células claras (flecha). **E y F:** CHC con patrón de crecimiento sólido y de células bizarras multinucleadas. Aumento original: 100X (A, B, C, D, E); 400X (F). CHC: carcinoma hepatocelular.

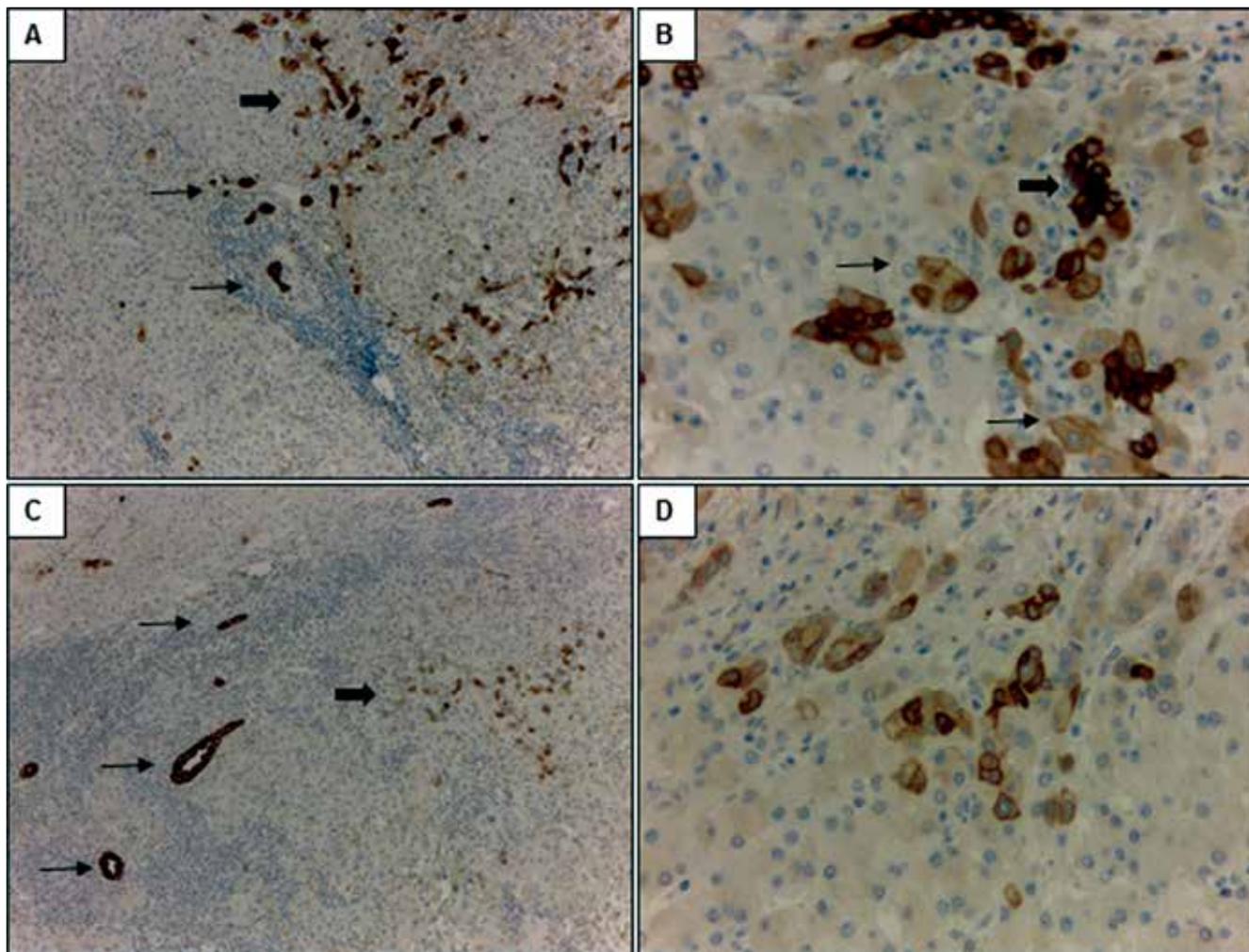


Expresión de CK7, CK 19 y Glypican-3 en CHC

Los resultados del análisis por inmunohistoquímica

mostraron que el 52,9% (n = 27) de los CHC expresaban CK7 (Figuras 2A y 2B). No se observó diferencia

Figura 2. Expresión inmunohistoquímica de marcadores de linaje biliar en un carcinoma hepatocelular (CHC). **A:** la marcación con CK7 muestra un patrón de positividad en parches y con diferente intensidad en el CHC (flecha gruesa), en comparación con los conductos biliares reactivos peritumorales con marcación fuerte y homogénea (flecha fina). **B:** mayor aumento de A; positividad con CK7 en hepatocitos neoplásicos de tamaño pequeño que remedan a las células hepáticas progenitoras (CHP) (flecha gruesa) y en otros más grandes con mayor diferenciación (flecha fina). **C:** expresión focal de CK19 (flecha gruesa) en un CHC con marcada proliferación ductular peritumoral (flecha fina). La marcación en los conductos biliares proliferados es más intensa en comparación con los hepatocitos neoplásicos. **D:** mayor aumento de C; marcación de membrana en hepatocitos del CHC. Aumento original: 100X (A, C); 400X (B, D).

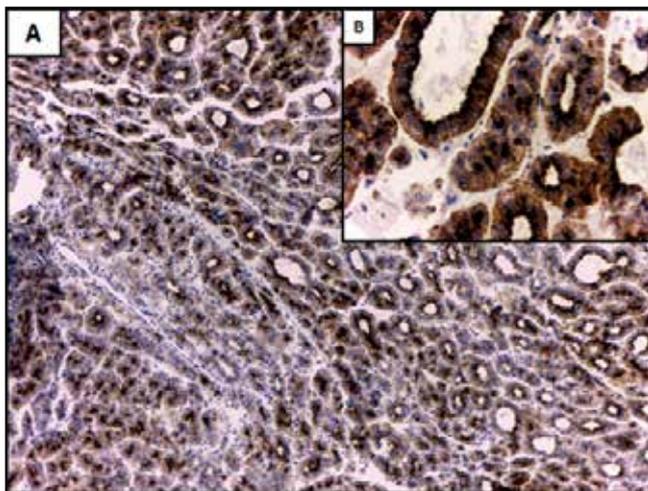


significativa entre los CHC CK7 positivos y negativos, en relación con el tamaño tumoral (12 de 27 CHC CK7 positivos y 5 de 19 CK7 negativos eran de gran tamaño, $p = 0,16$), la presencia de invasión vasculolinfática (15 de 27 CHC CK7 positivos y 6 de 19 CK7 negativos presentaban invasión vasculolinfática, $p = 0,68$) y la multifocalidad tumoral (8 de 27 CHC CK7 positivos y 6 de 19 CK7 negativos eran multifocales, $p = 0,08$) siendo en su mayoría unifocales (70,5%, $n = 36$). Sin embargo, en los casos CK7 negativos se evidenció una tendencia a una mayor proporción de CHC pequeños (< 3 cm) (14 tumores pequeños vs. 5 grandes) y a la ausencia de com-

promiso vasculolinfático (13 CHC sin vs. 6 con invasión vasculolinfática) en comparación a los CHC con positividad para CK7 (Figuras 3A y 3C). Más aún, los tumores de gran tamaño iguales o mayores a 7 cm ($n = 6$) fueron en todos los casos positivos para CK7.

Al comparar el índice de proliferación tumoral (Ki67) entre los CHC que expresaban o no CK7, se observó que los tumores positivos para dicho marcador presentaban una fracción proliferativa más alta a pesar de que la diferencia entre ambos grupos no fue significativa (9 de 27 CHC CK7 positivos y 4 de 19 CK7 negativos tenían alta proliferación, $p = 0,17$) (Figura 3E).

Figura 4. A: expresión inmunohistoquímica de *Glypican-3* en un carcinoma hepatocelular (CHC) con patrón pseudoglandular y marcación citoplasmática. **B:** mayor aumento de (A). Aumento original: 100X (A); 400X (B).



brevidad de los pacientes al analizar dichos grupos (18 y 8 pacientes con CHC CK7 y 19 positivos, así como 15 y 20 pacientes con CHC CK7 y 19 negativos, respectivamente, están vivos en la actualidad).

Discusión

En el presente trabajo se estudió una serie argentina de CHC desarrollados en hígados con diversas patologías asociadas. Si bien dichas neoplasias han sido bien caracterizadas en ciertos países, poco se sabe de los CHC en nuestra región.^{2, 5, 6} Los datos epidemiológicos recopilados en nuestra serie fueron similares a los descriptos en un trabajo argentino realizado por Fassio y col. Mayor frecuencia de CHC en el género masculino, edad media cercana a los 63 años y acompañados de cirrosis en más del 90% de los casos. Sin embargo, en lo referente a la etiología, en nuestra serie el VHC llegó casi a triplicar el alcoholismo crónico (39% y 14% respectivamente), contrariamente al trabajo previamente citado, en donde la intoxicación crónica por alcohol predominó ligeramente en relación con el VHC (41,6% y 40,5% respectivamente).⁵ Según las distintas publicaciones, las proporciones de VHC varían en relación con la distribución geográfica, asemejándose la nuestra a la encontrada en Italia (44%-66%), Francia (27%-58%) y a la reportada en un estudio latinoamericano que incluyó a la Argentina (30,8%).^{2, 6}

En el presente trabajo, reportamos por primera vez en Argentina datos que corroboran la heterogeneidad morfológica de estos tumores, evidenciando un alto porcen-

taje de neoplasias combinadas, con diferentes patrones histológicos y grado de diferenciación dentro del mismo tumor. Trabajos recientes remarcaron la importancia de complementar el estudio morfológico de los CHC con el análisis inmunofenotípico, con la intención de responder a distintos interrogantes tales como la célula de origen tumoral, su comportamiento y, en un futuro, su sensibilidad al tratamiento.²¹

Dado que los CHC derivan de hepatocitos transformados, es esperable que estas células expresen marcadores de dicho linaje. Sin embargo, en algunos CHC ha sido reportada la coexpresión de marcadores hepatocíticos y biliares (CK7 y CK19), como resultado de la dediferenciación de los hepatocitos hacia estadios más inmaduros con potencial bifenotípico.^{10, 22, 23} Estos hallazgos llevaron a proponer que algunos CHC se originarían en las CHP o *stem cells*, cuya histogénesis es aún desconocida, pero que se asociarían a un peor pronóstico.¹⁰ A pesar de la limitación en el tamaño muestral, consideramos que los resultados del inmunoperfil aquí analizado son de gran interés. Por un lado, se observó que casi el 53% de los CHC expresaban CK7, llegando casi a triplicar la marcación con CK19. Esta marcación resultó, además, mayor a la observada en otras series, lo que corrobora la heterogeneidad de dichos tumores no solo a nivel morfológico, sino también en su inmunofenotipo. Si bien en nuestra serie, al igual que en otros reportes, el tamaño y el compromiso vascular no tuvieron correlación con la expresión de CK7, se pudo evidenciar una tendencia hacia un comportamiento menos agresivo en los CHC CK7 negativos, dado que en su mayoría fueron más pequeños y carecían de invasión vascular.^{10, 22} De manera similar, se pudo observar que, si bien la diferencia no fue significativa, la mayoría de los CHC CK7 positivos expresaban *Glypican-3*, un marcador utilizado en la actualidad para diferenciar lesiones hepatocíticas benignas de malignas.

Por otro lado, el mayor tamaño y el tipo de muestra (resecciones quirúrgicas parciales/biopsias hepáticas) analizado en otros reportes podría explicar las diferencias con los CHC aquí estudiados, provenientes en su mayoría de pacientes trasplantados y con neoplasias de menor tamaño. Más aun, en nuestra casuística, los únicos casos resecaos parcialmente por su gran tamaño mostraron marcación positiva para CK7, con lo que se podría hipotetizar que en los CHC avanzados existiría una tendencia al aumento de la expresión de CK7.

Asimismo, pudimos evidenciar una tendencia al aumento del Ki67 en los CHC que expresaban CK7 y/o CK19. Estos resultados estarían de acuerdo con publicaciones previas que proponen que este subtipo de CHC

con expresión de marcadores biliares tendría peor pronóstico.^{10, 22}

Finalmente, incluimos en este estudio, el análisis inmunohistoquímico de ciertas proteínas implicadas en la vía de la carcinogénesis hepatocítica, en un intento de explicar los resultados controversiales previamente reportados.^{19, 20, 24, 25} Debido a la pérdida de E-cadherina en los distintos tumores epiteliales, se creyó que dicha molécula podría estar disminuida en los tumores hepatocíticos y de esta manera explicar su comportamiento agresivo.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, en los CHC los resultados fueron divergentes, con pérdida de su expresión en algunos reportes y conservación en otros, incluida esta serie.^{17, 26} Hallazgos igualmente controversiales se encontraron al estudiar la alteración de la β -catenina en los CHC, con un rango muy amplio de mutación según las distintas series (13% al 43%) e incluso en tumores hepáticos benignos.²⁴⁻³⁰

El análisis de la sobreexpresión de la proteína p53 tendría un interés epidemiológico suplementario, debido a su relación con distintos agentes etiológicos relacionados al CHC, como la exposición a la aflatoxina B1 y su asociación con la HH.^{19, 20} En nuestro estudio, la sobreexpresión de la proteína p53 se constató en el 24% de los CHC, 2 de los cuales presentaban HH como factor asociado. Nuevos estudios con mayor número de casos serían necesarios para esclarecer la expresión de estas 3 moléculas en los CHC de nuestra región.

Conclusión

Describimos por primera vez en nuestra población la morfología y el inmunoperfil de una serie de CHC. Evidenciamos un alto porcentaje de CHC con positividad para CK7 y CK19 con tendencia al aumento de su fracción proliferativa. Los CHC negativos para CK7 fueron mayormente de pequeño tamaño y no mostraron invasión vascular, por lo que podrían señalar un subgrupo de CHC provenientes de una CHP con potencial bifenotípico y comportamiento biológico diferente. Los CHC positivos para CK7 mostraron una tendencia a la mayor expresión de Glypican-3, marcador relacionado con la malignidad hepatocítica.

La relevancia e incidencia de la expresión de CK7 y CK19 en CHC no ha sido aún explorada en series latinoamericanas. Estos resultados, en conjunto con los hallazgos controversiales en relación con la expresión de E-cadherina, β -catenina y p53, requieren estudios colaborativos y con un mayor tamaño muestral, con el fin de dilucidar factores de mal pronóstico o predictores de recurrencia.

Dado que en nuestra serie la mayoría de los CHC se asociaban al VHC, sería de gran interés ampliar el estudio a los casos asociados con otros factores etiológicos, con el objetivo de promover la vigilancia de los pacientes en riesgo y de este modo detectar precozmente la aparición de estos tumores.

Sostén financiero. *El soporte financiero para la publicación del presente manuscrito proviene del Premio de Honor al Trabajo Científico de Investigación 2014, otorgado por la Asociación de Médicos y Odontólogos del Hospital Británico de Buenos Aires.*

Agradecimientos. *Los autores agradecen a Olga Ocampo por el soporte técnico y a Mara Canale y Yanina Sivrigian por la colaboración administrativa.*

Conflicto de intereses. *Los autores declaran que no existen conflictos de interés.*

Referencias

1. Theise ND, Park YN, Curado MP, Sakamoto M, Franceschi S, Torbenson M, Hytioglou P, Wee A, Kudo M. Hepatocellular carcinoma. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. World Health Organization Classification Tumors. 4a ed. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon, France: IARC Press 2010: 205-216.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576.
3. Shiraha H, Yamamoto K, Namba M. Human hepatocyte carcinogenesis. *Int J Oncol* 2013; 42: 1133-1138.
4. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-285.
5. Fassio E, Míguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, Landeira G, Fernández N, García D, Barbero R, Perelstein G, Ríos B, Isla R, Civetta E, Pérez Ravier R, Barzola S, Curciarello J, Colombato LA, Jmeniltzky A. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 47-52.
6. Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, Míguez C, Galizzi J, Zapata R, Ridruejo E, de Souza FC, Hernández N, Pinchuk L. Multicenter Group for Study of Hepatocarcinoma in Latin America; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH). Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol* 2010; 9: 63-69.
7. Fassio E. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2010; 9: 119-122.
8. Geller S, Petrovic L. Primary and metastatic malignant tumors of the liver. En: *Biopsy interpretation of the liver*. 2da ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2008: 344-354.

9. Degott C, Paradis V, Bedossa P. Carcinome hepatocellulaire. En: Pathologie tumorale du foie. Groupe metavir. Paris, France: Elsevier 2002; 22-42.
10. Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Lesaffre E, Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006; 49: 138-151.
11. Borja-Cacho D, Jensen EH, Saluja AK, Buchsbaum DJ, Vickers SM. Molecular targeted therapies for pancreatic cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 430-441.
12. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752-1763.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
14. Chen J, Zhao J, Ma R, Lin H, Liang X, Cai X. Prognostic significance of E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e103952.
15. Xing X, Tang YB, Yuan G, Wang Y, Wang J, Yang Y, Chen M. The prognostic value of E-cadherin in gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 132: 2589-2596.
16. Fan CC, Wang TY, Cheng YA, Jiang SS, Cheng CW, Lee AY, Kao TY. Expression of E-cadherin, Twist, and p53 and their prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1735-1744.
17. Hashiguchi M, Ueno S, Sakoda M, Iino S, Hiwatashi K, Minami K, Ando K, Mataka Y, Maemura K, Shinchi H, Ishigami S, Natsugoe S. Clinical implication of ZEB-1 and E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma (HCC). *BMC Cancer* 2013; 13: 572.
18. Ierardi E, Rosania R, Zotti M, Giorgio F, Prencipe S, Valle ND, Francesco VD, Panella C. From chronic liver disorders to hepatocellular carcinoma: Molecular and genetic pathways. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 259-264.
19. Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene* 2006; 25: 3778-3786.
20. Vautier G, Bomford AB, Portmann BC, Metivier E, Williams R, Ryder SD. p53 mutations in british patients with hepatocellular carcinoma: clustering in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1999; 117: 154-160.
21. Roncalli M, Park YN, Di Tommaso L. Histopathological classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42: S228-S234.
22. Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Shuto T, Ogawa M, Tanaka H, Kaneda K, Hirohashi K. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. *Cancer Sci* 2003; 94: 851-857.
23. Sell S, Dunsford HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 1989; 134: 1347-1363.
24. De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, Fabre M, Chelly J, Beldjord C, Kahn A, Perret C. Somatic mutations of the B-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8847-8851.
25. Huang H, Fujii H, Sankila A, Mahler-Araujo BM, Matsuda M, Cathomas G, Ohgaki H. Beta-catenin mutations are frequent in human hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Pathol* 1999; 155: 1795-1801.
26. Zhai B, Yan HX, Liu SQ, Chen L, Wu MC, Wang HY. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5665-5673.
27. Nhieu JT, Renard CA, Wei Y, Cherqui D, Zafrani ES, Buendia MA. Nuclear accumulation of mutated beta-catenin in hepatocellular carcinoma is associated with increased cell proliferation. *Am J Pathol* 1999; 155: 703-710.
28. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, Monges G, Thomas G, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1763-1773.
29. López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014; 27: 472-491.
30. Wei Y, Fabre M, Branchereau S, Gauthier F, Perilongo G, Buendia MA. Activation of Beta-catenin in epithelial and mesenchymal hepatoblastomas. *Oncogene* 2000; 19: 498-505.

Correlación entre predictores de litiasis coledociana y los hallazgos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. De las guías a la práctica

Gisela Ripari,¹ Adolfo Wulfson,¹ Claudio Guerrina,¹ Herman Perroud²

¹ Servicio de Gastroenterología. Hospital de Emergencias Clemente Álvarez - Posgrado de Gastroenterología y Hepatología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

² Instituto de Genética Experimental. Facultad de Ciencias Médicas, UNR - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Santa Fe, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):269-276

Recibido: 13/12/2016 / Aceptado: 27/09/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Resumen

Introducción. La coledocolitiasis se diagnostica con una combinación de pruebas de laboratorio y estudios por imagen. De acuerdo con esto, la ASGE propone estratificar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de coledocolitiasis. El manejo subsiguiente variará dependiendo del nivel de riesgo del paciente. **Objetivo.** Correlacionar nuestros hallazgos por CPRE con los predictores de la guía de la ASGE para riesgo de coledocolitiasis. **Materiales y métodos.** Estudio retrospectivo observacional de CPRE realizadas en el HECA, desde enero de 2013 hasta agosto de 2014. Los pacientes incluidos se presentaban con criterio de OBEH. Se utilizó la guía de ASGE para establecer los predictores de coledocolitiasis. **Resultados.** Se evaluaron 201 estudios de CPRE, se incluyó 177 pacientes. Los 3 predictores más frecuentes del estudio fueron: alteración del hepatograma

(96%), dilatación de la VBP (83%) y cálculo en VBP por ecografía (57%). El riesgo de coledocolitiasis se incrementó para los pacientes que presentaban litiasis en la VBP por ecografía ($p < 0,001$) y dilatación de la VBP por ecografía ($p = 0,042$). Se observó una asociación entre la presencia de coledocolitiasis en la CPRE y el grupo de riesgo ($p < 0,003$) y la presencia del número de factores de riesgo muy fuertes y fuertes con la presencia de coledocolitiasis por CPRE ($p = 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente). **Conclusión.** Nuestro estudio muestra que es necesario combinar los factores predictores de coledocolitiasis, como lo sugiere la guía de la ASGE. La inclusión de nuevos predictores será esencial para mejorar la clasificación de riesgo de los pacientes.

Palabras claves. Litiasis coledociana, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Correlation between predictors of coledocolithiasis and findings of endoscopic retrospected colangiopancreatography. From guidelines to practice

Summary

Background. Choledocholithiasis is diagnosed with a combination of laboratory and imaging studies. According to this, the ASGE proposes to stratify the patient in low, intermediate or high risk of choledocholithiasis. Subsequent manage-

Correspondencia: Herman Perroud
Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas,
UNR. Rosario, Santa Fe, Argentina
Tel: 341 153746205
Correo electrónico: haperroud@gmail.com

ment will vary depending on the patient's level of risk. **Aim.** To correlate our findings with ERCP with predictors of the ASGE guidelines for risk of choledocholithiasis. **Materials and methods.** Retrospective observational study of ERCP performed in the HECA, from January 2013 to August 2014. The included patients were presented with EHBO criteria. The ASGE guideline was used to establish predictors of choledocholithiasis. **Results.** Two-hundred-one ERCP studies were evaluated, 177 patients were included. The 3 most frequent predictors of the study were alteration of the hepatogram (96%), dilatation of PBD (83%) and lithiasis of PBD by ultrasound (57%). The risk of choledocholithiasis was increased for patients presenting PBD lithiasis ($p \leq 0.001$) and dilation in PBD both by ultrasound ($p = 0.042$). There was an association between the presence of choledocholithiasis in ERCP and the risk group ($p < 0.003$) and the presence of very strong and strong risk factors with the presence of choledocholithiasis by ERCP ($p = 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). **Conclusion.** Our study shows that it is necessary to combine the predictors of choledocholithiasis, as suggested by the ASGE guide. The inclusion of new predictors will be essential to improve the risk classification of patients.

Key words. Coledocolithiasis, retrograde cholangiopancreatography endoscopic.

Abreviaturas

CL: coledocolitiasis.

VBP: vía biliar principal.

EA: ecografía abdominal.

CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética.

ECE: ecoendoscopia.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

EE: esfinterotomía endoscópica.

ASGE: Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal.

HECA: Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez".

OBEH: obstrucción biliar extrahepática.

TGO: transaminasa glutámico oxalacética.

TGP: transaminasa glutámico pirúvica.

FAL: fosfatasa alcalina.

La coledocolitiasis (CL) se define como la presencia de cálculos (litos) en los conductos biliares, y es la causa más común de obstrucción biliar. Aproximadamente el 5%-22% de la población occidental tiene cálculos biliares, y

los cálculos de la vía biliar principal (VBP) ocurren en el 8%-20% de esos pacientes.^{1,2} La prevalencia de la litiasis vesicular en la Argentina oscila alrededor del 20% de la población general.³

La mayoría de los cálculos en la VBP son el resultado de la migración de las piedras desde la vesícula biliar, y con menos frecuencia como consecuencia de la formación de los mismos in situ. Al menos 3% a 10% de los pacientes sometidos a colecistectomía tienen cálculos en la VBP.⁴

Los pacientes con sospecha de CL se diagnostican con una combinación de pruebas de laboratorio y estudios por imagen.⁵ El primer estudio de imagen obtenido es típicamente una ecografía abdominal (EA). Cuando los resultados de la ecografía no son suficientes para el diagnóstico, se debe considerar ampliar las técnicas diagnósticas y realizar una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o una ecoendoscopia (ECE).

Los pacientes sintomáticos con litiasis canalicular, de no ser tratados, tienen un alto riesgo de sufrir mayores complicaciones, como pancreatitis y/o colangitis. Aun así, y dadas las potenciales complicaciones graves de la misma, la terapia específica por lo general se indica independientemente de los síntomas.⁴

El manejo de los cálculos de la VBP ha evolucionado drásticamente en los últimos 30 años debido a los avances en las técnicas quirúrgicas. De hecho, la colecistectomía abierta ha sido reemplazada por la colecistectomía laparoscópica, con o sin exploración laparoscópica de la VBP. La endoscopia intervencionista también ha evolucionado en paralelo con esta "revolución quirúrgica", como indicación para la intervención y posibilidades terapéuticas.⁶

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fue descrita por primera vez en 1974, y se convirtió de uso común en la década del 80, en sus comienzos como un procedimiento de diagnóstico, y con un enfoque terapéutico casi exclusivo durante las últimas tres décadas. Los avances tecnológicos en los métodos diagnósticos y terapéuticos mínimamente invasivos, como son la CPRE y la esfinterotomía endoscópica (EE), modificaron sustancialmente el planteamiento diagnóstico-terapéutico de la CL, ya que son el tratamiento de elección, mejorando el manejo no quirúrgico de las enfermedades biliares y pancreáticas, sobre todo en pacientes de edad avanzada o alto riesgo quirúrgico.^{7,8} Con respecto a su sensibilidad y especificidad diagnóstica son superiores al 95%, a lo que se añade la posibilidad de tratar al paciente en el mismo momento.⁹

De acuerdo con las últimas recomendaciones, el tratamiento endoscópico se ha convertido en el tratamiento

estándar de la litiasis canalicular, aunque en ciertas situaciones la exploración de la VBP durante la colecistectomía laparoscópica es una alternativa, sobre todo en centros quirúrgicos con experiencia.⁶

De acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio, de la ecografía y la clínica del paciente, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) propone estratificar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de CL. El manejo subsiguiente variará dependiendo del nivel de riesgo de cada paciente.¹⁰

El objetivo de este trabajo es correlacionar nuestros hallazgos por CPRE con los predictores de la guía de la ASGE para riesgo de CL y, en consecuencia, evaluar la aplicabilidad de dichos predictores en nuestro medio.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de todas las CPRE realizadas en el Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez", desde enero de 2013 hasta agosto de 2014. Se trata de un efector público, de 3º nivel de complejidad. Las intervenciones fueron realizadas por dos operadores (AW y CG), con experiencia en el intervencionismo biliar endoscópico.

Los datos se recolectaron de los registros de informes de las CPRE realizada en ese período. Se incluyó a pacientes que ingresaban a la guardia del hospital con criterios de obstrucción biliar extrahepática (OBEH), basados en:

Clínica del paciente: dolor cólico, epigástrico sostenido, ictericia, colangitis (establecida por la tríada de Charcot-fiebre, dolor abdominal e ictericia) y sospecha de pancreatitis litiasica presentada como dolor epigástrico intenso irradiado con frecuencia a dorso.

Laboratorio: elevación de transaminasa glutámico oxalacética (TGO); transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL), gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina sérica y amilasa pancreática.

Criterios ecográficos: presencia de vesícula biliar, calibre de la vía biliar y la presencia de litiasis canalicular y/o vesicular. Se consideró dilatación del colédoco > de 6 mm con vesícula in situ y > de 8 mm en colecistectomizados. Todas las EA fueron realizadas en el mismo centro. En algunos pacientes el diagnóstico de litiasis canalicular se estableció por medio de colangiografía intraoperatoria luego de la colecistectomía. Se utilizó la guía de la ASGE para establecer los predictores de CL (Tabla 1).

Tabla 1. Predictores de riesgo de coledocolitiasis según la ASGE.

Clasificación	Predictor
Muy fuertes	Clínica de colangitis
	Bilirrubina total > 4mg/dl
	Litiasis en la VBP por ecografía
Fuertes	Bilirrubina total 1,8 - 4,0 mg/dl
	Dilatación de la VBP por ecografía
Moderado	Laboratorio hepático alterado
	Edad > 55 años
	Clínica de pancreatitis biliar

Predictores de CL: en base a la presencia de los predictores se asignó la probabilidad de CL. Aquellos pacientes con predictores fuertes o cualquier de los predictores muy fuertes fueron considerados de alto riesgo para CL. Pacientes con ausencia de alguno de los predictores fueron considerados de bajo riesgo y aquellos pacientes que no se podían catalogar en alto o bajo riesgo por no reunir los estándares fueron clasificados de riesgo intermedio (Tabla 2).

Tabla 2. Predictores y probabilidad de riesgo de coledocolitiasis.

Predictores	Probabilidad
Presencia de cualquier predictor muy fuerte	Alta (> 50%)
Presencia de ambos predictores fuertes	Alta
Pacientes que no reúnen todas las condiciones	Intermedia (10-50%)
Ausencia de predictores	Bajo (< 10%)

Definiciones: se consideró clínica de colangitis a la presencia de la tríada de Charcot (fiebre, dolor abdominal e ictericia). El diagnóstico de los cálculos de la VBP por EA mediante la presencia de un foco ecogénico intraductal con sombra acústica.

Para la realización de las CPRE se utilizaron video duodenoscopios Olympus. Todos los pacientes tenían el ayuno correspondiente. Se realizó sedación anestésica a cargo de un anestesiólogo. Se realizó esfinterotomía según técnica estándar o infundibulotomía, y se utilizaron canastilla de Dormia, catéter balón, canastillas litotriptoras

y prótesis plásticas de diversas medidas para el manejo de las litiasis en cada caso en particular. La profilaxis antibiótica se administró de forma rutinaria. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para la realización del estudio.

Análisis estadístico y aspectos éticos

Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas según la variable en cuestión. Todos los datos disponibles se representan como frecuencias (porcentajes), estratificados en la presencia o ausencia de cálculos en la VBP por CPRE. Para evaluar las diferencias entre el grupo de pacientes estratificados por edad y sexo se utilizó la prueba de Chi². Se utilizó regresión logística para evaluar los odds ratios entre cada uno de los predictores y la presencia de litiasis por CPRE. La presencia o ausencia de litiasis en la VBP por CPRE fue tratada como una variable dependiente. Por otra parte, se estudió la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cada uno de los predictores. Los valores de *p* < 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Para la evaluación todos los datos fueron calculados con SPSS 20.0 Statistical Software[®].¹¹

Se asegura la confidencialidad de los datos de archivo que se utilizarán en este proyecto (Ley de Habeas Data N° 25326).

Resultados

Se evaluaron inicialmente 201 estudios de CPRE, de los cuales se excluyó a 24 pacientes con obstrucción de la vía biliar por patología neoplásica, por complicaciones quirúrgicas o pacientes externos de los cuales no se contaba con datos previos en el servicio. Los pacientes que se incluyeron se encontraban ingresados en el hospital.

Se incluyó a 177 pacientes, 75% eran mujeres. La *mediana* de la edad fue 37 años (rango: 14-78). El análisis ajustado por sexo y edad no dio diferencias significativas entre hombres y mujeres. El 30% (n = 53) de los estudios de CPRE se realizaron por complicaciones vinculadas a la presencia de cálculos biliares: 39 (22%) por pancreatitis y 14 (8%) por colangitis. La pancreatitis fue más común en las mujeres; esta diferencia fue estadísticamente significativa (*p* = 0,05). El 70% restante fueron por sospecha de obstrucción biliar extrahepática (OBEH).

Con respecto al laboratorio hepático, observamos alteración en 171 pacientes. Los pacientes con valores de TGO aumentada fueron 135 (79%), de TGP 149 (87%), de FAL 146 (85%); de GGT 169 (99%), de amilasa 44 (26%) y de bilirrubina total 110 (64%).

El promedio de dilatación del colédoco diagnosticado

por ecografía fue de 9,95 mm (rango: 4-18). El promedio de dilatación del colédoco diagnosticada al momento de realizar la CPRE fue de 9,5 mm (rango: 3-16). Ambas mediciones se correlacionaron significativamente (*r* = 0,78; *p* ≤ 0,00001).

Tanto la dilatación diagnosticada por ecografía, o por CPRE se asociaron significativamente con la presencia de lito en la VBP (*p* = 0,031 y *p* = 0,043, respectivamente).

Los predictores más frecuentes de la población en estudio fueron la alteración del hepatograma, la dilatación de la VBP y el cálculo en la VBP diagnosticado por ecografía (Tabla 3).

En nuestro grupo de pacientes, la visualización de litiasis en la VBP, así como la dilatación de la VBP por

Tabla 3. Distribución de los factores de la guía de riesgo en la población estudiada.

Variable	Total (n = 177)
Sexo femenino n (%)	133 (75)
Edad (años) mediana (rango)	37,5 (14-78).
Predictores muy fuertes	
Colangitis	14
Cálculo por ecografía	102
Bilirrubina > 4mg/dl	67
Predictores fuertes	
Bilirrubina 1,8 y 4 mg/dl	32
Dilatación VBP por ecografía	148
Predictores moderados	
Alteración laboratorio hepático	171
Edad mayor a 55 años	25
Clínica de pancreatitis biliar	39

ecografía y la clínica de pancreatitis mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia vs. la ausencia de CL en la CPRE (litiasis por ecografía, *p* < 0,0001; VBP dilatada, *p* < 0,0001; clínica de pancreatitis biliar, *p* = 0,001) (Tabla 4).

El riesgo de CL se incrementó para los pacientes que se presentaron con litiasis en la VBP por ecografía (OR: 12,05; IC95%: 3,27-44,33, $p < 0,001$) y dilatación de la VBP por ecografía (OR: 5,73; IC95%: 1,07-30,71, $p = 0,042$); sin embargo, se vio disminuido en los pacientes con clínica de pancreatitis (OR: 0,09; IC95%: 0,02-0,35, $p = 0,001$) (Tabla 4).

La sensibilidad y la especificidad de los predictores que mostraron asociación significativa fueron el predictor muy fuerte “litiasis en la VBP por ecografía” con una sensibilidad y una especificidad moderada. El predictor fuerte “dilatación de la VBP” tuvo una alta sensibilidad pero una baja especificidad, mientras que la “clínica de pancreatitis” tuvo una muy baja sensibilidad y una moderada especificidad para predecir litiasis. Los VPP fueron altos tanto para “litiasis en VBP por ecografía” como para “dilatación de VBP por ecografía”, siendo muy bajo en el caso de “clínica de pancreatitis” (Tabla 5).

Grupo de riesgo para CL

El 94% (n = 167) de los pacientes incluidos en este estudio fueron estratificados en el grupo de alto riesgo y 10/177 (6%) en riesgo intermedio. Del grupo de alto riesgo, el 72% (120/167) tuvieron litiasis confirmada por CPRE. La presencia de CL fue identificada en el 70% (7/10) de los pacientes de riesgo intermedio.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de CL en CPRE y el grupo de riesgo ($p < 0,003$). Así como la presencia del número de factores

Tabla 5. Predictores: sensibilidad - especificidad - VPP - VPN.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Muy Fuertes				
Clínica de colangitis	95	96	85,7	29,7
Litiasis en la VBP por ecografía	66	64	82,3	44,4
Bilirrubina total > 4mg/dl	36	58	68,6	24,4
Fuertes				
Bilirrubina total 1,8-4,0 mg/dl	18	82	71,8	29,4
Dilatación de la VBP	90	32	77,0	61,5
Moderado				
Laboratorio hepático alterado	97	0,4	71,9	60,0
Edad > 55 años	16	90	16,0	90,2
Clínica pancreatitis biliar	15	60	48,7	22,0

de riesgo muy fuertes y fuertes se asociaron con la presencia de CL por CPRE ($p = 0,001$) (Tabla 6).

En contraposición, hubo 47 pacientes del grupo de alto riesgo y tres pacientes del grupo de riesgo intermedio en los que no se encontró litiasis, a los cuales se les

Tabla 4. Factores predictores y odds ratios para coledocolitiasis.

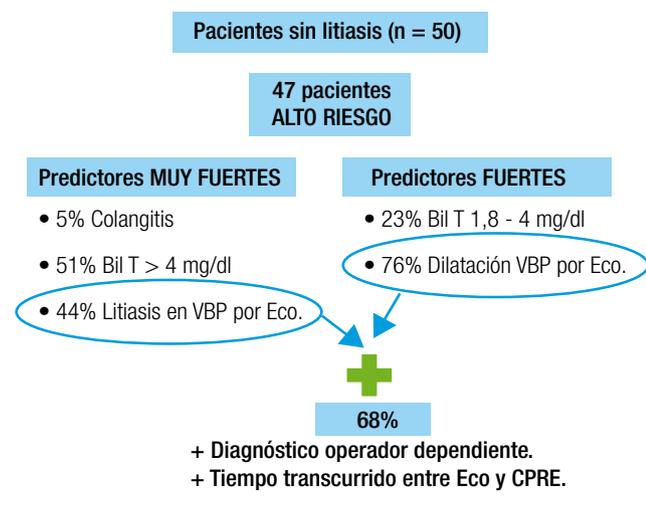
Variable	Lito en CPRE (n=127)	Sin lito en CPRE (n=50)	p	OR	Valor límite inferior	Valor límite superior	p
Muy Fuertes							
Clínica de colangitis n (%)	12 (9,4)	2 (4)	0,187	2,37	0,23	24,33	0,461
Litiasis en VBP por ecografía n (%)	84 (66)	18 (36)	< 0,0001	12,05	3,275	44,332	< 0,001
Bilirrubina total > 4mg/dl n (%)	46 (36)	21 (42)	0,469	0,72	0,094	5,542	0,753
Fuertes							
Bilirrubina total 1,8-4 mg/dl n (%)	23 (18)	9 (18)	0,540	0,49	0,045	5,324	0,556
Dilatación de la VBP n (%)	114 (89)	34 (68)	< 0,0001	5,73	1,069	30,714	0,042
Moderado							
Laboratorio hepático alterado n (%)	123 (96)	48 (96)	0,147	0,49	0,014	18,053	0,702
Edad > 55 años n (%)	20 (15)	5 (10)	0,203	4,37	0,596	32,072	0,147
Clínica pancreatitis n (%)	19 (15)	20 (40)	0,001	0,09	0,021	0,351	0,001

Tabla 6. Grupos de riesgo para coledocolitiasis. Análisis univariado.

Variable	Total n (%)	Lito por CPRE	Sin lito por CPRE	p
Alto riesgo	167 (94)	120 (72)	47 (28)	0,003
Riesgo intermedio	10 (6)	7(70)	3 (30)	
Bajo riesgo	0	0	0	
Predictores muy fuertes				
Ninguno	36 (20)	20 (55)	16 (45)	0,001
Uno	97 (55)	71 (73)	26 (27)	
Dos	38 (21)	33 (87)	5 (13)	
Tres	3 (2)	3 (100)	0 (0)	
Predictores fuertes				
Ninguno	21 (12)	9 (43)	12 (57)	0,001
Uno	126 (71)	96 (76)	30 (24)	
Dos	27 (15)	20 (74)	7 (26)	

realizó el procedimiento innecesariamente. En el análisis de dichos pacientes se encontró que el 68% de ellos tuvo un factor operador dependiente como la ecografía que los incorporó en los grupos de riesgo, lo cual también pudo estar sesgado por el tiempo transcurrido entre la realización de la ecografía y de la CPRE (Figura 1).

Figura 1.



Discusión

Por su mayor invasividad y riesgo respecto de otras metodologías como el laboratorio y las imágenes, la CPRE ha quedado relegada en su rol en el diagnóstico de la CL. Hoy su función básicamente es terapéutica, donde sí tiene ventajas respecto de otras alternativas disponibles. Por lo tanto, cualquier opción no invasiva que mejore la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la CL y que permita así reducir al mínimo posible el uso innecesario de la CPRE, dejará para esta su rol esencialmente terapéutico, en el que tiene la mejor relación riesgo/beneficio.

Según las guías de la ASGE, los pacientes de alto riesgo tienen > 50% de probabilidad de CL.¹⁰ En nuestro estudio, los pacientes estratificados como de alto riesgo con criterios ASGE tenían 72% de probabilidad de CL. Rubin y col. y Magalhaes y col. encontraron resultados similares al respecto con porcentajes cercanos al 80%.¹²

En nuestro grupo de pacientes solo la presencia de litiasis en la VBP por ecografía fue el predictor muy fuerte que se asoció a CL, al igual que la dilatación de la VBP (predictor fuerte). Sin embargo, la clínica de pancreatitis litiasica se asoció significativamente con un menor riesgo de CL (predictor moderado). Estos resultados son diferentes de los encontrados por Magalhaes y col. donde todos los predictores muy fuertes presentaron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de CL.¹³

En nuestra muestra, la combinación de dos o tres de cualquiera de los predictores muy fuertes aumentó la probabilidad de CL en 86% y 100% respectivamente. Resultados similares fueron reportados por Rubin y col.¹²

La EA es el método de imágenes inicial más utilizado cuando el paciente presenta clínica sospechosa de litiasis vesicular. En nuestro estudio, la presencia de cálculos en la VBP detectada mediante EA presentó un OR de 12,05 para CL y se asoció significativamente a la presencia de litiasis por CPRE. Resultados similares se presentaron con la evaluación de la dilatación de la VBP, y la presencia de cálculos en la VBP. Por otra parte, el diámetro de la VBP tomado por EA y el tomado mediante CPRE se asoció significativamente, lo cual nos da un indicio de que el diámetro del colédoco tomado por ecografía es un excelente predictor de la medida tomada por CPRE. En este caso cabe destacar que las EA realizadas en nuestro centro están a cargo de un servicio formador de profesionales en diagnóstico por imágenes.

La sensibilidad para la detección de los cálculos de la VBP por EA oscila desde 20% a 80%.^{14, 15} La precisión diagnóstica de la EA es operador dependiente, y se ve influenciada por otras características del paciente, como la presencia de gas intestinal, sobrepeso y litos de muy pequeño tamaño.¹⁵

En nuestro estudio, la combinación de predictores fuertes (VBP dilatada por EA, bilirrubina total de 1,8 a 4,0 mg/dl) presentó un 74% de probabilidad de CL confirmada por CPRE. Ambos predictores fuertes presentaron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de CL. Datos similares fueron publicados por otros autores.^{16, 17}

Los odds ratio para CL en pacientes con dilatación de la VBP fue de 5,73, sin embargo, este hallazgo debe siempre interpretarse de acuerdo a las características del paciente, obesidad, sexo, edad.

Algunos estudios han reportado la utilidad de algunos parámetros de laboratorio hepático como predictores de cálculos biliares.^{17, 18} Sin embargo, en nuestro estudio los valores de bilirrubina total > 4 mg/dl, entre 1,8-4,0 mg/dl y la alteración del laboratorio hepático no mostraron un grado de asociación con la presencia de litos en la VBP, lo que va en desacuerdo con lo planteado por la guía de la ASGE.

A diferencia de lo que establece la guía de la ASGE, nuestros resultados mostraron que la clínica de pancreatitis litiasica se correlacionó inversamente con la presencia de CL en la CPRE ($p = 0,001$). Rubin y col. tampoco pudieron demostrar una asociación significativa.¹³ Por otra parte, Magalhaes y col. tampoco lo pudieron demostrar, en parte porque el tamaño del cálculo biliar en su muestra era demasiado grande, lo que limitaría su migración.¹³ Venneman y col. habían demostrado que los cálculos biliares pequeños son propensos a migrar y son los causales del cuadro clínico de pancreatitis.¹⁹ Por último, Sakai y col. al realizar una CPRE de manera temprana en ausencia de cuadros clínicos de pancreatitis o colangitis no demostraron que aportara beneficios.²⁰ Este tema aún sigue siendo controversial y no hay resultados definitivos hasta el momento. Nuestro estudio mostró un grado de asociación inversa, pero hay varias limitaciones que podrían intervenir en ese resultado, como el número de pacientes, y el tiempo entre el diagnóstico y la realización de la CPRE (que no fue estudiado por no estar en los objetivos de este trabajo).

En nuestra población en estudio, la probabilidad de CL fue 70% (7/10) para los grupos de riesgo intermedio. Algunos autores han recomendado opciones menos invasivas para detectar la presencia de CL, como la CPRM o la ECE.²¹ Ambas técnicas han demostrado tener buena sensibilidad y especificidad, por lo que la elección se deberá basar en la disponibilidad, los costos y los factores de riesgo particulares del paciente.

En conclusión, nuestro estudio muestra que es necesario combinar los factores predictores de CL, según lo que

sugiere la guía de la ASGE. La estratificación del riesgo de los pacientes en función de la probabilidad de la presencia de CL es muy útil para detectarla. Sin embargo, para los pacientes de riesgo alto e intermedio la especificidad fue baja (28%), con 50 pacientes con falso positivo, lo que significa que a una proporción significativa de pacientes se le realizó una CPRE innecesariamente. La inclusión de nuevos predictores o diferentes combinaciones de los predictores anteriores será esencial para mejorar la clasificación de los pacientes como de riesgo alto e intermedio, evitando la necesidad de otros estudios por imágenes más complejos y costosos.

Mientras tanto, y aun con sus falencias, las guías de la ASGE son de utilidad para la selección no invasiva de pacientes de riesgo que requieren de un intervencionismo endoscópico y/o quirúrgico.

Sostén financiero. *No se cuenta con soporte financiero para este trabajo.*

Referencias

1. Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S165-S169.
2. Tazuma S. Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:1075-1083.
3. Palermo M, Berkowski DE, Córdoba JP, Verde JM, Giménez ME. Prevalence of cholelithiasis in Buenos Aires, Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013; 43: 98-105.
4. Yoo KS, Lehman GA. Endoscopic management of biliary ductal stones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 209-227.
5. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1085-1101.
6. Karsenti D. Endoscopic management of bile duct stones: residual bile duct stones after surgery, cholangitis, and "difficult stones". *J Visc Surg* 2013; 150: S39-S46.
7. Cotton PB, William CB. Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada terapéutica. In: Cotton PBW, C.B., editor. *Tratado práctico de endoscopia digestiva*. 3ra ed. Barcelona: Científico-Técnica 1992: 151-199.
8. Yamada T. Cálculos de las vías biliares y síndrome consecutivo a colecistectomía. *Manual de Gastroenterología*. México: McGraw-Hill Interamericana 2000: 644-654.
9. Ostroff JW, La Verge JM. Endoscope and radiologic treatment of biliary disease. En: Feldman MFL, Sleisenger MH, editor. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: Elsevier Science 2003: 1167-1189.

10. Committee ASoP, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fannelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1-9.
11. IBM-Corp. IBM SPSS Statistics for Windows. 21.0 ed. NY: IBM Corp: Armonk 2012.
12. Rubin MI, Thosani NC, Tanikella R, Wolf DS, Fallon MB, Lukens FJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: testing the current guidelines. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 744-749.
13. Magalhaes J, Rosa B, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 128-134.
14. Adamek HE, Weitz M, Breer H, Jakobs R, Schilling D, Riemann JF. Value of magnetic-resonance cholangio-pancreatography (MRCP) after unsuccessful endoscopic-retrograde cholangio-pancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1997; 29: 741-744.
15. Mandelia A, Gupta AK, Verma DK, Sharma S. The Value of Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP) in the Detection of Choledocholithiasis. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1941-1945.
16. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999; 229: 362-368.
17. Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, Lui WY, Shyr YM. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 1620-1624.
18. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg* 2005; 92: 1241-1247.
19. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2540-2550.
20. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Ishihara T, Yukisawa S, Ohara T, Tsuboi M, Ooka Y, Kato K, Katsuura K, Kimura M, Takahashi M, Nemoto K, Miyazaki M, Yokosuka O. Is ERCP really necessary in case of suspected spontaneous passage of bile duct stones? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3283-3287.
21. Ledro-Cano D. Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangio-pancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1007-1011.

Efecto de levosulpirida versus cinitaprida en el control de los síntomas, la calidad de vida y el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética. Estudio piloto aleatorizado, doble ciego y a 6 meses de tratamiento

Miguel A Valdovinos,¹ Roberto AM Teutle,¹ Jesús Sepúlveda,² Juan M Gómez,¹ Elisa N Saleme,¹ Ilonka Zsolt,³ Thais Baleeiro³

¹ Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF, México.

² Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF, México.

³ Departamento médico, Ferrer. Barcelona, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):277-287

Recibido: 30/01/2017 / **Aceptado:** 23/03/2017 / **Publicado ON-line:** 18/12/2017

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es la segunda causa de gastroparesia (GD). Los procinéticos son la piedra angular del tratamiento. **Objetivo.** Evaluar el efecto de levosulpirida vs. cinitaprida en el alivio de los síntomas gástricos en pacientes con GD. **Material y métodos.** Ensayo clínico piloto unicéntrico aleatorizado doble ciego y doblemente enmascarado. Se incluyeron 35 pacientes de 18 a 70 años con DM tipos 1 o 2 y diagnóstico de GD, con sintomatología clínica compatible. La variable principal de evaluación fue la diferencia en la

puntuación global del cuestionario de síntomas (gastroparesis cardianal symptom index, GCSI) a los 6 meses del inicio del tratamiento. Adicionalmente, se evaluó la velocidad de vaciado gástrico (VG), la calidad de vida y la seguridad de ambos fármacos. **Resultados.** Al final del estudio (6 meses) la diferencia en la media de puntuación global del GCSI fue significativamente menor en el grupo tratado con levosulpirida (0,52 puntos; IC95%: 0,08-0,96; $p = 0,043$). Levosulpiride aceleró significativamente el VG mientras que no ocurrió así con cinitaprida. Ambos fármacos mejoraron la calidad de vida y fueron bien tolerados; únicamente se produjo la activación de un microadenoma hipofisario silente en un paciente tras el inicio del tratamiento con levosulpirida. **Conclusiones.** Los resultados muestran que levosulpirida es un procinético eficaz y seguro en el tratamiento de la GD. Al tratarse de un estudio piloto, los datos obtenidos deberían ser confirmados en posteriores estudios con un mayor tamaño muestral.

Palabras claves. Levosulpirida, cinitaprida, gastroparesia diabética, procinéticos, ensayo clínico aleatorizado.

Correspondencia: Miguel A Valdovinos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,
Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan. Ciudad de México 14000,
México - Tel: 5255 55733418
Correo electrónico: miguelvaldovinosd@gmail.com

Efficacy of levosulpiride versus cinitapride in symptom control, quality of life and gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. Double blind, randomized pilot study after 6 months of therapy

Summary

Diabetes mellitus (DM) is the second cause of diabetic gastroparesis (DG). Prokinetics are the cornerstone of DG therapy. Objective. The aim of this was to assess the efficacy of levosulpiride vs. cinitapride in the relief of gastric symptoms in DG patients. *Material and methods.* Single center, double blind, double dummy, randomized pilot clinical trial. Thirty five diabetic type 1 and 2 patients of 18 to 70 years diagnosed of DG and compatible clinical symptoms were included. The main outcome was the difference in the global score of the gastroparesis cardinal symptom index (GCSI) after 6 months of therapy. Additionally, the delay in gastric emptying (GE), quality of life and safety was assessed. *Results.* At the end of the study (6 months of follow up) the difference in the mean of the global score of the GCSI was significantly lower in the levosulpiride treated group (0.52 points, CI95%: 0.08-0.96; $p = 0.043$). Levosulpiride accelerated significantly the GE whereas it did not happen after cinitapride therapy. Both drugs improved quality of life and were well tolerated, but of one case of activation of a silent pituitary microadenoma in the levosulpiride group. *Conclusions.* These results show that levosulpiride is an efficacious and safe prokinetic for DG therapy. As it is a pilot study, these data should be confirmed in further studies with a broader simple size.

Key words. Levosulpiride, cinitapride, diabetic gastroparesis, prokinetic drugs, randomized clinical trial.

La GP es un síndrome caracterizado por síntomas gástricos y retraso del VG en ausencia de obstrucción mecánica. La DM es la segunda causa más frecuente de GP, después de la idiopática.¹ La prevalencia de la gastropatía diabética (GD) es variable de acuerdo a la población estudiada. Los estudios en centros de tercer nivel de atención muestran una prevalencia de GD de 10 a 30% en pacientes con DM tipo 2,² en contraste con los estudios en la comunidad que han estimado una prevalencia del 1%.³ En pacientes con DM tipo 1 la prevalencia observada es del 40% en centros de tercer nivel y del 5% en la comunidad.^{4,5}

La GD evoluciona con el tiempo. En un período de

10 años, aproximadamente 5,2% de los pacientes con DM tipo 1 y 1% de aquellos con DM tipo 2 desarrollarán GP.⁶ Los pacientes diabéticos con GP comúnmente tienen alguna de las complicaciones crónicas de la DM como retinopatía, nefropatía, neuropatía. En pocos pacientes, la GP es la primera manifestación de complicaciones neuropáticas de la DM. La tasa de admisión al hospital por GD se ha incrementado más del 100% en las últimas 2 décadas.⁷ La GD afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes con DM, incrementa los costos de la atención médica y es un factor importante de descontrol de la glucemia.⁴¹

El tratamiento de la GD incluye apoyo nutricional, fármacos antieméticos y procinéticos, inyección de toxina botulínica en el píloro, neuroestimulación gástrica y uso de gastrostomía descompresiva. Los procinéticos son la piedra angular en el tratamiento de la GD.⁸

Levosulpirida, una benzamida sustituida con propiedades antidopaminérgicas D₂ y serotoninérgicas 5-HT₄, es un procinético que ha mostrado ser superior a placebo^{9,10} y cisaprida¹¹ en la mejoría de los síntomas y el VG en pacientes con GD. No existen ensayos clínicos aleatorios que comparen levosulpirida con cinitaprida, otro agonista 5-HT₄, en pacientes con GD.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de levosulpirida versus cinitaprida en el alivio de los síntomas gástricos en pacientes con GD. Secundariamente, se evaluó la velocidad de VG, la calidad de vida del paciente, el control de la glucemia, la adherencia al tratamiento y la seguridad de ambos fármacos.

Material y métodos

Se trata de un ensayo clínico piloto, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego y doblemente enmascarado de dos grupos paralelos y de 6 meses de duración. Se incluyeron pacientes de 18 a 70 años con DM tipos 1 o 2 según los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA),¹² con niveles de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) > 6,5% y diagnóstico de GD, con sintomatología clínica compatible y VG retrasado. Se excluyeron pacientes embarazadas o en lactancia, con condiciones médicas o psiquiátricas descontroladas, con cirugía gastrointestinal (excepto apendicectomía) y uso de fármacos que alteren la motilidad gastrointestinal 1 mes antes del inicio del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir comprimidos de levosulpirida 25 mg (Dislep® Ferrer) t.p.d o cinitaprida 1 mg (Rogastril®, Siegfried Rhein, S.A.) t.p.d vía oral, 20 minutos antes de las comidas durante 6 meses, usando el método de doble enmascaramiento.

La variable principal fue la puntuación total en el cuestionario de síntomas *gastroparesis cardinal symptom index (GCSI)*¹³ evaluada a los 6 meses de tratamiento. De forma complementaria a la puntuación total, también se evaluó el porcentaje de mejoría respecto a la visita basal: [(Puntuación inicio - puntuación 6 meses)/puntuación al inicio *100].

El cuestionario *GCSI* consiste en nueve ítems extraídos del cuestionario *Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index (PAGI-SYM)*¹³ que están validados al español¹⁴ y que cubren los siguientes dominios semiológicos: náuseas/vómitos (3 ítems), llenura (4 ítems) e hinchazón (2 ítems) y se evaluó de acuerdo con lo descrito por Revicki y col.¹³ a los 1, 3 y 6 meses durante el tratamiento. Secundariamente se evaluaron los datos demográficos, Hb1Ac, parámetros analíticos y datos clínicos. La calidad de vida se midió mediante la escala *Dyspepsia-Related Health Scale (DRHS)* al inicio del estudio y a los 1, 3 y 6 meses durante el tratamiento. La *DRHS* consta de 19 ítems que cubren los siguientes dominios: sintomatología (9 ítems), intensidad del dolor (3 ítems), incapacidad por el dolor (3 ítems) y satisfacción con la salud (4 ítems). Todas las escalas fueron transformadas a una escala de 0 a 100, donde 0 indica el estado de calidad de vida menos favorable y 100 el estado más favorable.¹⁵

A todos los pacientes se les midió el tiempo de VG con comida marcada (*sandwich* de huevo y vaso de leche) marcado con 1 mCi ⁹⁹Tc en condiciones basales y a los 6 meses de tratamiento. Esta variable se midió en una escala de 0 a 100, donde un valor de 100% indica contenido completo de ⁹⁹Tc marcado en el estómago, mientras que un valor del 0% indica ausencia de marcador y por tanto un vaciado gástrico total.¹⁶

La adherencia al tratamiento se evaluó al tercer y sexto mes mediante el método de registro de medicación sobranante (RMS),¹⁷ considerándose como buena adherencia al tratamiento un cumplimiento de la medicación de entre un 80-100%; una adherencia media un cumplimiento de la medicación de entre un 60-80%, y una mala adherencia un cumplimiento de la medicación inferior al 60%. La seguridad se evaluó a los 1, 3 y 6 meses del inicio del estudio.¹⁸

Análisis estadístico

El tamaño de muestra está basado en la variable principal, definida como la puntuación total *GCSI* a los 6 meses de tratamiento. El análisis principal consistió en comparar la variable principal entre los brazos de tratamiento. La

hipótesis alternativa asumió una menor puntuación total *GCSI* a los 6 meses en el brazo de levosulpirida que en el brazo cinitaprida, por lo que se consideró un contraste de hipótesis unilateral. De acuerdo con estudios previos,¹⁹ se consideró como clínicamente relevante una diferencia mayor de 0,5 ($\pm 0,55$) en la puntuación total *GCSI*. Se asumió una tasa de pérdida de pacientes del 10% a los 6 meses de seguimiento. Por lo que se predefinieron 17 pacientes por brazo (total de 34 pacientes) para asegurar una potencia del 80% con un nivel de significación del 5%.

Para las variables cuantitativas, se compararon las diferencias entre los 2 brazos de tratamiento mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar las diferencias entre diferentes visitas se utilizó la prueba de Wilcoxon. También se estimaron las diferencias de medias entre los diferentes brazos o períodos de tratamiento, mediante los intervalos de confianza del 95% (IC95%) derivados de la distribución T. Se utilizó la D de Cohen²⁰ para evaluar la magnitud de la diferencia de la puntuación total *GCSI* entre los dos brazos de tratamiento. Se calculó dividiendo la diferencia de medias de los grupos por la desviación estándar conjunta. Se consideró como significativo un p-valor $\leq 0,05$. De acuerdo al tamaño de muestra, los contrastes de hipótesis fueron de tipo unilateral para el análisis principal, y bilateral para los secundarios.

Resultados

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y se desarrolló siguiendo las normas de buena práctica clínica entre marzo de 2011 y diciembre de 2014.

Se incluyeron 35 pacientes, 20 en el grupo de levosulpirida y 15 en el de cinitaprida. El flujo de pacientes se puede observar en la Figura 1.

Un 24% de los pacientes evaluados no pudieron participar en el estudio por no presentar retraso en el VG. Puesto que ello dificultaba en gran medida la inclusión de pacientes, se enmendó el protocolo de forma que pudiesen participar en el estudio pacientes que cumplían los requisitos clínicos de GD aunque no tuviesen el VG retrasado.

Las características basales eran similares entre grupos y la mayoría (60%) de los pacientes incluidos tenían obesidad y diabetes de larga duración (> 15 años) (Tabla 1).

Al final del estudio (6 meses) la diferencia en la media de la puntuación global del cuestionario *GCSI* fue significativamente menor en el grupo tratado con levosulpirida (0,52 puntos; IC95%: 0,08-0,96; $p = 0,043$) (Figura 2, Tabla 2).

Figura 1. Flujo de pacientes en el estudio aleatorizado doblemente enmascarado para comparar la eficacia y la seguridad de levosulpirida vs. cinitaprida (Estudio LEVEL).

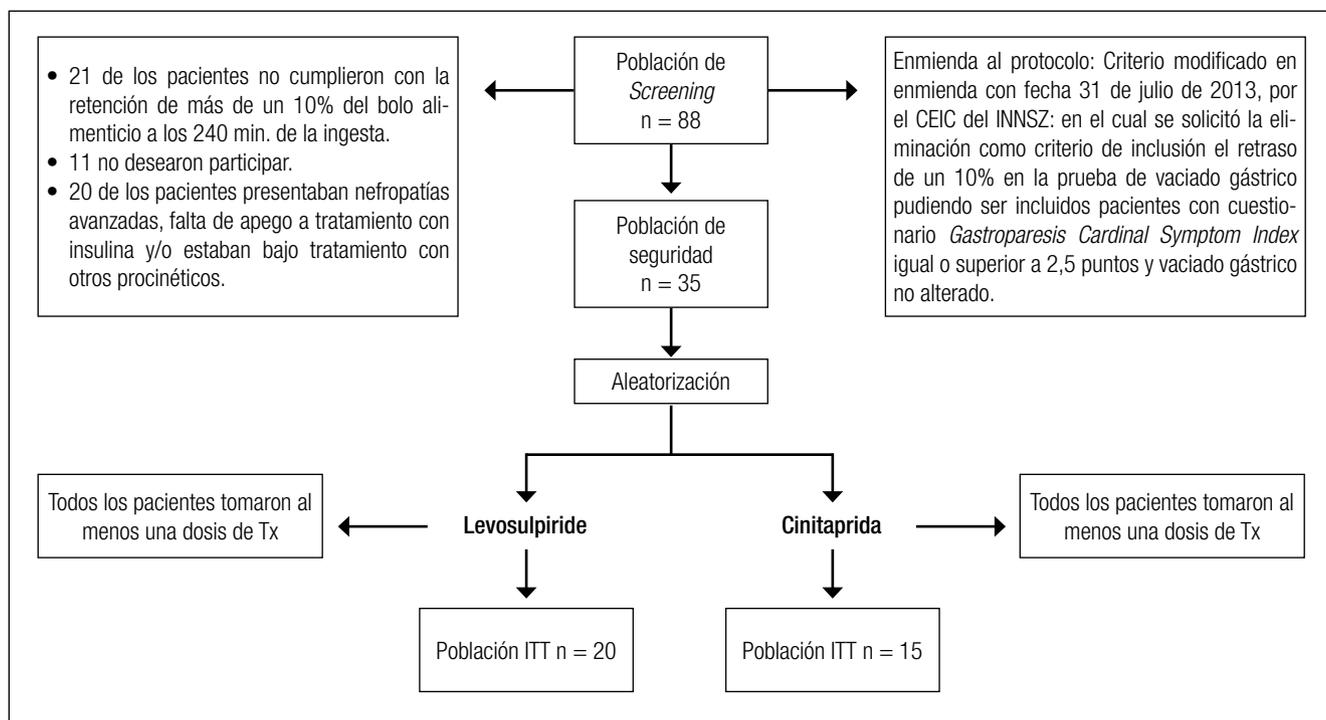


Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio.

	Levosulpirida (n = 20)	Cinitaprida (n = 15)
Edad (años). Mediana (rango)	47 (19-69)	50 (24-62)
Sexo		
Femenino n (%)	13 (65)	9 (60)
Masculino n (%)	7 (35)	6 (40)
IMC (kg/m²)		
Bajo peso: < 18,5 (%)	1 (5)	3 (20)
Normal: 18,5 - 24,99 (%)	6 (30)	2 (13)
Sobrepeso ≥ 25 (%)	9 (45)	9 (60)
Obesidad ≥ 30 (%)	4 (20)	1 (7)
Obesidad mórbida ≥ 40 (%)	0 (0)	0 (0)
Duración DM (años)		
mediana (rango)	14 (4-29)	17 (8-27)
HbA1c % (rango)	8,5 (5,7-12,4)	9 (5,7-16,9)

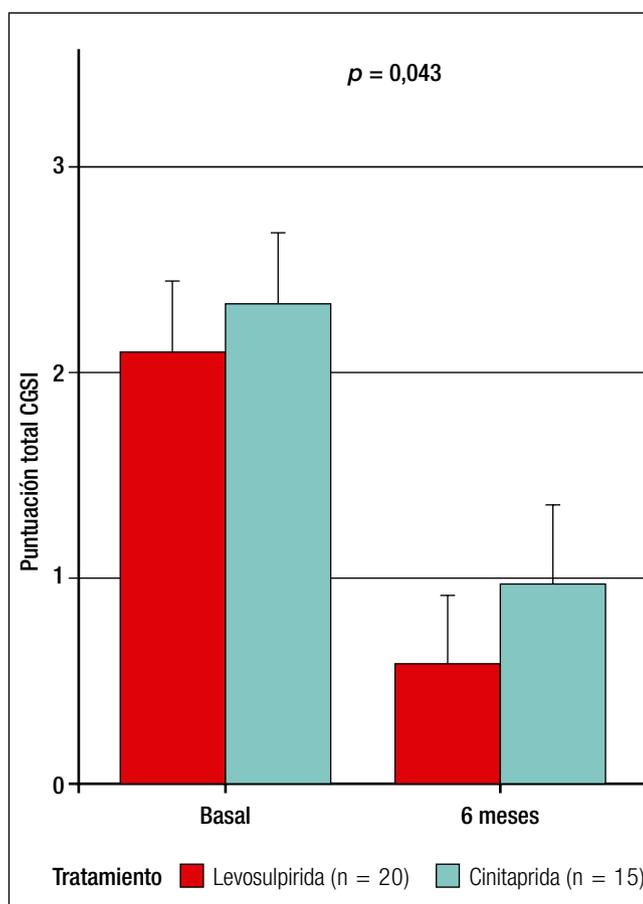
DE: desvío estándar. DM: diabetes mellitus. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla 2. Valores de la puntuación del cuestionario GCSI al inicio y al final del estudio. La variable principal de comparación fue la diferencia entre tratamientos en la puntuación del GCSI tras 6 meses de tratamiento.

Cuestionario GCSI	Levosulpirida (n = 20)			Cinitaprida (n = 15)			Diferencia entre tratamientos	
	Visita basal, media (DE)	Visita 6 meses, media (DE)	% de mejoría, media (IC95%)	Visita basal, media (DE)	Visita 6 meses, media (DE)	% de mejoría, media (IC95%)	A los 6 meses (IC95%), p valor	% de mejoría, (IC95%), p valor
Puntuación total	2,12 (1,03)	0,44 (0,68)	79 (56 - 102)	2,46 (0,9)	0,96 (0,87)	61 (37 - 84)	0,52 (0,08 - 0,96) p = 0,043	18 (1,3 - 35,1) p = 0,041

GCSI: Gastroparesis Cardinal Symptom Index. n = número de pacientes. DE: desvío estándar. IC: intervalo de confianza.

Figura 2. Puntuación del cuestionario GCSI en el momento basal y tras 6 meses de tratamiento con levosulpirida o cinitaprida. La variable de comparación fue la diferencia en la puntuación media global del GCSI a los 6 meses favorable a levosulpirida en 0,52 puntos (IC95%: 0,08-0,96; p = 0,043).



La puntuación en el cuestionario *GCSI* disminuyó con ambos tratamientos. La reducción de los síntomas fue progresiva en el grupo de levosulpirida, alcanzando un 79% de reducción en el puntaje de síntomas respecto de la visita basal (basal: $2,12 \pm 1,03$; final: $0,44 \pm 0,68$) mientras que en el grupo que recibió cinitaprida, la disminución de síntomas fue máxima al mes del tratamiento (reducción del 76%), observándose un incremento en el puntaje sintomático al final del tratamiento que revirtió hasta un 61% de mejoría (basal: $2,46 \pm 0,9$; final: $0,96 \pm 0,87$) (Figura 3A y 3B). El porcentaje de mejoría en la puntuación del *GCSI* al final del estudio también fue

significativamente mayor en los pacientes tratados con levosulpirida (Figura 4).

En los pacientes tratados con levosulpirida, todos los ítems individuales del cuestionario *GCSI* mejoraron significativamente en relación al momento basal. En el grupo de cinitaprida el único ítem que no se redujo significativamente desde el momento basal fue la pérdida de apetito.

En general, levosulpirida y cinitaprida mejoraron la calidad de vida evaluada con la escala *DRHS* al final del tratamiento (puntuación media del *DRHS* en el grupo de levosulpirida: basal: $54,44 \pm 22,02$; final: $81,76 \pm 10,77$;

Figura 3. Evolución de la media de puntuación del cuestionario *GCSI* a lo largo de las visitas del estudio. **3A.** Valores absolutos de la puntuación global del cuestionario *GCSI* y comparaciones por cada visita. **3B.** Porcentaje de mejoría respecto del nivel basal. Ambos análisis muestran resultados equivalentes por lo que se descarta que la superioridad de levosulpirida sobre el brazo de cinitaprida fuese debido a las diferencias en la puntuación *GCSI* al inicio del estudio.

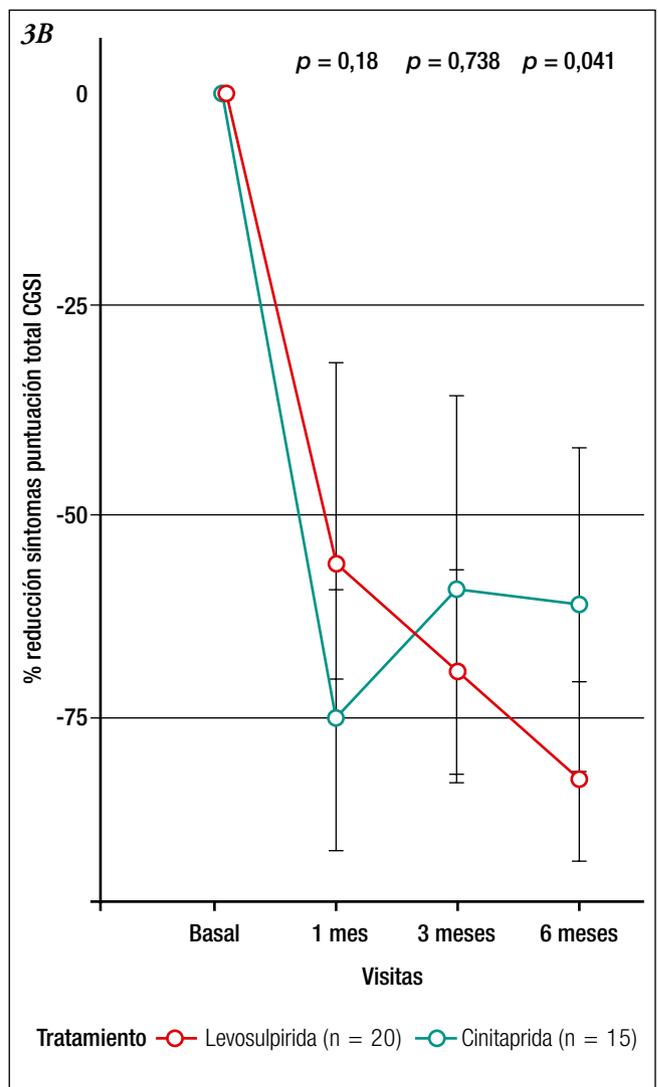
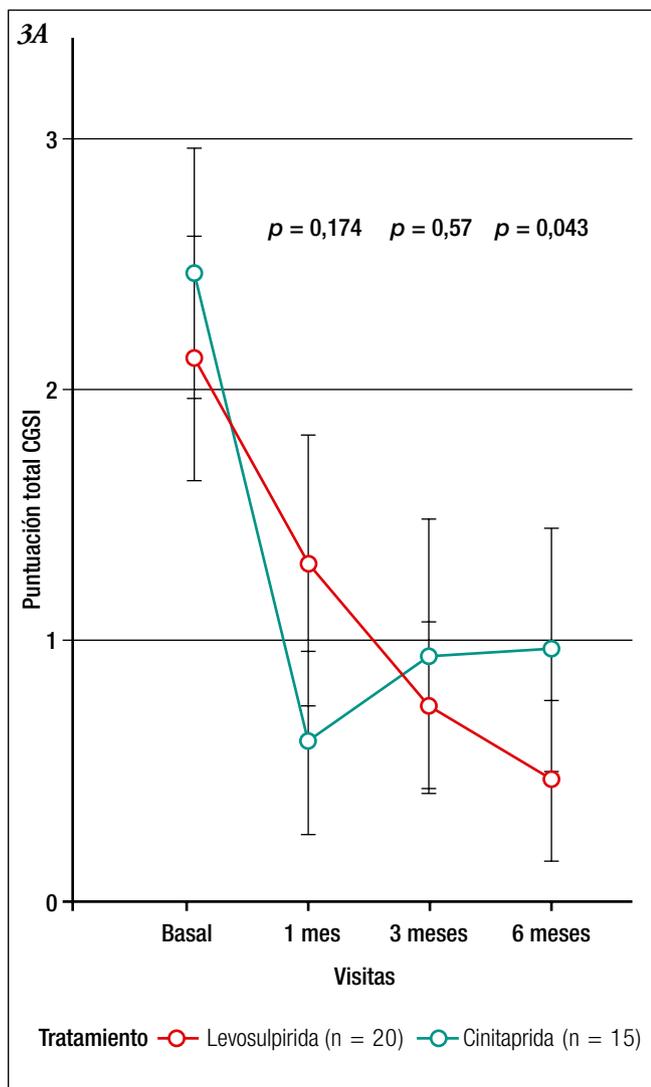
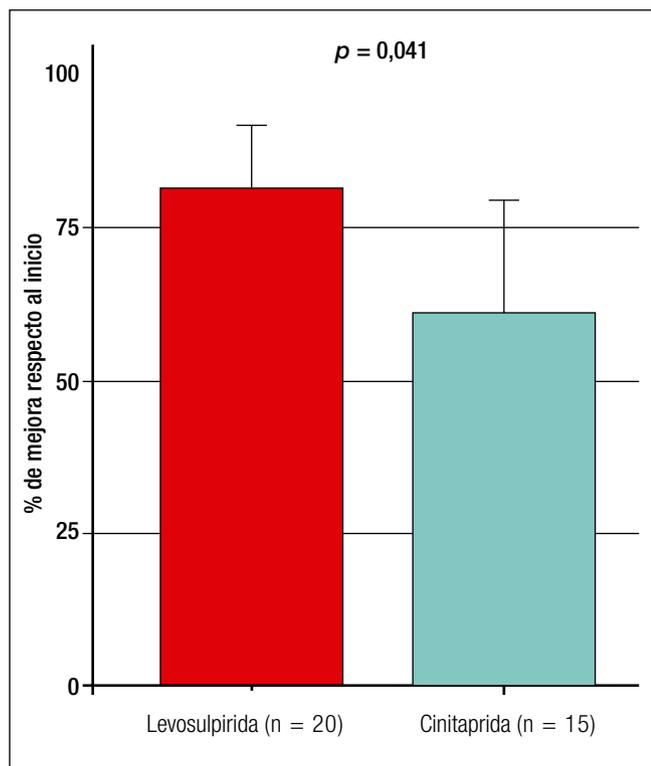


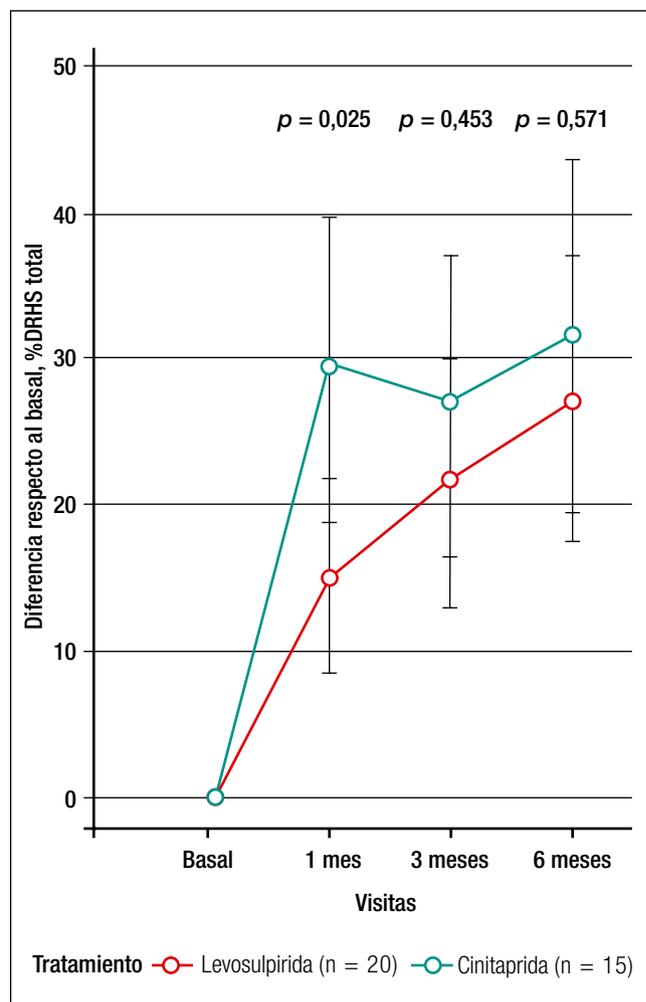
Figura 4. Comparación del porcentaje de mejoría entre tratamientos. Tras 6 meses de tratamiento los pacientes tratados con levosulpirida mostraron una media de porcentaje de mejoría en la sintomatología de GD evaluada con el GCSI un 18% mayor (IC95%: 1,3 - 35,1%; $p = 0,041$) que los tratados con cinitaprida.



27% de mejoría). La puntuación media del DRHS en el grupo de cinitaprida fue basal: $43,64 \pm 17,46$; final: $75,25 \pm 11,89$; 32% de mejoría. A pesar de que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, el puntaje DRHS mostró una mejoría progresiva y sostenida con levosulpirida hasta el final del tratamiento, en contraste con cinitaprida, con la cual el puntaje de calidad de vida no aumentó ulteriormente después del primer mes de tratamiento (Figura 5).

La disminución global en el porcentaje de retención gástrica entre la visita inicial y final (6 meses) fue significativamente mayor para el grupo levosulpirida ya a partir de los 60 minutos del inicio de la prueba. La comparación de la diferencia hallada entre los resultados de la prueba basal y final (a los 6 meses) entre ambos tratamientos muestra que levosulpirida mejora significativamente el vaciado gástrico, mientras que cinitaprida no parece influir sobre esta variable (levosulpirida -4% vs cinitaprida + 1,97%; $p = 0,014$) (Figura 5). No hubo diferencias en la Hb1Ac entre los pacientes tratados con levosulpirida o

Figura 5. Evolución del porcentaje de mejora en la calidad de vida respecto del momento basal. Ambos tratamientos produjeron una mejora significativa desde el momento basal en todos los parámetros del DRHS, excepto en la subescala de satisfacción con la salud. No hubo diferencias significativas al final del tratamiento. DRHS: Dispepsia-Related Health Scale.



cinitaprida. Para ambos tratamientos el grado de apego fue elevado, superando el 80% (levosulpirida 94% y cinitaprida 97%).

Durante el estudio, 7 pacientes (35%) en el grupo de levosulpirida y 3 (20%) en el grupo de cinitaprida presentaron acontecimientos adversos de intensidad mayoritariamente leve y moderada, dos de los cuales, uno en el grupo de levosulpirida y otro en el de cinitaprida, estuvieron relacionados con la medicación en estudio.

En el caso de levosulpirida un paciente presentó un acontecimiento adverso severo por el hallazgo de un microadenoma hipofisario silente manifestado por gineco-

Figura 6. Diferencias en la velocidad de vaciado gástrico entre levosulpirida y cinitaprida. Un valor de 100% indica contenido completo de ⁹⁹Tc marcado en el estómago, mientras que un valor del 0% indica ausencia de marcador y por tanto un vaciado gástrico total. A partir de los 60 minutos del inicio de la prueba ya se evidencian diferencias significativas a favor de levosulpirida entre ambos grupos de tratamiento y persiste hasta los 6 meses.

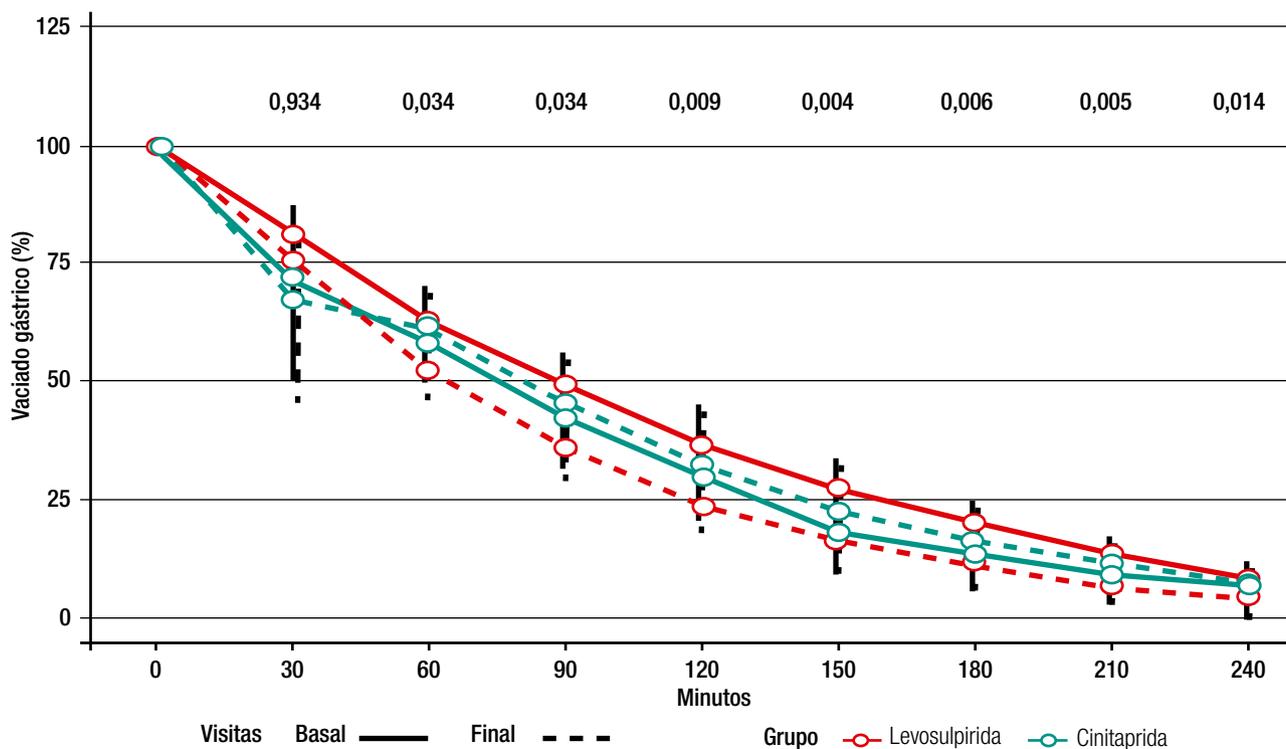


Tabla 3. Acontecimientos adversos (AA) notificados durante el estudio.

Levosulpiride (n = 20)	n de AA (%) *	Intensidad	Cinitaprida (n = 15)	n de AA (%) *	Intensidad
AA relacionados					
Disfunción eréctil	1 (5)	S	Aumento de irritabilidad	1 (6,7)	M
Ginecomastia	1 (5)	M			
Hiperprolactinemia	1 (5)	M			
Total	3 (15)			1 (6,7)	
AA no relacionados					
Ansiedad	1 (5)	L	Ansiedad	1 (6,7)	M
Diarrea	2 (10)	L			
Vómito	2 (10)	M			
Náuseas	1 (5)	M			
Palpitaciones	1 (5)	L			
Caída	1 (5)	M			
			Mordedura de perro	1 (6,7)	M
Total	8 (40)			2 (13,4)	

* Alguno de los pacientes puede tener más de un efecto adverso. L: leve; M: moderado; S: severo.

mastia, disfunción eréctil e hiperprolactinemia que requirió suspensión de la levosulpirida y tratamiento médico con cabergolina 0,5 mg dos veces por semana hasta que revirtió la sintomatología luego de tres años de tratamiento. No requirió intervención quirúrgica. En el grupo de cinitaprida un paciente presentó aumento de la irritabilidad que se consideró relacionado con la medicación del estudio. El resto de los acontecimientos adversos se describen en la Tabla 3. Cinco pacientes abandonaron el estudio por acontecimientos adversos. Durante el estudio no se produjo ningún caso de muerte o acontecimiento adverso grave.

Discusión

Este es el primer ensayo clínico piloto que ha comparado directamente la eficacia y seguridad de dos procinéticos, levosulpirida y cinitaprida, en pacientes con GD. Levosulpirida, perteneciente a la clase farmacológica de las benzaminas sustituidas con actividad antidopaminérgica por acción inhibitoria selectiva sobre los receptores D_2 ²¹ y agonista de los receptores de 5-HT₄ localizados en las terminaciones presinápticas de las neuronas colinérgicas del plexo mientérico,²² ha mostrado en estudios previos superioridad en el incremento del vaciado gástrico comparado con placebo¹⁰ y cisaprida,¹¹ sobre el control de la glucemia²³ o sobre la sintomatología de la gastroparesia en pacientes diabéticos.^{9,23} Cinitaprida también es un agonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄ y antagonista de los receptores dopaminérgicos D₂ y ha mostrado mejorar la sintomatología frente a placebo en pacientes con dispepsia funcional, pero su eficacia no ha sido nunca estudiada previamente en pacientes con GD.^{24,25}

Los resultados del presente estudio nos muestran que levosulpirida mejora significativamente la sintomatología de los pacientes con GD tras 6 meses de tratamiento cuando se compara con cinitaprida. A pesar de que se trata de un estudio piloto, es llamativo que cinitaprida reduce durante el primer mes de tratamiento la puntuación de la mayoría de ítems del cuestionario *GCSI*, pero posteriormente revierte su efecto mientras que, en el caso de levosulpirida, se aprecia una mejoría sintomática constante y sostenida hasta el final del estudio. La mejoría clínica alcanzada por levosulpirida fue un 18% superior a la alcanzada por cinitaprida (levosulpirida 79% vs. cinitaprida 61%; $p = 0,041$) tras 6 meses de tratamiento.

En estudios previos,²⁶ en condiciones de práctica clínica habitual, se observaron tamaños del efecto de 0,52 (D de Cohen)²⁰ tras un mes de tratamiento. En nuestro estudio, el tamaño del efecto de levosulpirida respecto de

cinitaprida fue de 0,68 (D de Cohen), lo que sugiere que estas diferencias entre tratamientos son clínicamente relevantes. Levosulpirida ya había mostrado eficacia en la disminución de síntomas dispépticos durante 6 meses en un estudio comparativo con placebo en pacientes con GD.²³ La mayoría de estudios comparativos con placebo realizados con los distintos procinéticos^{9,27} o las comparaciones entre sí,^{28,29} han tenido mayormente una duración de 4 semanas.³⁰ Por ello, esta persistencia del efecto gastrocinético a largo plazo parece ser una característica peculiar de levosulpirida, ya que otros procinéticos como metoclopramida o domperidona pierden dicho efecto con el tiempo³⁰⁻³² y nuestros resultados muestran que esto último también ocurre con el tratamiento con cinitaprida.

En una revisión sistemática llevada a cabo por Janssen y col.³³ en la que se estudió la correlación entre la mejoría sintomática y la velocidad de VG se concluye que, dada la falta de correlación entre ambos parámetros, no parece necesario realizar la prueba de vaciado gástrico cuando existe sintomatología de GD evidente previamente a la prescripción de un procinético y, por supuesto, tampoco es necesario realizar pruebas de vaciado gástrico de control tras el tratamiento.³³ De hecho, en nuestro estudio, un 24% de los pacientes evaluados no pudieron participar por no presentar prueba de vaciado gástrico alterada, a pesar de presentar clara sintomatología clínica de GD. Levosulpirida ya había mostrado en un estudio previo de 6 meses de duración que el vaciado gástrico se aceleró significativamente frente al tratamiento con placebo,²³ mientras que en el caso de cinitaprida un único estudio que evaluó el efecto sobre el vaciado gástrico en pacientes con dispepsia funcional no mostró diferencias significativas respecto de placebo a las 4 semanas.³⁴

En relación a la seguridad de ambos tratamientos, únicamente dos pacientes, uno en el grupo de levosulpirida y otro en el de cinitaprida, presentaron acontecimientos adversos relacionados con la medicación del estudio. Un paciente presentó hiperprolactinemia con disfunción eréctil y ginecomastia. Los fármacos que bloquean el sistema dopaminérgico central, como los antipsicóticos (fenotiacinas, butirofenonas, haloperidol), antieméticos (metoclopramida, domperidona) y algunos antidepresivos (metildopa, reserpina) han sido descritos como causa importante de hiperprolactinemia,^{35,36} ya que son capaces de evidenciar la presencia de un adenoma hipofisario. Los adenomas pituitarios constituyen el trastorno hipofisario más frecuente.³⁷ Son neoplasias benignas que constituyen un 10-15% de todas las masas intracraneales y su prevalencia promedio es de 16,7% en autopsias y estudios radiológicos. Esta alta prevalencia hace pensar

que entre un 10-20% de estos tumores no tienen traducción clínica, sino que se descubren por hallazgo casuales o durante la autopsia.^{38, 39} Este era el caso que se descubrió de forma casual durante el estudio. Al paciente se le diagnosticó un microadenoma hipofisario por RMN, fue retirado del estudio y tratado médicamente con cabergolina 0,5 mg/día durante 3 años hasta la normalización de la hiperprolactinemia, sin requerir tratamiento quirúrgico. Por ello, todos los fármacos que bloquean el sistema dopaminérgico central son tributarios de provocar este tipo de sintomatología en pacientes con adenomas silentes.

En la literatura, los estudios realizados para evaluar la eficacia de diversos procinéticos en pacientes con GD tanto vs. placebo^{9, 27, 40} como estudios de comparación²⁸ han tenido un seguimiento de 4 semanas y un tamaño de muestra que ha oscilado de 19 a 93 pacientes. El estudio previo que evaluó la eficacia y seguridad de levosulpirida frente a placebo incluyó 40 pacientes que fueron seguidos durante 6 meses.⁹ Debido a la falta de datos previos sobre la comparación entre levosulpirida y cinitaprida se diseñó este estudio como piloto, por lo que los datos obtenidos tienen un carácter exploratorio y deberían ser confirmados en posteriores estudios con un mayor tamaño muestral. Los resultados obtenidos también recomendarían la realización de futuros estudios con una mayor duración de seguimiento.

Conclusiones

En este primer estudio piloto aleatorizado, doblemente enmascarado, se demuestra que levosulpirida y cinitaprida mejoran significativamente los síntomas y la velocidad de vaciado gástrico de los pacientes con GD. Levosulpirida mejora progresiva y sostenidamente estos parámetros a lo largo de 6 meses de tratamiento. Después de un mes de tratamiento con cinitaprida, el efecto sobre síntomas y calidad de vida permanece estable, sin mejoría de estos parámetros a los 3 y 6 meses de tratamiento. Al final del tratamiento, levosulpirida muestra una mejora significativamente superior en la sintomatología clínica medida por *GCSI* respecto de cinitaprida. Levosulpirida es un procinético eficaz y seguro para mejorar los síntomas y la calidad vida en pacientes con GD que requieren tratamiento a largo plazo.

Sostén financiero. Este estudio ha sido realizado gracias al patrocinio de Ferrer, Barcelona, España.

Referencias

1. Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12.
2. Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 270-279.
3. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, Mullan B, Talley NJ. The incidence, prevalence and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225-1233.
4. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med* 2002; 19: 177-194.
5. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88.
6. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-423.
7. Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 313-322.
8. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 97-111.
9. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Perilli D, Melga P, Sciaba L, De Martini D, Mela GS. Gastrokinetic effects of Levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1989-1993.
10. Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani L, Ugenti F, Biagi F, Maconi G, Sottili S, Van Thiel DH, Gasbarrini G. The effects of Levosulpirida on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 631-638.
11. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of Levosulpirida and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-569.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: S62-S69.
13. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Qual Life Res* 2004; 13: 833-844.
14. Tobón S, Vinaccia S, Sandín B. Estudio preliminar de la validez y confiabilidad del cuestionario PGI-SYM para determinar síntomas de dispepsia acorde con la calidad de vida. *Rev Col Gastroenterol* 2006; 21: 268-274.
15. Ruiz M, Villasante F, León F, Gonzales V, Gonzales C. Cuestionario sobre calidad de vida asociada a dispepsia. Adaptación española y validación del cuestionario Dyspepsia Related Health Scale. *Medicina Clínica* 2001; 17: 567-573.
16. Szarka LA, Camilleri M. Gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 823-827.

17. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, Mallolas J, de Lazzari E, García F, Martínez E, Gatell JM, Ribas J. [Comparison of three methods to calculate adherence in patients receiving antiretroviral treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 484-490.
18. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-254.
19. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, Norton NJ, Murray L, Palsgrove A, Parkman HP. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 670-680.
20. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates (Eds.). New York, 2nd edition 1988.
21. Spano PF. Stereospecific of sulpiride on striatal and nonstriatal dopamine receptor. En: Spano PF, Trabucchi M, Corsini GU (Eds.), *Sulpiride and Other Benzamides*. New York, Raven Press 1979: 3-9.
22. 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.
23. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of Levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997; 20: 55-58.
24. Fernández AG, Roberts DJ. Cinitapride hydrogen tartrate. *Drugs of the Future* 1991; 16: 885-892.
25. Robert M, Salvà M, Segarra R, Pavesi M, Esbri R, Roberts D, Golor G. The prokinetic cinitapride has no clinically relevant pharmacokinetic interaction and effect on QT during coadministration with ketoconazole. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1149-1156.
26. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, Szarka LA, McCormack J, Parkman HP. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 456-463.
27. Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 662-666.
28. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-1234.
29. Dilengite MA, Loria P, Digrisolo A, Crulli N. Effetto de L-sulpiride e metoclopramide sulla cinetica colecistitica nel diabetico. *Argomenti Gastroenterol Clin* 1993; 6: 165-171.
30. Lata PF, Pigarelli DL. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 122-126.
31. Schade RR, Dugas MC, Lhotsky DM, Gavaler JS, Van Thiel DH. Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 10-15.
32. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1-9.
33. Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farré R, Törnblom H, Van Oudenhove L, Simrén M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1382-1391.
34. Portincasa P, Mearin F, Robert M, Plazas MJ, Mas M, Heras J. Efficacy and tolerability of cinitapride in the treatment of functional dyspepsia and delayed gastric emptying. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 669-676. Spanish. Erratum in: *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 345.
35. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia. *Pathophysiology and Management*. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 23-32.
36. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Management* 2007; 3: 929-951.
37. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1633-1641.
38. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817-820.
39. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 613-619.
40. Snape WJ Jr, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1982; 96: 444-446.
41. Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76.

Seropositividad a *Helicobacter pylori* y su relación con náusea y vómitos durante las primeras 20 semanas del embarazo

Ofelia Castillo Contreras,¹ Jorge L Maguiña Quispe,² Bryan Medina Morales,¹ Héctor Malaverry Lozano³

¹ Departamento de Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

² Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

³ Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):288-296

Recibido: 31/01/2017 / Aceptado: 23/03/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Resumen

Existen estudios que encontraron mayor prevalencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* (Hp) en gestantes con hiperémesis gravídica, en comparación con mujeres embarazadas asintomáticas. **Objetivos.** Determinar la relación entre la seropositividad a Hp y la presencia de náusea y vómitos durante las primeras 20 semanas del embarazo en gestantes de una red hospitalaria, entre marzo y diciembre de 2015. **Material y métodos.** Estudio de casos y controles no pareado en gestantes hasta las 20 semanas de embarazo. El índice de Rhodes para náusea y vómitos clasificó a las gestantes en casos (9-40 puntos) y en controles (8 puntos). La seropositividad a Hp fue definida como IgG \geq 1,1 U/mL. La asociación entre Hp y náusea y vómitos del embarazo se determinó con el análisis de regresión logística, controlando por edad, paridad, edad gestacional y nivel socioeconómico. **Resultados.** Un total de 108 pacientes fueron incluidas, 21

controles y 87 casos. No hubo diferencias significativas en edad ($p = 0,916$), paridad ($p = 0,18$) y nivel socioeconómico ($p = 0,36$). La seropositividad a Hp en los casos fue 78,2% (68/87) y en los controles 61,9% (13/21). En el análisis de regresión logística, los casos presentaron mayor riesgo de seropositividad a Hp que los controles (OR = 3,05; IC 95%: 0,92-10,1; $p = 0,068$), pero no fue significativa. **Conclusiones.** Las pacientes con náusea y vómitos en las primeras 20 semanas de gestación tuvieron un mayor riesgo de haber estado expuestas a Hp, aunque esta relación no fue significativa debido al pequeño tamaño de muestra.

Palabras claves. *Helicobacter pylori*, náusea, vómitos, embarazo, pruebas serológicas.

Helicobacter pylori seropositivity and its relationship with nausea and vomiting during the first 20 weeks of pregnancy

Summary

There are studies that found a higher prevalence of antibodies against *Helicobacter pylori* (Hp) in patients with hyperemesis gravidarum, compared to asymptomatic pregnant women. **Objective.** To determine the relationship between seropositivity to Hp and the presence of nausea and vomiting during the first 20 weeks of gestation in pregnant women of

Correspondencia: Ofelia Castillo Contreras
Av. Santa Cruz 232, Dpto. 601. Distrito de Jesús María, Lima, Perú
Correo electrónico: brisaida2@yahoo.es

a hospital network, from March to December 2015. **Material and methods.** Unmatched case-control studies in pregnant women until 20 weeks of gestation. The Rhodes' index for nausea and vomiting classified pregnant women in cases (9-40 points) and controls (8 points). *Hp* seropositivity was defined as IgG ≥ 1.1 U/mL. The association between *Hp* and nausea and vomiting of pregnancy was determined by logistic regression analysis controlling for age, parity, gestational age and socioeconomic status. **Results.** A total of 108 patients were included, 21 controls and 87 cases. There were no significant differences in age ($p = 0.916$), parity ($p = 0.18$) and socioeconomic status ($p = 0.36$). *Hp* seropositivity in cases was 78.2% (68/87) and controls 61.9% (13/21). In the logistic regression analysis, cases had higher risk of *Hp* seropositivity than controls (OR = 3.05; 95% CI: 0.92-10.1; $p = 0.068$), but was not significant. **Conclusions.** Patients with nausea and vomiting in the first 20 weeks of gestation had a higher risk of having been exposed to *Hp*, although this relationship was not significant due to the small sample size.

Key words. *Helicobacter pylori*, nausea, vomiting, pregnancy, serologic tests.

Abreviaturas

Hp: *Helicobacter pylori*.

NVE: náusea y vómitos del embarazo.

La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) tiene un rol en el desarrollo de la gastritis crónica, úlcera péptica y es un importante factor de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico.¹ La prevalencia de *Hp* se encuentra entre 10% a 30% en países desarrollados y hasta 80% a 90% en países en vías de desarrollo.² La infección aguda por *Hp* causa gastritis aguda con dolor abdominal y náusea, y puede progresar a una gastritis crónica con dolor y distensión abdominal, náusea, reflujo y algunas veces vómitos; sin embargo, la mayoría de las infecciones son asintomáticas.³

La náusea y los vómitos del embarazo (NVE) son comunes en Occidente y poblaciones urbanas,⁴ ocurren entre el 45% a 90% de las gestantes, y la manifestación severa de este desorden, conocida como hiperémesis gravídica, ocurre en el 0,3 al 2% de las gestantes.^{4,5} En la mayoría de los casos, los síntomas de NVE ceden entre las 16 a 20 semanas, pero en algunas pacientes persiste luego de las 20 semanas.^{4,6} Algunos estudios señalan una relación entre la infección por *Hp* y varios desórdenes de la gestación como la hiperémesis gravídica.⁷ Existen estudios que encontraron una mayor prevalencia de anticuerpos con-

tra *Hp* en pacientes con hiperémesis gravídica, en comparación con mujeres embarazadas asintomáticas.⁸⁻¹² Un estudio en Puerto Rico encontró una asociación significativa entre IgG anti-*Hp* y dispepsia matinal en gestantes entre la sexta y decimosexta semana del embarazo; el 89% de las gestantes eran seropositivas a *Hp*.¹³ Por el contrario, Bromberg y col.,¹⁴ en 146 gestantes brasileñas entre 10 y 23 semanas de embarazo; encontró una seropositividad a *Hp* de 65,7%, pero no tuvo asociación significativa con los síntomas dispépticos de la gestación.

Estudios epidemiológicos de *Hp* en gestantes sintomáticas de Chile¹⁵ y en gestantes de una población rural asintomática en México¹⁶ reportaron prevalencias de 68,6% y 52,2%, respectivamente, con métodos de InmunoComb II y ELISA para determinación de anticuerpos IgG. En Lima, nosotros hemos encontrado en mujeres en edad fértil que acudieron a consultorio externo de la Red Asistencial Rebagliati del Seguro Social del Perú (EsSalud) una prevalencia de *Hp* de 51,1% con la prueba en aliento con urea-¹³ C.¹⁷ Para nuestro conocimiento, aún no existen estudios publicados de prevalencia de *Hp* en gestantes y su relación con NVE en nuestro medio, por lo que realizamos la presente investigación.

Material y métodos

Diseño y lugar del estudio

El presente es un estudio prospectivo de casos y controles no pareado realizado en establecimientos de la Red Asistencial Rebagliati de EsSalud en Lima, Perú: Policlínicos Chíncha, Pablo Bermúdez, Suárez-Angamos, Hospital Uldarico Roca y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Estos establecimientos fueron seleccionados por tener las mayores atenciones prenatales obstétricas durante el año 2014 (421 atenciones en promedio por mes) y por su cercanía al hospital de referencia. El HNERM es un establecimiento de tercer nivel que actualmente atiende a más de un millón y medio de asegurados y es centro de referencia de la red hospitalaria.

Población del estudio y muestra

Participaron gestantes que acudían a sus controles prenatales. Las pacientes fueron invitadas a participar entre marzo y diciembre de 2015. Fueron elegibles las gestantes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de embarazo por serología o ecografía obstétrica. Se excluyeron aquellas que manifestaron diagnóstico de infección reciente por *Hp* y/o recibieran tratamiento erradicador previo al estudio.

Otros criterios de exclusión fueron: edad gestacional

mayor de 20 semanas, infección urinaria concurrente (confirmado con urocultivo) y embarazo gemelar.

Definición de casos y controles

Los casos fueron aquellas gestantes que presentaron síntomas de NVE con un índice de Rhodes¹⁸ desde 9 hasta 40 puntos. Los controles fueron las gestantes asintomáticas o con un índice de Rhodes igual a 8 puntos. Ambos grupos fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple de las atenciones ambulatorias obstétricas en los establecimientos ya señalados.

Procedimientos del estudio

Las pacientes fueron captadas en el consultorio de obstetricia de los establecimientos. Las gestantes elegibles que acudían a sus controles prenatales, durante los días seleccionados para la recolección de los datos, fueron incluidas en el estudio. Se les explicó el propósito del estudio y, si aceptaban participar, firmaban el consentimiento informado, se les administraban los cuestionarios por el mismo entrevistador y se procedía a la toma de muestras sanguíneas.

Los datos sociodemográficos se recolectaron a través de un cuestionario que incluyó variables como edad de la gestante (años), edad gestacional (semanas), paridad (número de niños nacidos vivos), lugar de residencia y nivel socioeconómico, que se estableció según categorías de la versión modificada 2011-2012 APEIM (Asociación Peruana de Empresas de Investigación de Mercado).¹⁹ La valoración del nivel socioeconómico estuvo compuesta por preguntas sobre el nivel de instrucción de ambos padres, material del piso de la vivienda, número de dormitorios y número de personas que viven en el hogar, salario mensual de la familia y atención médica en el sistema de salud.¹⁹

Se utilizó el índice de Rhodes (formato INV-2), que es un instrumento de 8 ítems que miden la duración e intensidad de náusea, vómitos y regurgitación de las últimas 12 horas en una escala del 1 al 5 (1 = no síntomas y 5 = síntomas severos),¹⁸ con un puntaje mínimo de 8 puntos (ausencia de síntomas) y máximo de 40 puntos (síntomas severos). La traducción del inglés al español del índice de Rhodes (INV-2) fue evaluada por juicio de expertos (3 médicos ginecoobstetras del HNERM) y se hizo una prueba piloto en 10 gestantes para asegurar la comprensión y secuencia de las preguntas.

Las muestras sanguíneas fueron recolectadas por un técnico de laboratorio en tubos BD Vacutainer® SST™ II Advanced de 5 mL, luego fueron centrifugadas a 3500 rpm durante 7 minutos y procesadas inmediatamente con

analizadores INMULITE® 2000 *Helicobacter pylori* IgG (Siemens, Llanberis, United Kingdom) según las instrucciones del fabricante. Se realizó la medición cualitativa de anticuerpos IgG para *Hp* en el suero de gestantes, expresadas en unidades por mililitro (U/mL). La prueba es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida con sensibilidad de 95,6% (IC 95%: 89,6-100%) y especificidad de 89,4% (IC 95%: 80,6-98,2%).²⁰

Análisis estadístico

Los datos se ingresaron en una base de datos Excel 2010 (Microsoft Office para Windows XP) y se analizaron con el paquete estadístico STATA versión 14.0 (STATA Corp. LP, College Station, TX, USA).

El nivel socioeconómico se estableció según el puntaje total obtenido en la escala validada de APEIM versión 2011-2012¹⁹ en cinco categorías: A (33 puntos o más), B (27-32 puntos), C (21-26 puntos), D (13-20 puntos) y E (5-12 puntos).

El índice de Rhodes clasificó a los casos (> 8 puntos) según la severidad de los síntomas:²¹ leve (9-18 puntos), moderada (19-32 puntos) y severa (33-40 puntos).

Los resultados de la serología fueron expresados cualitativamente con rangos de reactivo ($\geq 1,1$ U/mL), no reactivo ($< 0,9$ U/mL) e indeterminado ($\geq 0,9-1,09$ U/mL). En el análisis de regresión logística se consideraron a los indeterminados en dos escenarios como positivos y negativos, evaluando el efecto en el resultado final. Para el propósito del estudio se muestran los resultados como positivo si la serología es $\geq 1,1$ U/mL o negativo si es $< 1,1$ U/mL.

Las pruebas estadísticas comprendieron una descripción de las características demográficas y clínicas de los casos y controles mediante medidas de tendencia central y de dispersión. La asociación entre las variables categóricas según grupos se evaluó usando Chi² y prueba exacta de Fisher; y para las variables cuantitativas una prueba de T-Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera. Se calculó la fuerza de asociación entre el índice de Rhodes y la seropositividad a *Hp* usando un análisis de regresión logística crudo y ajustado con un intervalo de confianza de 95%. Se consideró como posibles confusores la edad, la paridad, la edad gestacional y el nivel socioeconómico. Además, se hizo un análisis de sensibilidad para considerar la potencial clasificación errónea del resultado serológico debido a la sensibilidad y especificidad de la prueba por debajo de 100%.

Consideraciones éticas

Se respetaron los principios éticos de la Declaración

de Helsinki. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del HNERM y se obtuvo el consentimiento informado de las participantes, con respeto a la confidencialidad de la información. El proyecto de investigación fue financiado por EsSalud, por lo que las pruebas serológicas de *Hp* fueron gratuitas para las gestantes.

El resultado de la serología fue comunicado a cada participante a través de correos electrónicos y llamadas telefónicas. En caso que el resultado fuera positivo se recomendaba la confirmación de la infección por *Hp* con una prueba diagnóstica que determinara infección activa y el tratamiento en el seguro social (EsSalud), preferentemente luego del embarazo.

Resultados

Un total de 110 participantes fueron elegibles para el estudio. Sin embargo, dos de ellas fueron excluidas, una debido a que fue dada de alta antes de la toma de muestra sanguínea y otra porque rechazó participar del estudio. Ciento ocho pacientes (87 casos y 21 controles) fueron incluidas entre marzo y diciembre de 2015. Las características de las participantes (casos y controles) se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad de las participantes en los casos fue de 29 años (rango intercuartil (RIC): 26-34) y en el grupo control fue de 28 años (RIC: 25-35) ($p = 0,916$). El promedio de la edad gestacional (EG) en los casos fue 11,3 semanas y en el grupo control fue 13,5 semanas ($p = 0,022$). El porcentaje de casos que se encontraban en las primeras 12 semanas de EG fue 59,8% (52/87), mientras que en los controles fue 33,3% (7/21) ($p = 0,029$). No hubo diferencias significativas entre casos y controles respecto de la edad, paridad y nivel socioeconómico.

De acuerdo con la severidad de los síntomas, los casos en grado leve fueron 64,1% (70/108), moderado en 14,8% (16/108) y severo en 0,93% (1/108). Se encontró diferencia estadística entre los grupos de severidad de NVE y el resultado positivo a *Hp* ($p = 0,027$) (Tabla 2). Hubo mayor seropositividad a *Hp* entre los casos con un porcentaje de 78,2% (68/87), en relación con los controles que fueron el 61,9% (13/21), pero sin significancia estadística ($p = 0,123$).

En la Tabla 3 se observa la asociación entre la seropositividad a *Hp* y los síntomas de NVE en cualquier grado de severidad, además de otros factores asociados. En el análisis de regresión logística, considerando el resultado indeterminado como negativo se obtuvo un *odds ratio* (OR) crudo para la asociación de *Hp* y NVE de 2,20 (IC 95%: 0,80-6,09; $p = 0,128$). Si el resultado indeterminado

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de las gestantes del grupo casos y controles de la Red Rebagliati (EsSalud), marzo-diciembre de 2015.

Variables	Casos (n = 87)		Controles (n = 21)		p
	n	%	n	%	
Edad años mediana (rango)	29 (26-34)	-	28 (25-35)	-	0,916
Paridad					
0	36	41,4	13	61,9	0,179
1	30	34,5	6	28,6	
2+	21	24,1	2	9,5	
Edad gestacional*					
≤ 12	52	59,8	7	33,3	0,029
13 - 20	35	40,2	14	66,7	
Nivel socioeconómico					
A y B	15	17,2	5	23,8	0,364
C	44	50,6	7	33,3	
D y E	28	32,2	9	42,9	
<i>Helicobacter pylori</i> **					
Negativo	19	21,8	8	38,1	0,123
Positivo	68	78,2	13	61,9	

* Edad gestacional expresada en semanas.

** *Helicobacter pylori* medido por la presencia de anticuerpos IgG.

do se consideraba como positivo, se encontró que la asociación entre seropositividad a *Hp* y NVE obtuvo un OR de 2,84 (IC 95%: 0,85-9,52; $p = 0,09$). Se muestran los datos de la Tabla 3, se consideró a las tres gestantes con resultado indeterminado (un control y dos casos) como serología negativa.

El análisis crudo y ajustado muestra a la edad gestacional mayor a 12 semanas como factor protector de NVE

Tabla 2. Clasificación de las gestantes según el grado de severidad del índice de Rhodes y su relación con las características de las participantes en la Red Rebagliati (EsSalud), marzo-diciembre de 2015.

Características	Controles		Casos						p
			Leve		Moderado		Severo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Serología IgG anti- <i>Hp</i>									
Positivo	13	16,1	58	71,6	10	12,4	0	0	0,027
Negativo	8	29,6	12	44,4	6	22,2	1	3,7	
Paridad									
0	13	26,5	26	53,1	9	18,4	1	2,4	0,4
1	6	16,7	27	75	3	8,3	0	0	
2+	2	8,7	17	73,9	4	17,4	0	0	
Edad gestacional*									
≤ 12	7	11,9	43	72,9	8	13,6	1	1,7	0,084
13 - 20	14	28,6	27	55,1	8	16,3	0	0,0	
Nivel socioeconómico									
A y B	5	25,0	10	50,0	4	20,0	1	5,0	0,3
C	7	13,7	36	70,6	8	15,7	0	0	
D y E	9	24,3	24	64,9	4	10,8	0	0	

* Edad gestacional expresada en semanas.

Tabla 3. Asociación entre náusea y vómitos del embarazo y características de las gestantes hasta las 20 semanas de edad gestacional en la Red Rebagliati (EsSalud), marzo-diciembre de 2015.

Variables	Modelo crudo		Modelo ajustado	
	OR (c)	IC 95%	OR (a)	IC 95%
Edad	0,98	0,90 - 1,07	0,93	0,84 - 1,03
Paridad				
0	1		1	
1	1,81	0,61 - 5,33	1,86	0,55 - 6,22
2+	3,80	0,78 - 18,5	5,97	0,94 - 37,8
Edad gestacional*				
≤ 12	1		1	
13 - 20	0,34	0,12 - 0,92	0,31	0,10 - 0,92
Nivel socioeconómico				
A y B	1		1	
C	2,10	0,58 - 7,60	1,55	0,38 - 6,58
D y E	1,04	0,29 - 3,66	0,60	0,13 - 2,76
<i>Helicobacter pylori</i> **				
Negativo	1		1	
Positivo	2,20	0,80 - 6,09	3,05	0,92 - 10,1

* Edad gestacional expresada en semanas.

** *Helicobacter pylori* medido por la presencia de anticuerpos IgG.

(OR = 0,31; IC 95%: 0,10-0,92; $p = 0,034$). El análisis de sensibilidad de la asociación de *Hp* y NVE considerando una posible clasificación errónea de la prueba proporcionó un *odds ratio* crudo de 2,04 (IC 95%: 0,8-5,5) (Anexo).

Anexo. Cálculo del efecto crudo de *Helicobacter pylori* en náusea y vómitos ajustado para clasificación errónea de la exposición de *Hp*. Datos observados: OR = 2,20 [0,80-6,09]

	Casos	Controles
<i>Hp</i> +	A = 68	B = 13
<i>Hp</i> -	C = 19	D = 8

$$\begin{aligned} \text{SeE} &= 0,96 \quad \text{SpE} = 0,89 \quad q = \text{SeE} + \text{SpE} - 1 \\ &= 0,96 + 0,89 - 1 \\ &= 0,85 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A &= (a\text{SpE} - c(1 - \text{SpE})) / q \\ &= (68 * 0,89) - 19(1 - 0,89) / 0,85 \\ &= 68,7 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} B &= (b\text{SpE} - d(1 - \text{SpE})) / q \\ &= (13 * 0,89) - 8(1 - 0,89) / 0,85 \\ &= 13,2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C &= (c\text{SeE} - a(1 - \text{SeE})) / q \\ &= (19 * 0,89) - 68(1 - 0,89) / 0,85 \\ &= 13,2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D &= (d\text{SeE} - b(1 - \text{SeE})) / q \\ &= (8 * 0,96) - 13(1 - 0,96) / 0,85 \\ &= 21,4 \end{aligned}$$

	Casos	Controles
<i>Hp</i> +	A = 68,7	B = 13,2
<i>Hp</i> -	C = 21,4	D = 8,4

El valor ajustado para los casos que estuvieron expuestos es 68,7 en lugar de 68, para los controles expuestos es 13,2 en lugar de 13, para los casos no expuestos es 21,4 en lugar de 19 y para los controles no expuestos es 8,4 en lugar de 8. Esto resulta en un OR ajustado para un error de clasificación de *Hp* debido a la prueba imperfecta de: 2,04 (IC 95%: 0,8-5,5) en lugar del 2,20 (0,80-6,09).

Discusión

La prevalencia de *Hp* es alta en países en vías de desarrollo y está inversamente relacionada con el nivel socioeconómico.² Frigo y col. fueron los primeros en demostrar una relación entre *Hp* e hiperémesis gravídica.⁸ Posteriormente, otros autores han demostrado diferencias en la seroprevalencia de *Hp* entre gestantes asintomáticas y con hiperémesis gravídica.^{10-12, 22, 23} Por otro lado, algunos estudios no encontraron esta relación entre seroposi-

tividad a *Hp* e hiperémesis gravídica en regiones con alta prevalencia de *Hp*.^{24, 25} Jacobson y col. no hallaron dicha asociación en un estudio que comparó dos poblaciones de gestantes con distintas seroprevalencias de *Hp*.²⁶

Revisiones sistemáticas en Canadá (2007) y Noruega (2009) encontraron asociación significativa entre *Hp* e hiperémesis gravídica.^{5, 27} Un meta-análisis que incluyó 29 estudios de casos y controles y 3 transversales²⁸ encontró asociación en 19 de ellos y en 13 no, y concluyeron que la exposición a *Hp* estuvo asociada con mayor riesgo de hiperémesis gravídica (OR = 3,34; IC 95%: 2,32-4,81; $p < 0,001$), especialmente en África. Nuestros resultados muestran que la seropositividad a *Hp* es elevada en las gestantes atendidas en la Red Asistencial Rebagliati comparada con las seroprevalencias en gestantes reportadas en otros países latinoamericanos.^{15, 16} A pesar de la alta prevalencia de *Hp* en países en vías de desarrollo, no se han reportado altos porcentajes de hiperémesis gravídica.²⁹

Nosotros realizamos el estudio en gestantes con síntomas de NVE, ya que a diferencia de la hiperémesis gravídica, estos son muy comunes en el embarazo, disminuyen la calidad de vida e incrementan los costos de salud y el ausentismo laboral.⁴ Además se incluyeron pacientes en las primeras 20 semanas de gestación para diferenciar NVE del reflujo gastroesofágico que aparece al final del segundo trimestre y que persiste hasta el parto.⁶ Encontramos un mayor porcentaje de seropositividad a *Hp* en los casos que en los controles (78,2% vs. 61,9%). Nuestros resultados señalan que existiría una probable asociación entre *Hp* y síntomas de NVE (OR = 3,05; IC 95%: 0,92-10,1; $p = 0,068$), pero sin significancia estadística. Un estudio en Puerto Rico que evaluó la asociación entre la “dispepsia matinal”, frecuente en mujeres gestantes entre la sexta y decimosexta semana del embarazo y la serología a *Hp* encontró una positividad de 89% de IgG anti-*Hp* en las gestantes con síntomas de NVE y solo 7% de seropositividad en asintomáticas ($p < 0,001$);¹³ mientras que en Taiwán, Wu y col. no hallaron asociación entre *Hp* y síntomas gastrointestinales severos en la gestación temprana, a pesar de una seropositividad a *Hp* alta (69%) en gestantes sintomáticas.³⁰

De acuerdo a la severidad de los síntomas, se describe que los casos leves no restringen las actividades diarias de la gestante,¹¹ mientras que los casos severos (hiperémesis gravídica) requieren hospitalización.³¹ Nuestro estudio se realizó principalmente en policlínicos, por lo que la mayoría de los casos fueron leves. Gungoren y col.³² usaron el índice de Rhodes para clasificar la severidad de los síntomas y usaron tanto la determinación serológica con IgG e IgM, encontrando que el porcentaje de gestantes

con IgG positivo era mayor de acuerdo con la gravedad del cuadro, así como que todos los pacientes con IgM positivos eran casos severos. Por el contrario, nosotros encontramos que a mayor severidad de NVE, disminuye el porcentaje de gestantes con seropositividad de IgG anti-*Hp*. Los resultados contradictorios pueden explicarse porque la mayoría fueron casos leves, hubo cambios en la respuesta inmune durante la gestación, y además no se determinó anticuerpos IgM anti-*Hp* que sugirieran infección reciente. En relación con la presentación clínica, Karaer y col.³³ determinaron que los síntomas de náusea y vómitos matutinos no se asociaron con la infección por *Hp*, mientras que los vómitos durante todo el día se observaron más frecuentemente en gestantes con infección por *Hp* (OR = 2,5; IC 95%: 1,2-4,9; $p = 0,01$), pero esto no fue considerado en nuestro estudio ya que el índice de Rhodes evalúa los síntomas de NVE en las últimas 12 horas.¹⁸

Los síntomas de NVE ocurren frecuentemente en primigrávidas, gestaciones múltiples, gestantes obesas y con antecedente de NVE en embarazos previos,^{4,34} y la genética materna también es un factor de riesgo, como se señala en un estudio noruego.⁴ Es más frecuente en el primer trimestre del embarazo; un 50% mejora a las 14 semanas y el 90% a las 22 semanas, solo continua en el 10% luego de las 22 semanas.^{4,6,29} En nuestro estudio, encontramos que la edad gestacional mayor de 12 semanas fue un factor protector independiente para la presencia de NVE (OR = 0,31; IC 95%: 0,10-0,92; $p = 0,034$).

Shirin y col. señalan que la infección por *Hp* está relacionada con vómitos en la gestación temprana, pero no con síntomas gastrointestinales en etapas tardías.³⁵ Un estudio en Turquía no encontró ninguna asociación entre seropositividad a *Hp* y los síntomas dispépticos al final del embarazo.³⁶ Por el contrario, un estudio en Chile encontró que el malestar gástrico de las gestantes y la continuidad de los síntomas severos de la dispepsia y la hiperémesis después de los tres primeros meses de gestación se correlacionan significativamente con la infección por *Hp*.¹⁵ En el presente estudio encontramos que la edad gestacional tiene asociación con la presentación de síntomas de NVE. Asimismo, nuestros resultados muestran una probable asociación no significativa entre mayor paridad y presencia de NVE, contrariamente a lo reportado.⁴ Por otro lado, el nivel socioeconómico no estuvo asociado a la presencia de NVE. Cabe señalar que la mayoría de las gestantes del presente estudio pertenecían al estrato socioeconómico bajo.

No hay una explicación satisfactoria sobre la etiología y fisiopatología de los síntomas de NVE en todas

las gestantes. Las patogénesis son factores metabólicos y endocrinos de origen placentario. La elevación de las hormonas esteroideas produce una retención de fluidos que cambia el pH del tracto gastrointestinal y se afecta la inmunidad celular y humoral con activación del *Hp* latente (asintomático), aunque el mecanismo exacto durante la gestación no se conoce.^{37,38} Además, la dismotilidad gastrointestinal y la alteración de la inmunidad favorecerían la activación de la gastritis crónica, con lo que se exacerban los síntomas de NVE.^{11,37} Lanciers y col. determinaron que hay mayor susceptibilidad de adquirir una infección por *Hp* al inicio del embarazo.³⁸ Baguis y col. sugieren que la densidad gástrica de la infección por *Hp* adquirida antes o durante la gestación puede asociarse desde síntomas leves o casos severos de NVE.³⁷ A pesar de ello, la importancia del *Hp* como factor contribuyente de los síntomas de NVE es aún controversial.

Entre las limitaciones de nuestro estudio está el bajo poder estadístico para poder determinar la asociación significativa entre *Hp* y NVE, debido al tamaño de muestra con menos controles de la cantidad estimada. Sin embargo, los análisis de regresión logística, así como el análisis de sensibilidad muestran consistencia, pudiéndose ver una probable asociación entre *Hp* y NVE si se aumentara el tamaño de la muestra. Otra limitación fue el uso de la prueba serológica que no diferencia infección activa de una exposición previa, y puede permanecer positivo por meses luego de erradicar la bacteria. Para minimizar esto, excluimos a gestantes que tuvieron infección reciente conocida con *Hp*. Además, se recomienda el uso de serología en gestantes, en lugar de endoscopia y biopsia, por ser mejor tolerado.³⁹ La endoscopia alta y biopsia se realizaría luego de la semana 22 de gestación, si persisten los síntomas de dispepsia o náusea y/o vómitos para descartar úlcera péptica o cáncer gástrico.⁶ Asimismo, no pudimos determinar algunos potenciales factores confusores como la historia de NVE en gestaciones previas, la obesidad, ni los factores genéticos.

Una fortaleza del estudio fue el uso del índice de Rhodes (INV-2), que es un instrumento exhaustivo en la medición de síntomas de náusea y vómitos; mientras que otro instrumento conocido, por sus siglas en inglés, como PUQE (*Motherisk Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea*) solo evalúa síntomas objetivos de NVE sin considerar el estrés asociado a los síntomas gastrointestinales.²¹

Si bien se encontró que las pacientes que presentaron náusea y vómitos en las primeras 20 semanas de gestación tuvieron un mayor riesgo de haber estado expuestas a *Hp*, esta relación no fue significativa debido al pequeño

tamaño de muestra. Por lo tanto, futuros estudios son necesarios para establecer esta relación.

Agradecimientos. A la obstétrica Lic. Eudelia Hurtado y Lic. Gloria Pajuelo por su colaboración. A la Dra. Larissa Otero del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud (IETSI) por la asesoría en la elaboración del manuscrito a través del “Programa de Mentoring”.

Sostén financiero. El proyecto fue financiado por el “Fondo concursable de proyectos innovadores en investigación de EsSalud - 2014”.

Conflicto de interés. Los autores declaran que no hay conflicto de interés. El proyecto fue financiado por el “Fondo concursable de proyectos innovadores en investigación de EsSalud - 2014”.

Referencias

- Ramírez-Ramos A, Sánchez-Sánchez R. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2008): Epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev Gastroenterol del Perú 2008; 29: 158-170.
- Hunt R, Xiao S, Megraud F, León-Barua R, Bazzoli F, Van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterol Organ Glob Guidel 2010. J Gastrointestin Liver Dis 2011; 20: 299-304.
- McCull K. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2010; 362: 1597-1604.
- Lee N, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2011; 40: 309-334.
- Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hiperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2007; 110: 695-703.
- Winbery S, Blaho K. Dyspepsia in pregnancy. Curr Obstet Gynaecol 2001; 28: 333-350.
- Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders. World J Gastroenterol 2014; 20: 654-664.
- Friigo P, Lang C, Reisenberger K, Kölbl H, Hirschl A. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. Obstet Gynecol 1998; 91: 615-617.
- Mansour G, Nashaat E. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 843-847.
- Sandven I, Abdelnoor M, Wethe M, Nesheim B, Vikanes A, Gjonnes H, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and Hyperemesis gravidarum. An institution-based case-control study. Eur J Epidemiol 2008; 23: 491-498.
- Shaban M, Kandil H, Elshafei A. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Am J Med Sci 2014; 347: 101-105.
- Xia L, Yang J, Li A, Tang S, Xie Q, Cheng D. Relationship between hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* seropositivity. Chin Med J 2004; 117: 301-302.
- Reymunde A, Santiago N, Perez L. *Helicobacter pylori* and severe morning sickness. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2279-2280.
- Bromberg S, Takei K, Lagrosa S, Da Costa A, Zanoto A, Farah F. O *Helicobacter pylori* e sua correlação com os Sintomas dispépticos e evolução da gravidez. Rev Assoc Med Bras 2006; 52: 318-322.
- Poveda GF, Carrillo KS, Monje ME, Cruz CA, Cancino AG. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. Rev Assoc Med Bras 2014; 60: 306-310.
- Alvarado-Esquivel C. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in pregnant women in rural Durango, Mexico. Int J Biomed Sci 2013; 9: 224-229.
- Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chalcaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, Frisancho Velarde O. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. Rev Gastroenterol del Perú 2016; 36: 49-55.
- Rhodes VA, McDaniel R. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. Oncol Nurs Forum 1999; 26: 889-894.
- Vera-Romero O, Vera-Romero F. Evaluación del nivel socioeconómico : presentación de una escala adaptada en una población de Lambayeque. Rev Cuerpo Médico HNAAA 2013; 6: 41-45.
- Buruco C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, Raymond J and Fauchère JL. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. Helicobacter 2013; 18: 169-179.
- Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: S228-S231.
- Guyen MA, Ertas IE, Coskun A, Ciragil P. Serologic and stool antigen assay of *Helicobacter pylori* infection in hyperemesis gravidarum: Which test is useful during early pregnancy? Taiwan J Obstet Gynecol 2011; 50: 37-41.
- Mansour G, Nashaat E. *Helicobacter pylori* and hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 2009; 106: 63-64.
- Vikanes AV, Stoer NC, Gunnes N, Grijbovski AM, Samuelsen SO, Magnus P, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and severe hyperemesis gravidarum among immigrant women in Norway: A case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 167: 41-46.
- Lee RH, Pan VL, Wing DA. The prevalence of *Helicobacter pylori* in the Hispanic population affected by hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 1024-1027.
- Jacobson G, Autry A, Somer-Shely T, Pieper K, Kirby R. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. J Reprod Med 2003; 48: 578-582.

27. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim B, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta Obstet Gynecol* 2009; 88: 1190-1200.
28. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 278905.
29. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 527-539.
30. Wu C, Tseng J, Chou M, Lin S, Poon S, Chen G. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Adv Ther* 2000; 17: 152-158.
31. Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: A review. *Med J Malaysia* 2008; 63: 272-276.
32. Güngören A, Bayramoglu N, Duran N, Kurul M. Association of *Helicobacter pylori* positivity with the symptoms in patients with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1279-1283.
33. Karaer A, Ozkan O, Ozer S, Bayir B, Kilic S, Babur C, Danişman N. Gastrointestinal Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in Early Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 44-46.
34. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 26.
35. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, Everon S, Glezerman M, Avni Y. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 10-14.
36. Tanriverdi HA, Ustundag Y, Tekin IO, Barut A. Dyspeptic complaints after 20 weeks of gestation are not related to *Helicobacter pylori* seropositivity. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR445-CR448.
37. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kilicdag E, Tarim E. Endoscopy in hiperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 105-109.
38. Lanciers S, Despinasse B, Mehta DI, Blecker U. Increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. *Infect Dis Obs Gynecol* 1999; 7: 195-198.
39. Aytac S, Turkay C, Kanbay M. *Helicobacter pylori* stool antigen assay in hyperemesis gravidarum: A risk factor for hyperemesis gravidarum or not? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2840-2843.

Schwannoma de colon sigmoide. Reporte de un caso

José María Sanguinetti,^{1,4} Julio Lotero Polesel,¹ Silvia Alejandra Bogado,¹ Héctor Rivas,¹ María Pía Lépure,^{2,3} Sara Gonorazky,² Marcela Portelli³

¹ Instituto de Gastroenterología y Endoscopia.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Bernardo.

³ Laboratorio Privado de Patología.

⁴ Universidad Nacional de Salta.
Salta, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):297-301

Recibido: 31/03/2017 / Aceptado: 25/05/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Resumen

Los schwannomas gastrointestinales son tumores poco frecuentes, que representan aproximadamente el 0,1 % de los tumores benignos mesenquimáticos. La localización más frecuente es en el estómago y el esófago, seguida por intestino delgado, apéndice y divertículo de Meckel; el colon y el recto son localizaciones poco frecuentes. Presentamos el caso de una mujer de 43 años que consulta por empeoramiento de sus síntomas digestivos que motivó a realizar una videocolonoscopia donde se observó una lesión polipoide en colon sigmoides. Se realizó resección endoscópica convencional con técnica de polipectomía y se obtuvo un diagnóstico de schwannoma, por su marcación positiva para proteína S-100 y GFAP. Se descartó el diagnóstico de leiomioma y GIST por arrojar resultados negativos para AMS, AML, desmina y CD117. Estos tumores muestran características histológicas diferentes a los schwannomas de los tejidos blandos y del sistema nervioso. Se asocian a buen pronóstico con la enucleación completa; en la literatura se registraron 10 casos de malignización.

Palabras claves. Schwannomas gastrointestinales, schwannoma inmunohistoquímica, tumores mesenquimáticos gastrointestinales.

Schwannoma of the sigmoid colon. Report of a case

Summary

Gastrointestinal schwannomas are rare tumors, accounting for approximately 0.1% of benign mesenchymal tumors. The most frequent localization is in the stomach and esophagus, followed by small intestine, appendix and Meckel's diverticulum, colon and rectum being rare. We report the case of a 43-year-old woman who consults due to worsening of her digestive symptoms that led to a Colonoscopy where a polypoid lesion is observed in the sigmoid colon. A conventional endoscopic resection with a polypectomy technique is performed. A schwannoma diagnosis was made. Immunohistochemically were positive for S-100 protein and GFAP. The diagnosis of leiomyoma and GIST was ruled out by throwing negative results for α -SMA, SMA, desmin and CD117. These tumors show different histological characteristics to the soft tissue schwannomas and nervous system, are associated with good prognosis with complete enucleating, in the literature there were only 10 cases of malignization.

Key words. Gastrointestinal schwannoma, immunohistochemistry schwannoma, mesenchymal gastrointestinal tumours.

Abreviaturas

GFAP: proteína gliofibrilar ácida.

GIST: tumor del estroma gastrointestinal.

AMS: actina músculo específica.

AML: actina músculo liso.

GANT: tumor del sistema nervioso autónomo gastrointestinal.

Correspondencia: Marcela Portelli
Santiago del Estero 1394 (CP: BLB4400). Salta, Argentina
Tel: 0387 4216272
Correo electrónico: marcelaportelli@gmail.com

Los tumores mesenquimáticos representan aproximadamente 0,1-0,2% de los tumores benignos gastrointestinales.¹⁻⁶ El schwannoma gastrointestinal representa aproximadamente el 3% del total de los tumores mesenquimáticos.⁴

Los tumores estromales se dividen en dos grandes grupos, uno que representa la minoría y comprende tumores histológicamente idénticos a sus contrapartes en los de tejidos blandos (lipomas, leiomiomas, hemangiomas, etc.) y se diagnostican según los mismos criterios aplicados en partes blandas.^{5, 7, 8} El otro grupo, mucho más grande, comprende a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), los cuales pueden surgir en cualquier parte del tubo digestivo y tienen un patrón histológico y clínico distintivo que varía según el sitio de origen primario.^{5, 7, 8}

Existen autores que posicionan al schwannoma gastrointestinal como un subtipo de GIST, correspondiendo a tumores del sistema nervioso autónomo gastrointestinal (GANT) que se originan en el plexo mioentérico de Auerbach.^{1, 2, 4, 9, 10}

Luego del descubrimiento de la mutación *KIT*, se redefinió el término GIST para aquellos tumores con características clínico patológicas y moleculares con implicancias terapéuticas y pronósticas, separando a los tumores con diferenciación de células intersticiales de Cajal del resto de los tumores mesenquimáticos.^{5, 11, 12}

El schwannoma gastrointestinal presenta características clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares diferentes a los schwannomas de tejidos blandos.^{5, 6, 11, 13, 14} La localización más común es el esófago y el estómago, seguidos por el intestino delgado, el apéndice y el divertículo de Meckel. Pocos casos se reportaron en colon, siendo la localización más común, cuando se encuentran allí, el ciego, seguido por recto y sigmoides.^{2, 3, 9, 10, 13, 14} Son tumores asintomáticos que se diagnostican por una endoscopia convencional, pero que pueden presentar sintomatología, como hemorragia digestiva, dolor abdominal inespecífico, obstrucción intestinal, pujo y tenesmo.^{1-3, 10, 15-19} El comportamiento biológico es típicamente benigno. Su mayor frecuencia de presentación es entre la 5° y 6° década de la vida, con mayor frecuencia en mujeres.^{3-6, 15, 16, 18, 19}

Generalmente se presenta como una tumoración redondeada que puede medir de 1 a 12 cm, delimitada, no encapsulada, de crecimiento lento, consistencia firme y coloración grisácea en la muscular propia. Raramente presenta degeneración quística, necrosis o calcificación como los tumores de partes blandas.^{3-5, 13, 14, 17}

Histológicamente se observan células fusadas entremezcladas con las fibras musculares, no presentan los

típicos cuerpos de Verocay, hialinización vascular y células xantomatosas como en los schwannomas periféricos.^{3-5, 11, 13, 14} Sin técnicas de inmunohistoquímica, estos tumores pueden ser mal diagnosticados como leiomiomas o GIST.^{5, 6, 11, 20}

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 43 años que consultó por empeoramiento de sus síntomas digestivos. Tenía un diagnóstico de síndrome de intestino irritable con predominio de constipación desde hacía 15 años, obesa, hipotiroidea en tratamiento, sin otros antecedentes personales o familiares relevantes. Refirió que en los últimos dos meses notó un empeoramiento de su constipación habitual, incremento de los episodios de dolor y distensión. Había recurrido al uso de antiespasmódicos a demanda, con alivio parcial de la sintomatología. Relata que en tres oportunidades observó escasa cantidad de sangre roja junto a la materia fecal. Se decide realizar una videoendoscopia alta (VEDA) y una baja.

La VEDA mostró una gastropatía no erosiva difusa que afectaba el cuerpo y el antro, lo que podía asociarse a algunos de los síntomas. El colon presentaba una preparación adecuada, por lo que pudo examinarse de manera completa y, a nivel del colon sigmoide, se observó una lesión elevada con mucosa de aspecto normal, de aproximadamente 1,5 cm de diámetro, de superficie lisa. La lesión era redondeada y protruía hacia la luz dejando un pseudopéndice, por lo que se decidió la resección endoscópica con técnica de polipectomía convencional utilizando un asa y electrocoagulación. Se realizó la misma sin observarse complicaciones inmediatas (Figuras 1 y 2).

Se consideró al tumor como un hallazgo endoscópico, no relacionado con la sintomatología. El estudio patológico describe una formación nodular circunscrita, indurada de 10 x 9 x 7 mm, de localización submucosa, coloración blanquecina, con mucosa blanquecina. El estudio microscópico mostró a la mucosa colónica con glándulas de histoarquitectura preservada, lámina propia con edema y vasocongestión. En la muscular de la mucosa se reconoce una formación nodular constituida por proliferación de células fusiformes que disecan el tejido muscular con núcleos blandos monomorfos, con vasos capilares de paredes finas. No se reconocen figuras de mitosis ni áreas de necrosis (Figuras 3 y 4). La inmunomarcación expresó positividad difusa para proteína S-100, GFAP (Figuras 5 y 6) y CD 34 focalmente, índice Ki-67 1% y negatividad en células tumorales para AMS, AML resaltando positividad en haces musculares (Figura 7) y CD117 fue

Figura 1. Lesión polipoide de superficie lisa y mucosa de aspecto normal que protruye hacia la luz conformando un pseudopodécido.



Figura 2. Imagen de la mucosa posterior a la resección endoscópica de la lesión.



negativo. Con este diagnóstico se indicó un control endoscópico anual y se derivó al especialista en oncología para realizar estudios complementarios y descartar otras lesiones asociadas, lo que no se pudo realizar porque la paciente no regresó a la consulta.

Figura 3. Hematoxilina-Eosina 5X. Lesión submucosa.

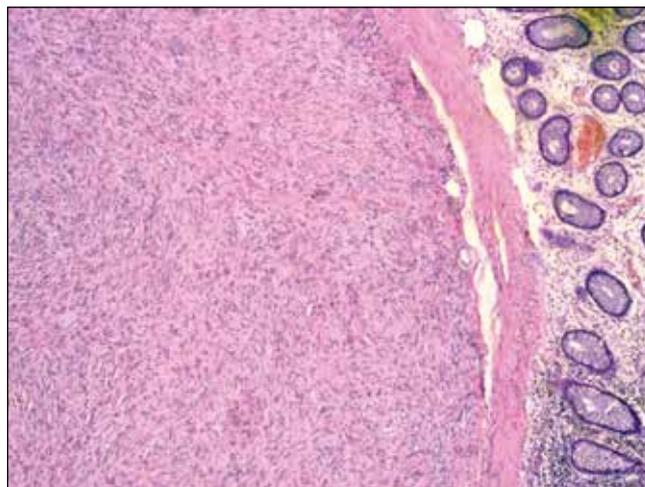


Figura 4. Hematoxilina-Eosina 20X. Proliferación fusocelular.

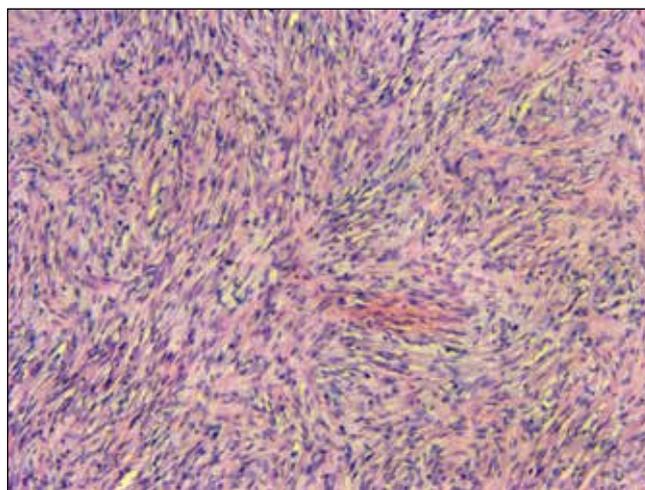


Figura 5. Proteína S-100 5X. Positividad nuclear y citoplasmática.

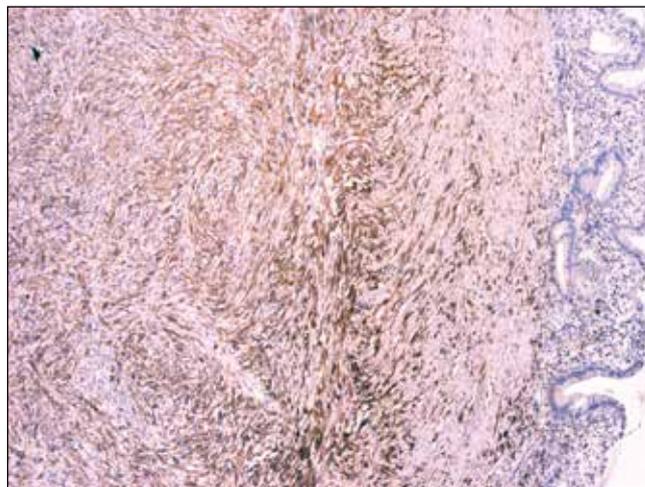
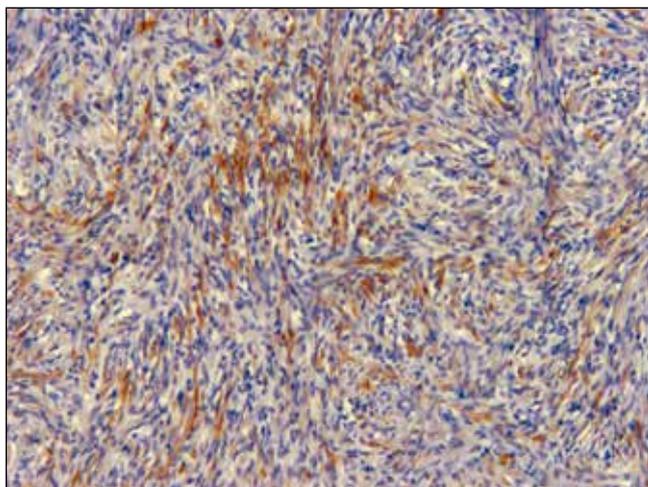
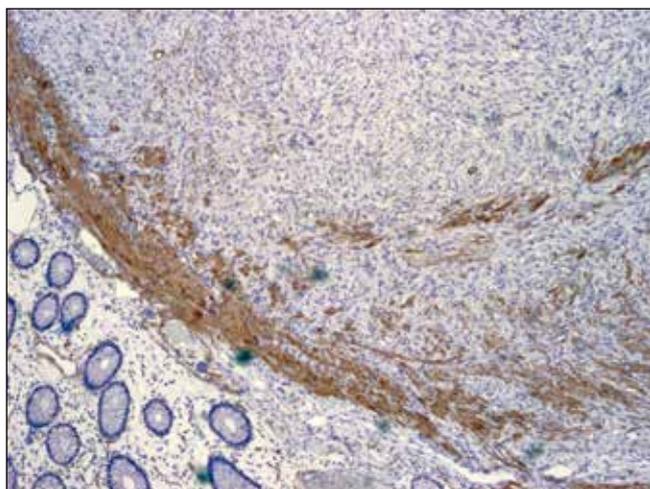


Figura 6. GFAP 10X. Positividad citoplasmática, focal.**Figura 7.** AML 5X. Positividad en haces de la muscular de la mucosa.

Discusión

El schwannoma fue descrito por primera vez por Verocay en 1910. Con el advenimiento de la inmunohistoquímica, en los últimos años hubo un aumento de reporte de casos de este tipo de tumores. Los schwannomas primarios de colon y recto no asociados con neurofibromatosis sistémica (enfermedad de Von Recklinghausen) son extremadamente raros.^{15, 17}

Los exámenes complementarios preoperatorios, como radiografía abdominal directa, ecografía transanal 3D, resonancia y tomografía computada, pueden ayudar a la identificación, localización y extensión de estas lesiones.^{4, 7} La biopsia endoscópica incisional suele ser insuficiente ya que esta lesión es submucosa, el gold standard es la resección

total de la lesión para la evaluación histológica y la realización de inmunohistoquímica.^{4, 7, 20} Histológicamente existen 3 variantes de schwannomas, de células fusadas, células epitelioides y schwannoma plexiforme.^{10, 13} Nuestro caso correspondió a schwannoma de células fusadas, que son los más comúnmente localizados en el ciego y se presentan como pólipos intraluminales.^{10, 13}

Generalmente, se presentan como una masa que protruye desde la muscular propia, se puede observar infiltración del musculo liso sin formar una verdadera cápsula, lo que se observó en nuestro caso; estas características fueron consideradas por algunos autores para reflejar el origen aparente del tumor en células de Schwann dispersas en la mucosa intestinal.^{4, 7, 13} La variante de schwannoma de células fusadas típicamente muestra un halo prominente de linfocitos, lo que no se observó en nuestro caso.^{3-6, 11, 13, 14}

Por las características histológicas de nuestro caso se plantearon dos diagnósticos diferenciales principales: el leiomioma y el GIST, por lo que la inmunohistoquímica fue la herramienta diagnóstica fundamental. El leiomioma se descartó por la negatividad de las células tumorales con AMS, AML y desmina y se descartó un GIST por la negatividad para CD117 (C-KIT) y CD-34.

El schwannoma gastrointestinal es un tumor benigno, que se asocia con buen pronóstico siempre que la enucleación sea completa. Se observó recurrencia local cuando la resección no fue óptima.^{1, 3, 4, 6, 10} El riesgo de transformación maligna es extremadamente bajo, en la literatura se han documentado menos de 10 casos de schwannomas gastrointestinales malignos.^{1, 5, 10}

La terapéutica es la extirpación quirúrgica completa con márgenes libres de compromiso neoplásico.^{1, 3, 5, 6, 10} El uso de radioterapia o quimioterapia adyuvante tiene resultados contradictorios y no se recomienda rutinariamente.^{1, 3, 5, 6, 10} Las técnicas de resección endoscópica son variadas y deben elegirse tomando en cuenta el tamaño, la ubicación y la profundidad de invasión. La resección endoscópica de la mucosa y la disección submucosa endoscópica son las más utilizadas; nuevos métodos incluyen la endoscopia con resección de espesor total. La resección endoscópica para el schwannoma gástrico ha sido descrita como un tratamiento seguro y eficaz en una serie de casos con un seguimiento a corto plazo, pero por su escasa frecuencia no es posible establecer igual concordancia en casos como el nuestro.^{3, 6}

La resección endoscópica no es el tratamiento de elección, en este caso, debido a que el hallazgo fue incidental, el tamaño y la localización submucosa permitieron una adecuada visualización endoluminal, posibilitando la resección por vía endoscópica con bordes libres de lesión,

razón por la cual no se consideró una posterior exploración quirúrgica.

Conclusión

Resaltamos la importancia del aporte realizado por las técnicas de inmunohistoquímicas en un tumor como el schwannoma intestinal de muy baja frecuencia de presentación por las implicancias clínicas y terapéuticas que este diagnóstico conlleva.

Referencias

- Villaggi J, Quijano C, Romero N, Ferrer M, Bernava JL. Schwannoma de Recto. Reporte de un caso. *Rev Argent Coloproct* 2014; 25: 220-223.
- Maciejewski A, Lange D, Wloch J. Case report of schwannoma of the rectum-clinical and pathological contribution. *Medical Science Monitor* 2000; 6: 779-782.
- Vázquez Reta JA, Sáenz Terrazas JM, González ET, Murga RF, Vázquez Guerrero AL, Vázquez Guerrero AR, Guerrero González GA. Schwannoma gástrico. Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica* 2010; 11: 103-106.
- Tedeschi M, Cuccia F, Angarano E, Piscitelli D, Gigante G, Altomare DF. Solitary schwannoma of the rectum mimicking rectal cancer. *Ann Ital Chir* 2011; 82: 309-312.
- Díaz del Arco C, Collazo FE, Medina LO, Muñoz LE, González Morales ML, Fernández Aceñero MJ. Schwannomas gastrointestinales: revisión de la literatura a propósito de 5 casos en intestino. *Rev Esp Patol* 2017; 50: 179-183.
- Hou YY, Tan YS, Xu JF, Wang XN, Lu SH, Ji Y, Wang J, Zhu XZ. Schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 33 cases. *Histopathology* 2006; 48: 536-545.
- Patil DT, Goldblum JR. Mesenchymal Polyps of the Gastrointestinal Tract. *AJSP: Reviews & Reports* 2013; 18: 87-92.
- Goldblum JR. Mesenchymal Tumors of the GI tract. En: *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*: Goldblum JR, Odze R. Eds 2nd ed. Saunders-Elsevier 2009: 682.
- Murakami N, Tanaka T, Ohmori Y, Shirouzu Y, Ishibashi S, Harada Y, Ytsuka K, Jimi A, Shirouzu K. A case report of rectal schwannoma. *The Kurume Medical Journal* 1996; 43: 101-106.
- Vega-Vega M, Orlich-Carranza C, Valverde-Lozano H. Schwannoma de colon: reporte de un caso. *Acta Médica Costarricense* 2003; 45: 77-79.
- Agaimy A, Märkl B, Kitz J, Wünsch PH, Arnholdt H, Füzesi L, Hartmann A, Chetty R. Peripheral nerve sheath tumors of the gastrointestinal tract: a multicenter study of 58 patients including NF1-associated gastric schwannoma and unusual morphologic variants. *Virchows Arch* 2010; 456: 411-422.
- Ortega L. Tumores del estroma gastrointestinal. Puesta al día. *Rev Esp Patol* 2015; 48: 35-40.
- Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2001; 25: 846-855.
- Voltaggio L, Montgomery EA. Gastrointestinal tract spindle cell lesions-just like real estate, it's all about location. *Modern Pathology* 2015; 28: S47-S66.
- Nonose R, Lahan AY, Santos Valenciano J, Martinez CA. Schwannoma of the colon. *Case Rep Gastroenterol* 2009; 3: 293-299.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 887-897.
- Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988; 19: 257-264.
- Kanneganti K, Patel H, Niazi M, Kumbum K, Balar B. Cecal schwannoma: a rare cause of gastrointestinal bleeding in a young woman with review of literature. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 142781.
- Tsunoda C, Kato H, Sakamoto T, Yamada R, Mitsumaru A, Yokomizo H, Yoshimatsu K, Ogawa K, Aiba M, Haga S. A case of benign schwannoma of the transverse colon with granulation tissue. *Case Rep Gastroenterol* 2009; 3: 116-120.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-89.

Radiofrecuencia con Cool-tip para el tratamiento de la recidiva post-alpps

Luis Alejandro Boccalatte,¹ Juan Cruz Iaquinandi,¹ Matías Adrián Borensztein,² Victoria Ardiles,¹ Eduardo de Santibañes¹

¹ Servicio de Cirugía de Hígado, Vía Biliar y Páncreas.

² Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):302-306

Recibido: 02/06/2017 / Aceptado: 27/09/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

Resumen

El associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) es una técnica quirúrgica que tiene como objetivo evitar la insuficiencia hepática post-hepatectomía (IHP) y permitir la resección del parénquima enfermo mediante la hipertrofia acelerada del remanente hepático futuro (RHF). Los pacientes tratados habitualmente con esta técnica son portadores de tumores avanzados con gran carga tumoral, por lo que la recurrencia es un evento frecuente. Sin embargo, el aumento de la sobrevida ha llevado al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de estas recurrencias. La termoablación por radiofrecuencia con agujas Cool-tip (TRF-CT) consta de un sistema de refrigeración interna que evita que se carbonice el tejido adyacente a la punta de la aguja, favoreciendo la transmisión y aumentando la efectividad de la termoablación. De nuestra serie de 39 ALPPS, 26 corresponden a metástasis de origen colorrectal y de este último grupo 7 presentaron recaída solo hepática de la enfermedad. Nuestro objetivo es describir la aplicación

de TRF-CT en un paciente de 72 años (post-ALPPS) con recaída hepática de origen colorrectal.

Palabras claves. Radiofrecuencia, ALPPS, metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Radiofrequency with Cool-tip for the treatment of post-alpps recidiva

Summary

Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) is a quirurgical technique that has the purpose of preventing post-hepatectomy liver failure (PHLF) and allowing the resection of ill parenquima through the hypertrophy of the future liver remnant (FLR). Because of the patients treated with this technique have a huge tumor burden, the relapse is frequent. The increase of survival rates has led the development of new therapeutic options for these relapses. Thermal ablation with radiofrequency with cool tip needles (TRF-CT) has an internal refrigerating system that prevents burning adjacent tissue to the needle tip, speeding the transmission and increasing the range of thermal ablation. 26 patients of the 39 in our ALPPS series have metastasis from colorectal cancer and 7 from that group have liver metastasis only. Our purpose is to describe the usage of TRF-CT in a 72-year-old patient with colorectal cancer liver relapse.

Key words. Radiofrequency, ALPPS, colorectal liver mets.

Correspondencia: Luis Alejandro Boccalatte

Perón 4190 (CP 1181). Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 11 4959 0200

Correo electrónico: luis.boccalatte@hospitalitaliano.org.ar

Abreviaturas

RHF: remanente hepático futuro.

IHP: insuficiencia hepática post-hepatectomía.

ALPPS: asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida.

HIBA: Hospital Italiano de Buenos Aires.

TRF: termoablación por radiofrecuencia.

TRF-CT: termoablación por radiofrecuencia con Cool-tip.

EIO: ecografía intraoperatoria.

CRLM: metástasis hepática colorrectal.

La terapéutica de elección en pacientes con enfermedad primaria o secundaria hepática es la resección quirúrgica con intención curativa, asociada o no a quimioterapia neoadyuvante.^{1,2}

La obtención de márgenes oncológicos seguros demanda una resección extensa del parénquima hepático en un significativo porcentaje de pacientes.³ La posibilidad de lograr una resección R0 está muchas veces condicionada al volumen y a la función del remanente hepático futuro (RHF), la insuficiencia hepática post-hepatectomía (IHP) es la complicación más temida y grave en este tipo de cirugías.⁴

En el año 2012, A. Schnitzbauer y col. publicaron la primera serie de casos utilizando la técnica que posteriormente tomó el nombre de ALPPS, por sus siglas en inglés (*associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*).⁵ Esta revolucionaria técnica fue introducida con el objetivo de evitar la IHP y permitir la resección del parénquima enfermo mediante la hipertrofia acelerada del RHF. Esta técnica ha demostrado obtener un mayor volumen del RHF y en menor tiempo que otros métodos.⁵⁻⁹ Desde el año 2011, en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), comenzamos a utilizar esta nueva técnica, ofreciendo una cirugía con intención curativa a pacientes que en otro momento hubieran sido irreseccables.

Sin embargo, debido a que estos pacientes presentan una enfermedad muy avanzada al momento de la cirugía, la recurrencia tumoral hepática es un evento frecuente. Durante el seguimiento de nuestra serie, de los 26 pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal, 7 presentaron recaída hepática.¹⁰

En los últimos años, como respuesta al aumento de la sobrevida, han surgido nuevas estrategias terapéuticas para tratar las recidivas. Los principales métodos utilizados con este fin son la re-resección hepática y la termoablación por radiofrecuencia (TRF). La TRF, introducida

por Rossi y Mc. Gahan en la década de 1990,¹¹ es actualmente un método de ablación muy utilizado en nuestro medio para el tratamiento local de tumores primarios y secundarios del hígado que no pueden ser resecados. La TRF consiste en una emisión de energía electromagnética que agita las moléculas de agua del tejido adyacente. Los iones de los tejidos siguen los cambios de dirección de la corriente eléctrica, generando calor por fricción intermolecular. Este aumento de la temperatura de los tejidos ocasiona necrosis por coagulación (desnaturalización proteica).¹²

Recientemente, se ha introducido un nuevo tipo de radiofrecuencia con agujas Cool-tip (TRF-CT) que constan de un sistema de refrigeración interna que evita que se carbonice el tejido adyacente a la punta de la aguja, favoreciendo la transmisión de calor y aumentando su eficiencia.¹³

A pesar de la experiencia de algunos autores en el uso de esta nueva modalidad, no se ha reportado su uso en el contexto de una recidiva hepática post-ALPPS.

Nuestro objetivo es presentar un caso de recidiva hepática post-ALPPS tratado con TRF-CT y describir la técnica quirúrgica utilizada.

Selección de pacientes

Los criterios de selección que utilizamos para explorar quirúrgicamente a los pacientes con recaída de enfermedad son: a) posibilidad de resección R0, b) recidiva hepática con o sin metástasis pulmonar única, c) respuesta a la quimioterapia, d) excelente *performance status* y e) tumor primario de origen colorrectal.

Técnica quirúrgica

Habitualmente comenzamos realizando una incisión subcostal derecha con prolongación mediana. Se liberan las adherencias de las cirugías previas y se ingresa a la cavidad abdominal. Se efectúa la movilización hepática para permitir determinar la posición y la extensión real de la lesión. Se repara el pedículo hepático para poder realizar la maniobra de Pringle, si fuera necesario. Se efectúa la palpación y una ecografía intraoperatoria (EIO) del hígado remanente, identificando las lesiones tumorales ya conocidas y detectando aquellas que no se hubieran visualizado en los estudios preoperatorios. Una vez identificadas las lesiones, se evalúa intraoperatoriamente la factibilidad de la resección quirúrgica de las mismas. Para esto se tienen en cuenta los siguientes puntos: 1) el volumen hepático que quedará luego de la resección, 2) la relación de las lesiones con los pedículos vasculares y 3) la posibilidad de realizar una resección R0 o R1. Si,

evaluados los puntos anteriores, la resección es posible, se procede a realizarla, ya que es el objetivo primario de la cirugía. De no serlo (debido a la necesidad de grandes resecciones, riesgo elevado de IHP, contacto de la lesión con el pedículo portal remanente, etc.), la TRF-CT es la segunda opción.

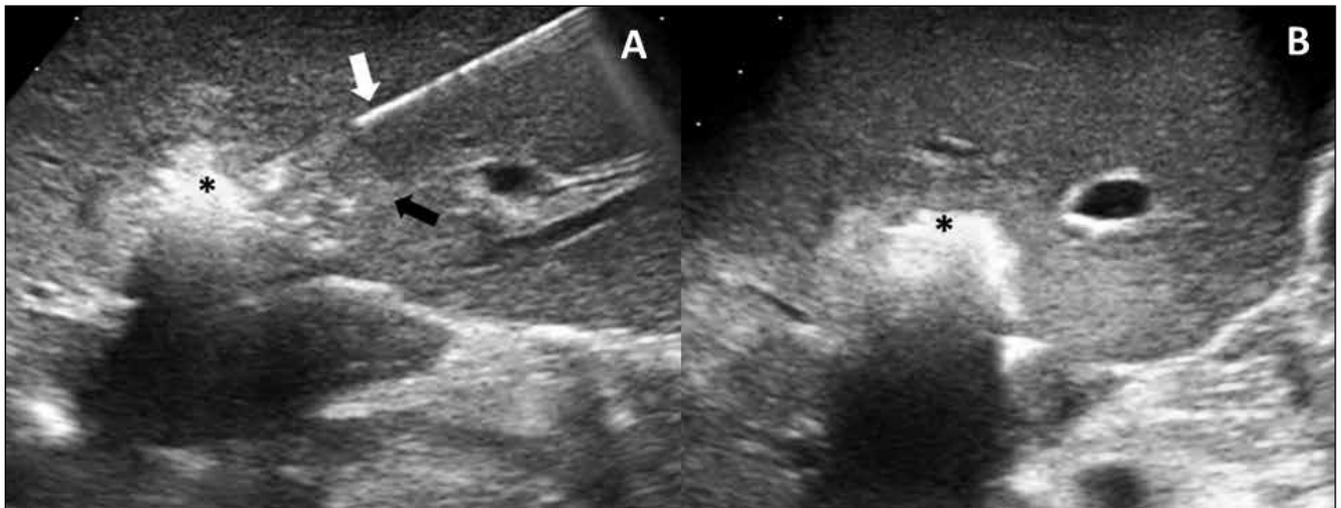
Una vez que se establece la irreseccabilidad intraoperatoria de la lesión hepática, se procede a realizar la TRF-CT. Primero se realiza una EIO diagnóstica para ubicar la/s lesión/es. Se determina el lugar de punción más adecuado para el acceso con la aguja a la/s lesión/es de acuerdo con la morfología, tamaño y estructuras adyacentes. Se introduce la aguja de Cool-tip bajo visión ecográfica constante hasta atravesar la/s lesión/es (lado de mayor diámetro) en forma completa (Figura 1). Se observa el trayecto de la aguja y su extremo distal hasta llegar al tumor y, continuando bajo visión ecográfica, se comienza la TRF-CT. Así, se configura una imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior (Figura 2). Esta corresponde a la formación de microburbujas del área de ablación, que se correlaciona con el proceso de necrosis y desnaturalización proteica en tiempo real.¹⁸ Una vez transcurridos 12 minutos, se apaga el sistema y se esperan 1-2 minutos hasta que la punta de la aguja censa la temperatura final alcanzada por el tejido ablacionado, que usualmente es de aproximadamente 60°C. Si fuera necesario, el proceso se repite en la misma lesión, redireccionando la aguja con leves movimientos, o bien se extrae y se dirige hacia otra lesión, si corresponde. Posteriormente al procedimiento, se efectúa una nueva EIO de control que incluye doppler color, ya que se han

Figura 1. Punción del parénquima hepático con aguja Cool-tip de 1 centímetro bajo guía ecográfica constante durante el acto operatorio.



descripto lesiones de la vía biliar o vasculares posteriores a este procedimiento.^{14,15}

Figura 2. Proceso de TRF-CT. **A:** flecha blanca: aguja Cool-tip de 1 centímetro. Flecha negra: Límite periférico de la lesión tumoral hepática. Asterisco: objetiva el área de termoablación. **B:** muestra la misma lesión una vez finalizada la TRF-CT en dicha región.



Es importante destacar que, a través del abordaje laparotómico, pueden tratarse lesiones en cualquier localización, incluso aquellas en contacto con el diafragma, la vena cava o posterior al pedículo portal. Permite realizar ablaciones de áreas de hasta 3-3,5 cm en forma relativamente rápida, tomando distancia prudencial de pedículos vasculares y/o biliares.¹¹

Es una técnica bien tolerada y con bajo índice de complicaciones. La morbilidad ronda el 8,9%¹⁴ y la mortalidad reportada es menor al 1%.¹¹⁻¹⁴

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 72 años, con antecedentes de resección de recto alta y resección atípica de 4 metástasis hepáticas sincrónicas en noviembre de 2011. En el año 2013 presenta una nueva recaída hepática en los segmentos 2-3, por lo que realiza quimioterapia preoperatoria a través de 4 ciclos de cetuximab y posterior ALPSS, dejando como remanente los segmentos 1, 2 y 3. Luego de 3 años de seguimiento, en octubre de 2016, se constata nueva recaída en el hígado remanente, presentando una lesión única de 4 por 3 cm que compromete los segmentos 2-3, en contacto con los pedículos portales para los dos segmentos. En ateneo multidisciplinario se decide realizar quimioterapia de conversión con leucovorina-irinotecán-panitumumab. En el control oncológico post-quimioterapia, luego de 6 ciclos, se aprecia estabilidad de la enfermedad por lo que se decide el abordaje quirúrgico del paciente.

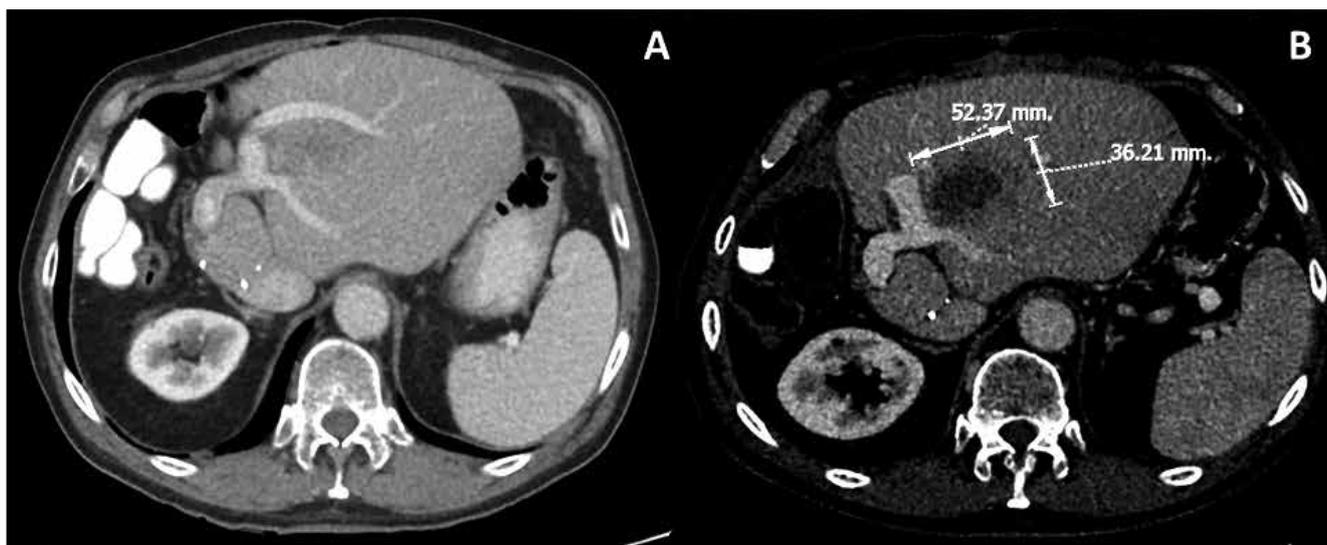
Durante el acto quirúrgico, el paciente es abordado mediante una laparotomía subcostal derecha con prolongación mediana y se realiza EIO donde se observa la lesión de 4 cm cabalgando entre las ramas portales de los segmentos 2-3 y dos nuevas lesiones, una de 2 cm adyacente a la vena suprahepática izquierda y otra de 1 cm ubicada en el sector apical del segmento 2 yuxtadiafragmática. Se decide no realizar resección de las 3 lesiones por la imposibilidad de alcanzar una cirugía R0. Se efectúa TRF-CT de las 3 lesiones bajo guía ecográfica con aguja de 1 cm.

Para la lesión de 4 cm, se ubicó la aguja en paralelo al pedículo portal (para no lesionar la vía biliar) y, se realizó la primera sesión a 3 cm del mismo, para luego reposicionar la aguja en dos oportunidades, realizando la ablación del sector más superficial de la lesión. Se continuó con la lesión en cercanía de la vena suprahepática izquierda, ubicando la aguja en el centro de la misma y realizando una ablación reducida. Por último, se accedió a la lesión apical en el segmento 2, gracias a la movilización del remanente hepático, punzando en el centro y realizando un ciclo estándar de radiofrecuencia.

Al finalizar el procedimiento se controló el área de la ablación con ecografía doppler, comprobando la indemnidad de la vía biliar y las estructuras vasculares. El paciente cursó el posoperatorio sin complicaciones, y se le otorgó el alta al 5^o día.

En el control tomográfico, al mes del posoperatorio, se observa una respuesta completa de las dos lesiones nuevas y cambios necróticos centrales con leve realce periférico de la lesión de 4 cm (Figura 3).

Figura 3. Control posoperatorio. **A:** tomografía computada que muestra lesión hepática de 4 por 3 cm. cabalgando sobre las ramas portales de los segmentos 2-3. **B:** control tomográfico postoperatorio donde se observan cambios necróticos centrales y leve realce periférico.



Puntos importantes de la TRF-CT

- a) El sitio de punción a seleccionar debe ser en virtud del diámetro mayor de la lesión, teniendo en cuenta una buena visualización de las estructuras adyacentes y del *target*. Esto permite realizar en forma segura varios procedimientos de termoablación.
- b) Es sumamente importante realizar una ablación completa incluyendo el margen de seguridad necesario. En una lesión hepática es óptimo un margen de 1 cm, siendo aceptable un margen de seguridad de 0,5 cm.¹⁶
- c) Para lograr una termoablación efectiva, usualmente es necesario realizar varios ciclos de radiofrecuencia, superponiendo áreas de ablación en el mismo *target*.¹⁷
- d) Es crucial mantener un buen sistema de refrigeración de la punta de la aguja, establecido por un rango de temperatura entre 15 y 20°C. Para tal fin, se coloca solución fisiológica fría en un recipiente por el cual circula el líquido.
- e) Ubicar los dos parches que reciben la energía emitida en ambos miembros inferiores de forma simétrica, equidistante y perpendicular a la fuente emisora evitando así las lesiones dérmicas.¹⁸
- f) Durante el posoperatorio indicamos tratamiento antibiótico endovenoso: un gramo de ampicilina-sulbactam cada 6 horas durante los 3 días posteriores a la TRF.

Seguimiento

En nuestra institución realizamos el control post-radiofrecuencia al mes de la ablación, con tomografía multislice de abdomen en tres fases. En el caso de obtener respuesta completa, realizamos una nueva tomografía a los 3 meses, y luego cada 6 meses durante los dos primeros años. Si la lesión no presenta respuesta completa, dependerá del grado de respuesta y de la posibilidad de realizar quimioterapia adyuvante.

Conclusión

Si bien faltan estudios prospectivos randomizados que aporten mayor nivel de evidencia, la TRF-CT es una herramienta segura y útil en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas colorrectales post-ALPPS seleccionados adecuadamente.

Referencias

1. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011; 253: 656-665.
2. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777-785.

3. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg* 2009; 197: 686-690.
4. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149: 713-724.
5. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012; 255: 415-417.
6. Álvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. New method of hepatic regeneration. *Cir Esp* 2011; 89: 645-649.
7. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012; 255: 415-417.
8. de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg* 2012; 36: 125-128.
9. Álvarez FA, Ardiles V, de Santibañes E. The ALPPS Approach for the Management of Colorectal Carcinoma Liver Metastases. *Current Colorectal Cancer Reports* 2013; 9: 168-177.
10. de Santibañes M, Boccalatte L, de Santibañes E. A literature review of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): so far, so good. *Updates Surg* 2017; 69: 9-19.
11. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 119-130.
12. Young-sun K, Hyunchul R, Hyo Keun L, Dongil C, Min Woo L, Min Joung P. Coagulation necrosis induced by radiofrequency ablations in the liver: histopathologic and radiologic review of usual to extremely rare changes. *Radiographics* 2011; 31: 377-390.
13. Gazelle GS, Goldberg N, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radiofrequency energy. *Radiology* 2000; 217: 633-646.
14. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 1206-1222.
15. Fu Y, Yang W, Wu J, Yan K, Wu W, Xing B, Chen M. Intrahepatic biliary injuries associated with radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *Chinese Medical Journal* 2011; 124: 1957-1963.
16. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Petre EN, Gonen M, Do KG, Brown KT, Covey AM, Brody LA, Alago W, Thornton LH, Kemeny NE, Solomon SB. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 166-175.
17. Park MJ, Kim Y, Rhim H, Lim HK, Lee MW, Choi D. A comparison of US-percutaneous radiofrequency ablations of medium-sized hepatocellular carcinoma with a cluster electrode or a single electrode with a multiple overlapping ablation technique. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 771-779.
18. Rhim H, Dood GD, Chintapalli KN, Wood BJ, Dupuy DE, Hvizda JL, Sewell PE, Goldberg SN. Radiofrequency thermal ablations of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics* 2004; 24: 41-52.

Linfoma gástrico primario. Serie de 28 casos: ¿es el linfoma MALT el único que se presenta?

Teco-Cortes Javier Alejandro,¹ Grube-Pagola Peter,^{2,3} Alderete-Vázquez Georgia³

¹ Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

² Centro de Investigaciones. Universidad Veracruzana.

³ Consultorio de Patología "Dra. Isabel Ruiz Juárez".
Veracruz, Ver., México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):307-310

Recibido: 19/05/2017 / **Aceptado:** 25/08/2017 / **Publicado ON-line:** 18/12/2017

Resumen

Objetivo. Conocer las características epidemiológicas de los linfomas gástricos primarios y sus respectivos tipos histológicos en la Unidad Médica de Alta Especialidad 14, en Veracruz, México. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes con diagnóstico de linfoma gástrico primario. **Resultado.** Se estudiaron 28 linfomas gástricos primarios, la relación por sexo fue similar, la edad mediana de presentación fue de 58 años y el principal tipo histológico fue el linfoma de la zona marginal extranodal (MALT) con 57,1% de los casos. **Conclusiones.** Los dos tipos histológicos de linfoma gástrico mostraron frecuencias distintas con respecto a edad y sexo, así como la presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

Palabras claves. Linfoma, estómago, primario, MALT, *H. pylori*.

Primary gastric lymphoma; a series of 28 cases: is MALT lymphoma the only one?

Summary

Objective. Report the epidemiological features of primary gastric lymphomas and their histological types in the Unidad Médica de Alta Especialidad 14, in Veracruz, Mexico. **Patients and methods.** A retrospective and descriptive study of patients diagnosed with primary gastric lymphoma. **Result.** There were a total of 28 primary gastric lymphomas, they were distributed equally for gender, and the mean age was 58 years and the main histological type was extranodal marginal zone lymphoma (MALT) with 57.1% of cases. **Conclusions.** The two histological types of gastric lymphoma studied in our environment showed different frequencies for age, gender and *Helicobacter pylori* infection.

Key words. Lymphoma, stomach, primary, MALT, *H. pylori*.

Correspondencia: Peter Grube Pagola
Xicoténcatl 1266-5. Col Ricardo Flores Magon, Veracruz, Ver., México
Tel: 229 9317579
Correo electrónico: grubejr78@gmail.com

Los linfomas primarios gástricos son poco frecuentes: representan entre el 2 y el 8% de las neoplasias gástri-

cas; por otro lado, los linfomas no Hodgkin extranodales pueden representar cifras muy variables en diversos estudios, un 24% en países de Norteamérica hasta un 48% en países del Mediterráneo. Los linfomas extranodales pueden afectar a otros órganos hematolinfoides como la médula ósea o el bazo; sin embargo, el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente afectado, el estómago puede representar entre el 30 y el 40% de los todos los linfomas extranodales.¹

En México, la frecuencia de linfoma gástrico primario ha ido en aumento, de 1 a 1,9% en los años 1960 hasta 9,1% en el 2001. Este incremento en las cifras está relacionado con dos factores: la disminución del adenocarcinoma y el incremento de los casos de linfoma, tal vez en relación con la presencia del *Helicobacter pylori* (*Hp*) o con factores alimentarios.²

La mayoría de los linfomas gástricos se originan de linfocitos B, y en casos raros de linfocitos T. El linfoma de la zona marginal o también llamado linfoma MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa) y el linfoma difuso de células grandes B son los más frecuentes, existiendo además otras variantes, informadas por lo general como reportes de caso, que corresponden a linfomas de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma T periférico, y linfoma de Hodgkin.³

En la mayoría de los casos el linfoma MALT (de la zona marginal extranodal) se comporta como una enfermedad indolente, con un espectro de síntomas que van desde dispepsia hasta sangrado gastrointestinal o vómitos persistentes.¹ Las manifestaciones clínicas más comunes son pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragia del tracto gastrointestinal.⁴ La inmunohistoquímica es indispensable para realizar el diagnóstico, en especial cuando se trata de biopsias pequeñas con material escaso, mostrando un inmunoperfil de linfocito B (CD20 positivo) con restricción de cadena ligeras (kappa o lambda).⁵ En lo que respecta a los linfomas de alto grado que pueden desarrollarse de novo o a partir de un linfoma MALT preexistente, su curso clínico es más agresivo, su presentación es similar a la del carcinoma de estómago, presentándose principalmente con dolor epigástrico, dispepsia y pérdida de peso; en este caso, el inmunoperfil también es indispensable para establecer el diagnóstico diferencial con otras clases de linfoma así como para subclasificar el tipo de linfoma difuso, mostrando un inmunoperfil de linfocitos B (CD20 positivo) y su grado de diferenciación, como son tipo centro germinal, postcentro germinal o anaplásico (CD10, BCL2, BCL6, MUM1, ALK1).^{3,6}

El objetivo de este estudio es determinar las caracte-

terísticas epidemiológicas de los linfomas gástricos en nuestro centro.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal de pacientes diagnosticados con linfoma gástrico primario en un período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2015, en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad 14 de Veracruz, México. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico confirmado por biopsia e inmunohistoquímica.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, tipo histológico y la presencia de infección por *Hp*. Para el análisis descriptivo de las variables se utilizaron porcentajes de frecuencia y medidas de tendencia central.

Resultados

En el período comprendido en el estudio, se revisaron un total de 1159 casos de linfomas, encontrándose un total de 28 casos (2,4%) que cumplieron con los criterios de linfomas gástricos primarios; la relación por sexo fue de 1:1 y la edad mediana de presentación fue de 58 años (rango 33-88) (Tabla 1).

Los únicos tipos histológicos encontrados fueron linfoma difuso de la zona marginal extranodal (MALT) con 16 casos (57,1%) y linfoma difuso de células grandes B (de alto grado) con 12 casos (42,9%).

El grupo etario con mayor prevalencia correspondió a pacientes en la séptima década de la vida con 9 casos (32,1%), seguido por la quinta década con 8 casos (28,5%), octava década con 4 casos (14,2%), cuarta década con 3 casos (10,7%), sexta y novena década con 2 casos (7,1%).

La edad mediana de presentación en linfomas tipo MALT fue de 54 años, y la de los linfomas difusos de células grandes B fue de 63 años.

La prevalencia de linfomas por sexo fue similar (50%); sin embargo, en el sexo femenino predominaron los linfomas difusos de células grandes B (66,6%) y en hombres el predominio fue para el linfoma tipo MALT (62,5%).

La presencia de *Hp* fue estudiada por observación directa de las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina así como Giemsa, encontrándose predominantemente en linfomas tipo MALT en 13 casos (81,2%), uno de estos asociado a infección por VIH, y en linfomas difusos de células grandes B se observó solo en dos pacientes (7,1%).

Tabla 1. Linfomas gástricos primarios.

Caso	Edad	Género	Subtipo	<i>H. pylori</i>
1	67	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
2	42	Masc	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
3	45	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
4	45	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
5	82	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
6	63	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
7	60	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
8	46	Fem	Linfoma tipo MALT	Presente
9	46	Fem	Linfoma tipo MALT	Presente
10	78	Masc	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
11	71	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
12	58	Masc	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
13	33	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
14	60	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
15	47	Fem	Linfoma tipo MALT de alto grado	Presente
16	55	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
17	62	Masc	Linfoma tipo MALT	Ausente
18	60	Fem	Linfoma tipo MALT	Presente
19	62	Fem	Linfoma tipo MALT	Ausente
20	42	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
21	36	Masc	Linfoma difuso de células grandes B	Ausente
22	68	Fem	Linfoma tipo MALT	Presente
23	74	Masc	Linfoma tipo MALT de alto grado	Presente
24	65	Masc	Linfoma tipo MALT	Ausente
25	88	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Presente
26	36	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
27	47	Masc	Linfoma tipo MALT	Presente
28	75	Fem	Linfoma difuso de células grandes B	Presente

Fem: femenino; *Masc:* masculino.

Discusión

El linfoma gástrico primario, por definición, es aquella neoplasia de linfocitos que se presenta en el estómago, principalmente en la edad adulta y vejez, en donde su origen primario corresponde a este órgano y el tipo de neoplasia puede corresponder a cualquier variante de linfoma descrito en la literatura (linfomas de células B, de células T, o linfomas de Hodgkin), y constituye además el tipo más común de linfoma extranodal.⁴

Los linfomas de estirpe B corresponden a neoplasias originadas en los linfocitos B, que en sus diversas fases de maduración son susceptibles a malignizarse. Afectan principalmente a los ganglios linfáticos y todos los diversos tipos histológicos pueden presentarse de manera primaria en el estómago; según diversos autores más del 90% están representados por el linfoma tipo MALT y el linfoma difuso de células grandes B.⁶ La frecuencia de cada uno de ellos es bastante variable en las series que se reportan en la literatura, predominando en la mayoría el linfoma tipo MALT;⁷ en nuestra serie las dos variantes histológicas más comunes representaron el 100% de los casos de linfoma gástrico, siendo más común el linfoma tipo MALT, pero con una diferencia no significativa.

La frecuencia con la que los linfomas gástricos se presentan en el género masculino o femenino es variable, no habiendo predilección por ningún sexo,^{4, 7, 8} como es el caso de nuestra serie en la que ambos sexos muestran igual número de casos. En nuestra serie sin embargo es más común en hombres el linfoma tipo MALT (62,5%) y los linfomas difusos de células grandes B en las mujeres (66,6%); estos últimos linfomas de alto grado son hallazgos que se comparten con otras series.⁸

Los linfomas gástricos se presentan principalmente en una etapa adulta, en la quinta década de la vida para los linfomas difusos de células grandes B, y a partir de la sexta década para los linfomas tipo MALT;⁶ hallazgos similares a nuestra serie para los linfomas tipo MALT, presentándose los linfomas difusos de células grandes B en pacientes de mayor edad (63 años).

La infección por *Hp* se asocia hasta en el 90% de los casos con linfoma tipo MALT, mientras que con el linfoma difuso esta relación es menor (35%);⁶ en nuestra serie se observó infección por *Hp* en el 81,2% de los casos de linfomas tipo MALT y solo en el 7,1% de los casos con linfoma difuso de células grandes B, asociándose de forma importante la infección por *Hp* con la variante de células de la zona marginal.

En conclusión, las dos variantes más importantes de linfoma gástrico están representadas en nuestro centro

por el linfoma tipo MALT y el linfoma difuso de células grandes B, cuya edad de presentación es principalmente adulta, con diferencias en el sexo, además en los linfoma MALT existe una clara asociación con el *Hp*.

Financiación. *No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.*

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

Referencias

- Zullo A, Hassan C, Ridola L, Recipi A, Manta R, Andriani A. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 27-33.
- Arista J, Jiménez F, Noble A, Lazos M, Cuesta T, Cortés E, Herrera R. Frecuencia de linfoma gástrico en seis hospitales de la Ciudad de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66: 96-100.
- Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, Muller-Hermelink HK, Harris NL, Swerdlow SH. Mature B-cell neoplasms. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4thed. IARC: Lyon 2008: 179-268.
- Calderón JL, López E, Cañedo S, Arista-Nasr J. Linfoma gástrico primario. Características clinicopatológicas de una serie mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67: 17-21.
- Piña-Oviedo S, Fend F, Kramer M, Fournier F, Farca A, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico del linfoma de la zona marginal (linfoma MALT) gástrico temprano, en biopsias endoscópicas. Informe de un caso que ilustra la utilidad de la inmunohistoquímica y el análisis molecular. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73: 172-176.
- Psyrris A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008; 19: 1992-1999.
- Andriani A, Zullo A, Di-Raimondo F, Patti C, Tedeschis L, Recine U, Caruso L, Bonanno G, Chiarenza A, Lizzani G, Miedico A, Romanelli A, Costa A, Linea A, Marrone C, Mirto S, Mistretta A, Montalbano L, Restivo G, Vincis M, Bibas M, Hassan C, Stella F, Cottone M, Morini S. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 721-726.
- Rotaru I, Ciurea T, Foarfă C, Tănase AL, Găman G. The diagnostic characteristics of a group of patients with primary gastric lymphoma: macroscopic, histopathological and immunohistochemical aspects. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 343-350.

Educación y calidad en Gastroenterología: ¿Desafíos para las sociedades científicas?

José María Sanguinetti

*Instituto de Gastroenterología y Endoscopia Salta.
Universidad Nacional de Salta.
Salta, Argentina.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(4):311-312

Recibido: 19/09/2017 / Aceptado: 07/10/2017 / Publicado ON-line: 18/12/2017

En las últimas dos décadas hemos sido testigos de cambios relevantes en la educación. Cambios en los contenidos, en las formas de enseñar y de aprender. El cambio fundamental es de paradigma, no simplemente de “formas”.

El modelo tradicional con el profesor en el centro como fuente de autoridad y conocimiento cambió. El conocimiento hoy “circula”, el acceso a la información es prácticamente ilimitado y en tiempo real. El educador es un facilitador que acompaña la construcción del conocimiento, transmite su experiencia, brinda herramientas y, por sobre todas las cosas, vela por la calidad del proceso.

El desafío sigue vigente. La educación, como herramienta de transformación, es clave para disminuir las desigualdades de nuestra región. La problemática es global, y los objetivos del milenio incluyen elementos educativos y sanitarios.^{1,2}

No podemos, por otro lado, desconocer el impacto de las nuevas tecnologías en el proceso educativo, el impulso que tomaron los elementos de evaluación y el análisis crítico, como el aprendizaje por competencias y la medicina basada en evidencias.

Otro elemento que se debe considerar es la modalidad de aprendizaje de las nuevas generaciones. En Argentina se observa una tendencia decreciente en los postulantes a las residencias médicas.³ La enseñanza de nuestra especialidad es compleja ya que abarca transmitir conocimientos

actualizados, entrenar destrezas y utilizar, de ser posible, nuevas tecnologías.⁴ Lo formativo tiene un componente teórico, uno práctico y debe desarrollar habilidades blandas y actitudes.⁵

Distintos autores muestran las dificultades propias de esta complejidad: falta de integración en los programas académicos de las guías clínicas,⁶ gran diversidad entre los contenidos de los programas⁷ y bajos niveles de utilización de las herramientas de evaluación por competencias.⁸ La solución no es única, la incorporación de nuevas tecnologías no es suficiente para garantizar la calidad del proceso educativo.⁹

Claramente, el modelo de enseñanza debe ser revisado y mejorado aprovechando la existencia de estándares para programas de formación en la especialidad,¹⁰ pero es necesario entender la educación en su contexto local y regional.¹¹ Hay preguntas que sería bueno formular, analizar y animarnos a responder.

¿Tiene el esfuerzo por formar especialistas un impacto en la salud pública de nuestros países o solo nos planteamos un escenario orientado a una medicina de nivel individual?

¿Cuál es, en este contexto, el rol de las sociedades científicas en los programas de formación en gastroenterología?

Tanto la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) como la Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE) incluyen en los objetivos de sus estatutos aspectos relacionados con la formación, la enseñanza y la participación en la certificación de la especialidad. Las sociedades científicas fueron creadas sobre intereses comunes de sus asociados: fundamentalmente la actualización y la divulgación del conocimiento de un área de

Correspondencia: José María Sanguinetti
Av. Bolivia 5150 (CP 4400). Salta, Argentina
Tel: +54 9 387 4229619
Correo electrónico: sanguinetti.josema@gmail.com

la medicina. En mayor o menor medida, estas sociedades participan en la formación y certificación de la especialidad. Por otro lado, algunas (no es el caso de la gastroenterología) ampliaron sus objetivos y desarrollan acciones relacionadas con la práctica, su financiamiento y la defensa de los derechos laborales de sus asociados.

La acreditación de carreras universitarias de especialistas no requiere del aval de una sociedad científica y el entrenamiento en gastroenterología muestra una gran diversidad (en el financiamiento, en la duración del programa, en el tipo de instituciones, en el programa académico y en el cumplimiento de estándares).

El crecimiento de algunas áreas de las enfermedades digestivas, como las enfermedades inflamatorias, la motilidad digestiva y la endoscopia intervencionista, han generado espacios de especialización con grupos de interés, centros de formación y reuniones científicas propias.¹²

El desarrollo de actividades de endoscopia digestiva por parte de médicos no gastroenterólogos, la aparición de programas de formación en endoscopia digestiva en centros públicos y privados, con distintos tipos de requisitos para el acceso y la acreditación, nos permiten mirar el futuro con entusiasmo y, a la vez, preocupación.

El escenario de la salud cambió desde que las sociedades científicas surgieron, y las necesidades de sus socios también. Existe una preocupación por el futuro de la especialidad, por la formación de especialistas, el desarrollo de “subespecialidades” y la falta de regulación para la realización de procedimientos. El contexto de financiadores exigentes, costos elevados, pacientes demandantes, intermediación y brecha tecnológica también abre interrogantes.

¿Qué rol deberían tener las sociedades científicas en este nuevo escenario?

Sería importante que las sociedades científicas, con su tradición, su experiencia y fortalezas, lideren este cambio.¹³ Esto facilitaría el desarrollo de programas de formación acreditados que se orienten a la “evaluación de competencias con medidas de calidad” con el objetivo de que no existan gastroenterólogos subentrenados ni endoscopistas “ocasionales”.¹⁴

Tener un diagnóstico claro de la situación de los centros de entrenamiento en la especialidad en nuestro país, generar estándares para los centros de formación, programas para capacitar a los educadores y dar una acreditación a los centros podrían ser objetivos realizables y medibles que nos permitirían dar respuesta a estos interrogantes.

Educación y calidad, dos conceptos de siempre que toman nuevo impulso. Avanzar en esa línea sería una respuesta clara a los desafíos que nos toca enfrentar.

Referencias

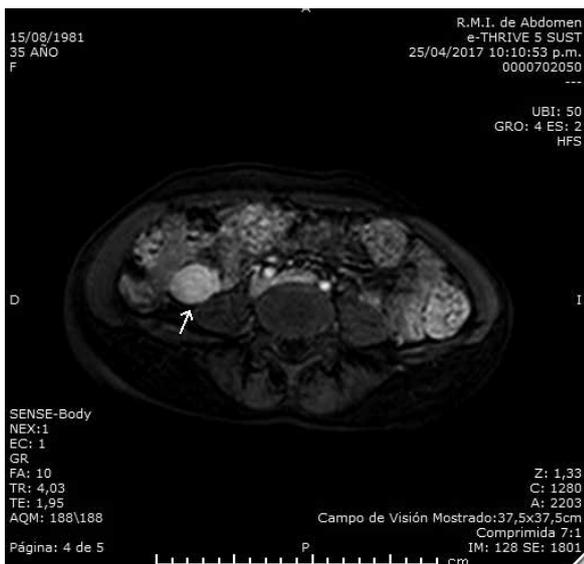
1. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Trucco, D. Educación y desigualdad en América Latina 2014. <http://repositorio.cepal.org/> (consultado el 10 de agosto de 2017).
2. Organización de las Naciones Unidas. Asamblea General de las Naciones Unidas 2000. <http://www.un.org/es/millenniumgoals/> (consultado el 14 de agosto de 2017).
3. Ministerio de Salud de la Nación. Observatorio Federal de Recursos Humanos en Salud. Evolución cupos residencias nacionales 2016. <http://www.msal.gov.ar/residencias> (consultado el 21 de agosto de 2017).
4. Ekkelenkamp VE, Koch AD, de Man RA, Kuipers EJ. Training an competence assessment in GI endoscopy: a systematic review. *Gut* 2016; 65: 607-615.
5. Sáenz R. Adult education. Gastroenterology training today. *Rev Gastroenterol Peru* 2013; 33: 59-65.
6. Goebel MA, Occhipinti K y Connolly S. Does integrated practice guideline testing in gastroenterology fellowship training improve fellow education? *Journal Ochsner* 2013; 13: 385-388.
7. Bisschops R, Wilmer A, Tack J. A survey on gastroenterology training in Europe. *Gut* 2002; 50: 724-729.
8. Patel S, Keswan R, Elta G, Saini S et al. Status of Competency-Based Medical Education in Endoscopy Training: A Nationwide Survey of US ACGME-Accredited Gastroenterology Training Programs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 956-962.
9. Ianiro G, Gasbarrini A. Gastroenterology training in Europe: unmet educational needs beyond the machines. *Gut* 2016; 65: 185-187.
10. World Gastroenterological Organisation. Fosman E, Sáenz R. Standards in gastroenterology training: a comprehensive guide to basic standards in gastroenterology 2007. <http://www.worldgastroenterology.org/> (consultado el 02 de agosto de 2017).
11. Cohen H, Sáenz R, Almeida Troncon L, Lizarzabal M, Olano C. Gastroenterology training in Latin America. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2283-2287.
12. Telleman H, Burger T, Mulder C. Evolution of gastroenterology training. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1793-1798.
13. Piscoya A. Formación de especialistas en gastroenterología: nuevas oportunidades [editorial]. *Rev Gastroenterol Perú* 2017; 37: 109-110.
14. Eltha, G. GI training: where are we headed? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 395-397.

Solución del caso: a propósito de un sangrado digestivo de origen oscuro

Viene de página 242

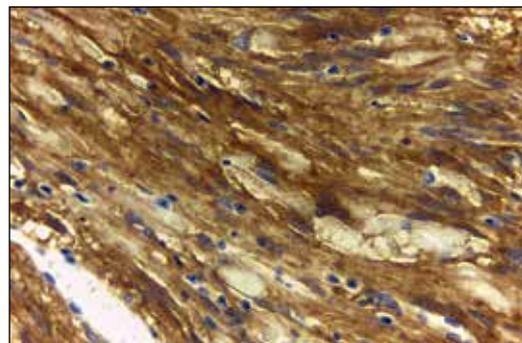
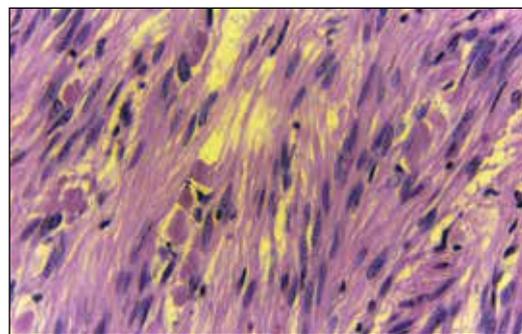
Posterior a la VEC, se realizó una entero-resonancia magnética (Figuras 2A y 2B) que evidencia una lesión nodular de bordes netos en íntima relación con un asa de intestino delgado que se realza con contraste.

Figura 2. Imagen que corresponde a cortes coronal (2A) y axial (2B) de la entero-resonancia, que muestra lesión nodular a nivel de íleon.



Por sospecha de GIST (*Gastrointestinal Stromal Tumor*), se reseca dicha lesión (Figura 3A) a través de una laparoscopia que confirma el diagnóstico (Figuras 3B y 3C).

Figura 3. Resultados del estudio histopatológico: imagen macroscópica de la lesión (3A), imagen microscópica con tinción con hematoxilina-eosina (3B) e imagen con tinción inmunohistoquímica para CD117 (3C) que confirma diagnóstico de GIST.



Los GIST son lesiones tumorales poco frecuentes, con una incidencia de 10-20/millón de habitantes. El intestino delgado constituye la segunda localización más frecuente, presentándose más comúnmente en varones y con una edad mediana de 59 años.¹ En general, los GIST intestinales son más agresivos y tienden a desarrollar metástasis más rápidamente. Su diagnóstico se realiza a través de la confirmación histológica de células CD117+ por inmunohistoquímica.² Si bien la VEC puede sugerir el hallazgo, muchas veces pasan inadvertidas por la deficiencia en la técnica para la detección de lesiones subepiteliales, por lo que el diagnóstico se complementa con otros estudios por imágenes.³ El objetivo terapéutico quirúrgico es lograr una resección con márgenes libres (R0).⁴

Sostén financiero. *Ninguno.*

Referencias

1. Beham AW, Schaefer IM, Schüler P, Cameron SB, Ghadimi M. Gastrointestinal stromal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 689-700.
2. Keung EZ, Raut ChP. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin N Am* 2017; 97: 437-452.
3. Girelli CM, Porta P, Colombo E, Lesinigo E, Bernasconi G. Development of a novel index to discriminate bulge from mas son small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1067-1074.
4. Turculeã C, Ene D, Georgescu TF, Ciucã E, Vlădărcău A, Iordache F, Beuran M. A Rare Case of Upper Digestive Hemorrhage due to Bleeding Duodenal Tumor. *Chirurgia* 2016; 111: 505-508.