

# AOTTA

## GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 48 N°4 año 2018

ISSN: 2469-1119

- IM 261** Tumor gástrico incidental  
*Hugo Ruiz, Ignacio Solari, Francisco Villanueva, Agustina Hugo, Otto Ritondale, Miguel Bruno*
- 262** Naranja mecánica  
*Glemón Mariano, Petruzzi Lucila, Sartori Diego, González Claudi, Dos Santos Estefanía, Davis Kevin, Cabanne Ana, Fuxman Claudia, Nachman Fabio*
- MO 263** Incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en dos centros médicos en Uruguay durante el período 2007-2011  
*Beatriz Iade, Gaby Beatriz Buenavida, Andrea Casañas*
- 271** Asociación entre índice glucémico y carga glucémica de la dieta e infección por *Helicobacter Pylori*  
*Raissa Maria Alves Lima, Helena Alves de Carvalho Sampaio, Dianne Cristina Rocha, Antônio Augusto Ferreira Carioca, Clarice Maria Araújo Chagas Vergara, Tichana Ribeiro de Oliveira, Gláucia Posso Lima*
- 278** El cirujano adecuado para la gastrectomía adecuada  
*Bernardo A Borráz Segura, Iván Martín, Jaime A Montoya, Oscar Guevara, María E Manrique, Ricardo Oliveros, Caterin Arévalo*
- 284** Estudio de pacientes cirróticos institucionalizados en 25 centros. Análisis de recursos y conductas terapéuticas  
*Julio D Vorobioff, Gisela S Piñero, Lucía Hernández, Federico Tanno, Luis A Colombato, Nora Fernández, Juan Sordá, Jorge Daruich, Gustavo A Romero, Carlos Míguez, Fernando O Bessone, Agustina M Rodil, Sebastián Ferretti, Daniel García, Javier Severini, Oscar Bedini, Matías Amateis, Silvia Mengarelli, Teodoro Stieben, Hernán Gómez- Darrichón, Paola Scalone, Ricardo Moreno, Carlos Guma, Adriana Pavelic, Carolina Moliner, Rodrigo N Garrocho, Sebastián Paredes, Marcos Giral, Franco Samaniego, Alejandro Mateo, Hugo Fainboim, Ana Calabria, Valeria Spavanello, Marcela Sixto, Félix Jiménez*
- 296** Uso del prucalopride en el estreñimiento crónico inducido por el uso de opioides en una población ambulatoria  
*Esteban H Campitelli, María del V Sivanto*
- CC 302** Laparoscopia de un absceso gigante intraabdominal. Reporte de caso posparto inmediato  
*Luis E Becerra C, Lorena N Gómez C, Adriana I Delgado B*
- 306** Absceso perianal por linfoma B. Presentación de un caso y revisión bibliográfica  
*Francisco Pattin, Nicolás Avellaneda, Daniela Maymo, Daniel Gotta, Luciana La Rosa*
- 310** Mucocoele apendicular  
*Néstor A Gómez, Stanley M Jama, Jorge O Gutiérrez*
- 314** Acidosis láctica tipo B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura  
*Guillermo Flores, Atenas Villela-Peña, Ricardo Alemán, Guillermo Castellanos*
- 322** Reporte de caso. Cavernomatosis portal como presentación de un síndrome de POEMS  
*Emanuel José Saad, María Victoria Mulquí, Candelaria Mendoza, Juliana Mandrile, Domingo Cesar Balderramo*
- RE 327** Tumores neuroendocrinos de colon y recto  
*Adriana Bosolino, Raquel Ratto*

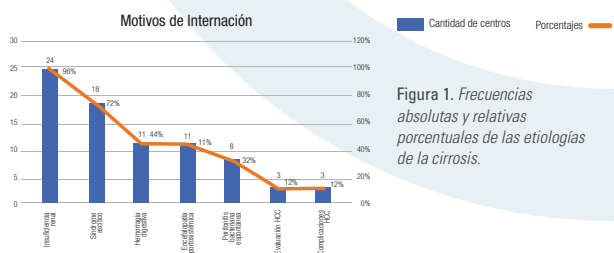


Figura 1. Frecuencias absolutas y relativas porcentuales de las etiologías de la cirrosis.



Figura 2. Tumor carcinóide rectal.

Órgano oficial



Sociedad Argentina de Gastroenterología

SGU | Sociedad de Gastroenterología del Uruguay



Órgano oficial



Sociedad  
Argentina de  
Gastroenterología

**SGU** | Sociedad de  
Gastroenterología  
del Uruguay

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

ISSN 2469-1119

**EDITOR EN JEFE****Horacio Vázquez**

Hospital de Gastroenterología  
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

**COMITÉ EDITORIAL****Carolina Bolino**

Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica  
(GEDyT), CABA.

**Josefina Etchevers**

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

**Jorge Olmos**

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

**María Marta Piskorz**

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

**Lisandro Pereyra**

Hospital Alemán, CABA.

**CONSULTOR****Julio César Bai**

Hospital de Gastroenterología  
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

**SECCIÓN IMÁGENES****Roberto Mazure****PÁGINA WEB****Gabriela Longarini****REDES SOCIALES****Florencia González Cascio****SECRETARIA****Mariela García Muñoz****PRODUCCIÓN Y EDICIÓN****Raúl Groizard****DISEÑO Y ARMADO DIGITAL****Marcelo Romanello****CORRECTOR****María Nochteff Avendaño****REVISORES NACIONALES****Ana Adet****Sandra Basso****Claudia Bestani****Roman Bigliardi****Maximiliano Bun****Fernando Cairo****María Cristina Cañero Velasco****Marcela Carballido****Sebastián Augusto Carrica****Mariano Cartier****Fernando Chirido****Karina Collia****Luis Colombato****Rodolfo Corti****Alejandro Costaguta****Federico Cuenca Abente****Cecilia Curvale****Jorge Daruich****Juan Andrés De Paula****Martín De Santibañez****Juan Manuel Díaz****Judith Doweck****Luis Durand****Nora Fernández****José L. Fernández****Luis Flores****Alfredo García****Anibal Genna****Mariano Giménez****Andrea González****Nicolás González****Carlos González del Solar****Estanislao Gómez****Verónica Gorodner****Ubaldo Gualdrini****Martín Guidi****Silvia Gutiérrez****Hui Jer Hwang****Nadia Kujta****Juan Laso****María Eugenia Linares****Carlos Miguel Lumi****Pablo Luna****Fernando Man****Mariano Marcolongo****Ricardo Mastai****Eduardo Mauriño****Ezequiel Matías Mauro****Alejandra Maynat****Roberto Mazure****Guillermo Mendez****Alberto Muñoz****Fabio Nachman****Alejandro Nieponice****Juan Manuel O'connor****Marina Orsi****Analia Verónica Pasqua****Silvia Pedreira****Ramiro Perea****María Marta Piskorz****Margarita Ramonet****Judith Sabban****Graciela Salis****Alicia Sambuelli****Fran Schlottmann****Edgardo Smecuel****Luis Soifer****Laura Sole****Silvia Susana Soler****Gabriel Solzi****Eduardo Sosa****Hugo Tanno****María del Carmen Toca****Lucio Urange****Carlos Vaccaro****María Inés Vaccaro****Amanda Varela****Walter Vasen****Federico Villamil****Luis Viola****Marta Wagener****Daniel Wainstein****David Zagalsky****Hugo Zandalazini****REVISORES INTERNACIONALES****Herbert Burgos****Henry Cohen****Angel Lanas****Xavier Llor****Natalie Nabon****Carolina Olano****Julio Carlos Pereira Lima****Mario Reis Alvares da Silva****José M. Remes-Troche****Roque Saenz****Asadur Jorge Tchekmedyan****Marcelo Vela****Elena Verdú**

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Sociedad  
Argentina de  
Gastroenterología  
**SAGE**

**COMISIÓN DIRECTIVA  
SAGE - PERÍODO 2018**

**PRESIDENTE**

Ubaldo Gualdrini

**VICEPRESIDENTE**

Jorge Olmos

**SECRETARIO**

Nicolás Panigadi

**PROSECRETARIO**

Adrián Sambresqui

**TESORERO**

Omar Rubén Miravalle

**PROTESORERO**

Fabio Nachman

**VOCALES TITULARES**

Claudia Fuxman

Juan Manuel Romeo

Guadalupe Rodríguez Núñez

**VOCALES SUPLENTE**

Daniela Milito

María Dolores Matoso

Sebastián Yasuda

**CONSULTOR EX-PRESIDENTE**

Silvia C. Pedreira

**CONSEJO ASESOR DE SAGE**

Silvia C. Pedreira

Ángel Nadales

Luis M. Bustos Fernández

Alfredo García

Claudio Bilder

**SGU** | Sociedad de  
Gastroenterología  
del Uruguay

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

**PRESIDENTE**

María Rosa Cruells

**1º VICEPRESIDENTE**

Horacio Gutiérrez Galiana

**2º VICEPRESIDENTE**

Javier San Martín

**SECRETARIA**

Inés Gardill

**TESORERO**

Magdalena De Souza

**SECRETARIA DE ACTAS**

Fabiana Troncone

**VOCALES**

Ana Laura Rodríguez

Claudia Stefanoli

**Suplentes preferenciales**

Carlos Batalla

Rosario Terra

Alicia Pérez Medeiros

**PROGRAMACIÓN NACIONAL**

José Pedro Ibargoyen

**PROGRAMACIÓN INTERNACIONAL**

Eduardo Gutiérrez Galiana

**COMISIÓN FISCAL**

**Miembros titulares**

Cecilia Torres

Ethel Szafer

Leticia Pagani

**Suplentes preferenciales**

Leticia Suárez

Ana Brito

Guido Annuiti

*Acta Gastroenterológica Latinoamericana* es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual N° 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.



<b>IMÁGEN DEL NÚMERO</b>	<b>Tumor gástrico incidental</b> <i>Hugo Ruiz, Ignacio Solari, Francisco Villanueva, Agustina Hugo, Otto Ritondale, Miguel Bruno</i>	<b>261</b>
	<b>Naranja mecánica</b> <i>Glemón Mariano, Petruzzi Lucila, Sartori Diego, González Claudi, Dos Santos Estefanía, Davis Kevin, Cabanne Ana, Fuxman Claudia, Nachman Fabio</i>	<b>262</b>
<b>MANUSCRITOS ORIGINALES</b>	<b>Incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en dos centros médicos en Uruguay durante el periodo 2007-2011</b> <i>Beatriz Iade, Gaby Beatriz Buenavida, Andrea Casañas</i>	<b>263</b>
	<b>Asociación entre índice glucémico y carga glucémica de la dieta e infección por <i>Helicobacter pylori</i></b> <i>Raissa Maria Alves Lima, Helena Alves de Carvalho Sampaio, Daianne Cristina Rocha, Antônio Augusto Ferreira Carioca, Clarice Maria Araújo Chagas Vergara, Tichana Ribeiro de Oliveira, Gláucia Posso Lima</i>	<b>271</b>
	<b>El cirujano adecuado para la gastrectomía adecuada</b> <i>Bernardo A Borráz Segura, Iván Martín, Jaime A Montoya, Oscar Guevara, María E Manrique, Ricardo Oliveros, Caterin Arévalo</i>	<b>278</b>
	<b>Estudio de pacientes cirróticos institucionalizados en 25 centros. Análisis de recursos y conductas terapéuticas</b> <i>Julio D Vorobioff, Gisela S Piñero, Lucía Hernández, Federico Tanno, Luis A Colombato, Nora Fernández, Juan Sordá, Jorge Daruich, Gustavo A Romero, Carlos Míguez, Fernando O Bessone, Agustina M Rodil, Sebastián Ferretti, Daniel García, Javier Severini, Oscar Bedini, Matías Amateis, Silvia Mengarelli, Teodoro Stieben, Hernán Gómez- Darrichón, Paola Scalone, Ricardo Moreno, Carlos Guma, Adriana Pavelic, Carolina Moliner, Rodrigo N Garrocho, Sebastián Paredes, Marcos Giralá, Franco Samaniego, Alejandro Mateo, Hugo Fainboim, Ana Calabria, Valeria Spavanello, Marcela Sixto, Félix Jiménez</i>	<b>284</b>
	<b>Uso del prucalopride en el estreñimiento crónico inducido por el uso de opioides en una población ambulatoria</b> <i>Esteban H Campitelli, María del V Sivanto</i>	<b>296</b>
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<b>Laparoscopia de un absceso gigante intraabdominal. Reporte de caso posparto inmediato</b> <i>Luis E Becerra C, Lorena N Gómez C, Adriana I Delgado B</i>	<b>302</b>
	<b>Absceso perianal por linfoma B. Presentación de un caso y revisión bibliográfica</b> <i>Francisco Pattin, Nicolás Avellaneda, Daniela Maymo, Daniel Gotta, Luciana La Rosa</i>	<b>306</b>
	<b>Mucocele apendicular</b> <i>Néstor A Gómez, Stanley M Jama, Jorge O Gutiérrez</i>	<b>310</b>
	<b>Acidosis láctica tipo B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura</b> <i>Guillermo Flores, Atenas Villela-Peña, Ricardo Alemán, Guillermo Castellanos</i>	<b>314</b>



<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<b>Reporte de caso. Cavernomatosis portal como presentación de un síndrome de POEMS</b> <i>Emanuel José Saad, María Victoria Mulquí, Candelaria Mendoza, Juliana Mandrile, Domingo Cesar Balderramo</i>	<b>322</b>
<b>REVISIÓN</b>	<b>Tumores neuroendocrinos de colon y recto</b> <i>Adriana Bosolino, Raquel Ratto</i>	<b>327</b>

◆ INDEX

<b>IMAGES OF THE NUMBER</b>	<b>Incidental gastric tumor</b> <i>Hugo Ruiz, Ignacio Solari, Francisco Villanueva, Agustina Hugo, Otto Ritondale, Miguel Bruno</i>	<b>261</b>
	<b>Mechanical orange</b> <i>Glemon Mariano, Petrucci Lucila, Sartori Diego, González Claudi, Dos Santos Estefanía, Davis Kevin, Cabanne Ana, Fuxman Claudia, Nachman Fabio</i>	<b>262</b>
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	<b>Incidence of inflammatory bowel disease in two medical centers in Uruguay, during the period 2007-2011</b> <i>Beatriz Iade, Gaby Beatriz Buenavida, Andrea Casañas</i>	<b>263</b>
	<b>Association between glycemic index and glycemic load of diet and infection by <i>Helicobacter pylori</i></b> <i>Raissa Maria Alves Lima, Helena Alves de Carvalho Sampaio, Daianne Cristina Rocha, Antônio Augusto Ferreira Carioca, Clarice Maria Araújo Chagas Vergara, Ticibana Ribeiro de Oliveira, Gláucia Posso Lima</i>	<b>271</b>
	<b>The proper surgeon for a proper gastrectomy</b> <i>Bernardo A Borrás Segura, Iván Martín, Jaime A Montoya, Oscar Guevara, María E Manrique, Ricardo Oliveros, Caterin Arévalo</i>	<b>278</b>
	<b>A cross sectional study in hospitalized cirrhotic patients. Analysis of resources and therapeutic attitudes</b> <i>Julio D Vorobioff, Gisela S Piñero, Lucía Hernández, Federico Tanno, Luis A Colombato, Nora Fernández, Juan Sordá, Jorge Daruich, Gustavo A Romero, Carlos Míguez, Fernando O Bessone, Agustina M Rodil, Sebastián Ferretti, Daniel García, Javier Severini, Oscar Bedini, Matías Amateis, Silvia Mengarelli, Teodoro Stieben, Hernán Gómez- Darrichón, Paola Scalone, Ricardo Moreno, Carlos Guma, Adriana Pavelic, Carolina Moliner, Rodrigo N Garrocho, Sebastián Paredes, Marcos Giralda, Franco Samaniego, Alejandro Mateo, Hugo Fainboim, Ana Calabria, Valeria Spavanello, Marcela Sixto, Félix Jiménez</i>	<b>284</b>
	<b>Uso del prucalopride en el estreñimiento crónico inducido por el uso de opioides en una población ambulatoria</b> <i>Esteban H Campitelli, María del V Sivanto</i>	<b>296</b>

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



<b>CASE REPORTS</b>	<b>Laparoscopic of giant abstract intraabdominal. Report of immediate postpartum case</b>	<b>302</b>
	<i>Luis E Becerra C, Lorena N Gómez C, Adriana I Delgado B</i>	
	<b>Type B lymphoma presenting as a perianal abscess. Case report and bibliographic review</b>	<b>306</b>
	<i>Francisco Pattin, Nicolás Avellaneda, Daniela Maymo, Daniel Gotta, Luciana La Rosa</i>	
	<b>Mucocele of appendix</b>	<b>310</b>
	<i>Néstor A Gómez, Stanley M Jama, Jorge O Gutiérrez</i>	
	<b>Severe Lactic Acidosis as an Initial Presentation Non-Hodgkin Lymphoma. A case report and literature review</b>	<b>314</b>
	<i>Guillermo Flores, Atenas Vilela-Peña, Ricardo Alemán, Guillermo Castellanos</i>	
	<b>Case report. Portal cavernomatosis as presentation of POEMS syndrome</b>	<b>322</b>
	<i>Emanuel José Saad, María Victoria Mulqui, Candelaria Mendoza, Juliana Mandrile, Domingo Cesar Balderramo</i>	
<b>REVIEW</b>	<b>Colorectal neuroendocrine tumors</b>	<b>327</b>
	<i>Adriana Bosolino, Raquel Ratto</i>	

## Tumor gástrico incidental

Hugo Ruiz, Ignacio Solari, Francisco Villanueva, Agustina Hugo, Otto Ritondale, Miguel Bruno

Servicio de Cirugía General. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Morón, provincia de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):261

Recibido: 29/08/2017 / Aceptado: 23/05/2018 / Publicado online: 17/12/2018

### Caso clínico

Paciente femenina de 45 años, con HTA medicada con enalapril, antecedente de esclerodermia y fibrosis pulmonar. Buen estado general.

Con el fin de estadificar la enfermedad de base se solicita una tomografía de tórax y abdomen (Figuras 1 y 2), cuyo informe dice: a nivel centro abdominal, se obser-

va una lesión quística multilobulada interhepatogástrica y retrogástrica gigante que ocupa todo el hemiabdomen izquierdo.

Se realiza laboratorio, que no presenta alteraciones significativas, solo VSG: 80 mm, CEA y CA19-9 normales.

Videoesoscopia digestiva alta: estómago con compresión extrínseca, con mucosa eritematosa y ulcerada en

**Figuras 1 y 2.** Lesión quística multilobulada interhepatogástrica y retrogástrica gigante que ocupa todo el hemiabdomen izquierdo.



curvatura menor. Biopsia: HP positivo y gastritis crónica, negativo para células neoplásicas.

Videocolonoscopía: mucosa normal hasta ciego. Hemorroides internas, sin evidencia de sangrado.

¿Cuál es su diagnóstico?

**Resolución del caso en la página 338**

**Correspondencia:** Hugo Ruiz  
Tucumán 139, piso 6 Dto. C (C.P.: 1744). Mariano Moreno, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel.: 011 4960 3871  
Correo electrónico: drhugoruiz@hotmail.com

## Naranja mecánica

Glemón Mariano,<sup>1</sup> Petruzzi Lucila,<sup>1</sup> Sartori Diego,<sup>1</sup> González Claudi,<sup>1</sup> Dos Santos Estefanía,<sup>2</sup> Davis Kevin,<sup>2</sup> Cabanne Ana,<sup>2</sup> Fuxman Claudia,<sup>1</sup> Nachman Fabio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Universitario Fundación Favaloro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

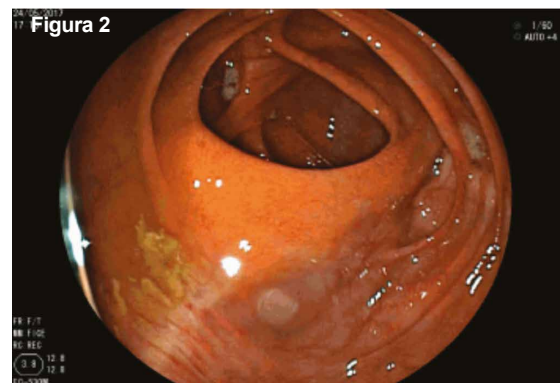
*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):262

Recibido: 01/08/2017 / Aceptado: 09/10/2017 / Publicado online: 17/12/2018

### Caso clínico

Paciente de 63 años con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y de trasplante renal en el año 1996. Actualmente tratado con corticoides, tacrolimus y micofenolato como tratamiento inmunosupresor, y losartan y ramipril por su HTA. Concurrió al Servicio de Gastroenterología de nuestra institución derivado por su médico de cabecera por aumento en el número de deposiciones y anemia de trastornos crónicos. Al examen físico, el abdomen es normal. En la videocolonoscopia se observó en forma localizada en ciego, mucosa congestiva, granular, de color naranja intenso (Figuras 1 y 2). Se tomaron biopsias y las muestras fueron enviadas a anatomía patológica.

**Figuras 1 y 2.** En ciego, se observa mucosa congestiva, granular, de coloración anaranjada. Se toma muestra de biopsia.



**Correspondencia:** Glemón Mariano

Av. Belgrano 1746. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4378-1200 (interno: 1148)

Correo electrónico: mglemon@ffavaloro.org / mariano.glemon@gmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?

**Resolución del caso en la página 340**



# Incidence of inflammatory bowel disease in two medical centers in Uruguay, during the period 2007-2011

Beatriz Iade,<sup>1</sup> Gaby Beatriz Buenaída,<sup>2</sup> Andrea Casañas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gastroenterology Clinic, Hospital de Clínicas – Faculty of Medicine UDELAR.

<sup>2</sup> Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU).

<sup>3</sup> Sociedad Médica Quirúrgica de Salto/Centro de Asistencia Médica (CAM).

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):263-270

Recibido: 27/09/2017 / Aceptado: 02/07/2018 / Publicado online: 17/12/2018

## Summary

Incidence of inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), seems to be increasing, but data about IBD epidemiology in Latin America remains scarce. This study aimed to determine the incidence of IBD in Uruguay for the period 2007-2011. A retrospective, registry-based study was performed, with data between January 2007 and December 2011 of two medical centers from Uruguay - Montevideo (220,687 members) and Salto (51,235 members). Patients were excluded if the diagnosis occurred outside this period, if it was not confirmed after one year of follow-up or if presenting unclassified IBD. Poisson regression was used to evaluate differences in incidence rates by sex and age at diagnosis. The U Mann Whitney test and Fisher's exact test were used to compare age at diagnosis and sex distribution between centers and UC vs. CD patients. 67 new IBD cases were identified during

2007-2011. The adjusted IBD incidence was 5.22 /105 person-years with a UC/CD ratio of 7.7. Overall, women presented higher incidence of IBD (3.54 /105 person-years,  $p$ -value = 0.028). Incidence was also higher for patients aged 20-44 years (9.12 /105 person-years). Among IBD patients, 65.7% were female, mean age at diagnosis was  $37.2 \pm 17.25$  years and 10.4% had family history of IBD. There were no significant differences between centers regarding sex and age at diagnosis of IBD patients. Despite industrialization, Uruguay continues to be a region of low IBD incidence, with UC being more common than CD. This trend is in line with epidemiological data from other Latin American countries.

**Key words.** Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, incidence.

## Incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en dos centros médicos en Uruguay durante el período 2007-2011

### Resumen

La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluyendo la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), sigue aumentando, pero los datos epidemiológicos de América Latina son escasos. Se realizó un estudio retrospectivo (registro de enero de 2007 a diciembre de 2011 de dos centros médicos de Uruguay) para determinar la incidencia de EII en Uruguay entre 2007 y 2011. Los pacientes fueron excluidos si el diag-

**Correspondencia:** Beatriz Iade

Gastroenterology Clinic, Hospital de Clínicas – Faculty of Medicine UDELAR. Av. Italia SN. Montevideo, Uruguay

Tel.: (5982) 4808472 / (5982) 9081818 / Tel. Cel.: (5989) 962 1367

Correo electrónico: beatriz.iade@gmail.com

nóstico se produjo fuera de este período; si no, se confirmó después de un año de seguimiento o si presentaban EII no clasificada. Una regresión de Poisson para evaluar las diferencias en las tasas de incidencia por sexo y edad, al momento del diagnóstico, ha revelado que las mujeres presentaron mayor incidencia de EII (3,54/10<sup>5</sup> años-persona,  $p = 0,028$ ). La incidencia también fue mayor para los pacientes de 20-44 años de edad (9,12/10<sup>5</sup> años-persona). Se utilizaron pruebas de Mann Whitney y exacta de Fisher para comparar la edad al diagnóstico y la distribución de sexos entre los centros. No hubo diferencias significativas entre los centros. Se identificaron 67 nuevos casos de EII. La incidencia ajustada de EII fue de 5,22/10<sup>5</sup> años-persona con una proporción CU/EC de 7,7. Entre los pacientes con EII, el 65,7% eran mujeres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 37,2 ± 17,25 años y el 10,4% tenía antecedentes familiares de EII. Uruguay sigue siendo una región de baja incidencia de EII, y la CU es más frecuente que la EC, en concordancia con los datos latinoamericanos.

**Palabras claves.** *Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, incidencia.*

### Abbreviations

*IBD: inflammatory bowel diseases.*

*CD: Crohn's disease.*

*UC: ulcerative colitis.*

*RNEII: the National IBD Registry.*

*UDELAR: la Universidad de la República - Uruguay.*

*CASMU: Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay.*

Inflammatory bowel diseases (IBD) comprise mainly Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), for which treatment remains challenging.<sup>1,2</sup> With episodes of relapse and remission, it is one of the most severe gastrointestinal disorders, with relevant health and economic burden.<sup>3-5</sup>

IBD are characterized by chronic inflammation of the digestive mucosa, resulting from the interaction between genetic and environmental factors that triggers an excessive mucosal immune response.<sup>6-8</sup> A number of environmental risk factors have been explored, including smoking, diet, breastfeeding, antibiotics, but the association of some of these factors with IBD is still inconsistent.<sup>6</sup> Epidemiological studies may provide relevant information about IBD, its risk factors and clinical management.<sup>7,9</sup>

Globally, the prevalence of IBD is estimated to be around 396 per 10<sup>5</sup> people.<sup>10</sup> The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) has been increasing in several

world regions, namely in developing countries.<sup>9</sup> Since its first description, IBD was more relevant in developed countries from North America and Europe, but the incidence and prevalence of CD and UC are now increasing in other geographical areas with previous low incidence, such as South and Eastern Europe and Asia.<sup>9-13</sup> This trend in reported incidence and prevalence rates may be explained partially by the advances in disease diagnosis, but continued environmental changes may also impact IBD onset.<sup>4</sup>

Data about IBD epidemiology in Latin America is scarce and mostly based on hospital and retrospective records.<sup>14-17</sup> A study conducted by Linares et al. reported incidences of 2.2 per 10<sup>5</sup> inhabitants in Argentina and 1.2 per 10<sup>5</sup> in Panama, during 1987-1993 period.<sup>18</sup> Other recent studies in Brazil, Puerto Rico and Colombia have shown an increasing trend, similar to the evolution in high incidence areas.<sup>16, 17, 19-21</sup>

The National IBD Registry (RNEII, for its Spanish acronym) was created in 2006 and in 2008 it was declared of public interest by the Ministry of Health. This order applies to all medical institutions in Uruguay, whether public or private, enabling the collection of data from endoscopy files, pathology, pharmacy and clinical records that are required to identify new cases.<sup>22</sup>

Based on this registry, a (crude) incidence rate of 2.63 per 10<sup>5</sup> inhabitants/year was observed for the period 2007-2008,<sup>22</sup> a lower rate in comparison with Puerto Rico, Colombia and Brazil.<sup>14, 18</sup>

This study aimed to determine the incidence of IBD (CD and UC) in two areas of Uruguay (Salto and Montevideo) for the period 2007-2011, and to compare the results with previous ones from Uruguay and those from other geographical regions.

### Methods

A retrospective, registry-based study was performed, with data collection between January 1st 2007 and December 31st 2011 at two medical centers from Montevideo and Salto. Written informed consent was given by all study participants prior to inclusion. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine – UDELAR (La Universidad de la República - Uruguay).

### Population

Uruguay is a country in South America with 176,215 km<sup>2</sup> and a total population of 3.3 million people, of whom 1.8 million live in the metropolitan area of its capital and largest city, Montevideo. Salto region is one

department of Uruguay and Salto is the third largest city of Uruguay, with 124,878 inhabitants.<sup>23</sup> The majority of Uruguayans have Spanish and Italian origins, followed by French, German and other European origins; 87.4% of the population are Caucasian, 9.1% are Afro-descendants and 2.9% are aborígenes. Male/female ratio is 0.93.<sup>24</sup>

Two medical centers were selected among those with complete information. The Montevideo center (CASMU - Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay) is a private medical center with an average of 220,687 members. In Salto, IBD cases were identified among 51,365 patients followed up in a private medical center (CAM - Sociedad Médica Quirúrgica de Salto/Centro de Asistencia Médica), during the study period. Both centers cover approximately 8% of the population in Uruguay.

### Inclusion and exclusion criteria

The study included both outpatients and inpatients, with a new case of IBD (UC or CD) diagnosed between January 1st, 2007 and December 31st 2011, that received surgery or not and irrespective of treatment status. Patients were excluded from the study if the disease had started before or after this date, if the diagnosis was not confirmed after one year or if the colitis was unclassified.

The active search included not only endoscopy, pathology registries and medical records, but also administrative and pharmacy databases. When a potential case was identified, a medical appointment was scheduled with the patient to obtain the patient's informed consent and fill in a RNEII form that includes data about IBD type, gender, age and place of residence at onset. The case was confirmed according to standard protocol after review by the principal investigators and a one year of follow up.

### Statistical methods

The IBD incidence rates and specific incidence rates for UC and CD were calculated as the number of new cases for 100,000 patients-year. Demographic data of the year 2007, retrieved from the Uruguay National Institute of Statistics was assumed for the standardization of incidence rates.<sup>[25]</sup> Differences in incidence rates by sex and age at diagnosis (0–19; 20–44; 45 years or older) were evaluated using Poisson regression models. The U Mann Whitney test was used to compare age at diagnosis between CASMU-Montevideo vs. CAM-Salto and UC vs. CD patients. Fisher's exact test was used to compare sex distribution between CASMU-Montevideo vs. CAM-Salto and UC vs. CD patients.

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (version 21.0, SPSS, Chicago, IL) and the statistical package R (version 3.1.2, 2014). Significance level was set at 0.05.

This study was conducted within the RNEII framework. The RNEII was approved by the School of Medicine's Ethics Committee and its public interest was recognized by the Uruguay Health Ministry in 2008.

### Results

In the two centers, a total of 67 new IBD cases were identified during the period between 2007 and 2011. The crude incidence rate of IBD during the period 2007-2011 was 4.94 per 10<sup>5</sup> person-years, 4.35 for UC and 0.59 for CD. After adjustment, the IBD incidence was 5.22 per 10<sup>5</sup> person-years, 4.62 for UC and 0.60 for CD, with a UC/CD ratio of 7.7. For each center, the crude incidence rates of IBD were 4.98 per 10<sup>5</sup> person-years in CASMU-Montevideo, and 4.72 per 10<sup>5</sup> person-years in CAM-Salto (Table 1). Regarding, the incidence rates of IBD according to sex (Table 2), the crude incidence rates were 3.54 and 6.22 per 10<sup>5</sup> person-years, and the adjusted incidence rates were 3.80 and 6.59 per 10<sup>5</sup> person-years, for male and female sex, respectively. Overall, women presented significantly higher incidence rate of IBD ( $p = 0.028$ ).

The incidence rates of IBD for patients aged  $\leq 19$  years (3.45 per 10<sup>5</sup> person-years) and for patients aged  $\geq 45$  years (2.92 per 10<sup>5</sup> person-years) were significantly lower ( $p = 0.005$  and  $p < 0.001$ , respectively) than for patients aged 20–44 years (9.12 per 10<sup>5</sup> person-years).

In CASMU-Montevideo, the crude incidence rate by age group was 4.04 per 10<sup>5</sup> person-years ( $< 19$  years), 9.15 per 10<sup>5</sup> person-years (for 20–44 years), and 2.89 per 10<sup>5</sup> person-years ( $> 45$  years). In CAM-Salto, the crude incidence rate by age group was 1.50 ( $< 19$  years), 9.00 (for 20–44 years), and 3.04 ( $> 45$  years) per 10<sup>5</sup> person-years (Table 2).

Table 3 presents the main characteristics of the IBD patients. No significant differences were found between UC and CD patients regarding sex ( $p = 0.711$ ) and age at diagnosis ( $p = 0.568$ ). The location in the UC was proctitis in 17 patients, left-sided in 20, and extensive in 22 of which 3 required surgery (colectomy). The location on the CD was ileal in 5, colon in 3; there were 0 cases with perineal involvement and 1 required surgery during the study period.

There were no statistically significant differences between centers regarding sex ( $p = 0.705$ ) and age at diagnosis ( $p = 0.641$ ) of IBD patients. In CASMU-Montevideo, the location in the UC was proctitis in 14 patients, left-hand side in 16, and extensive in 20 of which 3 required surgery (colectomy). Regarding CD, there were no cases with perineal involvement and none required surgery during the study period.

**Table 1.** Incidence rate of IBD in Montevideo and Salto, 2007-2011.

Center Year of diagnosis	IBD		UC		CD				
	n	per 10 <sup>5</sup> person-years <sup>a)</sup>	n	per 10 <sup>5</sup> person-years <sup>a)</sup>	n	per 10 <sup>5</sup> person-years <sup>a)</sup>			
<b>CASMU – Montevideo</b>									
2007	12	5.15	11	4.72	1	0.43			
2008	15	6.43	14	6.00	1	0.43			
2009	7	3.22	5	2.30	2	0.92			
2010	12	5.64	11	5.17	1	0.47			
2011	9	4.34	9	4.34	0	0.00			
Total	55	4.98	50	4.53	5	0.45			
<b>CAM – Salto</b>									
2007	2	5.02	1	2.51	1	2.51			
2008	3	6.11	2	4.07	1	2.04			
2009	1	1.85	1	1.85	0	0.00			
2010	1	1.83	1	1.83	0	0.00			
2011	5	8.82	4	7.06	1	1.76			
Total	12	4.72	9	3.54	3	1.18			
<b>Global</b>									
2007	14	5.14	12	4.40	2	0.73			
2008	18	6.37	16	5.67	2	0.71			
2009	8	2.95	6	2.21	2	0.74			
2010	13	4.87	12	4.49	1	0.37			
2011	14	5.30	13	4.93	1	0.38			
Total	67	4.94	5.22 b)	59	4.35	4.62 b)	8	0.59	0.60 b)

a) crude incidence rates, except otherwise mentioned. b) adjusted incidence rates. IBD: inflammatory bowel disease. UC: ulcerative colitis. CD: Crohn's disease.

In CAM-Salto, the location in the UC was proctitis in 3 patients, left-hand side in 4, and extensive in 2; no patient required surgery. There were no CD cases with perineal involvement. One CD patient required surgery during the study period.

## Discussion

The observed IBD incidence was in accordance with a previous RNEII study and confirms Uruguay as one region of low IBD incidence.<sup>22</sup> UC was more common than CD, as it has been described in other low incidence countries, including Brazil, Puerto Rico, Colombia, and Chile.<sup>14, 19, 26-28</sup> In fact, the highest frequency of UC vs. CD is in line with the worldwide epidemiological data which shows that the increase of IBD follows a pattern where the increase of the UC precedes 15 to 20 years the increase of CD.<sup>10, 26</sup>

In North America and Europe, there has been an increase of IBD incidence, being estimated that the annual incidence of CD is higher in North America (20.2

/10<sup>5</sup> person-years), whereas the annual incidence of UC is higher in Europe (24.3 /10<sup>5</sup> person-years).<sup>4, 29</sup> In our study, we have observed cumulative adjusted incidence of 5.22 /10<sup>5</sup> person-years. This lower IBD incidences are in line with the results from other Latin American countries, that reported incidences of UC ranging from 0.7 up to 6.8 per 10<sup>5</sup> people, between 1986 and 2008.<sup>26</sup>

In Brazil<sup>16, 21</sup> and Mexico,<sup>30</sup> the incidence of UC has been increasing. Furthermore, CD seems also to be increasing in Brazil.<sup>16, 21</sup> The situation in Brazil is different from 1993 data from Argentina<sup>18</sup> and from a previous study in Uruguay,<sup>22</sup> where the reported incidence of IBD has been lower. Buenavida et al. have reported an adjusted incidence rate of 4.01 per 10<sup>5</sup> people for IBD during the biennial 2007 and 2008, considering 5 geographical areas in Uruguay.<sup>22</sup> The higher incidence observed in 2011 in Salto could be related with the few cases identified in the whole period. The incidence in Montevideo did not show remarkable differences during this period.

**Table 2.** Incidence rates of IBD by age and sex, 2007-2011

Center	IBD			UC			CD		
	n	per 10 <sup>5</sup> person-years <sup>a)</sup>		n	per 10 <sup>5</sup> person-years <sup>a)</sup>		n	per 10 <sup>5</sup> person-years <sup>a)</sup>	
<b>CASMU – Montevideo</b>									
n	55	4.98		50	4.53	5	0.45		
Male	19	3.70		18	3.50	1	0.19		
Female	36	6.11		32	5.43	4	0.68		
<b>Age</b>									
≤ 19 years	9	4.04		8	3.59	1	0.44		
20-44 years	30	9.15		28	8.54	2	0.61		
≥ 45 years	16	2.89		14	2.53	2	0.36		
<b>CAM – Salto</b>									
n	12	4.72		9	3.54	3	1.18		
Male	4	2.93		3	2.20	1	0.73		
Female	8	6.79		6	5.09	2	1.70		
<b>Age</b>									
≤ 19 years	1	1.50		1	1.50	0	0.00		
20-44 years	8	9.00		6	6.75	2	2.25		
≥ 45 years	3	3.04		2	2.03	1	1.01		
<b>Global</b>									
n	67	4.94	5.22 <sup>b)</sup>	59	4.35	4.62 <sup>b)</sup>	8	0.59	0.60 <sup>b)</sup>
Male	23	3.54	3.80 <sup>b)</sup>	21	3.23	3.47 <sup>b)</sup>	2	0.31	0.33 <sup>b)</sup>
Female	44	6.22	6.59 <sup>b)</sup>	38	5.37	5.74 <sup>b)</sup>	6	0.85	0.84 <sup>b)</sup>
<b>Age</b>									
≤ 19 years	10	3.45		9	3.11		1	0.34	
20-44 years	38	9.12		34	8.16		4	0.96	
≥ 45 years	19	2.92		16	2.46		3	0.46	

a) crude incidence rate, except otherwise mentioned. b) adjusted incidence rate. IBD: inflammatory bowel disease. UC: ulcerative colitis. CD: Crohn's disease.

Similar to what was reported by Buenavida et al., IBD was more frequent among women than among men.<sup>10, 22</sup> The same trend was observed in data from Colombia,<sup>14</sup> Brazil<sup>16, 27</sup> and Chile<sup>28</sup> and for UC patients in Puerto Rico.<sup>19</sup>

Age at diagnosis were similar between centers and somewhat lower than what was reported by Buenavida et al. (40.7 years), but within the range reported in other Latin American countries.<sup>22</sup> For instance, a single center study in Brazil has reported a mean age at diagnosis of 35.2 years, while in Colombia the mean age was 40 years.<sup>14, 31</sup> The two centres provided age data grouped into different classes. For this reason, data was reclassified to enable comparisons, which could have partially explained why the group of highest incidences were aged between 20 and 44 years. Nevertheless, Yepes Barreto et al. also observed that

49.9% of IBD patients were aged 20-44 years.<sup>14</sup> Of notice, this study included pediatric patients (aged ≥ 7 years) and the decrease in age at diagnosis seems to be aligned with the increase incidence of pediatric IBD worldwide.<sup>32</sup>

It is not expected that the low IBD incidence may have resulted from a detection bias, since the included centers were well equipped for the diagnosis and multiple data sources were used. The small number of cases, especially in Salto, may have affected the accuracy of the results, although the sample characteristics are similar to those described by others.<sup>22</sup> The included centers are representative of the two regions, and no selection bias is expected since 94% of the population in Uruguay has access to health care. Furthermore, adjusted and crude incidence rates were similar, underlining that population from these two centers had a similar age and sex distribution.<sup>33</sup>

With growing industrialization, it is likely that, over the next years, there will be an increase of IBD in some areas of Central and South America, including Uruguay.<sup>26</sup> In fact, IBD seems to occur most often in urban areas than in rural areas. The industrialization and urbanization of societies are associated with changes in microbial exposure, sanitation, occupations, diet, lifestyle, medications, and exposure to pollution, which have been implicated as possible risk factors environmental IBD.<sup>6</sup>

Additional follow-up of IBD epidemiology is required in Uruguay, to follow-up the impact of industrialization. This study provides insight about the evolution of IBD epidemiology in two main regions in Uruguay, with results confirming this country as a low incidence region. In the future, the analysis of data from RNEII could provide more evidence about the time trends of IBD and etiology of IBD, supporting the development of health care resources.

**Table 3.** Characteristics of IBD patients in Montevideo and Salto, 2007-2011.

Center	CASMU - Montevideo		CAM - SALTO		Global	
	n = 55	%	n = 12	%	n = 67	%
<b>IBD</b>						
Sex, n (%)						
Male	19	34.5	4	33.3	23	34.3
Female	36	65.5	8	66.7	44	65.7
Female/Male ratio	1.9		2.0		1.9	
<b>Age at diagnosis</b>						
Mean (SD)	37.1	18.2	37.8	12.5	37.2	17.25
Median [min-max]	35.0	7-87	37.5	16-59	36.0	7-87
Family history, n (%)	6	10.9	1	8.3	7	10.4
Smoking, n (%)	6	10.9	1	8.3	7	10.4
UC, n (%) <sup>a)</sup>	50	90.9	9	75.0	59	88.1
<b>Sex, n (%)<sup>b)</sup></b>						
Male	18	36.0	3	33.3	21	35.6
Female	32	64.0	6	66.7	38	64.4
<b>Age at diagnosis</b>						
Mean (SD)	36.9	17.54	36.6	13.86	36.9	17.01
Median [min-max]	34.5	8-87	37	16-59	35.0	8-79
<b>UC location, n (%)<sup>b)</sup></b>						
Proctitis	14	28.0	3	33.3	17	28.8
Left-hand side	16	32.0	4	44.4	20	33.9
Extensive	20	40.0	2	22.2	22	37.3
CD, n (%) <sup>a)</sup>	5	9.1	3	25.0	8	11.9
<b>Sex, n (%)<sup>c)</sup></b>						
Male	1	20.0	1	33.3	2	25.0
Female	4	80.0	2	66.7	6	75.0
<b>Age at diagnosis</b>						
Mean (SD)	39	25.85	41	7.93	39.8	20.03
Median [min-max]	38	7-68	44	32-47	41.0	7-68
<b>CD location, n (%)<sup>c)</sup></b>						
Ileal	2	40.0	3	100	5	62.5
Colon	3	60.0	0	-	3	37.5

Note: Percentages estimated for a) the total of IBD cases, b) the total of UC cases, and c) the total of CD cases.

SD: standard-deviation. Min: minimum value. Max: maximum value. IBD: inflammatory bowel disease. UC: ulcerative colitis. CD: Crohn's disease.

**Acknowledgements.** *The authors wish to thank to Alejandro Noria (Quantitative Methods Department – Faculty of Medicine UDELAR) for the statistical analysis and assistance, Sergio Dotta (responsible for medical archive) at CASMU and to the staff from medical archive at CAM, Gustavo Burroso et al. (pharmacy services – CASMU), Cecilia Vazquez, Sabrina Villarroja, Adrian Canavesi, Marlene Faust for the data collection at CASMU, the collaboration of José Pedro Ibarгойen and Prof. Carlos Ketzoian (research coordinator at Hospital de Clínicas). The authors wish to thank for the acknowledgement of the medical writing assistance Milene Fernandes (Eurotrials, Scientific Consultants) and the financial support of AbbVie Inc. (Argentina).*

**Financial support.** *AbbVie Inc. (Argentina) supported medical writing services through Eurotrials, Scientific Consultants. AbbVie was not involved in the development of content of the manuscript and the authors maintained a complete control over the content. The authors had no other additional financial support.*

**Institutional review board statement.** *The study protocol was approved by the Institutional Review Board (Ethics Committee of the Faculty of Medicine UDELAR, Exp. N° 071140-000236-06).*

**Informed consent statement.** *Written informed consent was given by all participants of the study prior to inclusion. The study protocol was approved by the Institutional Review Board (Ethics Committee of the Faculty of Medicine UDELAR, Exp. N° 071140-000236-06).*

**Biostatistics statement.** *The statistical methods of this study were reviewed by Alejandro Noria, from the Quantitative Methods Department – Faculty of Medicine UDELAR, Montevideo, Uruguay. Statistical methods in this study are adequate and appropriate for the objectives and results studies.*

**Conflict-of-Interest statement.** *BI has received speaker fees from AbbVie and project grants from AbbVie and Janssen. The remaining authors have no conflicts of interest to report.*

## References

- Karlinger K, Gyorko T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology* 2000; 35: 154-167.
- Moreau J, Mas E. Drug resistance in inflammatory bowel diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2015; 25: 56-61.
- Button LA, Roberts SE, Goldacre MJ, Akbari A, Rodgers SE, Williams JG. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: record linkage study. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 431-438.
- Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology* 2013; 5: 237-247.
- Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013; 7: 322-337.
- Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 339-346.
- Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *The surgical clinics of North America* 2015; 95: 1105-1122.
- Hugot JP, Zouali H, Lesage S, Thomas G. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *International Journal of Colorectal Disease* 1999; 14: 2-9.
- Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517.
- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-6108.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697.
- Hinojosa J, Primo J, Lledo S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidence of inflammatory bowel disease in Sagunto. *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78: 283-287.
- López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 768-772.
- Yepes Barreto IdJ, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 107-111.
- Gaburri PD, Chebli JM, de Castro LE, Ferreira JO, Lopes MH, Ribeiro AM, Alves RA, Froede EC, de Oliveira KS, Gaburri AK, Gaburri D, Meirelles GS, de Souza AF. (Epidemiology, clinical features and clinical course of Crohn's disease: a study of 60 cases). *Arq Gastroenterol* 1998; 35: 240-246.
- Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, Viana CF, Onofre PH, Monteiro RA, Passos AD, Martinelli AL, Meneghelli UG. [Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil]. *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 98-105.
- Figuerola CC, Quera PR, Valenzuela EJ, Jensen BC. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. *Rev Med Chil* 2005; 133: 1295-1304.
- Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C, Pérez-Miranda M, Mate-Jimenez J. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 277-286.
- Torres EA, Cruz A, Monagas M, Bernal M, Correa Y, Cordeiro R, Carlo VL. Inflammatory Bowel Disease in Hispanics: The University of Puerto Rico IBD Registry. *International Journal of Inflammation* 2012; 2012: 574079.

20. Torres EA, De Jesus R, Perez CM, Inesta M, Torres D, Morell C, Just E. Prevalence of inflammatory bowel disease in an insured population in Puerto Rico during 1996. *Puerto Rico Health Sciences Journal* 2003; 22: 253-258.
21. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 20-25.
22. Buenavida G, Casañas A, Vásquez C, De Souza M, Martínez L, Gardil I, Silveira A, Iade B. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 41: 281-287.
23. Instituto Nacional de Estadística de Uruguay. Censo de población y hogares 2004. <http://www.ine.gub.uy>. 2004.
24. Instituto Nacional de Estadística de Uruguay. Encuesta Nacional de Hogares Ampliada 2006. <http://www.ine.gub.uy/enha2006/informestematicos.asp>. 2006.
25. Instituto Nacional de Estadística de Uruguay. Uruguay en Cifras 2008. <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/39317/Uruguay+en+cifras+2008.pdf>.
26. Farrukh A, Mayberry JF. Inflammatory bowel disease in Hispanic communities: a concerted South American approach could identify the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol* 2014; 5: 271-275.
27. da Silva BC, Lyra AC, Mendes CM, Ribeiro CP, Lisboa SR, de Souza MT, Portela RC, Santana GO. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *Biomed Research International* 2015; 2015: 359130.
28. Simian D, Fluxa D, Flores L, Lubascher J, Ibanez P, Figueroa C, Kronberg U, Acuna R, Moreno M, Quera R. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-5275.
29. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
30. Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, Garza-González E, Maldonado-Garza HJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76: 34-38.
31. Parente JM, Coy CS, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva RM, Stephan C, Zeitune JM. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1197-1206.
32. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439.
33. Instituto Nacional de Estadística de Uruguay. Censo de población y hogares 2011. [www.ine.gub.uy/web/guest/tematicos](http://www.ine.gub.uy/web/guest/tematicos). 2011.



## Associação entre índice glicêmico e carga glicêmica da dieta com a infecção por *Helicobacter pylori*.

Raissa Maria Alves Lima,<sup>1</sup> Helena Alves de Carvalho Sampaio,<sup>1</sup> Dianne Cristina Rocha,<sup>1</sup> Antônio Augusto Ferreira Carioca,<sup>2</sup> Clarice Maria Araújo Chagas Vergara,<sup>1</sup> Ticihana Ribeiro de Oliveira,<sup>3</sup> Gláucia Posso Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Ceará.

<sup>2</sup> Universidade de Fortaleza.

<sup>3</sup> Centro Universitário Estácio – FIC.  
Brasil.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):271-277

Recibido: 06/10/2017 / Aceptado: 16/03/2018 / Publicado online: 17/12/2018

### Resumo

Aponta-se uma evidência da associação entre infecção por *Helicobacter pylori* (Hp) e resistência à insulina. Neste contexto há implicações da dieta consumida, que deve ter um baixo impacto glicêmico. No entanto, há uma lacuna quanto à avaliação da associação entre índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG) da dieta com respeito à infecção por Hp, que é o que se pretende investigar neste estudo. **Métodos.** A amostra foi por conveniência e correspondente a 123 adultos, atendidos no sistema público de saúde para a realização de endoscopia digestiva alta. A coleta de dados ocorreu no período de Julho/2012 a Outubro/2013 e abrangeu entrevista para obtenção de dados demográficos, socioeconômicos, clínicos e dietéticos, bem como de antropometria. **Resultados.** Entre os participantes, 55 (44,72%) eram positivos para Hp. Houve um predomínio de excesso ponderal (61,0%), sem associação com a presença da infecção ( $p = 0,568$ ). As dietas estavam

com IG e CG elevados, respectivamente, em 83,6% e 65,5% dos pacientes positivos para a infecção e em 89,7% e 57,4% dos negativos ( $p = 0,320$  e  $p = 0,360$ ). **Conclusão.** Não houve associação entre esta infecção e as variáveis estudadas, mas as dietas de ambos os grupos estavam inadequadas, quanto a determinantes de controle glicêmico dietético.

**Palavras-chave.** *Helicobacter pylori*, índice glicêmico, carga glicêmica.

### Asociación entre índice glucémico y carga glucémica de la dieta e infección por *Helicobacter pylori*

#### Resumen

Se han señalado evidencias de asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y la resistencia a la insulina. En ese contexto hay implicaciones en relación con la dieta consumida, que debe tener un bajo impacto glucémico. Sin embargo, hay escasa evidencia en cuanto a la evaluación de la asociación entre el índice glucémico (IG) y la carga glucémica (CG) de la dieta y la infección por Hp, lo que se pretende investigar en este estudio. **Métodos.** La muestra fue por conveniencia, y correspondió a 123 adultos, atendidos en el sistema público de salud para la realización de una endoscopia digestiva alta. Mediante una entrevista, entre julio de 2012 y octubre de 2013, se recolectaron los datos demográficos, socioeconómicos, clínicos y dietéticos, así como la antropometría. **Resultados.** Entre los participantes, 55 (44,7%) eran positivos para Hp, con exceso de peso el

---

**Correspondência:** Raissa Maria Alves Lima  
Avenida João Pessoa 5819, bl. A4, apto. 01 (CEP:60425-685).  
Montese, Fortaleza - CE, Brasil  
Tel.: (85) 3232-1271  
Correo electrónico: raissamlima@yahoo.com.br

61,0%, sin asociación con la infección por *Hp* ( $p = 0,568$ ). Las dietas estaban con IG y CG elevados en el 83,6% y el 65,5% de los pacientes positivos para la infección y en el 89,7% y el 57,4% de los negativos ( $p = 0,320$  y  $p = 0,360$ ).

**Conclusión.** No hubo asociación entre la infección por *Hp* y las variables estudiadas, pero las dietas de ambos grupos eran inadecuadas en cuanto a determinantes de control glucémico dietético.

**Palabras claves.** *Helicobacter pylori*, índice glicémico, carga glicémica.

## Association between glycemic index and glycemic load of diet and infection by *Helicobacter pylori*

### Summary

There has been evidence of association between *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection and the insulin resistance. In this context there are implications related with the diet consumed, which should have a low glycemic impact. However, there is a gap in the evaluation of the association between glycemic index (GI) and glycemic load (CG) of the diet and *H. pylori* infection, which is intended to investigate in this study.

**Methods.** The sample was for convenience, and corresponded to 123 adults, attended in the public health system to perform upper digestive endoscopy. Data collection occurred between July 2012 and October 2013 and included interviews to obtain demographic, socioeconomic, clinical and dietary data, as well as anthropometry. **Results.** Among the participants, 55 (44.7%) were positive for *H. pylori*. There was a predominance of and excess weight (61.0%), without association with the presence of infection ( $p = 0.568$ ). The diets with GI and CG were high in 83.6% and 65.5% of the positive patients, respectively, and in 89.7% and 57.4% of the negative ones ( $p = 0.320$  and  $p = 0.360$ ). **Conclusion.** There was no association between this infection and the studied variables, but the diets of both groups were inadequate regarding determinants of dietary glycemic control.

**Key words.** *Helicobacter pylori*, glycemic index, glycemic load.

### Abreviaturas

*Hp*: *Helicobacter pylori*.

IG: índice glicêmico.

CG: carga glicêmica.

SUS: Sistema Único de Saúde.

IMC: índice de massa corporal.

Desde a sua identificação, o *Helicobacter pylori* (*Hp*) tornou-se alvo de muitos estudos microbiológicos, histológicos, epidemiológicos, imunológicos, ecológicos e clínicos, entre outros.<sup>1</sup>

O *Hp* foi estabelecido como uma das principais causas da gastrite e da úlcera péptica crônica em adultos e crianças.<sup>2</sup> É uma bactéria que infecta a mucosa do estômago provocando lesões de gravidade variável, tais como: as citadas anteriormente e câncer de estômago. Apesar do *Hp*, ser a causa de amplo espectro de doenças, a maioria dos humanos infectados por ela, não apresentam qualquer tipo de sintomatologia.<sup>3</sup> Porém uma maior prevalência de doenças extra digestivas tem sido relatadas em indivíduos com evidência de infecção por *Hp* nos últimos anos, como por exemplo, doenças neurológicas<sup>4,5</sup> e doenças hepatobiliares.<sup>6,7</sup>

Também há evidências de uma associação entre infecção por *Hp* e resistência à insulina, inflamação crônica, secreção de hormônios peptídeos gástricos e deficiência de secreção de insulina, o que implica em uma predisposição à diabetes. No entanto, a fisiopatologia da diabetes é complexa, e muitos outros fatores podem contribuir para este processo após a infecção pelo *Hp*, como: estilo de vida, alterações no esvaziamento gástrico, dislipidemia, entre outros. Dentre os fatores de risco; as infecções gastrointestinais e composição da microbiota intestinal vêm sendo as mais destacadas.<sup>8,9</sup>

A possível relação supracitada remete a reflexões sobre as implicações da dieta consumida neste contexto. A dieta é associada tanto à prevenção, como ao controle de diabetes tipo 2. Um dos nutrientes-chave nesta relação é o carboidrato. O índice glicêmico diferencia os carboidratos dos alimentos com base no seu potencial em aumentar a resposta glicêmica em relação aos carboidratos de um alimento controle.<sup>10</sup>

Estudos sugerem que um alto índice glicêmico e carga glicêmica da dieta predisporiam a uma maior taxa pós-prandial de glicose no sangue e também concentrações de insulina mais altas, que, por conseguinte, aumentariam a intolerância à glicose e o risco de eventual diabetes tipo 2 ou mesmo agravamento deste, se já instalado.<sup>11</sup> Esta relação foi sempre controversa, mas duas revisões sistemáticas concluíram que existe evidência de uma associação entre índice glicêmico e carga glicêmica dietéticos e risco de diabetes tipo 2, contudo, com considerável heterogeneidade inexplorada.<sup>12,13</sup>

O índice glicêmico (IG) é definido como a área sob uma curva de resposta à glicose. Após haver o consumo de 50g de carboidrato glicêmico (não incluindo as fibras) de um alimento teste, se expressa como percentual de resposta para a mesma quantidade de carboidrato de um

alimento padrão (pão branco ou glicose pura), ambos ingeridos pelo mesmo indivíduo.<sup>14</sup>

A carga glicêmica (CG) quantifica o efeito glicêmico do carboidrato disponível em uma porção de alimento que é geralmente semelhante ao tamanho de uma ingestão normal. A CG é obtida pela multiplicação da quantidade de carboidrato disponível em uma porção, pelo IG do mesmo alimento e depois dividida por 100.<sup>15</sup>

Há evidências crescentes que realçam o papel importante do controle glicêmico na saúde e na recuperação da doença. O controle da glicose plasmática é especialmente importante para pacientes com condições como a diabetes ou o estresse metabólico resultante de uma doença crítica ou de uma cirurgia. Estes pacientes têm a necessidade de um controle glicêmico para ajudar a diminuir a instabilidade da mesma e suas consequências negativas para a saúde.<sup>16</sup>

Diante do exposto e considerando que há uma lacuna quanto à avaliação da relação entre índice glicêmico e infecção por *Hp*, o objetivo deste estudo é avaliar se existe associação entre estas variáveis.

## Métodos

O presente estudo é parte da pesquisa “*Hp*, grelina, de apetite e peso corporal: efeitos da presença e da erradicação do microrganismo em pacientes do Sistema Único de Saúde”, financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob o número 483302/2011-2.

O estudo foi desenvolvido em uma unidade de atendimento terciário, que atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). A população do estudo foi constituída por pacientes do SUS atendidos no setor de ambulatório do local citado. A amostra do presente estudo foi por conveniência, e correspondeu a 123 adultos, que buscaram o serviço de endoscopia da unidade para a realização de endoscopia digestiva alta. Foram incluídos os pacientes do SUS, adultos de 20 a 59 anos de idade, de ambos os sexos e foram excluídos idosos, crianças e gestantes, além das pessoas que estivessem utilizando medicação à base de inibidor de bomba de prótons, pois esta medicação pode mascarar o resultado em relação à presença do microrganismo.

A coleta de dados ocorreu no período de Julho/2012 a Outubro/2013 e abrangeu uma entrevista para obtenção de dados demográficos, socioeconômicos, clínicos e dietéticos, bem como antropométricos (peso e altura). Para obtenção das medidas de peso e altura, na pesquisa foi realizado o procedimento normatizado,<sup>17</sup> utilizando-se balança antropométrica, da marca Balmak, com capacidade de 200 kg, e com intervalo de 100 g e 2,00 m, com intervalo de 1,0cm. A partir dos dados de peso e altura,

foi calculado o índice de massa corporal – IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), para categorizar o estado nutricional dos participantes.<sup>18</sup>

Contudo para a investigação da presença de *Hp*, os pacientes estiveram em jejum absoluto de 6 horas e de 8 horas para produtos lácteos. Para a realização de endoscopia digestiva alta, foram colhidos com pinça endoscópica, 3 fragmentos do antro, com o auxílio de uma agulha descartável, e esses foram transferidos diretamente ao tubo de ensaio contendo a solução de uréase URETEST®, e guardado em um ambiente aproximadamente de 36°C. A verificação do resultado foi realizada após 24 horas. O paciente foi considerado *Helicobacter pylori* positivo, no caso que o teste da uréase acusasse a presença do microrganismo, que segundo o fabricante é demonstrada pela mudança de coloração da solução, de amarelo a vermelho. Assim, os participantes foram distribuídos em dois grupos: *Helicobacter pylori* positivo (*Hp* +) e *Helicobacter pylori* negativo (*Hp* -). O grupo negativo (*Hp* -) foi constituído de voluntários sem tratamento prévio para a erradicação da bactéria.

Os dados referentes ao consumo alimentar foram obtidos por meio de dois recordatórios alimentares de 24 horas (um referente aos dias de semana e um referente ao fim de semana) seguindo recomendações da literatura quanto ao número mínimo de recordatórios e quanto à necessidade de investigar dias de consumo não habituais.<sup>19</sup> Os dados foram inseridos no software DietWin Profissional 2.0 para a análise de calorias e macronutrientes.

O cálculo de índice glicêmico e carga glicêmica dietética foi realizado segundo o protocolo:<sup>15</sup>

- Identificação do total de carboidrato (em gramas) de cada alimento consumido habitualmente pelo paciente, bem como da quantidade de fibra (em gramas);
- Determinação do carboidrato glicêmico (em gramas) de cada alimento consumido, a partir da subtração do total de carboidrato pelo total de fibra do alimento;
- Localização do índice glicêmico de cada alimento em tabelas específicas de IG, considerando dados que utilizaram a glicose pura como referência;<sup>15</sup>
- Determinação da proporção de carboidrato glicêmico de cada alimento em relação ao total de carboidrato glicêmico da dieta (obtido pela divisão entre o carboidrato glicêmico do alimento e o carboidrato glicêmico total diário);
- Multiplicação do índice glicêmico de cada alimento (também considerando a glicose pura como referência) pela proporção de seu carboidrato glicêmico em relação ao carboidrato glicêmico total da dieta;
- Realização da somatória dos números obtidos.

As dietas foram categorizadas em baixo, médio ou alto índice glicêmico, também segundo sua classificação,<sup>15</sup> que estabelecem: baixo IG < 55; IG moderado de 56 a

69 e alto IG  $\geq 70$ , considerando-se adequadas as dietas de baixo IG. Houve um seguimento com a categorização das dietas como sendo de baixa, moderada ou alta carga glicêmica, de acordo se essas tivessem o CG sendo menor que 80, de 80 a 120 e maior que 120, respectivamente,<sup>20</sup> considerando-se adequadas as dietas de baixa carga glicêmica.

A análise estatística foi efetuada através do programa estatístico SPSS (Statistical Program of Social Science), versão 20.0. As variáveis de categoria foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Foi realizado um teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, e foi utilizado o teste t de Student para comparar as médias de IG e CG, em relação à presença e ausência da infecção pelo *Hp*. Para todos os testes foi adotado  $p < 0,05$  como nível de significância.

O projeto foi delineado conforme a Resolução 196/1996 do Ministério da Saúde,<sup>21</sup> vigente na época do delineamento do estudo e que regulamenta o desenvolvimento de pesquisas com seres humanos. O mesmo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição responsável pelo estudo, sob o número 11582611-4 e a coleta de dados apenas foi iniciada após a aprovação deste comitê. Os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, anuindo sua participação no estudo.

## Resultados

Entre os 123 participantes, 68 (55,28%) deram negativos e 55 (44,72%) deram positivos para *Hp*.

A Tabela 1 exibe a caracterização dos participantes quanto a variáveis demográficas, socioeconômicas e quanto ao estado nutricional. Observa-se um predomínio de mulheres, com baixa escolaridade, baixos rendimentos e excesso ponderal (sobrepeso e obesidade). A idade média dos participantes foi de 40,99 anos e a renda média familiar foi de 2,18 salários mínimos. A média de IMC foi 26,96 kg/m<sup>2</sup>.

A Tabela 2 exibe a distribuição dos pacientes segundo seu estado nutricional e a presença de *Hp*. Observa-se que não há diferença entre portadores e não portadores da infecção, segundo a presença ou não de excesso de peso.

A Tabela 5 mostra a distribuição dos pacientes avaliados segundo as médias de IG e CG e a presença da infecção pelo *Hp*. Observa-se que não há diferença de IG e de CG nas dietas dos dois grupos, também avaliando estas variáveis como contínuas.

## Discussão

Abordando inicialmente os resultados da soropositividade, os que foram achados se encontram abaixo da prevalência global e brasileira.<sup>22</sup> Mas no presente estudo não se buscou distribuição representativa de tal prevalência e a

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes avaliados quanto a variáveis demográficas, socioeconômicas e estado nutricional.

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	86	69,9
Masculino	37	30,1
<b>Anos de estudos</b>		
≤ 8	51	41,5
8-12	11	8,9
≥ 12	61	49,6
<b>Renda média familiar <sup>1</sup></b>		
≤ 3 salários	105	85,4
3 e 5 salários	9	7,3
≥ 5 salários	9	7,3
<b>Estado nutricional <sup>2</sup></b>		
Baixo peso	6	4,9
Eutrofia	42	34,1
Sobrepeso	40	32,5
Obesidade	35	28,5

<sup>1</sup>Salário mínimo brasileiro; <sup>2</sup>Estado nutricional categorizado pelo índice de massa corporal – IMC (World Health Organization, 1998).

**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes estudados segundo seu estado nutricional e infecção pelo *Hp*.

Estado nutricional <sup>1</sup>	Infecção pelo <i>Hp</i>				
	Negativos (n = 68)		Positivos (n = 55)		p
	n	%	n	%	
Sem excesso ponderal	29	43	19	34,5	0,568
Com excesso ponderal	39	57	36	65,5	

<sup>1</sup>Estado nutricional categorizado pelo índice de massa corporal – IMC (World Health Organization, 1998): sem excesso ponderal = < 25Kg/m<sup>2</sup>; com excesso ponderal = ≥ 25Kg/m<sup>2</sup>.

entrada dos pacientes no estudo ocorria de acordo com a procura pelo Serviço no período de coleta de dados citado.

Houve também um estudo realizado em Fortaleza, cuja prevalência da infecção pelo *Hp* foi avaliada em 610 moradores de uma comunidade urbana de baixa renda, resultou que 62,9% (384) tinham *Hp*.<sup>23</sup> No entanto, este grupo de autores incluiu a população de renda mais baixa, 0,5 salário mínimo mensal, enquanto neste presente estudo a renda avaliada era de 2,18 salários mínimos.

**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes estudados segundo a classificação do índice glicêmico.

Classificação índice glicêmico	Infecção pelo <i>Hp</i>		<i>p</i>
	Negativos (n = 55)	Positivos (n = 68)	
Adequado (baixo)	9	29	0,320
Inadequado (moderado e alto)	46	39	

**Tabela 4.** Distribuição dos pacientes estudados segundo a classificação da carga glicêmica.

Classificação carga glicêmica	Infecção pelo <i>Hp</i>		<i>p</i>
	Positivos (n = 55)	Negativos (n = 68)	
Adequada (baixa)	19	29	0,360
Inadequada (moderada e alta)	36	39	

**Tabela 5.** Distribuição dos pacientes estudados segundo médias (desvio-padrão) do índice glicêmico e carga glicêmica da dieta e infecção pelo *H. pylori*.

Variável	Infecção pelo <i>H. pylori</i>		<i>p</i>
	Negativo (n = 68)	Positivo (n = 55)	
Índice glicêmico da dieta	65,7 (7,6)	63,2 (6,6)	0,061
Carga glicêmica da dieta	96,0 (43,0)	106,2 (46,2)	0,205

Estudiosos investigaram a soroprevalência de *Hp* em 48 pacientes atendidos em um ambulatório de gastroenterologia, em Blumenau (SC), encontrando apenas 33,3% com a bactéria e havendo predomínio de pessoas que ganhavam mais de 4 salários mínimos.<sup>24</sup>

Em 2011 foi realizado um estudo que avaliou a prevalência de *Hp* em 144 pacientes dispépticos submetidos à endoscopia digestiva alta por meio do teste da uréase em consultório médico no município de São Miguel do Oeste, em Santa Catarina. Foram encontrados apenas 25% de pacientes positivos, confirmando que a prevalência da infecção está relacionada com a situação socioeconômica.<sup>25</sup>

Em relação às variáveis demográficas, em um estudo realizado em Santa Catarina, em um ambulatório de es-

pecialidade do Sistema Único de Saúde (SUS), com 48 participantes, se obteve que a média de idade foi de 44,2 anos, mediana de 44,5 anos e desvio padrão de 13,5. Com relação ao sexo, 17 (35,4%) dos indivíduos eram do sexo masculino e 31 (64,6%) do sexo feminino.<sup>24</sup>

Considerando a caracterização do grupo estudado, vale fazer uma referência ao estudo retrospectivo, com 3039 indivíduos asiáticos. A idade média dos participantes foi de 49 anos, sendo maior que a encontrada nesse estudo, 248 (8,2%) eram do sexo feminino, também divergindo dos dados aqui apresentados, com 69,9% de participantes do sexo feminino.<sup>26</sup> No mesmo estudo foi observada a relação da infecção pela bactéria com estado nutricional, detectando-se prevalência de infecção de 54,6% nos indivíduos obesos, diferindo do encontrado neste trabalho, onde 48% dos infectados apresentam-se com excesso ponderal (sobrepesados/obesidade). O IMC médio detectado pelos autores foi de 24,5 kg/m<sup>2</sup>, sendo menor que o encontrado no presente estudo. Mesmo com estes resultados diferentes e tendo incluído amostra bem maior, os autores não encontraram associação significativa entre *Hp* e obesidade ( $p > 0,05$ ), que corrobore com os presentes achados.<sup>26</sup>

Existem evidências indiretas, como menor IMC e adiposidade em pessoas infectadas com *Hp* em comparação às pessoas não infectadas, coincidindo com os níveis mais baixos de grelina, hormônio que proporciona sensação de fome, em indivíduos infectados. Estes níveis aumentam após a erradicação, sugerindo que o microrganismo pode atuar como agente de prevenção da obesidade. Entretanto, se existe realmente uma relação causal entre a redução da prevalência da infecção pelo *Hp* e aumento das taxas de obesidade, é ainda um tópico altamente controverso.<sup>27</sup> De qualquer forma, esta relação, se comprovada, não traz utilidade prática, pois não haverá um incentivo permanente da infecção como estratégia de combate à obesidade. Mesmo assim, caso confirmada a relação, deve-se incentivar condutas preventivas de ganho ponderal para pacientes em tratamento para a erradicação da infecção. O fato de não haver significância estatística das diferenças aqui encontradas, pode ter sido por sofrer influência no tamanho da amostra.

Um estudo evidenciou que a presença de *Hp* e sua erradicação não influenciaram a ingestão alimentar e os pacientes com *Hp* erradicado apresentaram maior proporção de excesso ponderal em relação aos outros grupos avaliados.<sup>28</sup>

Outros autores confirmaram, em estudo de revisão, que publicações sugeriram que o ganho de peso pode ocorrer após a antibioticoterapia visando a erradicação do *Hp*, e que a prevalência de colonização gástrica por *Hp*

em vários países está inversamente relacionada com a prevalência de obesidade.<sup>29</sup>

Estudos citam a relação entre *Hp* e resistência à insulina, uma condição envolvida em uma série de alterações. Um estudo relatou associação significativa entre infecção por *Hp* e diabetes ao estudar 1285 indivíduos entre 19 e 85 anos.<sup>30</sup> Da mesma forma, outros autores mostraram como a infecção por *Hp* piora significativamente o controle glicêmico em pacientes com diabetes.<sup>31</sup> Além desses, outros autores investigaram um possível papel de *Hp* na resistência à insulina, como um estudo que detectou não apenas uma maior prevalência de *Hp* em pacientes com diabetes, mas também uma associação positiva com a resistência à insulina.<sup>32</sup>

Concordando com os dados supracitados, um estudo retrospectivo, com 782 participantes, sugeriu que a soro positividade para *Hp* foi significativamente maior em indivíduos que desenvolveram diabetes do que nos que não desenvolveram.<sup>33</sup> Subsidiando esse estudo, pode ser citado o trabalho que propõe uma relação entre a infecção por *Hp* e os níveis de proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que são marcadores de inflamação, podendo ocasionar resistência insulínica.<sup>34</sup>

Estabelecendo uma relação da homeostase da glicose com o IG e CG dietéticos, pesquisadores realizaram uma análise de regressão multivariada em 3918 adultos com idade entre 23-69 anos. Os participantes com IG e CG mais altos na dieta apresentaram um aumento de: aproximadamente 9% na glicemia plasmática de jejum, 11% na hemoglobina glicada, 12% maior nível de insulina e 28% maior resistência à insulina hepática em comparação com os de IG e CG mais baixos ( $p \leq 0,04$ ). Além disso, um maior IG ou CG dietéticos foi associado a maiores probabilidades de pré-diabetes ( $p = 0,03$ ).<sup>35</sup>

Abordando o aspecto da erradicação, uma revisão de literatura apontou uma associação consistente entre *Hp* e b a resistência à insulina, tendo a erradicação evitado essa anormalidade metabólica comum.<sup>36</sup>

No presente estudo não foi investigada a presença de resistência insulínica, mas houve alta proporção de pacientes com IG e CG inadequados, principalmente em relação ao IG, favorecendo o desenvolvimento desta alteração. Não houve diferença significativa comparando portadores e não portadores da infecção, o que pode ter sofrido influência tanto do tamanho da amostra, como do fato de que a grande maioria de ambos os grupos estivessem com uma dieta de inadequado IG. A homogeneidade das dietas quanto a este indicador mascara a presença de algum tipo de associação. Em outros dois estudos,

envolvendo esta temática, realizados na região, um grupo populacional diferente, foi avaliado mas também atendido pelo sistema público de saúde e os autores destacaram a monotonia do hábito alimentar da região como fator de influência aos achados.<sup>37,38</sup>

Mesmo com estas limitações, este é o primeiro estudo a avaliar, de forma direta, a associação do IG e CG dietéticos com a presença de infecção pelo *Hp*. Ainda que não tenha sido demonstrada qualquer associação, o estudo demonstra a relevância de se ampliar estudos sobre a temática, com maior número amostral, avaliando marcadores de resistência à insulina e comparando situações prévias e posteriores à erradicação. Tais estudos contribuirão para que se adotem ações educativas dietéticas tanto para portadores, como não portadores desta infecção. Destaque-se ainda que independente da inter-relação entre as variáveis avaliadas, os dois grupos exibiram alta prevalência de excesso ponderal e de IG e CG inadequados, requerendo ações de intervenção.

O estudo apontou a alta prevalência de dietas inadequadas quanto a IG e CG entre portadores e não portadores de infecção pelo *Hp*. Não houve associação entre esta infecção e as variáveis estudadas.

## Referencias

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315.
2. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins. *Am Journal Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 24: 659-664.
3. Barbosa JA, Schinonni MS. *H. pylori*: Associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. *R Ci Med Biol* 2011; 10: 254-262.
4. Asadi-Pooya AA, Dehghani SM, Petramfar P, Emami M, Mahmoodi M. *H. pylori* infection in patients with epilepsy. *Seizure* 2012; 21: 21-23.
5. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic *H. pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging* 2012; 33.
6. Krüttgen A, Horz HP, Weber-Heynemann J, Vucur M, Trautwein C, Haase G, Luedde T, Roderburg C. Study on the association of *Helicobacter* species with viral hepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2012; 3: 228-233.
7. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, Anastasiadou K, Terpos E. *H. pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013; 62: 121-126.
8. Assal AH, Gad MA, El Badawy RM, Emara NM, Soliman M. The Association between *H. pylori* Infection and Insulin Resistance The International Medical Journal Malaysia 2013; 12.
9. He C, Yang Z, Lu NH. *H. pylori* infection and diabetes: Is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4607-4617.

10. Noal DT, Denardin CC. Importância da resposta glicêmica dos alimentos na qualidade de vida. *Rev Eletr Farm* 2015; 7: 60-78.
11. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 362-366.
12. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price JL, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 627-637.
13. Dong JY, Zhang L, Zhang YH, Qin LQ. Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2011; 106: 1649-1654.
14. FAO/WHO EXPERT CONSULTATION. Carbohydrates in human nutrition. GENEVA: Food and Agriculture Organization, World Health Organization, 1998.
15. Brand-Miller JC, Burani J, Foster-Powell K, Holt S. The new glucose revolution: complete guide to glycemic index values. New York: Marlowe & Company; 2003.
16. Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, Cuerda C, Delzenne N, Leon Sanz M, Ljungqvist O, Muscaritoli M, Pichard C, Preiser JC, Sbraccia P, Singer P, Tappy L, Thorens B, Van Gossum A, Vettor A, Calder PC. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition* 2017; 36.
17. Alvarez BR, Pavan AL. Antropometria: técnicas e padronizações. Porto Alegre: Pallotti, 1999.
18. WHO - World Health Organization. Obesity Preventing and Managing the Global Epidemic 1998: 276.
19. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab* 2009; 53: 617-624.
20. Burani J. Gushers and tricklers: practical use of the glycemic index. American Diabetes Association Southern Regional Conference Marco Island, Florida May 26, 2006.
21. BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução CNS nº 196/96 – Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União 1996: 21082-21085.
22. WGO. Practice Guidelines: *H. pylori* nos países em desenvolvimento. World Gastroenterology Organisation, 2010. Disponível em: <[http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines/helicobacter\\_pylori\\_developing\\_countries\\_pt.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_developing_countries_pt.pdf)>.
23. Rodrigues MN, Queiroz DMM, Rodrigues RT, Rochab AMC, Luza CRL, Braga LLBC. Prevalence of *H. pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. *VER SAUDE PUBLICA* 2005; 39: 847-849.
24. Nogara MAS, Frandoso M, Rezende PM. Soroprevalência de *H. pylori* em pacientes atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia da Universidade Regional de Blumenau — FURB GED gastroenterol. *endosc.dig* 2010; 29: 101-106.
25. Rohden G, Chielle EO, Casagrande LC. Prevalência de *H. pylori* em pacientes dispépticos submetidos à endoscopia digestiva alta por meio do teste de uréase em consultório médico no município de São Miguel do Oeste, SC. *Unoesc & Ciência* 2011; 2: 83-90.
26. Xu MY, Liu L, Yuan BS, Yin J, Lu QB. Association of obesity with *H. pylori* infection: A retrospective study. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2750-2756.
27. Jeffery PI, MCGuckin MA, Linden SK. Endocrine impact of *H. pylori*: Focus on ghrelin and ghrelin o acyltransferase. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1249-1260.
28. Oliveira TR, Sampaio HAC, Rocha DC, Lima GP, Vergara CMAC, Lima JWOL, Arruda SPM, Pessoa RRP. Influência da infecção por *Helicobacter pylori* e de sua erradicação sobre o consumo alimentar e estado nutricional. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45: 288-294.
29. Lender N, Talley NJ, Enck P, Haag S, Zipfel S, Morrison M, Holtmann GJ. Review article: associations between *H. pylori* and obesity - an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 24-31.
30. Yang GH, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Gastric *H. pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1794-1799.
31. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. High risk of failing eradication of *H. pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: 81-87.
32. Vafaieimanes J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. *H. pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Sci World J* 2014: 391250.
33. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, Aiello AE. *H. pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 520-525.
34. So WY, Tong PC, Ko GT, Ma RC, Ozaki R, Kong AP, Yang X, Ho CS, Lam CC, Chan JC. Low plasma adiponectin level, white blood cell count and *H. pylori* titre independently predict abnormal pancreatic beta-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 89-95.
35. Cheng G, Xue H, Luo J, Jia H, Zhang L, Dai L, Buyken AE. Relevance of the dietary glycemic index, glycemic load and genetic predisposition for the glucose homeostasis of Chinese adults without diabetes. *Scientific Reports* 2017; 7: 400.
36. Buzás MG. Metabolic consequences of *H. pylori* infection and eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5226-5234.
37. Pinheiro LA, Sampaio HAC, Carioca AAF, Portela CLM, Sabry MOD, Passos TU, Melo MLP, Pereira IB. Associação entre Índice glicêmico e carga glicêmica dietéticos e doença hepática gordurosa não alcoólica em idosos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013; 43: 206-211.
38. Pereira IB, Sampaio HAC, Portela CLM, Sabry, MOD, Carioca AAF, Passos TU, Pinheiro LA, Melo, MLP. Associação entre índice glicêmico e carga glicêmica dietéticos e síndrome metabólica em idosos. *Rev Bras Geriat e Geront* 2012; 15: 567-576.

# El cirujano adecuado para la gastrectomía adecuada

Bernardo A Borrález Segura,<sup>1, 2, 3</sup> Iván Martín,<sup>2</sup> Jaime A Montoya,<sup>3</sup> Oscar Guevara,<sup>3</sup> María E Manrique,<sup>3</sup> Ricardo Oliveros,<sup>3</sup> Caterin Arévalo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira.

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía General, Fundación Clínica Shaio.

<sup>3</sup>Departamento de Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C.

<sup>4</sup>Departamento de Cirugía General, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):278-283

Recibido: 18/10/2017 / Aceptado: 15/11/2017 / Publicado online: 17/12/2018

## Resumen

La gastrectomía en cáncer gástrico, con una adecuada disección ganglionar, es el estándar de manejo quirúrgico; al menos 15 ganglios son requeridos para su estadificación. A pesar de que el número de ganglios resecados está influenciado por múltiples factores, la experticia podría tener un impacto en los resultados de la gastrectomía. **Objetivos.** Evaluar el número de ganglios disecados y el número de pacientes con márgenes comprometidos por tumor durante una gastrectomía realizada por cirujanos generales (grupo A) y cirujanos gastrointestinales (grupo B). **Material y métodos.** Revisión de una base de datos de 174 pacientes a los que se les realizó una gastrectomía con intención curativa para cáncer gástrico, entre 2014 y 2016. Se comparó el número de ganglios resecados y la presencia de márgenes comprometidos por tumor en los dos grupos. **Resultados.** El promedio de

ganglios resecados fue de  $22,6 \pm 9,9$  en el grupo A y  $33,2 \pm 14$  en el grupo B ( $p = 0,0001$ ). Los márgenes comprometidos por tumor en el grupo A y B fueron de 15 y 6,3% respectivamente ( $p = 0,04$ ). El porcentaje de pacientes con más de 15 y 25 ganglios fue mayor en el grupo B. El análisis multivariado demostró que un número mayor de 25 ganglios fue significativamente correlacionado con el grupo que realizó el procedimiento. **Conclusiones.** Los resultados de nuestro estudio muestran que la experticia quirúrgica proporcionada por el entrenamiento en cirugía gastrointestinal incrementa el número de ganglios resecados en cáncer gástrico.

**Palabras claves.** Cáncer gástrico, gastrectomía, cirugía.

## The proper surgeon for a proper gastrectomy

### Summary

Gastrectomy with a proper nodal dissection is currently the standard management of gastric cancer and at least 15 nodes are required for stratification. Even though, the number of lymph nodes retrieved has been influenced by many factors, surgical expertise may also have an impact in gastrectomy

Correspondencia: Bernardo A Borrález Segura  
Calle 22bis # 48 – 20. Cirugía General. Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia. Tel.: +57 3102570492  
Correo electrónico: bborraez@hotmail.com / b.borraez@utp.edu.co



*results. Aims.* Evaluate the number of lymph nodes retrieved and involved margins patients compromised with tumor during gastrectomy for gastric cancer by general (group A) and gastrointestinal surgeons (group B). **Material and methods.** Prospective review of a retrospective database of 174 patients to whom underwent curative gastrectomy intention for gastric cancer, between 2014 and 2016. The pathology report, nodal dissection, lymph node ratio and involved margins between groups A and B were compared. **Results.** The mean numbers of nodes removed during procedure were  $22.6 \pm 9.9$  in group A and  $33.2 \pm 14$  in group B ( $p = 0.0001$ ). Involved margins in group A and B were of 15 and 6.3% respectively ( $p = 0.04$ ). The percentage of patients more than 15 and 25 lymph nodes was higher in the group B of patients. Multivariate analysis demonstrated that the number of lymph node retrieved ( $> 25$ ), was significantly correlated with the group who performed the procedure ( $p = 0.0001$ ). **Conclusions.** The results of this study showed that in patients with gastric cancer: Surgical expertise and fellowship training improve the number of lymph nodes retrieved and negative margins. The findings suggest that the proper surgeon play an important role and may improve the survival rate in gastric cancer.

**Key words.** Gastric cancer, gastrectomy, surgery.

El cáncer de estómago causa gran parte de las muertes en nuestro país y en el mundo, siendo el quinto cáncer más frecuente, y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Colombia es una zona de alta incidencia en cáncer gástrico con alta mortalidad. La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados y tan solo un 2,5% corresponden a estadios tempranos.<sup>1-3</sup>

El diagnóstico temprano permite el tratamiento endoscópico en casos selectos, pero la piedra angular del tratamiento con intención curativa sigue siendo la cirugía asociada a una adecuada disección ganglionar. Por muchos años, la disección ganglionar ha sido un tema de controversia con un mejor control loco-regional, pero con dudas en términos de supervivencia, asociado a una larga y difícil curva de aprendizaje.<sup>4,5</sup>

Basado en bases de datos japoneses y coreanos, la *American Joint Committee on Cancer* recomiendan al menos 15 ganglios evaluados por paciente, tomando este número como estándar para una disección apropiada y demostrando que es un factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. Al igual que

en los países asiáticos, la disección estándar en nuestro país es la disección ganglionar D2; para lograr este objetivo en países como Corea, en el Centro Nacional de Cáncer los cirujanos deben observar un gran número de procedimientos y realizar otro número considerable de procedimientos bajo supervisión directa, y utilizando un número de estándar de calidad de 25 ganglios. Lee y col. concluyen que al menos 23 casos u 8 meses de entrenamiento son necesarios para lograr este objetivo en el 92,5% de los casos.<sup>4-7</sup>

En países como Colombia, con un complejo sistema de salud y un creciente número de casos de cáncer gástrico, no todos los pacientes son operados por cirujanos gastrointestinales (cirujanos generales con especialización de dos años en cirugía gastrointestinal), o cirujanos generales con experiencia en cáncer, y muchos de ellos son intervenidos por cirujanos generales, en algunos casos sin experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

## Objetivo

Determinar el número de ganglios resecaados, así como el número de pacientes con márgenes comprometidos por el tumor durante una gastrectomía realizada por cirujanos generales (grupo A) y cirujanos con un mayor nivel de experticia, dado por el entrenamiento en cirugía gastrointestinal adicional de dos años (grupo B).

## Material y métodos

Revisión prospectiva de una base datos cargada retrospectivamente. Se evaluaron las fuentes primarias de 174 pacientes a los que se les realizó una gastrectomía con intención curativa para el tratamiento de cáncer gástrico, entre 2014 y 2016, en diferentes centros quirúrgicos de Bogotá, Colombia.

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico potencialmente resecaable a los que se les realizó una gastrectomía, total o subtotal, con un vaciamiento ganglionar de D2 con abordaje abierto. No se tuvo en cuenta el uso previo de neoadyuvancia o la localización del tumor.

Los tipos de gastrectomía se clasificaron según la 4<sup>o</sup> versión de las guías japonesas para tratamiento del cáncer. Gastrectomía total: resección total del estómago, que incluye el cardias y el píloro; gastrectomía subtotal: resección parcial distal donde se incluye el píloro y se preserva el cardias. Al menos dos tercios del estómago es resecaado.

Para la gastrectomía total la disección ganglionar D2 se definió como la resección de los grupos ganglionares del 1 al 7, 8a, 9, 10, 11p, 11d y 12a, y para la gastrectomía subtotal los grupos ganglionares 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p, 12a.

Se excluyó a los pacientes con resecciones multiviscerales, gastrectomías paliativas, laparoscópicas y aquellos pacientes a los cuales no se les encontraron los reportes de patología en las fuentes de información primarias.

Se compararon, basados en el reporte de patología, el número de ganglios resecaados y los márgenes positivos comprometidos por tumor en los 2 grupos. Adicionalmente, se evaluó la relación ganglionar, que corresponde a la relación entre el número de ganglios comprometidos por tumor y el número de ganglios resecaados.

### Análisis estadístico

Fue realizado usando SPSS versión (Copyright © SPSS Inc., 2000). Los datos fueron recolectados en el programa Excel. Los datos cuantitativos fueron reportados en medias y desviación estándar (DE). Las proporciones fueron comparadas usando test de  $\chi^2$  o test de Fisher cuando fue necesario. T de student fue usado para comparar variables. Un nivel de 5% fue usado como criterio de significancia estadística.

### Resultados

Se realizaron 174 gastrectomías con disección ganglionar D2, de las cuales 60 fueron subtotales y 114 fueron totales. La edad mediana de los pacientes fue de 60 años (rango: 24-86). Ciento dos pacientes (58%) eran de sexo masculino. El tamaño tumoral fue de 5 cm en promedio (rango: 0,5-16). Las características demográficas, así como el tamaño tumoral, se describen en la Tabla 1.

**Table 1.** Características demográficas y tamaño tumoral.

	Grupo A (n = 63)	Grupo B (n = 111)	p
Edad (años) mediana (rango)	63 (24-86)	59 (29-82)	0,9147
Sexo masculino, n (%)	39 (62)	63 (57)	0,5263
Tamaño del tumor (cm)	5,1 ± 2,6	4,8 ± 2,5	0,4544

De las 114 gastrectomías totales, 55 fueron realizadas por el grupo A (48%) y 59 por el grupo B (52%), mientras que de las 60 gastrectomías subtotales solamente 8 fueron realizadas por el grupo A (13%) y 52 por el grupo B (87%).

El número de ganglios resecaados durante una gastrectomía fue de 22,6 ± 9,9 en el grupo A y 33,2 ± 14,1 en el grupo B. El número de pacientes con márgenes proximales o distales comprometidos por tumor fue de 10 pacientes (15,9%) para el grupo A y 7 pacientes (6,3%) para el grupo B. Los datos de márgenes comprometidos, número de ganglios resecaados, así como la relación ganglionar y el número de pacientes con ganglios menores o iguales a 15 y menores de 25 para el grupo general (gastrectomías totales y subtotales) se presentan en la Tabla 2.

**Table 2.** Comparación de márgenes comprometidos por el tumor, promedio de ganglios resecaados, relación ganglionar y número de pacientes con ganglios menores o iguales a 15 y menores de 25 en el grupo general.

Gastrectomía total y subtotal + disección ganglionar D2	Grupo A (n = 63)	Grupo B (n = 111)	p
Márgenes comprometidos por el tumor, n (%)	10 (15,9)	7 (6,3)	0,0411
Promedio de ganglio resecaados	22,6 ± 9,9	33,2 ± 14,1	0,0001
Relación ganglionar	30,2 ± 33,7	19,8 ± 24,8	0,0211
Número de ganglios comprometidos por el tumor	7,5 ± 9,5	7,2 ± 12,8	0,8713
≤ de 15 ganglio resecaados, n (%)	14 (22,2)	3 (2,7)	0,0001
< de 25 ganglios resecaados, n (%)	36 (57,1)	25 (22,5)	0,0001

El número de ganglios resecaados durante una gastrectomía total fue de 23,8 ± 9,6 en el grupo A y 34,2 ± 15,1 en el grupo B. El número de pacientes con márgenes proximales o distales comprometidos por tumor fue de 9

pacientes (16,4%) para el grupo A y 4 pacientes (6,8%) para el grupo B. Los datos de márgenes comprometidos, número de ganglios resecaados, así como la relación ganglionar y el número de pacientes con ganglios menores o iguales a 15 y menores de 25 para el grupo de pacientes con gastrectomía total se presentan en la Tabla 3.

**Table 3.** Comparación de los márgenes comprometidos por el tumor, promedio de ganglios resecaados, relación ganglionar y número de pacientes con ganglios menores o iguales a 15 y menores de 25 en el grupo de pacientes con gastrectomía total.

Gastrectomía total + disección ganglionar D2	Grupo A (n = 55)	Grupo B (n = 59)	p
Márgenes comprometidos por el tumor, n (%)	9 (16,4)	4 (6,8)	0,1077
Promedio de ganglios resecaados	23,8 ± 9,6	34,2 ± 15,1	0,0001
Relación ganglionar	33,6 ± 34,6	23,3 ± 27,1	0,0785
Número de ganglios comprometidos por el tumor	8,4 ± 9,9	8,9 ± 15,9	0,8420
≤ de 15 ganglios resecaados, n (%)	10 (18,2)	0 (0)	0,0004
< de 25 ganglios resecaados, n (%)	29 (52,7)	13 (22)	0,0009

El número de ganglios resecaados durante una gastrectomía subtotal fue de 14,5 ± 8,2 en el grupo A y 32 ± 12,9 en el grupo B. El número de pacientes con márgenes proximales o distales comprometidos por tumor fue de 1 paciente (12,5%) para el grupo A y 3 pacientes (5,8%) para el grupo B. Los datos de márgenes comprometidos, número de ganglios resecaados, así como la relación ganglionar y el número de pacientes con ganglios menores o iguales a 15 y menores de 25 para el grupo de pacientes con gastrectomía total se presentan en la Tabla 4.

**Table 4.** Comparación de márgenes comprometidos por el tumor, promedio de ganglios resecaados, relación ganglionar y número de pacientes con ganglios menores o iguales a 15 y menores de 25 en el grupo de pacientes con gastrectomía subtotal.

Gastrectomía subtotal + disección ganglionar D2	Grupo A (n = 8)	Grupo B (n = 52)	p
Márgenes comprometidos por el tumor, n (%)	1 (12,5)	3 (5,8)	0,4774
Promedio de ganglios resecaados	14,5 ± 8,2	32 ± 12,9	0,0005
Relación ganglionar	6,5 ± 9,5	15,8 ± 21,5	0,2355
Número de ganglios comprometidos por el tumor	1,1 ± 1,5	5,3 ± 7,7	0,1320
≤ de 15 ganglios resecaados, n (%)	4 (50)	3 (5,8)	0,0042
< de 25 ganglios resecaados, n (%)	7 (87,5)	12 (23,1)	0,0008

## Discusión

Nuestro objetivo fue determinar cuán frecuentemente se lleva a cabo una gastrectomía adecuada para el tratamiento del cáncer gástrico con base en el número de ganglios resecaados, así como el número de márgenes comprometidos por tumor en dos grupos de cirujanos (cirujanos generales y gastrointestinales).

El número promedio de ganglios resecaados fue menor en pacientes a quienes una gastrectomía total y subtotal les fue realizada por cirujanos generales con una diferencia estadísticamente significativa, y el número de gastrectomías con ganglios menores o iguales a 15 fue mayor en este mismo grupo; los márgenes comprometidos por tumor fueron similares en ambos grupos al separarlos en gastrectomías totales y subtotales. Adicionalmente, en ambos grupos de cirujanos hubo una similar relación ganglionar y un similar número de ganglios comprometidos por tumor. Al comparar el número de gastrectomías

con ganglios menores a 25, se encontró que se presentan más frecuentemente en el grupo B, con una diferencia estadísticamente significativa.

El entrenamiento adicional en una subespecialidad en cirugía general puede brindar la oportunidad de dominar nuevas habilidades quirúrgicas y ganar confianza en un campo específico de la cirugía, así como superar tempranamente los baches que se pueden presentar durante una residencia en cirugía. La cirugía gastrointestinal y específicamente la cirugía para el tratamiento del cáncer gástrico requieren habilidades superiores que pueden estar dadas por un entrenamiento adicional o la experiencia propia del cirujano con interés en el tratamiento del cáncer.<sup>7,8</sup>

La gastrectomía con intención curativa para el tratamiento del cáncer consta de dos partes, la gastrectomía *per se* y la linfadenectomía. Nuestro estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de márgenes comprometidos por tumor durante la realización de la gastrectomía entre los diferentes grupos evaluados, pero nuestros resultados muestran que el grupo B de cirujanos se realizó una linfadenectomía adecuada con un mayor número de pacientes con más de 15 y 25 ganglios resecaados. Nuestros resultados, en términos de ganglios resecaados (grupo A: 22,6 vs. grupo B: 33,2;  $p = 0,0001$ ), concuerdan con los hallazgos encontrados por Jang y col., donde se reportó un número mayor de ganglios resecaados en cirujanos que contaban con un entrenamiento adicional (25 vs. 36 ganglios,  $p < 0,001$ ), con un aumento en el número de ganglios resecaados con el tiempo al adquirir mayor experiencia (27,8 vs. 38,1 ganglios,  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, este estudio y los resultados presentados por Liang y col. reportan un aumento en la supervivencia global a 5 años en pacientes operados por cirujanos especializados y no especializados (50,7 vs. 37,2 %;  $p < 0,001$ , respectivamente) con un número mayor de ganglios resecaados ( $22,7 \pm 12,4$  vs.  $12,9 \pm 8,3$ ;  $p < 0,001$ ).<sup>9,10</sup>

A pesar de esto, la relación nodal, propuesta como una herramienta de factor pronóstico, es similar en ambos grupos, sin diferencia significativa. En contraparte, una linfadenectomía D2 adecuada, establecida como un número de ganglios mayor a 15, fue realizada más frecuentemente por el grupo B de cirujanos. Además, se evaluó el número de pacientes con un recuento ganglionar mayor a 25 ganglios para ambos procedimientos (gastrectomía total y subtotal), dado que algunos autores como Liu y col. y Chen y col. reportan un impacto mayor en la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico; al igual que con el grupo anterior, el grupo A de cirujanos presentó un

número mayor de pacientes con un recuento ganglionar menor de 25 ganglios.<sup>11-14</sup>

Sin embargo, uno de los hallazgos que llamó nuestra atención fue el bajo número de gastrectomías subtotales realizadas por el grupo de cirujanos generales; se consideró que en ocasiones puede ser un procedimiento de mayor complejidad que una gastrectomía total, pero no se encontró una explicación clara para estos hallazgos.

Finalmente, sabemos que nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, es un estudio retrospectivo con un pequeño número de pacientes, y segundo, el recuento ganglionar puede estar influenciado por múltiples factores, como la edad, el índice de masa corporal, la localización del tumor, el estado inmunológico, la quimioterapia y el patólogo; también existe aún una controversia en la extensión de la linfadenectomía. A pesar de esto, consideramos que nuestros resultados son relevantes para el tratamiento adecuado de los pacientes con cáncer gástrico.

## Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio sugieren que en pacientes con cáncer gástrico la experiencia proporcionada por el entrenamiento en cirugía gastrointestinal incrementa el número de ganglios resecaados, así como la realización de una linfadenectomía adecuada (al menos 15 ganglios). Nuestros hallazgos sugieren que el cirujano adecuado juega un papel crucial para realizar una gastrectomía adecuada, y por ende podría aumentar la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico. Por último, consideramos que son necesarios estudios adicionales que evalúen la supervivencia en los diferentes grupos de cirujanos considerados.

**Conflictos de interés.** Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Yuan SQ, Chen YT, Huang ZP. Equipping the 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging for Gastric Cancer with the 15-Node Minimum: A Population-Based Study Using Recursive Partitioning Analysis. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1591-1598.
2. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 36.
3. Luo G, Zhang Y, Guo P, Wang L, Huang Y, Li K. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer* 2017; 141: 1333-1344.

4. Hoshi H. Standard D2 and modified nodal dissection for gastric adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 57-70.
5. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marello D, Petrioli R, Polom K, Roviello F, Santullo F, Morino M. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2875-2893.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1-19.
7. Grover BT, Kothari SN. Fellowship Training: Need and Contributions. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 47-57.
8. Kim ChY, Nam BH, Cho GS, Hyung WJ, Kim MC, Lee HJ, Ryu KW, Ryu SW, Shin DW, Lee JH. Learning curve for gastric cancer surgery based on actual survival. *Gastric Cancer* 2016; 19: 631-638.
9. Jang YJ, Park MS, Park SS, Kim JH, An H, Park SH, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Surgeon subspecialty as a factor in improving long-term outcomes for gastric cancer: Twenty years of experience in Korea. *Arch Surg* 2010; 145: 1091-1096.
10. Liang Y, Wu L, Wang X, Ding X, Liang H. The positive impact of surgeon specialization on survival for gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Gastric Cancer* 2015; 18: 859-867.
11. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaika S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol* 2015; 24: 84-88.
12. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marello D, Roviello F, de Manzoni G, Minicozzi A, Natalini G, De Santis F, Baiocchi L, Coniglio A, Nitti D, Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007; 245: 543-552.
13. Chen HN, Chen XZ, Zhang WH, Chen XL, Yang K, Liu JP, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Necessity of harvesting at least 25 lymph nodes in patients with stage N2-N3 resectable gastric cancer: a 10-year, single-institution cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e620.
14. Liu YY, Fang WL, Wang F, Hsu JT, Tsai CY, Liu KH, Yeh CN, Chen TC, Wu RC, Chiu CT, Yeh TS. Does a Higher Cutoff Value of Lymph Node Retrieval Substantially Improve Survival in Patients With Advanced Gastric Cancer? Time to Embrace a New Digit. *Oncologist* 2017; 22: 97-106.

## Estudio de pacientes cirróticos institucionalizados en 25 centros. Análisis de recursos y conductas terapéuticas

Julio D Vorobioff,<sup>1, 10</sup> Gisela S Piñero,<sup>1</sup> Lucía Hernández,<sup>2</sup> Federico Tanno,<sup>1</sup> Luis A Colombato,<sup>12</sup> Nora Fernández,<sup>12</sup> Juan Sordá,<sup>13</sup> Jorge Daruich,<sup>13</sup> Gustavo A Romero,<sup>14</sup> Carlos Míguez,<sup>14</sup> Fernando O Bessone,<sup>1</sup> Agustina M Rodil,<sup>1</sup> Sebastián Ferretti,<sup>3</sup> Daniel García,<sup>15</sup> Javier Severini,<sup>4</sup> Oscar Bedini,<sup>5</sup> Matías Amateis,<sup>5</sup> Silvia Mengarelli,<sup>11</sup> Teodoro Stieben,<sup>17</sup> Hernán Gómez-Darrichón,<sup>18</sup> Paola Scalone,<sup>19</sup> Ricardo Moreno,<sup>20</sup> Carlos Guma,<sup>21</sup> Adriana Pavelic,<sup>22</sup> Carolina Moliner,<sup>22</sup> Rodrigo N Garrocho,<sup>23</sup> Sebastián Paredes,<sup>24</sup> Marcos Giralá,<sup>25</sup> Franco Samaniego,<sup>6</sup> Alejandro Mateo,<sup>7</sup> Hugo Fainboim,<sup>16</sup> Ana Calabria,<sup>16</sup> Valeria Spavanello,<sup>8</sup> Marcela Sixto,<sup>9</sup> Félix Jiménez<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterología y Hepatología, Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Económicas y Estadística, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>3</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Sanatorio Parque. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>4</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Alberdi. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Provincial. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>7</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Eva Perón. Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

<sup>8</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Intendente Carrasco. Rosario, Santa Fe, Argentina.

<sup>9</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital José M. Cullen. Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

<sup>10</sup>Federación Argentina de Gastroenterología. Córdoba, Argentina.

<sup>11</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital San Roque. Córdoba, Argentina.

<sup>12</sup>Sección Hepatología, Hospital Británico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>13</sup>Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Clínicas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>14</sup>Sección Hepatología, Hospital Carlos Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>15</sup>Gastroenterología, Sanatorio Dr. Julio Méndez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>16</sup>Unidad de Hepatopatías Infecciosas, Hospital Francisco J Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>17</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital San Martín, Paraná. Entre Ríos, Argentina.

<sup>18</sup>Clínica Médica, Hospital San José, Diamante. Entre Ríos, Argentina.

<sup>19</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Militar. Montevideo, Uruguay.

<sup>20</sup>Servicio de Gastroenterología, Clínica Colón, Mar del Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>21</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Eva Perón, San Martín. Buenos Aires, Argentina.

<sup>22</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Alejandro Korn, Melchor Romero. Buenos Aires, Argentina.

<sup>23</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Zenón Santillán. Tucumán, Argentina.

<sup>24</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Juan Perón. Formosa, Argentina.

<sup>25</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital de Clínicas. Asunción, Paraguay.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):284-295

**Recibido:** 11/11/2017 / **Aceptado:** 17/01/2018 / **Publicado online:** 17/12/2018

---

**Correspondencia:** Julio D Vorobioff  
Morrison 8750. Servicio de Gastroenterología y Hepatología,  
Hospital Provincial del Centenario. 2000 Rosario, Santa Fe  
Correo electrónico: vorodiez@fibertel.com.ar  
jdvorobioff@hotmail.com

## Resumen

La cirrosis es una enfermedad crónica, con elevada morbimortalidad y de creciente incidencia. **Objetivos.** Analizar las características de pacientes cirróticos internados y los recursos terapéuticos disponibles en diversos centros. **Métodos.** Estudio de corte. Las variables cuantitativas se expresan como  $M \pm DS$  y las cualitativas mediante frecuencias relativas, absolutas y porcentuales. **Resultados.** 88 pacientes, mediana de 56 años (rango: 6-87) (70 hombres), estaban internados en 25 centros el 19 de octubre de 2016. El etilismo crónico y el HCV predominaron como agentes etiológicos (88% y 48% de los centros, respectivamente). Veintidós centros disponen de drogas vasoactivas para la HV, la endoscopia está accesible 24h/7 días en 18 centros y el 68% utiliza ligaduras. Veinte centros utilizan ATB rutinariamente. En SAE, el 96% realiza paracentesis diagnóstica, un 64% utiliza furosemida + espironolactona y el 88% realiza paracentesis + expansión en ascitis refractaria. Las instituciones localizadas en áreas con más de 1.000.000 de habitantes y con SH tienen mayor disponibilidad de vasoconstrictores + expansores en SHR/AKI ( $p < 0,05$ ). El rescate bacteriano es mayor en centros con SH ( $p < 0,01$ ). Para profilaxis de EPS, un 52% utiliza lactulosa y un 32% lactulosa + ATB. La combinación lactulosa/rifaximina en EPS crónica es más utilizada en centros con SH ( $p < 0,05$ ). En screening de HCC, 11 centros utilizan ecografía + alfa-fetoproteína, y 11 solo ecografía. **Síntesis.** El alcohol y el HCV predominaron como agentes etiológicos. La IR, el SAE, la HV y la EPS fueron las causas de admisión más prevalentes. La mayoría de los centros posee recursos adecuados para tratar las complicaciones más frecuentes, y aquellos localizados en áreas con más de 1.000.000 de habitantes y con SH están mejor dotados para determinadas actitudes terapéuticas.

**Palabras claves.** Cirrosis, ascitis, várices esofágicas, hepatocarcinoma.

## A cross sectional study in hospitalized cirrhotic patients. Analysis of resources and therapeutic attitudes

### Summary

Liver cirrhosis is a serious condition with growing incidence. **Aims.** To analyse hospitalized cirrhotic patients and evaluate therapeutic strategies available in different institutions. **Methods.** A cross sectional study. Quantitative data are expressed as  $M \pm SD$  and qualitative data as relative and absolute frequencies, and percentages.  $P$  values of  $< 0.05$  were considered significant. **Results.** 88 cirrhotic patients, median age of 56 years (range: 6-87) (70 male), remained

hospitalized at 25 participating centres. Chronic alcoholism and HCV infection were predominant etiologic agents (88% and 48% of institutions; respectively). Renal insufficiency (96%), ascites (72%), GI bleeding (44%) and hepatic encephalopathy (44%) were main admission causes. Vasoactive drugs and endoscopy (24h/7days) were available at 22 and 18 centres; respectively. Antibiotics are routinely administered in 20 centres. Diagnostic paracentesis is performed by 96% and furosemide + spironolactone is the first therapeutic option in 64% of the centres; respectively. Refractory ascites is treated by paracentesis + albumin in 88% of institutions. SHR/AKI treatment (terlipressin + albumin) is mainly available at centres located in areas with more than 1.000.000 population having hepatology department (HD) ( $p < 0.05$ ). Higher rates of bacterial rescue in SBP were seen at centres with HD ( $p < 0.01$ ). Lactulose and lactulose + ATB are used for HE prophylaxis (52% and 32% of the centres; respectively). At institutions with HD lactulose/rifaximine is a first-choice option for chronic HE ( $p < 0.05$ ). Ultrasound + alpha-fetoprotein and ultrasound alone are performed for HCC screening at 11 centres each one. **Synthesis.** Alcohol and HCV were the most prevalent etiologic factors. Combination of RI, ascites, VH and PSE were the most frequent admission causes. Adequate resources and updated therapeutic strategies are mostly available.

**Key words.** Cirrhosis, ascites, esophageal varices, hepatocellular carcinoma.

### Abreviaturas

$M \pm DS$ : media  $\pm$  desvío estándar.

HCV: hepatitis por virus C.

HV: hemorragia variceal.

ATB: antibióticos.

SAE: síndrome ascítico-edematoso.

Hab: habitantes.

SH: servicio de hepatología.

SHR/AKI: síndrome hepatorenal.

EPS: encefalopatía portosistémica.

TLX: trasplante hepático.

HCC: cáncer primitivo de hígado.

PBE: peritonitis bacteriana espontánea.

La cirrosis es la etapa final común de diversas enfermedades hepáticas crónicas, de variada etiología. Actualmente se ubica como la 12ª causa de muerte en los Estados Unidos, donde se producen 30.000 muertes anuales.<sup>1</sup> Sus complicaciones más frecuentes (ascitis, HV, infecciones, IR, EPS, HCC) generan, también en los Estados Unidos, alrededor de 100.000 admisiones anuales.<sup>2</sup> En relación con la población total, las cifras del continente europeo son similares.<sup>3</sup>

El enfoque diagnóstico y terapéutico de estas complicaciones, con frecuencia asociadas en el mismo paciente, es complejo. Las pautas para este enfoque son el resultado de numerosas y sucesivas reuniones de expertos, difundidas en la comunidad médica como “guías”.<sup>4-12</sup> La adherencia a estas recomendaciones ha devenido en una progresiva homogeneización de criterios diagnósticos y conductas terapéuticas ante las complicaciones mencionadas, con una significativa mejoría en la atención médica y en la sobrevida de los pacientes cirróticos.<sup>13, 14</sup>

No obstante, la difusión de estas pautas, y como sucede en todas las ramas de la medicina asistencial, la disponibilidad de recursos es universalmente heterogénea. Por lo tanto, un detallado conocimiento de los mismos facilitaría la adecuada derivación de pacientes. En nuestro conocimiento, en la República Argentina no hay registros relacionados con la prevalencia de pacientes cirróticos institucionalizados y con la accesibilidad a recursos terapéuticos. En consecuencia, el presente estudio fue diseñado para analizar la prevalencia de pacientes cirróticos hospitalizados en determinada fecha, sus causas de internación, las conductas terapéuticas frente a las complicaciones más frecuentes y la disponibilidad de recursos para ejecutarlas.

## Pacientes y métodos

El diseño corresponde al de un estudio observacional, de corte, realizado el 19 de octubre de 2016. Cincuenta centros, surgidos de los padrones disponibles en la Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE) y en la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH), fueron invitados a participar. Se invitó, además, a centros localizados en la República Oriental del Uruguay y en la República del Paraguay. La participación se concretó a través de respuestas a un cuestionario en línea, disponible en la página web de la FAGE el día del estudio. Este contenía 44 preguntas, divididas en 3 secciones: a) descripción del centro, b) características de los pacientes cirróticos internados en dicha fecha y c) actitudes terapéuticas y recursos disponibles en relación con las distintas complicaciones de la cirrosis: hemorragia variceal (HV), síndrome ascítico-edematoso (SAE), peritonitis bacteriana espontánea (PBE), síndrome hepatorenal tipo I (SHR/AKI), encefalopatía portosistémica (EPS), trasplante hepático (TLX) y cáncer primitivo de hígado (HCC).

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desvío estándar ( $\bar{X} \pm DE$ ) y las cualitativas mediante frecuencias relativas, absolutas y porcentuales. Se utilizó Chi

cuadrado o test de Fisher para comparar los grupos. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .<sup>15</sup>

## Resultados

Veinticinco (50%) de los centros hospitalarios invitados respondieron la encuesta: 23 de Argentina, 1 de Uruguay y 1 de Paraguay (\*\*\*)). Veinticuatro de ellos (96%) están localizados en áreas urbanas, 13 (52%) en ciudades con más de 1.000.000 de habitantes. De las instituciones, 14 (56%) poseen Servicio de Hepatología y 7 (28%) una Unidad de Trasplante Hepático. El Servicio de Clínica Médica está presente en la gran mayoría (n: 23; 92%), del mismo modo que el Servicio de Gastroenterología (n: 21; 84%). La accesibilidad a estudios videoendoscópicos es factible en el 100% de los Servicios de Gastroenterología, y están disponibles 7 días/24 horas en 18 de los centros (86%) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los centros participantes.

CARACTERÍSTICAS DEL CENTRO	n (%)
<b>Área</b>	
Urbana	24 (96)
Rural	1 (4)
<b>Población</b>	
< 100.000	3 (12)
100.000 - 300.000	2 (8)
300.000 - 1.000.000	7 (28)
> 1.000.000	13 (52)
<b>Privado afiliado a universidad</b>	7 (28)
<b>Público afiliado a universidad</b>	17 (68)
<b>Comunitaria</b>	16 (64)
<b>Número de camas</b>	
< 150	10 (40)
150 - 500	14 (56)
> 500	1 (4)
<b>Servicio de Hepatología</b>	14 (56)
<b>Servicio de Gastroenterología</b>	21 (84)
<b>Servicio de Medicina Interna</b>	23 (92)
<b>Servicio de Hemodinamia</b>	12 (48)
<b>Unidad de Trasplante Hepático</b>	7 (28)
<b>Unidad de Cuidados Intensivos</b>	21 (84)
<b>UCI polivalente</b>	17 (81)
<b>Número de camas en UCI (rango)</b>	18 (6-45)
<b>Recursos para realizar videoendoscopias</b>	21 (84)
<b>Los recursos están disponibles</b>	
7 días, las 24 horas	18 (86)
Solo en determinados horarios	3 (14)



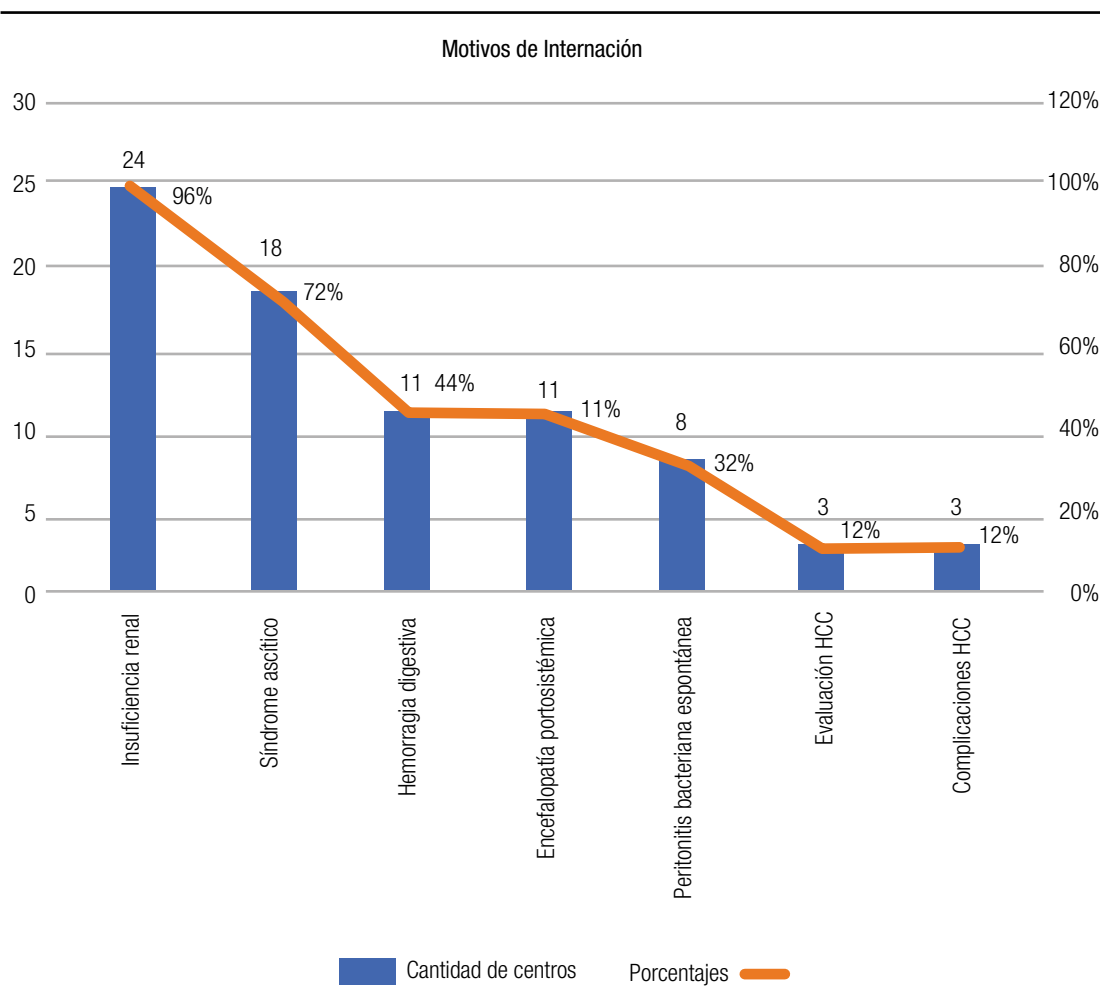
Se registraron 88 pacientes cirróticos internados, 70 (80%) de sexo masculino. La edad mediana fue de 56 años (rango: 6-87). Las causas de admisión más prevalentes fueron: IR, SAE, HV y EPS (96%, 72%, 44% y 44% de los centros; respectivamente) (Figura 1). El etilismo crónico y la infección por HCV predominaron como agentes etiológicos (88% y 48% de los centros respectivamente) (Figura 2). En 8 centros (32%) se observó una asociación entre el etilismo crónico y la infección por HCV.

### Sangrado digestivo

La admisión de los pacientes sangrantes “siempre en UTI” solo se cumple en el 32% de los centros, mientras que en la mayoría (56%) la decisión es variable. La videoendoscopia se realiza entre las 6 y 8 horas de la admisión en el 48% de las instituciones y antes de las 12 h en el

76%. La terapéutica endoscópica más utilizada es la ligadura de las várices (68%), aunque este recurso no está disponible en el 12% de los centros. Los fármacos vasoactivos se administran precozmente (antes del estudio endoscópico) en el 56% de los centros, siendo la terlipresina la droga más utilizada. Esta conducta predomina en los centros localizados en áreas con más de 1.000.000 de habitantes y con Servicio de Hepatología respecto de las áreas menos pobladas y que carecen de ese servicio (82% vs. 27% [ $p < 0,05$ ] y 85% vs. 11% [ $p < 0,01$ ]; respectivamente) (Tabla 2a). Los ATB se indican siempre desde el ingreso en el 80% de los centros y la ceftriaxona es la prescripción predominante (60%). Esta actitud también es más prevalente en áreas con más de 1.000.000 de habitantes y que cuentan con Servicio de Hepatología respecto de áreas menos pobladas y que carecen de ese

**Figura 1.** Frecuencias absolutas y relativas porcentuales de las etiologías de la cirrosis.



servicio (73% vs. 44% [NS] y 77% vs. 29% [ $p < 0,05$ ]; respectivamente). El 20% de los centros dispone de TIPS y stents esofágicos autoexpandibles para la emergencia (Tabla 2b).

### Síndrome ascítico edematoso

La paracentesis diagnóstica se realiza a todo paciente admitido con ascitis clínicamente detectable en el 96% de los centros, y la combinación de diuréticos (espironolactona + furosemida) + dieta hiposódica es el esquema terapéutico más utilizado (64% de los centros). En los casos de ascitis refractaria o intratable, el 88% de los centros realiza paracentesis evacuadora asociada a sero-albúmina. El TIPS es una opción terapéutica en el 24% de las instituciones y en el 76% se realiza evaluación para LTX, ambas circunstancias predominantes en centros con Servicio de Hepatología (93% vs. 55% [ $p < 0,05$ ] y 43% vs. 0% [ $p < 0,02$ ], respectivamente) (Tabla 3).

### Síndrome hepatorrenal / Peritonitis Bacteriana Espontánea / Infecciones.

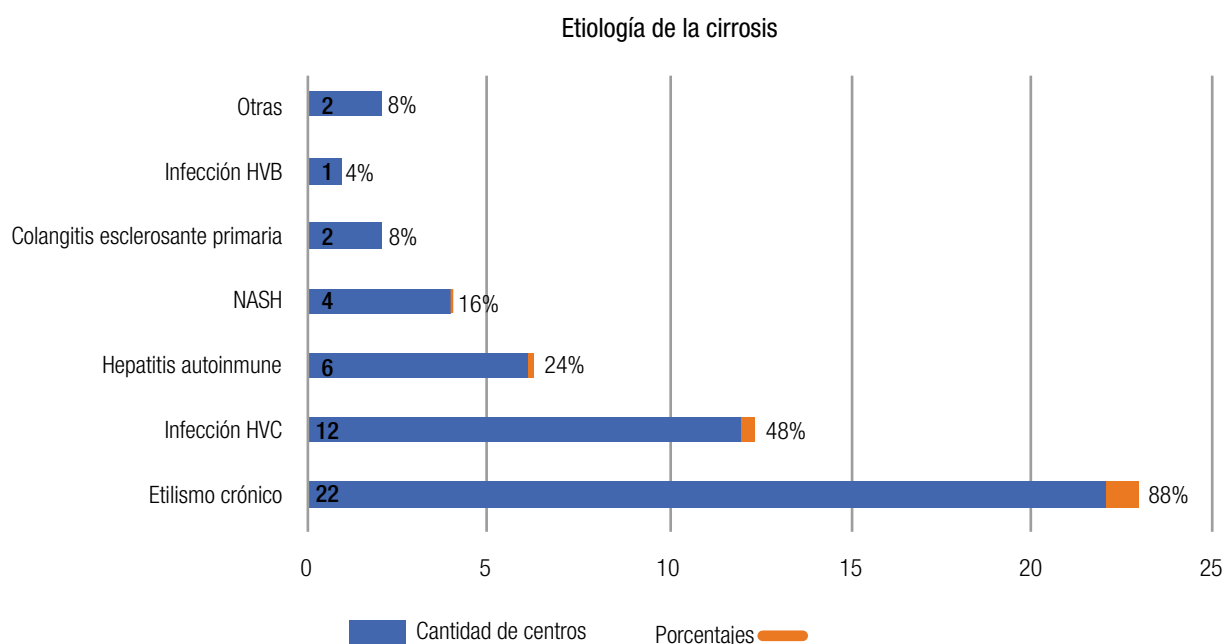
Ante el diagnóstico de síndrome SHR tipo I (actualmente denominado SHR-AKI), el tratamiento recomendado como primera opción terapéutica (terlipresina + albúmina) se indica en el 44% de los centros; siendo su utilización más frecuente también en centros localizados

en grandes áreas urbanas y con Servicio de Hepatología (69% vs. 17% [ $p < 0,05$ ] y 71% vs. 9% [ $p < 0,01$ ]; respectivamente)). Es importante destacar que un 32% de los centros no dispone de dichos recursos en forma habitual, en su mayoría localizados en áreas urbanas más pequeñas y sin Servicio de Hepatología. Ante el diagnóstico de PBE se utilizan cefalosporinas en el 60% de los centros. En el 64% de las instituciones el rescate bacteriano es bajo, a diferencia de aquellas que disponen de Servicio de Hepatología, en las que la tasa de rescate es moderada (50% vs. 0%; con y sin SH, respectivamente [ $p < 0,01$ ]). En la mayoría (92%) de los centros se utilizan las quinolonas como profilaxis secundaria. Las infecciones bacterianas no PBE más frecuentes son las urinarias (72%) y las pulmonares (28%) (Tabla 4).

### Encefalopatía portosistémica

En la profilaxis de la EPS durante el sangrado variceal, la lactulosa es la opción más utilizada (52%), mientras que el 32% la administra asociada a quinolonas o rifaximina. A la inversa, para la EPS crónica, esta última combinación se utiliza en el 56% de los casos, siendo más frecuente en los centros con Servicio de Hepatología (79% vs. 27%, con y sin SH, respectivamente [ $p < 0,05$ ]) (Tabla 5).

**Figura 2.** Frecuencias absolutas y relativas porcentuales de las causas de internación.



**Tabla 2a.** Recursos y actitudes terapéuticas para la hemorragia variceal.

Recurso	Frecuencia (%)	Área de cobertura Habitantes		p	Servicio de Hepatología		p
		< 1.000.000 (n:12)	> 1.000.000 (n:13)		Sí (n:14)	No (n:11)	
<b>Admisión de los pacientes en UCI</b>							
Depende de cada caso	14 (56)	7 (58)	7 (54)		7 (50)	7 (64)	NS
Siempre	8 (32)	3 (25)	5 (38)		6 (43)	2 (18)	
Nunca	3 (12)	2 (17)	1 (8)		1 (7)	2 (18)	
<b>La videoendoscopia diagnóstica se realiza</b>							
Dentro de las 6-8 horas, posadmisión	12 (48)	5 (42)	7 (54)		6 (43)	6 (55)	
Dentro de las 12 horas, posadmisión	7 (28)	5 (42)	2 (15)		5 (36)	2 (18)	
Dentro de las 24 horas, posadmisión	6 (24)	2 (17)	4 (31)		3 (21)	3 (27)	
<b>Procedimiento endoscópico terapéutico más utilizado en la emergencia</b>							
Ligaduras	17 (68)	8 (67)	9 (69)		11 (79)	6 (55)	NS
Escleroterapia	5 (20)	2 (17)	3 (23)		2 (14)	3 (27)	
No dispone de elementos para realizar	3 (12)	2 (17)	1 (8)		1 (7)	2 (18)	
<b>Utilización precoz de drogas vasoactivas (previo al estudio endoscópico)</b>							
Siempre	14 (56)	6 (50)	8 (62)		9 (64)	5 (45)	
Ocasionalmente	8 (32)	5 (42)	3 (23)		4 (29)	4 (36)	
No se dispone de drogas vasoactivas	3 (12)	1 (8)	2 (15)		1 (7)	2 (18)	
<b>Fármacos disponibles, en caso de disponer</b>							
Terlipresina	12 (55)	3 (27)	9 (82)	0,05	11(85)	1 (11)	0,01
Octreotide	9 (41)	7 (64)	2 (18)		2 (15)	7 (78)	
Somatostatina	0 (0)	0 (0)	0 (0)		(0)	0 (0)	
Vapreotide	1 (5)	1 (9)	0 (0)		0 (0)	1 (11)	

### Trasplante hepático

En la mayoría (88%) de los centros se realizan menos de 10 procedimientos por año. Solo en 2 de ellos se realizan más de 20. La etiología alcohólica es la causa más frecuente (60%), seguida del HCV (24%). Esta última predomina en los centros con Servicio de Hepatología (43% vs. 0%, con y sin SH, respectivamente [ $p < 0,05$ ]) (Tabla 6).

### Carcinoma hepatocelular

La vigilancia para HCC se realiza sistemáticamente en el 96% de los centros. En aproximadamente la mitad (48%) mediante ultrasonografía y alfafetoproteína cada

6 meses, y en el resto solamente mediante ultrasonografía. En el 60% de los centros se diagnostican menos de 10 casos por año. La cirugía, la quimioembolización y el trasplante hepático son las modalidades terapéuticas más utilizadas (64%, 52% y 36% de los centros, respectivamente). Todas estas opciones terapéuticas son más accesibles en los centros con Servicio de Hepatología respecto de aquellos sin este servicio, particularmente la quimioembolización y la termoablación (79% vs. 18% [ $p < 0,01$ ] y 50% vs. 9% [ $p < 0,05$ ], respectivamente) (Tabla 7).

### Discusión

La cirrosis es una enfermedad de distribución global, con elevada morbimortalidad. En las últimas cuatro dé-

**Tabla 2b.** Recursos y actitudes terapéuticas para la hemorragia variceal.

Recurso	Frecuencia (%)	Área de cobertura Habitantes		p	Servicio de hepatología		p
		< 1.000.000 (n:12)	> 1.000.000 (n:13)		Sí (n:14)	No (n:11)	
<b>Administración de antibióticos desde el ingreso:</b>							
Siempre	20 (80)	9 (75)	11 (85)		13 (93)	7 (64)	NS
Ocasionalmente	4 (16)	2 (17)	2 (15)		1 (7)	3 (27)	
Nunca	1 (4)	1 (8)	0		0 (0)	1 (9)	
<b>Si la respuesta es siempre, el esquema habitual es:</b>							
Ceftriaxona (5-7 días)	12 (60)	4 (44)	8 (73)	NS	10 (77)	2 (29)	0,05
Quinolonas (5-7 días)	7 (35)	5 (56)	2 (18)		2 (15)	5 (71)	
Otro	1 (5)	0 (0)	1 (9)		1 (8)	0 (0)	
<b>La doble sonda balón de Sengstaken-Blakemore</b>							
Se coloca solamente ante el fracaso de las medidas antes mencionadas	24 (96)	11 (92)	13 (100)		14 (100)	10 (91)	
Se utiliza frecuentemente dado que no dispone de las otras medidas descriptas	1 (4)	1 (8)	0		0 (0)	1 (9)	
Dicha sonda solamente se utiliza en UCI	17 (68)	7 (58)	10 (77)		9 (64)	8 (73)	
Se dispone de TIPS en la emergencia	5 (20)	1 (8)	4 (31)	NS	4 (29)	1 (9)	
Se dispone de stents metálicos autoexpandibles para esófago	5 (20)	2 (17)	3 (23)		4 (29)	1 (9)	

cadase han producido importantes avances en el conocimiento de su fisiopatología y de sus complicaciones.<sup>16-21</sup> Simultáneamente, las áreas de prevención, diagnóstico y tratamiento han experimentado progresos notables. Como resultado, las cifras de mortalidad han mejorado significativamente.<sup>13, 14, 22</sup> Las “guías” han tenido un rol trascendente, no solo para la difusión de estos conocimientos, sino también para el direccionamiento de actitudes terapéuticas.<sup>4-12</sup> En consecuencia, existen criterios permanentemente actualizados acerca de cuándo, cómo y dónde tratar las complicaciones de la cirrosis. Más aún, cuando estas frecuentemente coexisten en la admisión (ej.: HV y EPS, infecciones y SHR-AKI) o bien cuando alguna de ellas surge durante la internación, agregándose a la que determinó la admisión.

La realidad argentina en relación con esta patología es similar a la de los países desarrollados, al menos en los aspectos etiológicos dominantes. Sin embargo, existen notables diferencias en relación con los recursos de infraestructura disponibles. Estas similitudes y divergencias, no

obstante su certidumbre, no resultan de registros estadísticos, sino de una percepción objetiva. El presente estudio, realizado en cirróticos institucionalizados, permite confirmar lo mencionado en relación con las causas de cirrosis: el alcohol y la infección por HCV son los agentes etiológicos más prevalentes en nuestro medio. Además, es destacable el rol creciente del NASH, que ocupa el 4º lugar en este ranking.

La mayoría de los centros participantes pertenece a áreas urbanas densamente pobladas, y son, como mínimo, de mediano tamaño, dado que un 56% dispone de entre 150 y 500 camas. Existe en ellos una adecuada complejidad para el tratamiento convencional de la cirrosis y sus complicaciones.

La insuficiencia renal y el síndrome ascítico edematoso (96% y 72% de los centros, respectivamente) fueron las causas de admisión más frecuentes. La magnitud de estos porcentajes (particularmente el de IR) refleja un hecho habitual, ya mencionado: la coexistencia de complicaciones en el momento de la admisión. Sin embargo,

**Tabla 3.** Recursos y actitudes terapéuticas para el síndrome ascítico-edematoso.

Recurso	Frecuencia (%)	Servicio de hepatología		p
		Sí (n:14)	NO (n:11)	
<b>Se realiza paracentesis diagnóstica</b>				
En todo paciente admitido con ascitis clínicamente detectable	24 (96)	14 (100)	10 (91)	
Solo en aquellos casos en que se sospecha la presencia de PBE	1 (4)	0 (0)	1 (9)	
<b>Esquema terapéutico básico del síndrome ascítico</b>				
La combinación de furosemida y espironolactona en las dosis indicadas + dieta hiposódica	16 (64)	10 (71)	6 (55)	NS
Espironolactona (100-150 mg/día) + dieta hiposódica	8 (32)	4 (29)	4 (36)	
Furosemida (40 mg/día) + dieta hiposódica	1 (4)	0 (0)	1 (9)	
<b>Tratamiento habitual de la ascitis refractaria/intratable</b>				
Paracentesis evacuadora + administración de seroalbúmina	22 (88)	14 (100)	8 (73)	
Paracentesis evacuadora + administración de otros expansores	3 (12)	0 (0)	3 (27)	
Coloides	1		1	
Poligelina	1		1	
Ringer lactato	1		1	
<b>Evaluación para OLT de los pacientes con ascitis refractaria</b>	19 (76)	13 (93)	6 (55)	0,05
<b>TIPS como opción accesible para la ascitis refractaria</b>	6 (24)	6 (43)	0 (0)	0,02

es llamativa la reducida proporción de infecciones (PBE u otras) como causa exclusiva de internación. Es posible que el diagnóstico de las mismas se haya demorado o que estas hayan tenido, en su presentación, un carácter predominantemente nosocomial.

La hemorragia variceal es la complicación más grave de la cirrosis. Las recomendaciones vigentes incluyen: in-

greso a UTI, control hemodinámico y monitoreo de signos vitales, administración precoz de drogas vasoactivas, ATB y la realización del estudio endoscópico (diagnóstico y terapéutico) dentro de las 12 horas posteriores a la admisión.<sup>6, 7, 23</sup> El cumplimiento de estas medidas se ha asociado a una importante disminución de la mortalidad, no obstante esta persiste en un 15-25%.<sup>23</sup> En este estudio observamos que entre el 50% y el 68% de los centros cumplimenta todas estas medidas, aunque un 12% carece de los recursos fundamentales (UTI, drogas vasoactivas, terapéutica endoscópica). Solo un 56% de los centros admite "siempre en UTI" (recomendación formal). Esta actitud es aceptable en la medida que el argumento para este proceder esté basado en la limitación de camas y no en una subestimación de la gravedad del cuadro. El paciente puede ser admitido en una Unidad de Cuidados Intermedios (UCI), pudiendo allí recibir la misma atención médica y cuidados de enfermería que en una UTI. Finalmente, el acceso a las terapias más sofisticadas y onerosas (TIPS, stents esofágicos) queda limitado a un pequeño grupo de instituciones, convertidas en centros de referencia para estas instancias terapéuticas.

La ascitis es la descompensación más frecuente de la cirrosis: aproximadamente un 60% de los pacientes compensados la desarrollarán en un plazo de 10 años, con una mortalidad asociada de hasta un 50% a los 2 años.<sup>4, 5, 24, 25</sup> Las respuestas en relación con los enfoques diagnóstico y terapéutico muestran un amplio seguimiento de las recomendaciones vigentes. Esta consideración es relevante, porque la ascitis fue la segunda causa de admisión entre las instituciones participantes. En el 96% de ellas se realiza paracentesis diagnóstica, se administran ATB en todos los casos de PBE y se indica profilaxis secundaria para la misma. El tratamiento básico recomendado para el SAE (diuréticos + dieta hiposódica) se realiza en el 64% de los centros, mientras que para la ascitis refractaria la paracentesis terapéutica asociada a administración de albúmina es adoptada por el 88%. Los mismos centros de referencia citados para el caso de la HV (v.g.: aquellos con Servicio de Hepatología) son los que disponen en su oferta terapéutica los procedimientos más complejos (TIPS y LTX).

Respecto de la insuficiencia renal los resultados son menos alentadores. La terapéutica sugerida por las guías internacionales está disponible en el 44% de los centros, mientras que el 32% no cuenta con posibilidad terapéutica. Es importante destacar que la IR fue la principal causa de admisión registrada, presente en el 96% de las instituciones participantes. Del mismo modo que para la HV y el SAE, en los Servicios de Hepatología es donde mayormente se accede al esquema terapéutico requerido para esta complicación.

**Tabla 4.** Recursos y actitudes terapéuticas para el SHR/AKI y la PBE.

Recurso	Frecuencia (%)	Área de cobertura Habitantes		p	Servicio de Hepatología		p
		< 1.000.000 (n:12)	> 1.000.000 (n:13)		Sí (n:14)	No (n:11)	
<b>Ante el diagnóstico de síndrome hepatorenal tipo I se administra:</b>							
Terlipresina + albúmina	11(44)	2 (17)	9 (69)	0,05	10 (71)	1 (9)	0,01
Octreotide + albúmina	6 (24)	5 (42)	1 (8)		2 (14)	4 (36)	
No dispone de vasoconstrictores y expansores en forma habitual	8 (32)	5 (42)	3 (23)		2 (14)	6 (55)	
<b>Frente al diagnóstico de PBE</b>							
Se utiliza rutinariamente cefalosporinas	15 (60)	8 (67)	7 (54)		7 (50)	8 (73)	
Se utiliza otro esquema en infecciones nosocomiales o relacionadas a instituciones de salud	10 (40)	3 (25)	5 (25)		7 (50)	3 (27)	
Piperacilina-Tazobactam	5 (62,5)	1	4		3	2	
Ampicilina/sulbactam+ciprofloxacina o piperacilina/tazobactam	1 (12,5)	1	1			0	
Carbapenems	1 (12,5)		1		1	0	
Piperacilina-tazobactam/vancomicina	1 (12,5)	1			1	0	
<b>El rescate bacteriano en líquido ascítico</b>							
Bajo (< 20% de los casos)	16 (64)	7 (58)	9 (69)		6 (43)	10 (91)	0,01
Moderado (20-50% de los casos)	7 (28)	4 (33)	3 (23)		7 (50)	0 (0)	
Elevado (> 50% de los casos)	2 (8)	1 (8)	1 (8)		1 (7)	1 (9)	
<b>En profilaxis secundaria de la PBE se prescribe</b>							
Quinolonas	23 (92)	11 (92)	12 (92)		13 (93)	10 (91)	
Rifaximina	1 (4)	0 (0)	1 (8)		1 (7)	(0)	
No hacemos profilaxis secundaria de PBE	1 (4)	1 (8)	0 (0)		(0)	1 (9)	
<b>Las infecciones no PBE más prevalentes son</b>							
Urinarias	18 (72)	9 (75)	9 (69)		12 (86)	6 (55)	NS
Pulmonares	7 (28)	3 (25)	4 (31)		2 (14)	5 (45)	

La encefalopatía hepática es una de las manifestaciones más debilitantes de la cirrosis, con alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. Es muy prevalente en estadios avanzados de la enfermedad, aunque también, pero menos evidente, está presente en grado mínimo en cirróticos compensados. El deterioro cognitivo que genera requiere la utilización de importantes recursos sanitarios, por lo que su tratamiento en los casos crónicos y la profilaxis en otras situaciones (ej.: HV) es muy importante.<sup>10</sup> Para los casos de EPS crónica y para la profilaxis en la HV, las medidas sugeridas se cumplen en un porcentaje aceptable de los centros (52-56%).<sup>10, 26, 27</sup>

Actualmente, el cáncer primitivo de hígado ocupa el 5º lugar entre los cánceres más frecuentes y es la segunda causa de muerte en el mundo relacionada a neoplasias.<sup>28, 29</sup> Su incidencia ha aumentado recientemente, y esta tendencia persistirá debido al crecimiento poblacional, a la epidemia de diabetes y obesidad, así como a la dificultad en el acceso global a las nuevas terapias antivirales para HCV. En Argentina hay datos relacionados a la etiología de la hepatopatía subyacente, pero no acerca de aplicabilidad de tratamientos y sobrevida.<sup>30</sup> Por todo ello la vigilancia es relevante. Son destacables los hallazgos de nuestro estudio, que muestran que la búsqueda sistemática se reali-

**Tabla 5.** Recursos y actitudes terapéuticas para la encefalopatía portosistémica.

Recurso	Frecuencia (%)	Servicio de Hepatología		p
		Sí (n:14)	NO (n:11)	
<b>Para profilaxis de EPS durante el episodio de sangrado se indica</b>				
Lactulosa	13 (52)	7 (50)	6 (55)	
Lactulosa + Quinolonas o Rifaximina	8 (32)	6 (43)	2 (18)	
Quinolonas	3 (12)	0 (0)	1 (9)	
No se indica profilaxis de EPS	1 (4)	1 (7)	2 (18)	
<b>El esquema terapéutico para EPS crónica es</b>				
Lactulosa + Rifaximina	14 (56)	11 (79)	3 (27)	0,05
Lactulosa	8 (32)	3 (21)	5 (45)	
Lactulosa + Quinolonas	2 (8)	0 (0)	2 (18)	
Rifaximina	1 (4)	0 (0)	1 (9)	

za en el 96% de los centros, siguiendo recomendaciones actuales.<sup>11, 12, 28, 29</sup> En el 60% de los centros se diagnostican menos de 10 casos por año. Respecto de las opciones terapéuticas, estas también fueron más accesibles en los centros con Servicio de Hepatología, particularmente la quimioembolización y la termoablación.

El trasplante hepático está indicado en pacientes con enfermedad avanzada, falla hepática fulminante y en ciertos casos de HCC.<sup>31</sup> En nuestro país, durante el período 2005-2011, su aplicabilidad (nº de trasplantes/nº de pacientes en lista de espera) fue del 43% mientras que la remoción de lista de espera (por muerte o enfermedad avanzada) fue del 28%. La escasez de donantes es la principal limitante de esta actitud terapéutica.<sup>32</sup> Veintidós de las instituciones participantes en este estudio indicaron entre 1 y 10 procedimientos anuales, siendo el alcohol y el HCV las etiologías más frecuentes. Dado que solo el 28% de los centros dispone de Unidad de Trasplante Hepático, interpretamos que los pacientes trasplantados son inicialmente evaluados en otras instituciones, de menor complejidad.

Frente a estos resultados surgen las siguientes consideraciones: a) la participación final (50% de los centros invitados) es baja. En futuras encuestas deberá reconsiderarse de manera crítica los tiempos, la forma y los destinatarios de futuros estudios con estas características. Una convocatoria más amplia y heterogénea podrá atenuar, aunque no evitar, el sesgo implícito en estos estudios; b) el alcohol y la infección por HCV dominan el espectro

etiológico de la cirrosis en nuestro país; c) los enfoques terapéuticos y la infraestructura necesaria para efectivizarlos están disponibles en la mayor parte de las instituciones participantes, al menos en las de mayor complejidad. Podemos entonces afirmar que en las grandes áreas urbanas de Argentina existen centros de referencia para el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis. Asumiendo la inexistencia de estas capacidades en áreas de menor población: ¿qué conducta debe adoptarse allí con estos pacientes? En nuestra opinión, sin ninguna duda, tras los cuidados iniciales y necesarios, los pacientes deben ser derivados a un centro de referencia.

Esta afirmación no es arbitraria y tiene sólidos fundamentos en la bibliografía. Estudios publicados hace ya casi dos décadas reportaban que, para cualquier patología y dentro de cualquier especialidad, la calidad de atención y los resultados de esta diferían significativamente entre generalistas y especialistas, favoreciendo los resultados finales a estos últimos.<sup>33</sup> En el terreno específico de la cirrosis descompensada las diferencias favorecen la atención conjunta del generalista junto con el gastroenterólogo, respecto del generalista solo. Esta asociación se tradujo en una menor estadía hospitalaria e inferiores costos de internación, junto con una menor tasa de readmisión y mortalidad a los 30 días.<sup>34</sup> Existe consenso acerca de que la evolución del conocimiento y la creciente complejidad de las estrategias terapéuticas requieren un equipo multidisciplinario, liderado por un hepatólogo.<sup>35</sup>

No obstante, el conocimiento de la existencia de guías y la facilidad para acceder a su contenido, la adherencia

**Tabla 6.** Casuística de trasplante hepático. Etiología.

Casuística / etiología	Frecuencia (%)	Servicio de Hepatología		p
		Sí (n:14)	NO (n:11)	
<b>Trasplantes hepáticos realizados al año</b>				
< 10	22 (88)	12 (86)	10 (91)	
10 - 20	1 (4)	1 (7)	0 (0)	
> 20	2 (8)	1 (7)	1 (9)	
<b>Etiología más frecuente</b>				
Alcohólica	15 (60)	6 (43)	9 (82)	NS
Virus C	6 (24)	6 (43)	0 (0)	0,05
NASH	1 (4)	1 (7)	0 (0)	
Virus B	1 (4)	1 (7)	1 (9)	
Otra	2 (8)	1 (7)	1 (9)	

**Tabla 7.** Vigilancia de carcinoma hepatocelular. Recursos terapéuticos.

Recurso	Frecuencia (%)	Servicio de Hepatología		p
		Sí (n:14)	NO (n:11)	
<b>Vigilancia para HCC en forma sistemática</b>	23 (96)	14 (100)	10 (91)	
<b>En caso afirmativo, se realiza mediante:</b>				
Ultrasonografía + alfafetoproteína c/6 meses	11 (48)	6 (43)	6 (60)	
Ultrasonografía c/6 meses	11 (48)	7 (50)	4 (40)	
Otra	1 (4)	1 (7)	0 (0)	
<b>Número de casos de HCC al año</b>				
< 10	15 (60)	7 (50)	9 (82)	NS
10 - 20	7 (28)	6 (43)	1 (9)	
> 20	2 (8)	1 (7)	1 (9)	
<b>Modalidades terapéuticas para HCC</b>				
Cirugía	16 (64)	11 (79)	5 (45)	NS
Quimioembolización	13 (52)	11 (79)	2 (18)	0,01
Trasplante hepático	9 (36)	7 (50)	2 (18)	NS
Termoablación	8 (32)	7 (50)	1 (9)	0,05
Alcoholización	6 (24)	4 (29)	2 (18)	NS

a sus pautas es variable.<sup>36</sup> Sin embargo, hay otros factores que influyen en la evolución de las complicaciones de la cirrosis: la gravedad de estos episodios y la creciente incidencia de las infecciones, ambos determinantes de las elevadas cifras de mortalidad, aun en centros de filiación académica.<sup>37-40</sup>

En síntesis, los resultados de este estudio muestran una elevada disponibilidad de recursos humanos e infraestructura para el manejo convencional de las complicaciones de la cirrosis, habiendo acceso a recursos no convencionales en una minoría de ellos. Todos se encuentran localizados en áreas urbanas y hacia ellos deberían ser referenciados los pacientes en las circunstancias analizadas.

**Sostén financiero.** Este trabajo fue realizado con un subsidio otorgado por la Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE).

## Referencias

1. Ray Kim W, Brown RS Jr., Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: Summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227-242.
2. Asrani SK, Larson JL, Yawn B, Therneau TM, Ray Kim W. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology* 2013; 145: 375-382.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2010; 58: 593-608.
4. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
6. AASLD Practice Guidelines. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal haemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938.
7. De Franchis R, Baveno V Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752.
8. Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammer F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, García-Martínez R, Wendon J, Such J, Córdoba J, Sanyal A, García-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Gines P. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324.
9. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, Angeli P, Moreau R, Davenport A, Jalan R, Ronco C, Genyk Y, Arroyo V. Working party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 702-709.
10. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Córdoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. AASLD Practice Guideline. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715-735.
11. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
12. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
13. Galbois A, Trompette ML, Das V, Boelle PY, Carbonell N, Thabut D, Housset C, Ait-Oufella H, Offenstadt G, Maury E, Guidet B. Improvement in the prognosis of cirrhotic patients admitted to an intensive care unit, a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 897-904.
14. Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES, Hayashi PH. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010. *Gastroenterology* 2015; 148: 967-977.
15. Agresti A & Franklin C. Statistics: The art and science of learning from data. 3rd Edition; 2013. Pearson Publishing Ltd, London.
16. Córdoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Sem Liv Dis* 1996; 16: 271-280.
17. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 72-79.



18. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S125-S130.
19. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727-738.
20. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP. Inflammation and portal hypertension. The undiscovered country. *J Hepatol* 2014; 61: 155-163.
21. Kirstein MM, Vogel A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2014; 32: 545-553.
22. Sharma P, Sarin S. Improved survival in the patients with variceal bleed. *International Journal of Hepatology* 2011; 1-7.
23. García-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335.
24. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodes J, Rozman C. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
25. Runyon B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
26. Romero-Gómez M, Ba F, García-Valdecasas MS, García E, Aquilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-2723.
27. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, Langa KM, Volk ML. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012; 55: 184-191.
28. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
29. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin C, Abecassis M, Roberts LR, Zhu A, Murad MH, Marrero J. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358-380.
30. Fassio E, Míguez E, 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, Bázquez 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.
31. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433-485.
32. Ruf A, Cejas NG, de Santibáñez E, Villamil FG en representación de la Sociedad Argentina de Trasplantes. Consenso de trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46: 230-236.
33. Harrold LR, Field TS, Gurwitz JH. Knowledge, patterns of care, and outcomes of care for generalists and specialists. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 499-511.
34. Bini EJ, Weinschel EH, Generoso R, Salman L, Dahr G, Pena-Sing I, Komorowski T. Impact of gastroenterology consultation on the outcomes of patients admitted to the hospital with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 1089-1095.
35. Mellinger JL, Volk ML. Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: A need for care coordination. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 217-223.
36. Kanwal F, Kramer JR, Buchanan P, Asch SM, Assioun Y, Bacon BR, Li J, El-Serag H. The quality of care provided to patients with cirrhosis and ascites in the Department of Veterans Affairs. *Gastroenterology* 2012; 143: 70-77.
37. Volk LM, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 247-252.
38. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 105-112.
39. Mellinger JL, Richardson GR, Mathur AK, Volk ML. Variation among United States hospitals in inpatient mortality for cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 577-584.
40. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, García-Tsao G, Maliakkal B, Biggins SW, Thuluvath PJ, Fallon MB, Subramanian RM, Vargas H, Thacker LR, O'Leary JG. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2016; 64: 200-208.

# Uso del prucalopride en el estreñimiento crónico inducido por el uso de opioides en una población ambulatoria

Esteban H Campitelli,<sup>1,2</sup> María del V Sivanto<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología del Hospital Aeronáutico Central.

<sup>2</sup>Centro Privado de Cirugía y Coloproctología.

<sup>3</sup>Instituto Argentino del Diagnóstico.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):296-301

Recibido: 18/02/2018 / Aceptado: 18/06/2018 / Publicado online: 17/12/2018

## Resumen

El uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico se ha incrementado. Uno de los efectos adversos más frecuentes es el estreñimiento crónico (EC). Algunos procinéticos pueden ser efectivos para su tratamiento. **Objetivo.** Evaluar la eficacia y la seguridad del prucalopride comparado con la combinación de lactulosa/bisacodilo en pacientes con EC inducido por opioides. **Material y métodos.** Estudio prospectivo aleatorizado. Se incluyeron 50 pacientes en el grupo prucalopride y 50 en el grupo lactulosa/bisacodilo, tratados por cuatro semanas. Fueron evaluados con la escala visual de Bristol (EB) y con una encuesta de calidad de vida. **Resultados.** El grupo de prucalopride demostró ser seguro y eficaz, con diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento del EC inducido por opioides, comparado con el grupo lactulosa/bisacodilo ( $X^2 = 4,058$  y  $p < 0,05$ ); no hubo diferencias significativas en la respuesta por edad y sexo en ambos gru-

pos. Ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos adversos. **Conclusiones.** Los resultados demostrarían que el prucalopride es seguro y eficaz en el tratamiento del EC secundario a opioides.

**Palabras claves.** Prucalopride, bisacodilo, opioides, estreñimiento crónico, agonista 5HT<sub>4</sub>.

## Effectiveness of prucalopride in the chronic constipation induced by the use of opioids in an ambulatory population

### Summary

The use of opioids for the treatment of chronic pain has increased. One of the most frequent adverse effects is chronic constipation (CC). Some prokinetics can be effective for its treatment. **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of prucalopride compared to the combination of lactulose / bisacodyl in patients with CC induced by opioids. **Material and methods.** Prospective randomized study. Fifty patients were included in the prucalopride group and 50 in the lactulose / bisacodyl group treated for four weeks. They were evaluated with the Bristol visual scale (EB) and with a quality of life survey. **Results.** Prucalopride group proved to be safe and effective. It presented a statistically significant difference in the treatment of opioid-induced CC, compared with the lactulose / bisacodyl group. ( $X^2 = 4.058$  and  $p < 0.05$ ); there were no significant differences in the response by age and sex in both groups. No patient abandoned the treatment due to

**Correspondencia:** Esteban H Campitelli  
Av. Pedro Goyena 1776 Piso 4 Depto. F (CP: 1406). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: 011 57715114  
Correo electrónico: ehcampi@gmail.com

*adverse effects. Conclusions. The results would show that prucalopride is safe and effective in the treatment of CD secondary to opioids.*

**Key words.** Prucalopride, bisacodyl, cronic constipation, 5HT<sub>4</sub> agonist.

El uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico se ha incrementado en los últimos años. El estreñimiento crónico (EC) es el efecto adverso más común y persistente.<sup>1</sup> La estimulación de los receptores opioides  $\mu$  determina el enlentecimiento de los movimientos colónicos y la disminución de las secreciones que conllevan a dicho estado.<sup>2,3</sup> El tratamiento habitual del estreñimiento, basado en las medidas higiénico dietéticas, el incremento de fibras y la actividad física resultan insuficientes para revertir el cuadro ocasionado por los opioides, razón por la cual se utilizan drogas laxantes, con errática respuesta.<sup>3</sup> Drogas de uso frecuente como la lactulosa, el bisacodilo y el picosulfato de sodio son utilizadas por autoprescripción con pobres resultados. Ensayos controlados con lubiprostone, prucalopride, naloxegol han sido publicados para tal fin.<sup>4-6</sup> Una serie de drogas que se focalizan en el PAMORA (*peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist*) están siendo evaluadas en la actualidad para revertir el estreñimiento en los pacientes tratados con opioides. Si bien el naloxegol ha sido de las primeras, hoy se evalúan el axelopran, avimopan y el nadelmedine, entre otros.<sup>13</sup>

El prucalopride es un procinético agonista altamente selectivo de los receptores 5HT<sub>4</sub> con probado efecto en el tratamiento del EC, incluido el inducido por los opioides. La acción sobre los receptores 5HT<sub>4</sub> desencadena movimientos propulsivos, de mezcla y liberación de agua a la luz del tubo digestivo, que no se ven influenciados por la acción de los analgésicos opioides, siendo la acción más efectiva cuanto mayor sea la densidad de receptores a nivel colónico. Si bien no ha sido aprobado para su uso por la FDA para este fin, los ensayos realizados en Europa lo muestran como efectivo.<sup>7</sup> Por su mecanismo de acción, las drogas que actúan sobre el receptor  $\mu$  no influyen significativamente en su respuesta, y su acción no condiciona el efecto opioide analgésico. Sin embargo, muchos de los antagonistas  $\mu$  si lo hacen.<sup>15</sup>

## Objetivo

Primario: evaluar la eficacia del prucalopride en comparación con la combinación de lactulosa/bisacodilo en el EC inducido por opioides. Secundario: evaluar la seguridad y tolerancia.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, aleatorizado, de comparación a muestras independientes y longitudinal, que comparó dos grupos durante un mes a dosis habituales de prucalopride 2 mg y bisacodilo 5 mg + lactulosa 15 ml. El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Independiente y los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado para participar del estudio. Los pacientes, junto con las medidas higiénico dietéticas, recibieron un tratamiento que no se alejó de las dosis publicadas en la bibliografía, razón por la cual el ensayo se consideró como clínico de fase IV (prucalopride 2 mg/día y bisacodilo 5 mg/lactulosa 15 ml/día). Se reclutaron pacientes durante siete meses, entre mayo y noviembre de 2017.

## Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, de 18 a 70 años.
- Dolor de origen no oncológico.
- Pacientes tratados con opioides por más de tres semanas, que hayan desarrollado estreñimiento definido claramente por la escala visual de Bristol.
- No ser estreñido previamente según criterio de Roma III.
- Firma del consentimiento informado.

## Criterios de exclusión

- Pacientes polimedicados que pudiesen dificultar la evaluación de los resultados transcurridas las cuatro semanas.
- Sospecha de obstrucción mecánica del colon.
- Diabetes, anemia sintomática e insuficiencia cardíaca descompensada.

## Criterios de eliminación

Cualquier desviación significativa del protocolo, en particular el no cumplimiento de los controles asignados o la aparición de criterios de exclusión no demostrados inicialmente.

Se incluyeron 50 pacientes en el grupo prucalopride (grupo I) y 50 en el grupo lactulosa/bisacodilo (grupo II). Se necesitaron 105 pacientes para obtener la población a estudiar, ya que tres del grupo II y dos del grupo I no quisieron ser parte del protocolo.

El primer paciente fue incluido en el grupo I, y si por negativa o razón oncológica del dolor no pudo ser incluido, el paciente inmediato posterior fue incluido en el grupo que no pudo ser ocupado, para no alterar la distribución en la elección de los pacientes según el grupo asignado. Las medidas higiénico-dietéticas se complementaron con un comprimido de 2 mg/día en el grupo I, y 30 ml de lactulosa más un comprimido de 5 mg de

bisacodilo en el grupo II. Todos los pacientes recibieron siempre la dosis sugerida. El grupo I no utilizó dosis de 4 mg porque las diferencias terapéuticas no son significativas con el uso de 2 mg, y los efectos adversos aumentan considerablemente.<sup>10</sup> Se evaluó a los pacientes semanalmente para observar la tolerancia y el cumplimiento del protocolo, pero el análisis estadístico de los resultados solo se realizó una vez finalizadas las cuatro semanas. Se empleó la escala de Bristol en la inclusión y los controles programados. Cabe destacar que los pacientes incluidos presentaron signos de estreñimiento como consecuencia del tratamiento con opioides. Se les pidió que se autoevaluaran en la escala, la que determinó su inclusión y fue la que refirieron al terminar las cuatro semanas.

La escala visual de Bristol es una herramienta de fácil comprensión para pacientes y médicos (Figura 1).<sup>14</sup> La tolerancia al tratamiento y los efectos adversos fueron evaluados semanalmente. En los controles en los que los pacientes referían mucho malestar por falta de respuesta y perpetuación del EC, se realizó rescate con bisacodilo 5 mg según los protocolos publicados sobre el tema.<sup>16</sup> Se consideró como buena adherencia al tratamiento haber tomado más del 60% de las dosis indicadas, habiendo

sido evaluada a la semana tres, ya que la medicación prevista debía traerse a cada consulta de control. En la semana tres se asentó el conteo de medicación, habiéndose elegido dicha semana por protocolo, y por haber superado el 50% del mismo. Todos los pacientes superaron dicho porcentual, en más del 80%.<sup>1</sup>

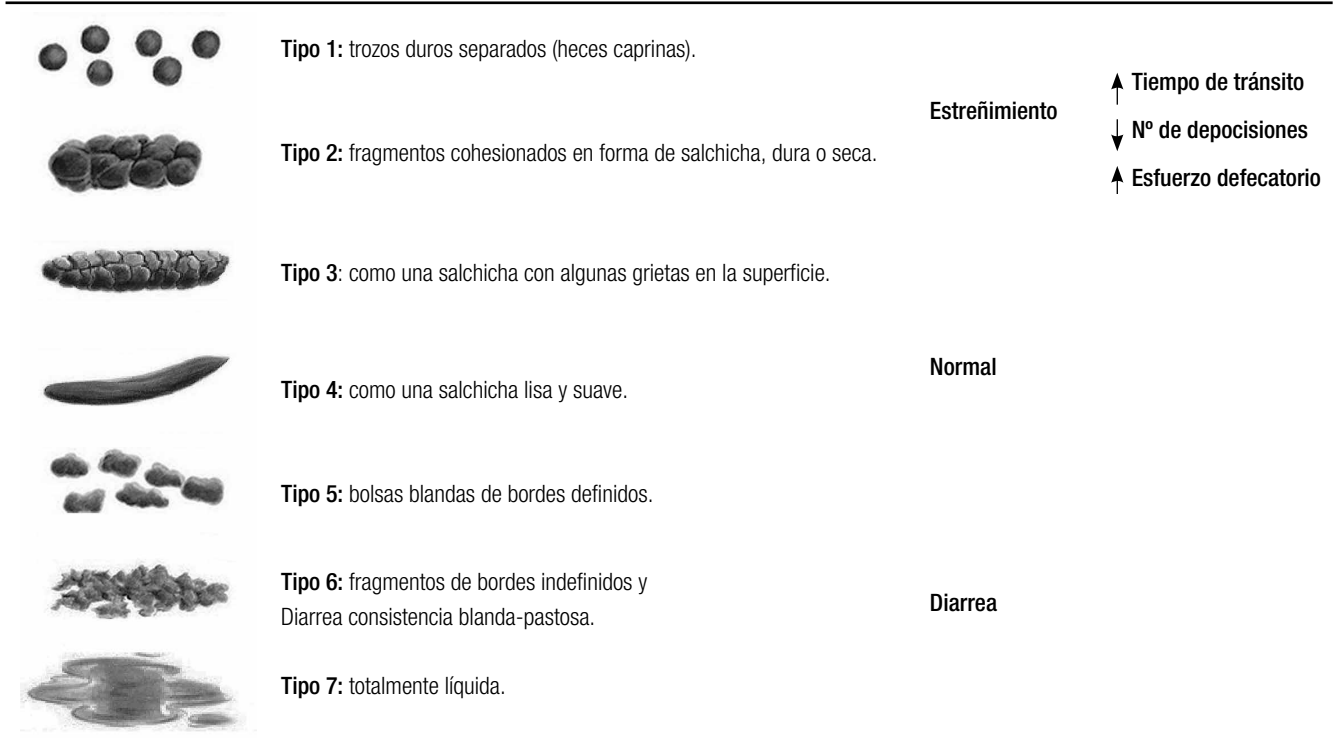
**Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados estadísticamente con el software SPSS 22.0, versión en español. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa y el intervalo de confianza del 95% para las evaluaciones de regresión logística. Para la comparación de grupos se utilizaron Chi<sup>2</sup> de Pearson, razón de verosimilitudes y el test exacto de Fisher. Para corroborar estos resultados se realizó una regresión logística utilizando el sexo como covariable.

**Resultados**

Los pacientes fueron ingresados, previa firma del consentimiento informado, entre mayo y noviembre de 2017. El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Independiente.

*Figura 1. Escala visual de Bristol: evaluación de las características defecatorias.*



En la respuesta positiva al grupo prucalopride las heces fueron normales o levemente diarreas, tipos 3, 4, 5, mientras que en el grupo lactulosa/bisacodilo, fueron diarreas, tipos 5 y 6.

La distribución de la población y el origen de la indicación de los opioides se muestran en la Tabla 1. Más del 60% de los dolores dorsales eran de tipo neurítico por compresión, y los restantes por algún grado de colapso vertebral vinculado a razones postraumáticas o por disminución de la densidad mineral ósea. Los dolores de rodilla eran por artrosis.

Las drogas opioides más prevalentes que recibían para el tratamiento del dolor, sumadas a AINES y paraceta-

**Tabla 1.** Demografía y origen del dolor.

	Prucalopride	Lactulosa / Bisacodilo
Sexo femenino	26	26
Sexo masculino	24	24
Edad 18 a 29 años	0	0
Edad 30 a 49 años	10	12
Edad 50 a 70 años	40	38
<b>Origen del dolor</b>		
Espalda, neurítico y desmineralización	25	20
Rodilla, artrosis	12	18
Fibromialgia	9	6
Artritis autoinmunes	4	6
<b>Total pacientes</b>	<b>50</b>	<b>50</b>

mol, fueron codeína 30 a 60 mg c/ 6 horas; tramadol 25 o 50 mg c/ 8 horas y oxicodona 10 mg c/ 12 horas.

Todos los pacientes que fueron reclutados terminaron el estudio. La muestra estuvo conformada por 100 pacientes (47 hombres) con una edad mediana de 58 años (rango: 32-70); estos fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: grupo I (n = 50 con prucalopride 2 mg/día) y grupo II (n = 50 con lactulosa 30 ml y bisacodilo 5 mg/día); 3 y 11 sujetos de cada grupo, respectivamente requirieron un rescate con 5 mg de bisacodilo. Las respuestas a las drogas fueron evaluadas en forma posterior al rescate con bisacodilo en los casos en que este fue indicado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en edad o sexo entre ambos grupos. Los pacientes incluidos en este protocolo fueron evaluados con la escala visual de Bristol para su inclusión, habiéndose observado un cambio significativo de la característica de sus heces. Todos los pacientes incluidos refirieron corresponder a los tipos 3, 4 y 5 previo a la ingesta de opioides, y haber cambiado el aspecto de sus heces al tipo 1 y 2. Se consi-

deró positiva la respuesta de los pacientes que refirieron retornar al tipo 3 o superior. Cuanto mayor fue el tipo en la escala, mayor la distensión y el dolor abdominal, aunque la respuesta se haya considerado positiva (evaluar los distintos tipos en la Figura 1). El 61,4% de los pacientes tratados con prucalopride mostraron una respuesta positiva, mientras que en el grupo II la repuesta fue positiva en el 41,1%; diferencias estadísticamente significativas ( $X^2 = 4,058$  y  $p < 0,05$ ). Por lo tanto, puede afirmarse que el prucalopride resulta más efectivo que los laxantes habituales para disminuir el estreñimiento en pacientes que consumen opiáceos por dolor crónico (Tablas 2 y 3). Estos resultados se ven reforzados por el hecho de que con los laxantes habituales un 22% requirió un rescate que tampoco resultó efectivo, y solo fue necesario en un 2% en el grupo prucalopride. Para corroborar y fortalecer estos resultados se realizó un test de regresión logística utilizando el sexo como covariable. Se observa que el efecto del grupo sigue resultando significativo ( $p < 0,05$ ) y que el sexo no influye en los resultados producidos por efecto de la droga. Del mismo modo, no hay efecto de la edad sobre la efectividad del prucalopride (correlación baja y no significativa entre edad y respuesta) (Tabla 4).

Los efectos adversos fueron leves y no impidieron la continuación del protocolo, menos del 5% del grupo I refirió cefalea leve entre la primera y la tercera toma de prucalopride y cólicos predefecatorios cuando al comenzar el tratamiento. En el grupo II la distensión y los cólicos predominaron independientemente de los resultados obtenidos, en más de un 7%.

El prucalopride ha resultado más efectivo que los laxantes habituales en los pacientes que utilizan opiáceos para aliviar el EC inducido por opioides, sin existir diferencias de

**Tabla 2.** Resultados de la prueba de  $Chi^2$  de la respuesta a la droga, según el grupo;  $p < 0,05$  estadísticamente significativa para el grupo prucalopride.

		Grupos		
		Experimental (Prucalopride)	Control (Lact./Bisac.)	Total
Respuesta: No	Frecuencia	23	33	56
	% dentro de respuesta	41,1	58,9	100
Respuesta: Sí	Frecuencia	27	17	44
	% dentro de respuesta	61,4	38,6	100
Total	Frecuencia	50	50	100
	% dentro de respuesta	50	50	100

**Tabla 3.** Pruebas del test de Pearson para dos grupos.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,058 <sup>a</sup>	1	0,044		0,035
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,287	1	0,070		
Razón de verosimilitudes	4,088	1	0,043		
Estadístico exacto de Fisher				0,069	0,035
Asociación lineal por lineal	4,018	1	0,045		
N° de casos válidos	100				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,00.

b. Calculado solo para una tabla de 2x2.

efectividad según edad o sexo. Del mismo modo, dadas las características del tipo de deposiciones, han generado menos distensión y dolor en el grupo prucalopride.

**Discusión**

Este es el primer estudio comparativo de la eficacia entre el prucalopride y los laxantes habituales (lactulosa y bisacodilo) en el tratamiento del EC producido por el uso de opiáceos para el tratamiento del dolor crónico de

origen no oncológico realizado en la Argentina. El prucalopride es un agonista altamente selectivo de los receptores 5HT4 de la serotonina. La serotonina es un neurotransmisor ampliamente involucrado en la regulación de la motilidad, de la sensibilidad visceral y de la secreción intestinal.<sup>20</sup> Los opioides, probadamente efectivos en el tratamiento del dolor crónico, al tener un efecto agonista sobre los receptores  $\mu$ , generan un enlentecimiento de los movimientos y disminución de las secreciones, razón por la cual predisponen al estreñimiento crónico.<sup>13</sup> Los agentes utilizados para revertir el efecto sobre el receptor  $\mu$ , conocidos por su acción como PAMORA (*peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist*) tienen efecto para revertir el estreñimiento, pero conforme se eleva la dosis ejercen un efecto antagonico sobre el efecto analgésico del opioide en uso, haciendo necesario elevar las dosis, lo que genera un círculo vicioso.<sup>2, 10</sup> Los resultados obtenidos muestran la eficacia del prucalopride respecto de los laxantes comúnmente usados, con una diferencia estadísticamente significativa: 61,4% vs. 41,1% ( $\text{Chi}^2 \text{ X}^2 = 4,058$  y  $p < 0,05$ ).

Trabajos publicados sobre el tratamiento del EC vinculado a opiáceos consideran como efectivo un porcentaje mayor al 45% cuando se los comparan con placebo. De las drogas no antagonistas del receptor  $\mu$ , se han evaluado el lubripstone, el linaclotide y otras están en fase II. Los resultados han sido aceptables solo para el lubiprostone, con valores estadísticos menos alentadores que para el prucalopride.<sup>13</sup> Los nuevos procinéticos han dejado de presentar efecto tóxico cardiovascular, probablemente por su alta afinidad a los receptores 5HT4 digestivos. Los

**Tabla 4.** Estimaciones de los parámetros del Grupo I prucal y el grupo II lact/bisac.

Respuesta	B	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	Int. de confianza al 95 % para Exp (B)	
							Límite inferior	Límite superior
Intersección	0,298	0,688	0,188	1	0,664			
No								
Sexo	0,242	0,413	0,342	1	0,559	1,273	0,567	2,860
[GRUPO=1]	-0,831	0,413	4,053	1	0,044	0,435	0,194	0,978
[GRUPO=2]	0 <sup>b</sup>			0				

a. La categoría de referencia es: Sí

b. Este parámetro se ha establecido a cero porque es redundante.

Se observa que el efecto del grupo prucalopride sigue resultando significativo ( $p < 0,05$ ) y que el sexo no influye en los resultados de la droga. Del mismo modo, no hay efecto de la edad sobre la efectividad de la droga (siendo estadísticamente una correlación baja y no significativa entre edad y respuesta).

efectos adversos más comunes, tolerables y reversibles son la cefalea o el dolor retroocular, epigastralgia, náuseas y dolor intestinal, que suelen desaparecer con la segunda o tercera toma. Los efectos adversos referidos por los pacientes que realizaron este estudio fueron leves y tolerables, destacándose como los más importantes los cólicos como expresión de aceleración del tránsito y la distensión y tendencia a la diarrea en el grupo lactulosa/bisacodilo. Sería deseable la realización de un número mayor de trabajos para confirmar los resultados obtenidos.

### Conclusiones

El prucalopride ha resultado ser seguro, eficaz y superior a los laxantes habituales en dosis de 2 mg/día durante un mes en el manejo del EC, uno de los efectos adversos más frecuentes producidos por el uso de opioides. Dicho efecto terapéutico no se ve influenciado por el sexo y la edad. Los efectos adversos han sido leves e infrecuentes, lo que motivó una alta adherencia al tratamiento.

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a Nova Argentina S.A. el haber provisto el prucalopride, Prucal® comprimidos de 2 mg como así también la lactulosa y el bisacodilo.

### Referencias

- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
- Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1181-1187.
- Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 835-842.
- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 11S-18S.
- Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, Campbell CI, Merrill JO, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 1166-1175.
- Webster L, Chey W, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sossek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 771-779.
- Sloots C, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw, M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2912-2921.
- Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion* 2003; 67: 82-89.
- Sloots CE, Poen AC, Kerstens R, et al. Effects of prucalopride on colonic transit, anorectal function and bowel habits in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 759-767.
- Adler HF, Atkinson AJ, Ivy AC. Effect of morphine and dilaudid on the ileum and of morphine, dilaudid and atropine on the colon of man. *Arch Intern Med* 1942; 69: 974-985.
- Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation-a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 315-328.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-3512.
- Nelson A, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 121-134.
- Lewis S, Heaton K. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
- Darren M, Brenner MD, William D, Chey MD. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analgesics. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014; 2: 38-46.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 – Guidance. *Pain Physician* 2012; 15: S67-S116.
- Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-254.
- Frank L, Kleinman L, Farup C et al. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 870-877.
- Slappendel R1, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209-217.
- Camilleri M, Kerstens R, Rykx A et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2344-2354.

## Laparoscopia de un absceso gigante intraabdominal. Reporte de caso posparto inmediato

Luis E Becerra C,<sup>1</sup> Lorena N Gómez C,<sup>2</sup> Adriana I Delgado B<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Fundación Universitaria San Martín.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Pasto. Colombia.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):302-305

Recibido: 05/06/2017 / Aceptado: 26/07/2018 / Publicado online: 17/12/2018

### Resumen

El absceso intraabdominal es una condición patológica quirúrgica de emergencia, resultado de una complicación frecuente de la apendicitis de difícil diagnóstico. Las manifestaciones clínicas son el dolor abdominal, la hipertermia en picos y una respuesta inflamatoria sistémica. Presentamos el caso clínico inusual de una paciente de 18 años, con edad gestacional de 37,4 semanas, que consulta por dolor abdominal y sintomatología urinaria. Se maneja como una infección de vías urinarias, el dolor se incrementa y desencadena actividad uterina y parto normal; con permanencia del dolor, la fiebre y una sensación de masa. Por imagenología se encuentra un absceso gigante intraabdominal por lo que es llevada a cirugía laparoscópica con posterior drenaje exitoso de un absceso intraabdominal, con evolución satisfactoria. Es importante destacar el diagnóstico temprano de apendicitis aguda durante el embarazo, teniendo en cuenta la clínica y la relación de los síntomas que se presentan durante la gestación. El objetivo de este caso es dar a conocer la relevancia de implementar la cirugía laparoscópica en el manejo

de abscesos intraabdominales, para evidenciar las ventajas como método de tratamiento quirúrgico, y el menor trauma para la paciente.

**Palabras claves.** Absceso intraabdominal, apendicitis, cirugía laparoscópica.

### Laparoscopic of giant abstract intraabdominal. Report of immediate postpartum case

#### Summary

The intra-abdominal abscess is an emergency surgical pathological condition, result of frequent complication of appendicitis difficult to diagnose. Within the clinical manifestations, there is abdominal pain, elevation ends in spikes and a systemic inflammatory response. We present the unusual clinical case in the midst of a patient of 18 years, with a gestational age of 37.4 weeks, who consulted for abdominal pain and urinary symptomatology. It is managed as an infection of the urinary tract, the pain is increased and triggers uterine activity and normal delivery; with permanence of pain, fever and mass sensation. Imaging is a giant intra-abdominal abscess, which is why it is taken to laparoscopic surgery with successful subsequent drainage of intra-abdominal abscess, with satisfactory evolution. It is important to emphasize the early diagnosis of acute appendicitis during pregnancy, taking into account the clinical and the relationship of the symptoms that occur during pregnancy. The objective of this case is to make known the relevance of implementing laparoscopic

**Correspondencia:** Luis E Becerra  
Calle 21 # 26-40 Clínica Fátima. Pasto, Nariño. Colombia  
Tel.: +573155807890  
Correo electrónico: luenbeco2@hotmail.com



*surgery in the management of intra-abdominal abscesses, to evidence the advantages as a method of surgical treatment, and the least trauma for the patient.*

**Key words.** *Intra-abdominal abscess, appendicitis, laparoscopic surgery.*

### Caso clínico

Paciente de 18 años con embarazo de 37,4 semanas de gestación, presenta hace 72 horas dolor abdominal difuso y episodios de emesis. Los movimientos fetales son normales, niega amniorrea y genitorragia; acude a una entidad de salud, donde se maneja como una infección de vías urinarias (IVU) y estreñimiento e inicia tratamiento con ampicilina vía oral. A pesar de implementarse, el dolor se exagera, tornándose tipo contracción, por lo que la paciente decide asistir a otro servicio de urgencias. Al examen físico se encuentra hemodinámicamente estable, alerta e hidratada. Abdomen útero grávido con altura uterina de 29 cm, fetocardia de 140 por minuto, actividad uterina y movimientos fetales presentes. Al tacto vaginal el cuello cervical es posterior, pelvis ginecoide, dilatación de 1 cm y borramiento del 60%. Se hospitaliza con diagnóstico de embarazo en trabajo de parto e infección urinaria, se solicita monitoreo fetal, laboratorio con hemograma: serie roja normal, leucocitosis: 17.800/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 94%, cayados 2% y un uroanálisis con leucocitosis y bacterias +++.

Se realiza la atención del parto vaginal 12 horas después, con recién nacido vivo y con una evolución clínica favorable, y se traslada a piso para continuar el control posparto. Se continúa el tratamiento con ampicilina intravenosa para la infección de vías urinarias y analgesia.

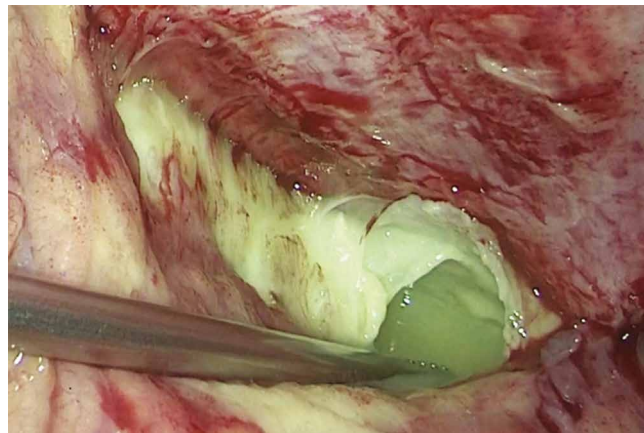
En el segundo día posparto, presenta pico febril de 38,5 °C con rápida resolución, continúa con el tratamiento instaurado hasta las 72 horas; luego refiere dolor abdominal en zona de hipogastrio. Se solicita un nuevo hemograma: leucocitosis 20.900/mm<sup>3</sup> con neutrófilos 87%. Se rota el antibiótico a ceftriaxona. Examen físico: útero aumentado de tamaño y restos fétidos, se realiza una ecografía transvaginal que reporta una gran colección semisólida en el fondo de saco posterior por lo que se solicita interconsulta con cirugía.

Se solicita una tomografía abdominal que revela una gran colección intraabdominal en el hemiabdomen derecho (Figura 1); se decide la laparoscopia exploratoria en la que se encuentra un absceso gigante intraabdominal de 750 cc (Figuras 2 y 3), que va desde el reborde inferior del hígado hasta el fondo de saco de Douglas. Se toma

**Figura 1.** *TC abdominal con gran colección intraabdominal en el hemiabdomen derecho.*

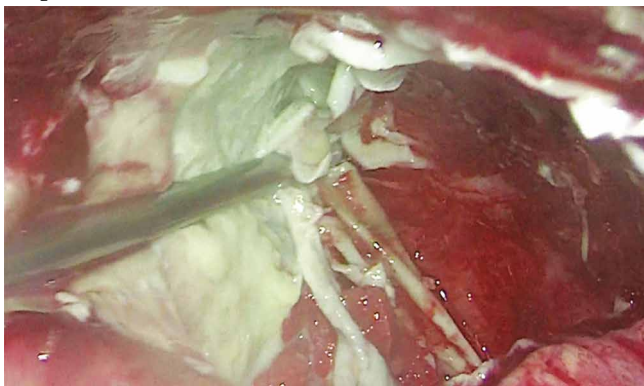


**Figura 2.** *Laparoscopia exploratoria en la que se encontró un absceso intraabdominal gigante de 750 cc.*

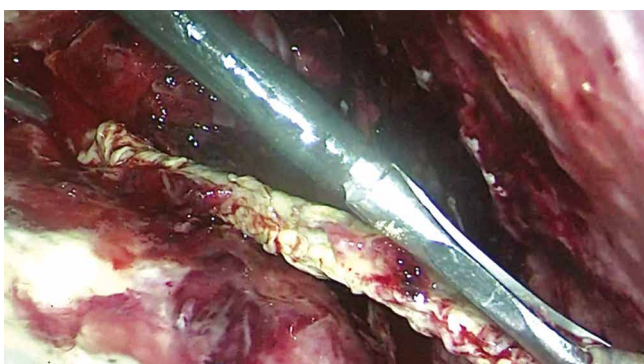


muestra para cultivo y se drena. Un útero aumentado de tamaño con fibrina en sus paredes, edema y eritema severo en la trompa derecha, revisando con azul de metileno para verificar su permeabilidad. Se encuentra el apéndice cecal en fase necrosada y perforada (Figura 4), el cual se extrae. Posteriormente se realiza el lavado peritoneal con 6.000 cc de solución salina normal (Figura 5). Se deja drenaje en fondo de saco de Douglas (Figura 6). El tiempo de hospitalización y el manejo antibiótico con piperacilina tazobactam fue de 10 días. El reporte del cultivo fue *Escherichia coli*.

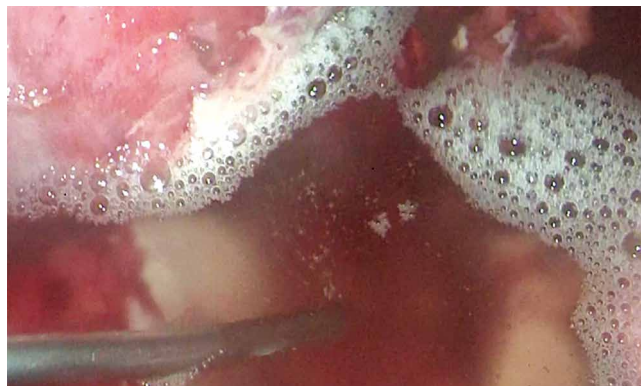
**Figura 3.** Útero aumentado de tamaño con fibrina en sus paredes.



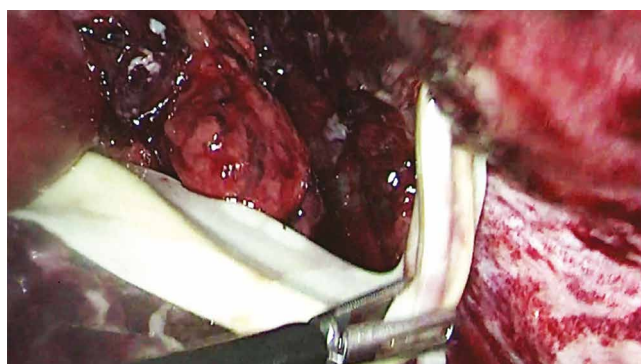
**Figura 4.** Apéndice cecal en fase necrosada y perforada.



**Figura 5.** Lavado peritoneal con 6000 cc de solución salina normal.



**Figura 6.** Se deja un drenaje en el fondo del saco de Douglas.



## Discusión

Actualmente, la mayoría de las apendicectomías se realizan utilizando la técnica laparoscópica, lo que ha contribuido a reducir el tiempo de estancia posoperatoria, las infecciones del sitio quirúrgico, el dolor y el costo. Por otra parte, en la técnica abierta el riesgo de infección es mayor y las reintervenciones quirúrgicas pueden ser de 3 a 5 para lavados de cavidad abdominal, según la respuesta de cada paciente; por esta razón resulta en una mayor estancia hospitalaria, entre 20 a 25 días. De acuerdo a nuestra experiencia estas apendicitis complicadas, cuando se manejan de forma laparoscópica solo necesitan una intervención quirúrgica, un drenaje intraabdominal y el manejo antibiótico de amplio espectro por 10 días. Se evidencia una frecuencia de infecciones en cirugía laparoscópica del 2,8% y de 4,6% en cirugías abiertas en países como Corea; 7,2%, 6,2% y 5,9% en Brasil, China y Suecia, respectivamente. Las tasas más bajas de infección son reportadas por el Centro para la Seguridad y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC/NHSN) y el Consorcio Internacional de Control de Infecciones

Nosocomiales, siendo de 1,4% y 2,9%.<sup>1</sup> Yarmuch, citando a Kort B y col.<sup>2</sup>, afirma que 1 de cada 600 mujeres embarazadas requerirá de cirugía abdominal no obstétrica durante el embarazo, siendo la vía laparoscópica un método seguro y justificado durante el embarazo, además de asegurar el éxito de este procedimiento y la experiencia del cirujano.<sup>3</sup>

Existe cierta dificultad para diagnosticar la apendicitis durante el embarazo, debido a los cambios anatómicos y fisiológicos que se producen durante la gestación.<sup>18</sup> Con mayor frecuencia las pacientes tienen un ciego móvil; el embarazo provoca que el apéndice se deslice hacia arriba, ubicándose en un sitio diferente según la edad gestacional.<sup>2-9</sup> La literatura evidencia que el apéndice, conforme el útero va creciendo, sufre variaciones de posición debido al ciego libre y móvil que produce un desplazamiento hacia arriba y al lateral: al sexto mes está al nivel de la cresta ilíaca y al término de la gestación en el cuadrante superior derecho.<sup>18</sup>

Es por este motivo que se torna más difícil el diagnóstico cuando la paciente presenta un ciego fijo que no va a permitir el desplazamiento del mismo hacia el hipocondrio, sino hacia la fosa pélvica donde estará cubierto por el útero grávido;



generando una clínica confusa, al punto de desencadenar el trabajo de parto e incluso desarrollar sintomatología urinaria, como se evidenció en nuestra paciente.<sup>10</sup> En la literatura se presenta en el 15% de las embarazadas,<sup>3, 11</sup> situación que generó gangrena apendicular y condujo a la perforación y formación del gran absceso intraabdominal que se presentó en la mujer embarazada.<sup>5, 7, 12</sup>

La bibliografía publicada al respecto concuerda que a mayor severidad de la apendicitis (tiempo de evolución, perforación, presencia de absceso), mayor probabilidad de formación de abscesos intraabdominales.<sup>12</sup>

El diagnóstico del absceso intraabdominal como complicación de apendicitis aguda debe realizarse a partir de la historia clínica completa, síntomas como fiebre, dolor abdominal y ayudas complementarias con presencia de leucocitosis ( $> 10.000/\text{mm}^3$ ) y tomografía axial computarizada (no se puede realizar en las embarazadas).

Hoy en día la mayor parte de los abscesos gigantes son abordados por cirugía laparoscópica, existiendo varias ventajas como la disminución de las infecciones de la herida quirúrgica del 3,8% y 7,6% de la cirugía abierta (OR: 0,47; IC95%: 0,36 - 0,62);<sup>13-1</sup> además el dolor, el abordaje quirúrgico y el tiempo de hospitalización es mucho menor, así como también el número de reintervenciones quirúrgicas y el menor daño de la pared abdominal.<sup>15, 16</sup>

El abordaje en este caso fue la vía laparoscópica para drenar el absceso, con lavado exhaustivo de la cavidad (10 litros de solución salina), se insertó un drenaje mixto que consistió en colocar a un dren de penrose una sonda Foley para controlar los residuos de la cavidad. El tiempo de hospitalización y el tratamiento antibiótico para el control de la sepsis es por 10 días.<sup>13, 14, 17</sup>

## Conclusiones

1- En el embarazo es difícil tener clara la clínica de una apendicitis y más si la posición del ciego es fija. Por esta razón se debe valorar exhaustivamente a la mujer gestante con dolor abdominal, y no guiarse solo por la aparente evolución del embarazo y su labor de parto.

2- Esta patología puede abordarse por vía laparoscópica, disminuyendo el trauma quirúrgico de la pared abdominal, el dolor posoperatorio, las estancias hospitalarias, y con una mínima incidencia de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias.

3- Evita nuevas reintervenciones quirúrgicas ya que se logra una buena evolución con el drenaje colocado y el tratamiento instaurado.

4- Reduce la incapacidad laboral.

5- Disminuye el riesgo de hernias gigantes de la pared abdominal.

La paciente evoluciona satisfactoriamente sin com-

plicaciones, fue informada previamente de las ventajas de llevar a cabo este procedimiento, y firmó el consentimiento informado.

**Nota.** Este manuscrito se elaboró aplicando la lista de comprobación CARE (2013).

## Referencias

1. Guanche Garcell H, Villanueva Arias A, Pancarbo Sandoval C, Guiliarte García E, Valle Gamboa M, Bade Sado A. Incidencia y etiología de las infecciones del sitio quirúrgico en apendicectomías: Un estudio prospectivo de 3 años. *Oman Medical Journal* 2017; 32.
2. Yarmuch J. Cirugía y embarazo. *Revista Chilena de Cirugía* 2010; 62: 520-554.
3. Gutiérrez Sánchez JO. Apendicitis en el embarazo. *Revista Colombiana de Cirugía* 2003; 18: 100-104.
4. Espina Vega C, Miranda Rosales L, Espinoza Rivera S, Padilla Gandolias L. Abdomen agudo quirúrgico no obstétrico en el tercer trimestre del embarazo. *Revista de la Sociedad de Cirujanos Generales del Perú* 2014; 11: 30-32.
5. Ortiz Gualdrón C. Acute appendicitis in pregnancy. *Revista Ciencias Biomédicas* 2012; 3: 116-117.
6. Wadhawan W, Singhal S, Sarda S, Arora R. Appendicitis in postpartum period: A diagnostic challenge. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: QD10-QD11.
7. Franca Neto AH, Amorim MM, Nóbrega BM. Acute appendicitis in pregnancy. *Rev Assoc Méd Bras* 2015; 61: 170-177.
8. Laffita Labañino W, Jiménez Reyes W. Apendicitis aguda en el embarazo. *Revista Cubana Obstetric Ginecol* 2011; 2: 223-234.
9. Bolaños Cubillo A, Quesada Araya A. Apendicitis aguda en el embarazo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2012; 77-82.
10. Noa Lores I, Laffita Labañino W, Joy Herrera O, Romero Rodríguez F, Galano Lorez N, Hernández Cervantes B. Apendicitis aguda en la embarazada. *Rev Cubana Cir* 2014; 53: 336-345.
11. Tuggle KRM, Ortega G, Bolorunduro OB, Oyetunji TA, Alexander R, Turner PL, Chang DC, Cornwell EE, Fullum TM. Association for academic surgery laparoscopic versus open appendectomy in complicated appendicitis: A review of the NSQIP Database. *Journal of Surgical Research* 2010; 163: 225-228.
12. Peruyero Madera JA, González Cano JR, Hernández Portales JA. Posoperative intraabdominal abscess comparison between laparoscopic vs. conventional appendectomy. *Revista Latinoamericana de Cirugía* 2012; 2 (1).
13. Morales CH. ¿Apendicectomía abierta o laparoscópica? *Rev Colomb Cir* 2004; 19: 17-22.
14. Ciftci F. Laparoscopic vs. mini-incisión open appendectomy. *World J Gastroint Surg* 2015; 7: 267-272.
15. Mohamed AA, Mahran KM. Laparoscopic appendectomy in complicated appendicitis: is it safe? *J Minin Acces Surg* 2013; 9: 55-58.
16. Horvath P, Lange J, Bachmann R, Struller F, Königsrainer A, Zdichavsky M. Comparison of clinical outcome of laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis. *Surg Endosc* 2017; 31: 199-205.
17. Larrain de la CD, Durruty G, Pómes C, Cuello M. Consideraciones para el uso de la laparoscopia durante el embarazo. *Revista Chilena Ginecológica* 2007; 72: 247-257.
18. De Moya MA, Sideris AC, Choy G, Chang Y, Landman W, Coprano C, Cohn Sephen M. Appendectomy and pregnancy: gestational age does not affect the position of the incision. *The American Surgeon* 2015; 81: 282-288.

## Absceso perianal por linfoma B. Presentación de un caso y revisión bibliográfica

Francisco Pattin,<sup>1</sup> Nicolás Avellaneda,<sup>1</sup> Daniela Maymo,<sup>2</sup> Daniel Gotta,<sup>2</sup> Luciana La Rosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario CEMIC.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):306-309

Recibido: 20/09/2017 / Aceptado: 15/11/2017 / Publicado online: 17/12/2018

### Resumen

Los tumores de estirpe linfóide tipo B presentan localización extranodal en un 30-40% de los casos, siendo el tracto gastrointestinal el sitio afectado más frecuentemente, y la localización anal muy infrecuente. **Objetivos.** Presentar un caso de absceso perianal por linfoma tipo B y hacer una revisión bibliográfica. **Métodos.** Reporte de caso. **Resultados.** Además de nuestro caso, hemos encontrado otros dos presentados en la bibliografía. En los tres casos, los pacientes han respondido completamente al tratamiento quirúrgico asociado con el oncológico con agentes quimioterápicos. Los síntomas cedieron en su totalidad. **Conclusiones.** Frente a abscesos perianales con características clínicas atípicas o asociadas a lesiones de rápido crecimiento o frente a una falla de respuesta al tratamiento médico-quirúrgico, deben realizarse tomas de biopsias para descartar patologías menos frecuentes y adecuar el tratamiento.

**Palabras claves.** Linfoma, anal, absceso, fistula.

### Type B lymphoma presenting as a perianal abscess. Case report and bibliographic review

#### Summary

Type B lymphoid tumors present extranodal localization in 30-40% of cases, with the gastrointestinal tract being the site affected most frequently, and anal localization very infrequent. **Objectives.** To present a case of perianal abscess, due to type B lymphoma and to make a literature review. **Methods.** Case report. **Results.** In addition to our case, we have found two others presented in the bibliography. In all three cases, the patients had completely responded to the surgical treatment associated with the cancer with chemotherapeutic agents. The symptoms gave in their entirety. **Conclusions.** Faced with perianal abscesses with atypical clinical features or associated with rapidly growing lesions or with a failure to respond to medical-surgical treatment, biopsies should be taken to rule out less frequent pathologies and adapt the treatment.

**Key words.** Lymphoma, anal, abscess, fistula.

Correspondencia: Nicolás Avellaneda  
Av. Callao 1620, 8 piso (C.P.: 1024)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: 0054 9 11 5 884 2914  
Correo electrónico: n.avellaneda86@gmail.com

Los abscesos perianales son un trastorno frecuente y motivo de consulta habitual en los servicios de guardia. Su causa más frecuente es la obstrucción de las glándulas que se encuentran a nivel del canal anal, e inicialmente se ubican en el espacio interesfinteriano. El tratamiento consiste en el drenaje quirúrgico. Frente a abscesos recidivantes hay que tener en cuenta otras etimologías, como enfermedades inflamatorias intestinales, procesos infecciosos específicos, tumores, secuelas de tratamientos radioterápicos y fisura anal.<sup>1</sup>

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es la forma más común de linfoma no Hodgkin (LNH) y representa alrededor del 30-40% de los casos de LNH.<sup>2</sup> Como en las otras variantes de LNH, es más frecuente en hombres que en mujeres.<sup>3</sup>

En general la incidencia aumenta con la edad, y la media de presentación es a los 64 años. En la raza negra y en caucásicos se puede presentar a edades más tempranas.<sup>4</sup> Hay aumento de la incidencia de este tipo de tumores en pacientes VIH +.

Los pacientes habitualmente se presentan con masas ganglionares de rápido crecimiento en localización cervical o abdominal, aunque también pueden aparecer en el mediastino. El compromiso extranodal se suele ver en los estadios tempranos I/II de la enfermedad.<sup>5</sup> Hasta un 30% de los pacientes presentan síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna) y la LDH está aumentada en la mitad de los pacientes. El compromiso extranodal está presente en un 40% de los casos y el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente afectado.<sup>6</sup>

Para arribar al diagnóstico específico es necesario tomar una muestra de tejido (ganglionar o no) y evaluar características morfológicas e inmunofenotípicas. La localización anal aislada de este tipo de tumores es muy

infrecuente, habiendo muy pocos reportes de casos en la bibliografía internacional. En caso de presentarse un linfoma B como causa subyacente de un absceso perianal recidivante, es fundamental su correcto diagnóstico para indicar el tratamiento oncológico temprano.

### Caso clínico

En abril de 2015 se presentó en el servicio de emergencias un paciente de sexo masculino de 60 años con dolor perianal asociado a una tumoración palpable en dicha zona. En el examen físico se encontraba afebril, normotenso, con tumoración dolorosa a nivel anal en el cuadrante posterior (hora 5-6), eritematosa y con fluctuación central. Presentaba antecedentes de tabaquismo, enolismo y múltiples drenajes de abscesos perianales en los últimos 10 años. No refirió al interrogatorio la práctica de sexo anal receptivo.

Se interpretó el cuadro como una nueva recidiva de absceso perianal, por lo que se realizó drenaje quirúrgico, con salida de abundante material purulento. Dado que presentaba celulitis periférica importante se instauró tratamiento antibiótico por vía oral con ciprofloxacina y metronidazol.

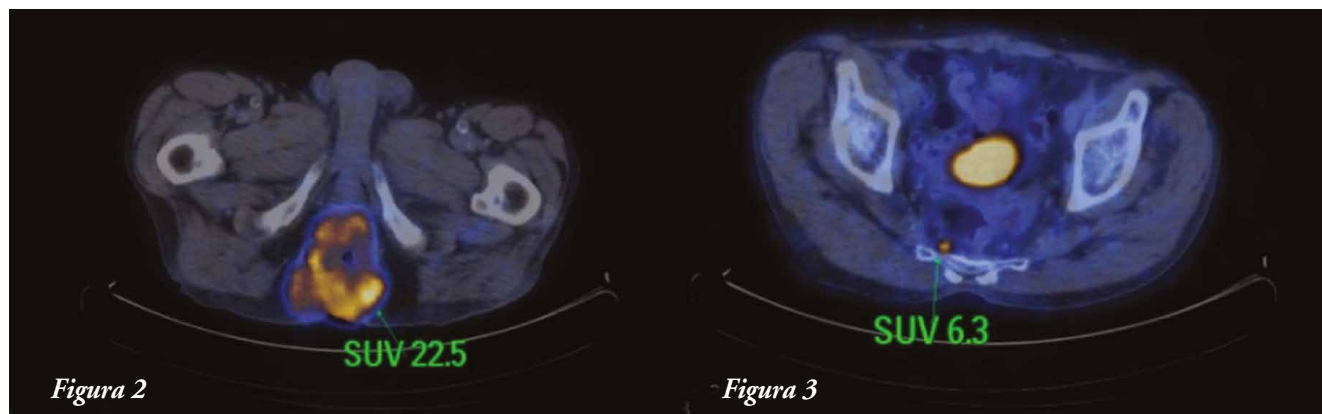
Pese a ser citado para un control temprano, el paciente regresó tres meses después con una nueva recidiva de absceso perianal en la misma localización, que se volvió a tratar con drenaje quirúrgico y antibiótico.

Durante el seguimiento inmediato se manifestó una lesión tumoral de rápido crecimiento con un orificio perianal en sitio del drenaje y trayecto fistuloso paralelo al recto de 5 cm de longitud (Figura 1). Debido a la rápida progresión y sospecha de enfermedad de Crohn o neoplasia, se realizaron los siguientes exámenes complementarios:

**Figura 1.** Evolución pretratamiento. **A)** mayo/2015; **B)** junio/2015; **C)** julio/2015.



**Figura 2 y 3.** PET scan que muestra la lesión hipercaptante en pelvis.



**Figura 4.** Respuesta completa al tratamiento con quimioterapia.



Videocolonoscopia: mucosa rectal y colónicas normales. Lesión dura, friable y ulcerada de 15 mm en el canal anal. Diagnóstico histopatológico: linfoma difuso de células grandes B (subtipo no centro germinal). Índice de proliferación Ki67: 80%. Marcación de superficie BCL6 positivo, MUM1 positivo, CD10 negativo. Serología para VIH: negativa. RNM: Colección de paredes gruesas y bordes definidos de 50 x 27 mm, ubicada posterior al recto y en íntimo contacto con el mismo, extendiéndose desde hora 8 hasta hora 3 (siendo hora 12 anterior), desembocando en el recto en horas 6 y 7. Dicha colección presentaba dos trayectos fistulosos que desembocaban en los planos cutáneos en la región glútea izquierda transcurriendo por el espacio interesfinteriano, y otro en región glútea derecha atravesando el esfínter externo. PET scan: engrosamiento irregular de la pared del recto inferior con

compromiso del margen anal, que presentaba afectación de los tejidos blandos periféricos del periné. También presentaba compromiso de los músculos elevadores del ano. Marcado hipermetabolismo, SUV máximo 22,5. Adenopatía hipermetabólica por delante del alerón sacro con un SUV máximo de 6,3 (Figura 2 y 3). Impresión diagnóstica: lesión primaria rectal linfoproliferativa con extensión sobre partes blandas regionales con compromiso nodal locoregional.

Tratándose de un estadio IE, fue tratado con 6 ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) con lo que se logró la remisión completa confirmada por PET TC (Figura 4).

## Discusión

Los linfomas se clasifican en tipo Hodgkin y no Hodgkin de acuerdo con la presencia o ausencia respectivamente de las células de Reed-Sternberg en la histopatología respectivamente. La caracterización en subtipos específicos se establece mediante las características histológicas en secciones de tejido, el perfil inmunohistoquímico de la superficie celular y los hallazgos citogenéticos específicos (alteraciones numéricas o estructurales cromosómicas). Estos datos permiten identificarlos según la clasificación WHO 2016. La variante linfoma difuso de células gigantes B representa alrededor del 35% del total de los linfomas no Hodgkin.<sup>2</sup>

Las causas de los abscesos y fístulas perianales son variadas, entre ellas se encuentran el origen criptoglandular (más frecuente), las infecciones atípicas (TBC, linfogranuloma venéreo), la enfermedad inflamatoria intestinal, las diferentes neoplasias, las secuelas de radioterapia y las complicaciones posquirúrgicas.<sup>1</sup>

Los tumores más frecuentes de la región anal son los de células escamosas. Los adenocarcinomas, los melanomas, las lesiones escamosas intraepiteliales y la enfermedad de Bowen perianal son menos frecuentes.<sup>7</sup>

La presentación anal de este subtipo de linfoma es muy rara, y son pocos casos los descritos en la literatura internacional. En 2014, Jayasekera y col. presentaron un paciente adulto con absceso recidivante asociado a un LDCGB.<sup>8</sup> Bianchi y col. describieron un linfoma perianal en el contexto de un paciente VIH +, haciendo especial hincapié en que, independientemente del tratamiento quirúrgico que muchas veces es realizado por la sintomatología asociada (dolor, abscesos, fistulas), el tratamiento definitivo para evitar las recidivas es con agentes quimioterápicos.<sup>9</sup> Por último, Díaz Barrientos y col. presentaron un paciente masculino de 40 años de edad con diagnóstico de linfoma tipo B 45 días después de ser operado de hemorroides, que no aceptó recibir tratamiento y falleció poco tiempo después.<sup>10</sup>

Nuestro paciente era un hombre con un absceso perianal con mala respuesta al tratamiento médico y quirúrgico, por lo que fue estudiado para descartar causas subyacentes al absceso. Se descartó infección por VIH y, luego de tomarse biopsias para microbiología y anatomía patológica, se diagnosticó LDCGB. El paciente respondió completamente al tratamiento con agentes quimioterápicos. A dos años de seguimiento, se encuentra libre de enfermedad.

## Conclusión

Las fistulas y los abscesos anales recidivantes deben ser estudiados cuidadosamente para descartar patología subyacente no tratada.

Los LDCGB con presentación a nivel anal son muy infrecuentes, lo cual motiva esta presentación, resaltándose que, una vez identificados, deben ser tratados adecuadamente no solo por su importancia a nivel oncológico, sino también para resolver el motivo de consulta del paciente.

En todo paciente con falta de respuesta al tratamiento médico y quirúrgico de abscesos perianales, o con características clínicas atípicas o de rápido crecimiento, debería realizarse una biopsia para descartar patologías menos frecuentes.

## Referencias

1. Barredo C, Leiro F. Abscesos y fistulas perianales. *Cirugía Digestiva*. Fernando Galindo 2009; 379: 1-11.
2. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M. *Williams Hematology*. 9ª edición. McGraw-Hill. 2016.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2016; 107: 1992-2001.
4. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW et al. Racial Differences in the Presentation and Outcomes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Cancer* 2011; 117: 2530-2540.
5. Hui D, Proctor B, Donaldson J, Shenkier T, Hoskins P, Klasa R, Savage K, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1658-1667.
6. Møller MB, Pedersen NT. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation - a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004; 124: 151-159.
7. Leonard D, Beddy D, Dozois EJ. Neoplasms of Anal Canal and Perianal Skin. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24: 54-63.
8. Jayasekera H, Gorissen K, Francis L, Chow C. Case Report Diffuse large B cell lymphoma presenting as a peri-anal abscess. *JSCR* 2014; 6: 3-5.
9. Bianchi C, Scamuzzi C, Mattioli FP. Non-Hodgkin's lymphoma with perianal localization in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *Ann Ital Chir* 1996; 67: 277-280.
10. Díaz Barrientos CZ, Osorio Hernández RM, Navarrete Cruces T. Linfoma anal primario en un paciente operado de hemorroidectomía. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 292-293.



## Mucocele of appendix

Néstor A Gómez,<sup>1,2</sup> Stanley M Jama,<sup>3</sup> Jorge O Gutiérrez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínica Kennedy. Guayaquil.

<sup>2</sup> School of Medicine. Universidad de Guayaquil. Guayaquil.

<sup>3</sup> Hospital León Becerra. Milagro.

<sup>4</sup> School of Medicine. Universidad Espíritu Santo. Samborondón. Ecuador.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):310-313

Recibido: 20/09/2017 / Aceptado: 23/03/2018 / Publicado online: 17/12/2018

### Summary

**Aim.** Report a case of appendix mucocele. This pathology consists of the mucinous accumulation in the lumen of the appendix that leads to dilatation with an incidence that ranges from 0.07% to 0.63%. **Clinical case.** A 70-year-old male patient was admitted in our department for a colonoscopy. He referred an intermittent pain in the lower right quadrant. During colonoscopy, an intraluminal round lesion in the cecum was found. Surgical excision was planned because of its size. Laparotomy via a Mc Burney incision was made, in which was found an appendix tumor. Intra-operative cold biopsy reported mucinous cystoadenoma of the appendix. The appendix and tumor were completely removed and the patient had an unremarkable post-operative.

**Key words.** Mucinous cystoadenoma, colonoscopy, appendix mucocele.

### Mucocele apendicular

#### Resumen

**Objetivo.** Reportar un caso de mucocele apendicular. Esta patología consiste en la acumulación de mucina en el lumen del apéndice que produce una dilatación con una prevalencia de 0,07% al 0,63%. **Caso clínico.** Paciente de sexo masculino de 70 años que concurre a realizarse una colonoscopia por dolor intermitente en el cuadrante inferior derecho. Durante la colonoscopia se encontró una lesión redondeada intraluminal. Debido al tamaño, se programó la extirpación quirúrgica. Se realizó una laparotomía a través de una incisión de McBurney, en la que se encontró un tumor apendicular. La biopsia por congelación intraoperatoria reportó un cistoadenoma mucinoso del apéndice. El apéndice y el tumor fueron completamente removidos y el paciente tuvo un posoperatorio favorable.

**Palabras claves.** Cistoadenoma mucinoso, colonoscopia, mucocele apendicular.

Appendix mucocele (AM) is a dilatation of the appendix secondary to mucinous accumulation in the lumen regardless of the etiology. This pathology was first described by Karl Freiherr von Rokitansky in 1842.<sup>1</sup> It affects both sexes equally and has an incidence that ranges

---

Correspondencia: Néstor A Gómez  
Tel.: +593-997725769  
Correo electrónico: ngomez@gye.satnet.net



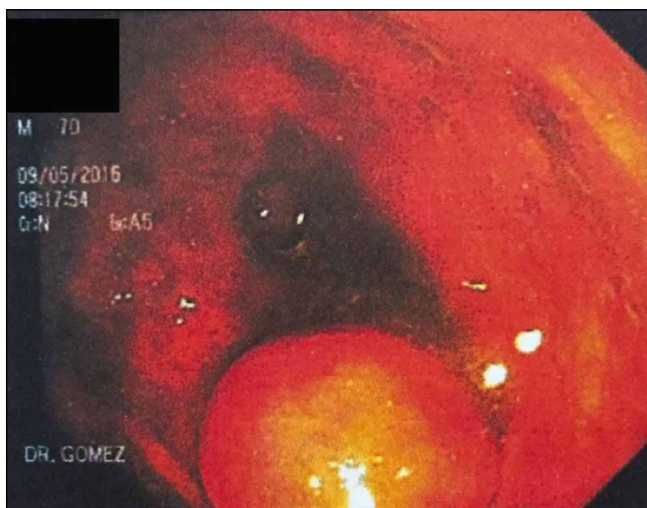
from 0.07 to 0.63%, commonly appearing in the 5<sup>th</sup> to 7<sup>th</sup> decade of life.<sup>2</sup> It has been described the association of AM with other tumors, been the colorectal, ovarium, breast, and liver tumor the most common.<sup>3</sup> In the majority of the cases, AM is asymptomatic. When symptoms appear, patients refer right lower quadrant pain.<sup>4</sup> Due to the lack of symptoms, it is diagnosed in advanced stages and historically it has been incidentally diagnosed during surgical intervention, endoscopic procedures or imaging studies.<sup>5</sup> We present a male patient with mucinous cystadenoma diagnosed during a colonoscopy.

### Clinical case

A 70-year-old men was admitted in the Gastroenterology Department for a colonoscopy exam. At interrogation, he complained of abdominal pain located at the right lower quadrant for the past couple of years. The pain was mild, intermittent, non-radiating, and without aggravating or relieving factors. His past surgical history included cholecystectomy, prostatectomy, and right inguinal herniorrhaphy.

His physical examination was unremarkable. No abdominal tenderness, mass, or pain was found. During colonoscopy, an intraluminal round lesion, with a wide base located at the cecum in the appendix region, was found (Figure 1).

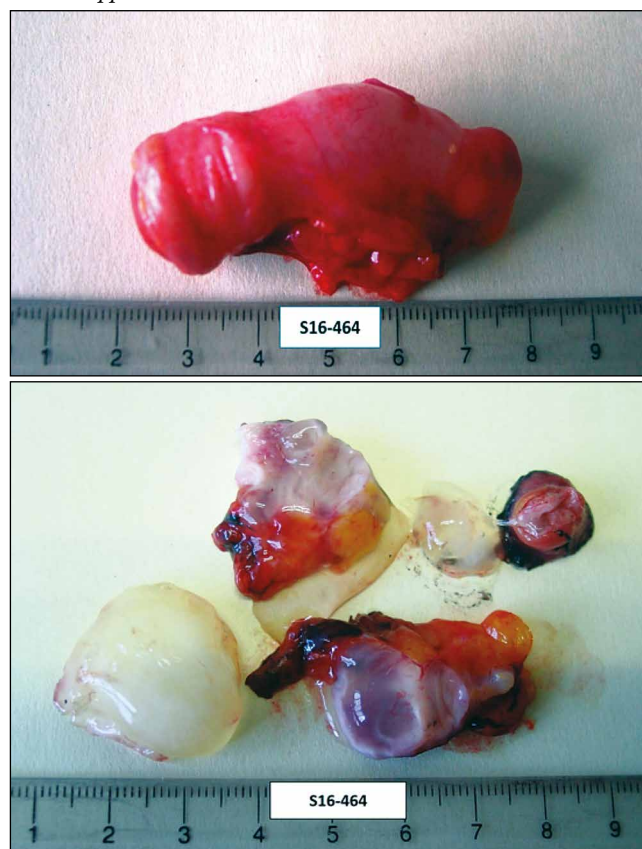
**Figura 1.** Colonoscopy view demonstrating an intraluminal rounded lesion located at the caecum.



A tumor or polyp was suspected but, because of its size and the risk of leaving a posterior orifice that could complicate the patient's prognosis, he was not colo-

scopically intervened. Laboratory exams, including cell blood count and inflammatory markers were within normal parameters. The patient underwent a planned laparotomy via a McBurney incision. The findings revealed a nodular lesion of 1 to 1.5 cm implanted at the base of the appendix suggestive of an appendix tumor. The tumor and the appendix were removed through an appendectomy. Intra-operative cold biopsy was sent to the pathologist who reported an apparent mucinous cystadenoma of the appendix. Abdominal cavity was closed and re-intervention was considered in case final histologic results changed. His postoperative course was uneventful. Histopathology reported a mucinous cystadenoma macroscopically characterized by abundant mucinous material of white and transparent aspect with flattening of the mucosa and thinning of the walls (Figure 2).

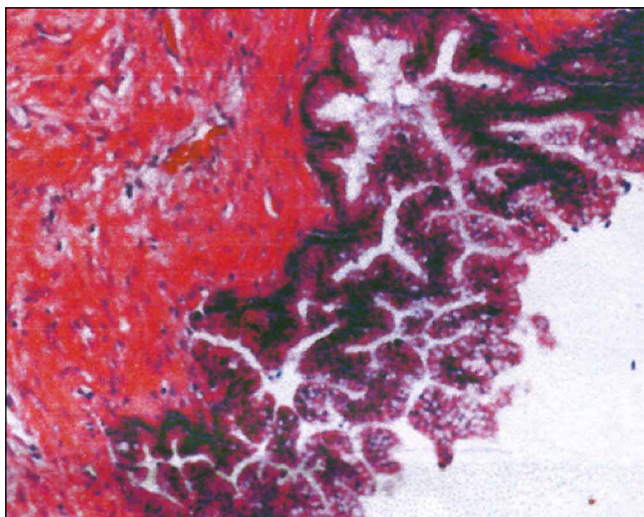
**Figura 2.** (a) Excised distended appendix (b) Mucous content inside the appendix.



Microscopically, it presented proliferation of glandular structures of multiple shapes and forms with areas of flattening of the epithelium and atrophic aspect. No ma-

lignant activity was reported and the base of the appendix was free of neoplasia (Figure 3).

**Figura 3.** Microscopic examination demonstrating proliferation of glandular structures of different shapes along with atypical epithelial cells.



## Discussion

Appendix mucocele can be caused by neoplastic and non-neoplastic histologic lesions that includes: retention cyst, mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma or mucinous cystadenocarcinoma.<sup>6, 7</sup> Mucinous cystadenoma is the dilatation of the appendix with atypical and villous changes of the normal epithelium. Mucinous cystadenoma is also referred as a low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMNs). LAMNs type 1 is when the lesion is confined inside the lumen, while in type 2 mucin is located outside the lumen.

Early diagnosis is important due to the possibility of malignancy or development of complications.<sup>8</sup> The most feared complication of AM is pseudomixoma peritonei (PMP), the accumulation of mucinous neoplastic fluid in the peritoneal cavity that can lead to organ invasion. The most common cause of PMP is the perforation of the appendix. It presents as a progressive increase of the abdominal perimeter with symptoms related to organ invasion. Because of its widespread dissemination, management is a challenge.<sup>9</sup> The best diagnostic tool for appendix mucocele is CT scan.<sup>10</sup> It appears as a tubular or spheric well defined mass contiguous to the cecum of low attenuation material. Colonoscopy findings of AM include the “volcano sign”, an elevated lesion covered of normal mu-

cosa with the appendiceal orifice located in the center or yellowish lipoma-like submucosal mass.<sup>5</sup> Its treatment is based on the underlying cause and peritoneal invasion. An intra-operative frozen sectioning is important to determine the histologic type and the type of surgery required. In patients with retention cyst, mucosal hyperplasia and LAMNs type 1 appendectomy is suggested.<sup>9</sup> In case of benign lesions without positive margins of resection and perforation, appendectomy is recommended. If lymph nodes, positive margins of resection or cytology are present, right hemicolectomy and cytoreductive surgery (CRS) combined with heated intra-peritoneal chemotherapy (HIC) or early post-operative, intra-peritoneal chemotherapy (EPIC) should be considered.<sup>5</sup>

## Conclusion

Appendix mucocele is the mucinous accumulation of the appendix lumen that produces dilatation caused by a variety of histologic types. Patients remain asymptomatic or refer vague symptoms leading it to an incidental diagnosis in imagenological studies. Because of its risk of perforation and producing pseudomixoma peritonei, it is important the early recognition and surgically treatment of this disease. Intra-operative frozen sectioning is recommended in order to determine the histologic type and the appropriate surgical procedure.

**Conflict of interest.** This work complies with the requirements on informed consent / assent, ethics committee, funding, animal studies and on the absence of conflict of interests as appropriate.

## References

1. Jiménez Mazure C, Ramírez Plaza CP, Valle Carbajo M, Santoyo Santoyo J. Mucocele apendicular gigante. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Española Enfermedades Dig* 2009; 101: 439-451.
2. Rabie ME, Al Shraim M, Al Skaini MS, Alqahtani S, El Hakeem I, Al Qahtani AS et al. Mucus containing cystic lesions “mucocele” of the appendix: The unresolved issues. *Int J Surg Oncol* 2015; Article ID 139461, 9 pages.
3. Utrillas Martínez AC, Muniesa Soriano JA, del Val Gil JM, Cruces Conde A, López Peris P, González Penabad M, et al. Mucocele Apendicular. *Rev Española Enfermedades Dig* 2008; 100: 730-738.
4. Echenique-Elizondo M, de Robles CL, Arratibel Amondarain JA, Aribé X. Mucoceles apendiculares. *Cir Esp* 2007; 82: 297-300.

5. Mastoraki A, Sakorafas G, Vassiliu P, Contopoulou C, Arkadopoulos N. Mucocele of the appendix: Dilemmas in differential diagnosis and therapeutic management. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 86-90.
6. Pilco P, Beltrán-flores S, López-Burga M. Cistoadenocarcinoma mucinoso de apéndice cecal. *Rev Chil Cirugía* 2016; 68: 319-322.
7. Yoshida Y, Sato K, Tada T, Maekawa H, Sakurada M, Orita H et al. Two cases of mucinous cystadenoma of the appendix successfully treated by laparoscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 44-48.
8. Martinez-Gonzalez MD, Takahashi T, Robles-Atayde JA, Lome C, Gamboa-Domínguez A, Bezaury P et al. Mucocele del Apéndice Vermiforme. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61: 366-370.
9. Rymer B, Forsythe RO, Husada G. Mucocele and mucinous tumours of the appendix: A review of the literature. *Int J Surg* 2015; 18: 132-135.
10. Agrusa A, Romano G, Galia M, Cucinella G, Sorce V. Appendiceal mucinous neoplasms: an uncertain nosological entity. Report of a case. *G di Chir* 2016; 37: 86-89.

# Acidosis láctica tipo B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Guillermo Flores,<sup>1</sup> Atenas Villela-Peña,<sup>1</sup> Ricardo Alemán,<sup>1</sup> Guillermo Castellanos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Departamento de Patología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. México.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):314-321

Recibido: 26/10/2017 / Aceptado: 20/04/2018 / Publicado online: 17/12/2018

## Resumen

La acidosis láctica tipo B es una manifestación poco frecuente de las neoplasias malignas, de las cuales las neoplasias hematológicas, en particular el linfoma no Hodgkin, son las más frecuentes. Presentamos el caso de un hombre de 71 años con acidosis láctica persistente quien presentó hemorragia del tubo digestivo alto, por lo cual se realizó una endoscopia en la que se encontraron múltiples lesiones ulceradas en la mucosa gástrica. El análisis histopatológico de las biopsias endoscópicas de la mucosa gástrica demostró linfoma no Hodgkin de células B grande difuso. Una tomografía de abdomen demostró múltiples adenopatías retroperitoneales y mesentéricas. No se conocen con precisión la frecuencia y la fisiopatología de la acidosis láctica asociada a neoplasias malignas, sin embargo, se ha relacionado con mal pronóstico.

**Palabras claves.** Linfoma no Hodgkin, acidosis láctica, hipoglucemia, insuficiencia hepática.

## Severe Lactic Acidosis as an Initial Presentation Non-Hodgkin Lymphoma. A case report and literature review

### Summary

Type B lactic acidosis is a rare condition in patients with solid tumors or hematologic malignancies. We present the case of a 71-year-old Mexican mestizo male with persistent lactic acidosis that developed upper gastrointestinal bleeding with multiple gastric ulcers. Whereby, a computed tomography (CT) was realized, that showed numerous enlarged lymph nodes which were found. Biopsy of gastric ulcers disclosed a Non-Hodgkin Lymphoma. The pathogenesis of malignancy-induced type B lactic acidosis is now well understood and factors such as increased glycolysis, increased production by malignant cells, and decreased hepatic clearance have all been implicated. Lactic acidosis induced by lymphoma carries poor prognosis. Prompt diagnosis and early treatment of the underlying malignancy remains the only method to achieve complete resolution of this metabolic condition.

**Key words.** Lactic Acidosis, lymphoma, non-Hodgkin, hypoglycemia, liver failure.

**Correspondencia:** Guillermo Flores

Avenida Cuauhtémoc # 330. Colonia Doctores. México D. F. 06720. Departamento de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. México  
Tel.: (52) 55 2699 4868  
Correo electrónico: gmf368@yahoo.com

### Abreviaturas

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (escala para medir calidad de vida).

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo.

ALB: acidosis Láctica Tipo B.

IPC: índices de proliferación celular.

*BL/LLA: linfoma tipo Burkitt y linfomas/leucemias linfoblásticas agudas.*

*LDCGB: linfoma difuso de células grandes.*

La acidosis láctica tipo B es una manifestación poco frecuente de algunas neoplasias; las neoplasias hematológicas, particularmente los linfomas, son la causa más frecuente. Presentamos el caso de un paciente con acidosis láctica como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin.

### Caso clínico

Hombre de 71 años que ingresó por lesión renal aguda y acidosis metabólica. Antecedentes de alcoholismo y tabaquismo durante 20 años, que suspendió hace 26 años. Diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución en tratamiento con pioglitazona, nefropatía diabética de 9 meses de evolución clasificada como KDIGO 3a, hipertensión arterial sistémica diagnosticada un año previo a su ingreso en tratamiento con clortalidona 12,5 mg/día y enalapril 10 mg cada 12 horas. Nueve meses antes de su ingreso presentó un infarto agudo de miocardio que ameritó intervención coronaria percutánea y colocación de un *stent* a la arteria coronaria derecha. Durante esa hospitalización presentó complicaciones hemodinámicas y requirió ventilación mecánica invasiva. Durante la hospitalización por el infarto agudo de miocardio se diagnosticó tuberculosis pulmonar, para la cual recibió tratamiento con antituberculosos en fase intensiva y de sostén por 2 y 4 meses respectivamente, con curación bacteriológica.

Inició cuatro días antes de su ingreso con deposiciones líquidas, náuseas, vómitos e intolerancia a líquidos. A su ingreso el paciente presentaba deshidratación severa. Tensión arterial de 90/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 105 latidos/min, frecuencia respiratoria 28 respiraciones/min, temperatura 36°C. Somnoliento, pero reactivo. El abdomen presentaba peristaltismo disminuido, hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal, sin irritación peritoneal. Examen de miembros inferiores con edemas hasta los tobillos.

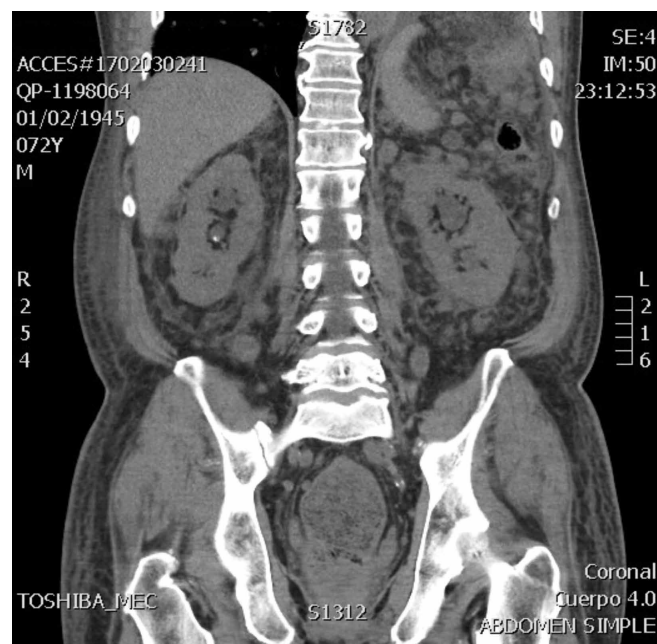
Los resultados de los exámenes de laboratorio se muestran en las Tablas 1 y 2, en donde resaltan la lesión renal aguda y una acidosis metabólica de brecha aniónica elevada e hiperlactacidemia. Inició hidratación endovenosa y antibióticos de amplio espectro, evolucionó con mejoría logrando estabilidad hemodinámica y recuperación de la función renal con persistencia de la acidosis metabólica de brecha aniónica elevada e incremento de lactato. Se descartaron otras causas posibles de acidosis láctica como hipoxemia, insuficiencia hepática, intoxicaciones y deficiencia de tiamina. Una tomografía de abdomen (Figura 1) descartó isquemia

**Tabla 1.** Resultado de los gases sanguíneos.

	Al ingreso	Segundo día	Tercer día	Quinto día	Noveno día	Décimo día
pH	6,97	7,24	7,18	7,34	7,38	7,41
pCO <sub>2</sub>	38	23	20	28	42	31
pO <sub>2</sub>	56	39	53	50	28	43
HCO <sub>3</sub>	8,7	9,9	7,5	15,1	24,1	19,6
Lactato	9,0	11,2	10,8	7,4	6,7	6,6
BEecf	-22,3	-16,0	-20,9	-10,7	-0,3	-5,0

intestinal, evidenciando múltiples adenopatías mesentéricas y retroperitoneales, por lo que se programó la biopsia de ganglio. Previo a la realización del procedimiento, el paciente presentó una hemorragia de tubo digestivo alto y descenso de la hemoglobina de 2 gr/dL en 24 horas, con repercusión hemodinámica que respondió a líquidos intravenosos y transfusión de hemoderivados. Recibió también tiamina por vía endovenosa. La endoscopia (Figura 2) mostró múltiples úlceras en la mucosa gástrica, sospechosas de linfoma, sin evidencia de hemorragia activa. El análisis histopatológico de las biopsias endoscópicas de la mucosa gástrica demostró infiltrado difuso de la lámina propia, constituido por mantos amplios de células grandes con escaso citoplasma, núcleos ovoides con morfología de centroblastos y ocasionalmente inmunoblastos que sus-

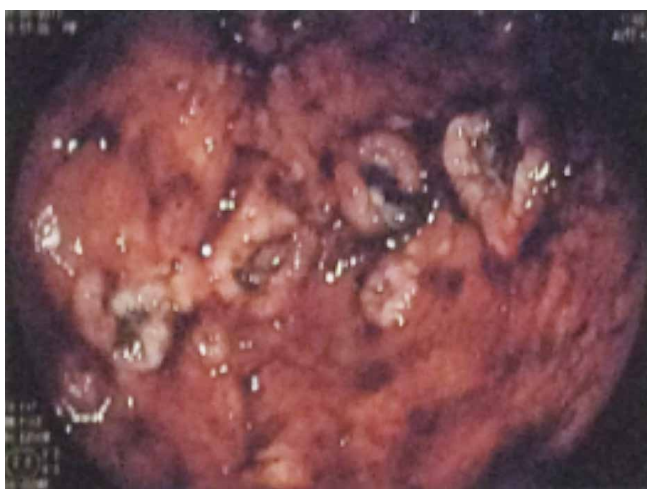
**Figura 1.** Tomografía simple de abdomen que muestra un proceso inflamatorio severo de la grasa mesentérica, con la presencia de múltiples adenomegalias.





**Tabla 2.** Exámenes de laboratorio.

	Al ingreso	Segundo día	Tercer día	Quinto día	Séptimo día	Noveno día	Décimo día
Creatinina (mg/dL)	4,25	3,17	2,46	2,28	1,67	0,97	0,8
Urea (mg/dL)	204	212,9	208	210	177,6	63	25
BUN (mg/dL)		99,5				56	78
Glucosa (mg/dL)	98	52	71	120	112	114	78

**Figura 2.** Endoscopia del tubo digestivo alto en la que se observan múltiples úlceras difusas de bordes elevados en toda la cámara gástrica a predominio en la curvatura mayor.

tituían el epitelio glandular gástrico parcialmente; escasas glándulas presentaban lesión linfoepitelial; no se observó patrón de crecimiento nodular. Resultado de inmunohistoquímica: CD20+, CD3-, CD10+, Bcl-6+, Bcl-2+, P53+, LMP1-, CD30-, CD5-, citoqueratinas (AE1/AE3) negativas, cromogranina A-, Ki67=70%; que corresponden a linfoma difuso de células grandes B, tipo centro germinal (Figura 3). El paciente fue enviado para su valoración al hospital de Oncología, sin embargo, falleció antes del inicio de la quimioterapia. No se realizó necropsia.

### Revisión de la literatura

La acidosis láctica tipo B (ALB) es un trastorno severo del metabolismo intermediario, que conlleva una elevada tasa de mortalidad.<sup>1</sup> Puede presentarse en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas.<sup>2-9</sup> Los más frecuentes son los linfomas,<sup>10-37</sup> seguido de leucemias<sup>23, 38-45</sup> y tumores sólidos como el cáncer gástrico y el pulmonar, entre otros.<sup>2, 5, 6, 26, 46-49</sup> En ocasiones, la ALB puede ser la alteración inicial de este tipo de enfermedades.<sup>50</sup>

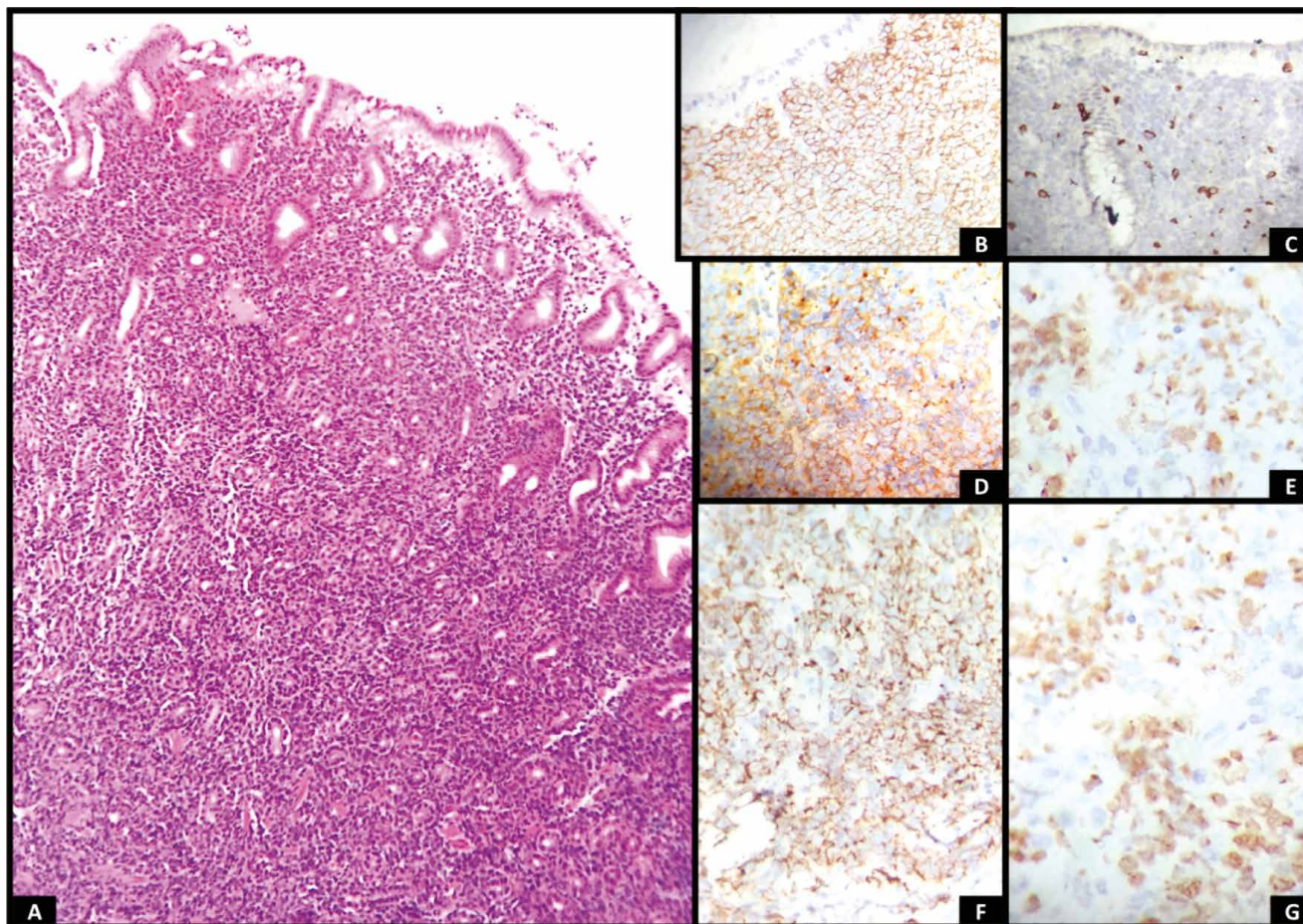
### Definición

La ALB secundaria a neoplasias malignas se define como el aumento de lactato de 4 mmol/L o más en asociación a un tumor. Este tipo de acidosis láctica no está asociada a hipoperfusión, aunque el mecanismo por el cual ocurre no se conoce con exactitud. Existen diversas hipótesis como la disfunción renal<sup>12</sup> y la hepática,<sup>50</sup> sobreexpresión del factor similar a insulina tipo 1 y hexokinasa junto con la glucólisis anaeróbica,<sup>13, 30, 31, 51-53</sup> factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ),<sup>42</sup> deficiencia de tiamina<sup>54-56</sup> y el uso de algunos fármacos quimioterapéuticos.

### Epidemiología

Se desconoce con exactitud la incidencia de pacientes con neoplasias hematológicas y ALB, aunque sí se ha determinado es que es más frecuente en adultos y está asociada a mal pronóstico.<sup>50</sup> En la Tabla 3 se muestran los tipos histológicos de las neoplasias en pacientes con ALB secundaria, obtenidos de 4 series con el mayor número de casos informados.<sup>23, 51, 57</sup> Este análisis nos conduce a la observación de que los linfomas en general, particularmente el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), en conjunto con las leucemias, son las entidades que con mayor frecuencia se asocian a ALB, como reflejo de que estas representan las neoplasias hematopoyéticas de mayor prevalencia mundial.<sup>58</sup> Además de las entidades ya mencionadas, también se han visto asociados excepcionalmente el mieloma múltiple y algunos carcinomas. De esta forma, coincidimos con la opinión de otros autores que señalan que el tipo histológico de la neoplasia no parece ser un factor determinante en la patogénesis de la ALB, por lo que se plantea que el volumen tumoral es otra condición que podría favorecer su desarrollo, aunque este tampoco es un factor definitivo.<sup>23</sup> De acuerdo con la Tabla 3, los tipos histológicos más prevalentes LB/LLA, linfoma tipo Burkitt y linfomas/leucemias linfoblásticas agudas son conocidos por mostrar altos índices de proliferación celular (IPC) mediante inmunomarcación con MIB1 (ki67), que van del 40 al 90%.<sup>58</sup> El caso que hemos presentado correspondió a un LDCGB con IPC de 70% (Figura 3), lo que nos hace teorizar una posible asociación de ALB

**Figura 3.** Biopsias endoscópicas de la mucosa gástrica: (A) Infiltrado denso de células linfoides en la lámina propia (HE; 200x). (B) CD20; (C) CD3; (D) CD10; (E) Bcl-6; (F) Bcl-2; (G) MIB-1 (Ki-67) 70% (mieloperoxidasa).



con neoplasias que demuestren altos IPC; no conocemos publicación que analice esta asociación. Con seguridad, un mejor conocimiento de la fisiopatología de la ALB ayudará a clarificar estos fenómenos. Reportes previos de una sola institución informaron 7 casos de acidosis láctica en un período de 13 años, 5 en linfoma y 2 en leucemia linfocítica crónica.<sup>23</sup> En la revisión bibliográfica realizada y reportada en la referencia antes mencionada que comprendió desde 1990 hasta 2006, se informaron 53 casos de ALB en pacientes con leucemia y linfoma.<sup>51</sup> Una revisión sistemática entre el 2000 y el 2010 de las neoplasias asociadas con acidosis láctica demostró un total de 31 casos, de los cuales 87% fueron neoplasias hematológicas. Los linfomas fueron los más frecuentes (58%), y de estos, 16 casos (52%) eran de linfoma no Hodgkin, un caso (3%) de linfoma de Hodgkin y un caso más de mieloma múltiple. Ocho casos de leucemias (26%), cinco de los cuales fueron de leucemia linfoblástica (16%), dos de leucemia mieloide aguda y uno más con leucemia linfocítica crónica.<sup>57</sup> El resto de los tumores fueron de primario no conocido.

### Fisiopatología

El hígado y los riñones son los principales órganos implicados en la conversión de lactato en piruvato y por consiguiente en glucosa, por lo tanto, la disfunción de cualquiera de estos dos órganos puede producir acumulación de lactato.<sup>59</sup> A pesar de tener un aporte adecuado de oxígeno, las células tumorales tienen preferencia por el metabolismo anaeróbico, por lo que una gran cantidad de glucosa es convertida en lactato, este mecanismo es conocido como efecto Warburg.<sup>52, 53</sup> En el efecto Warburg las células tumorales oxidan glucosa mediante glucólisis anaeróbica produciendo lactato y ATP. Asimismo, existe la hipótesis de que esta forma de metabolismo de la glucosa provee además sustratos como aminoácidos, nucleótidos y lípidos a las células tumorales para facilitar el crecimiento y la proliferación. Otro mecanismo posible es la microembolización vascular que causa hipoperfusión y metabolismo anaeróbico.<sup>57</sup>

Otro mecanismo asociado a la producción de lactato en los pacientes con cáncer es la participación de sustancias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , que condiciona

**Tabla 3.** Tipos histológicos y frecuencia de las neoplasias observadas en 4 series de pacientes con acidosis láctica tipo B secundaria.

<b>LNH-B</b>	<b>28</b>
Linfoma difuso de células grandes B	11
Linfoma tipo Burkitt	4
Linfoma/leucemia linfoblástica aguda B	4
Linfoma de células del manto	2
Linfoma folicular	1
Linfoma/leucemia linfocítica crónica B	1
Linfoma extraganglionar de la zona marginal (tipo "MALT")	
Linfoma intravascular	1
Linfoma B no especificado	3
<b>LNH-T</b>	<b>12</b>
Linfoma/leucemia linfoblástica aguda T	5
Linfoma T/NK tipo nasal	2
Linfoma/leucemia de células T del adulto	2
Linfoma T no especificado	3
<b>Otros (no especificados/sin clasificar)</b>	<b>23</b>
"Linfoma histiocítico difuso"	5
"Sarcoma de células reticulares"	4
Alto grado. Células grandes y pequeñas. Linfoblástico difuso. Nodular linfocítico poco diferenciado. Difuso-indiferenciado, No Burkitt. Difuso de células grandes. Células grandes. Linfoma/Leucemia linfocítico crónico. Linfoma/Leucemia linfoblástica aguda. Anaplásico. Inmunoblástico.	14
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	<b>6</b>
Clásico-celularidad mixta	2
No especificado	4
<b>Leucemias#</b>	<b>24</b>
Leucemia mieloide aguda (sin especificar)	10
Leucemia monoblástica/monocítica	7
Leucemia mieloide crónica	2
No especificada	5
<b>Mieloma múltiple</b>	<b>1</b>
<b>Carcinomas</b>	<b>4</b>
Carcinoma indiferenciado, primario no conocido	2
Colangiocarcinoma	1
Carcinoma de células pequeñas, pulmón	1
<b>TOTAL</b>	<b>98</b>

LNH: Linfoma No-Hodgkin (B/T); #: este grupo comprende únicamente las leucemias no linfoides. Las leucemias linfoides fueron colocadas en el grupo correspondiente de Linfoma/Leucemia – Linfoblástica/Linfocítica, ya sea B o T.



inhibición de la piruvato deshidrogenasa y por lo tanto, aumento de la formación de lactato.<sup>42, 51</sup>

La oxidación de la glucosa para producir ATP requiere la acción de la enzima piruvato deshidrogenasa. La tiamina es un cofactor de esta última, por lo tanto la deficiencia de este cofactor hace que la vía de producción de energía sea más lenta. La deficiencia de tiamina se observa en algunos de los pacientes con cáncer, por lo tanto este puede ser otro factor que condicione acidosis láctica.<sup>54-56, 60</sup> A su vez, hay fármacos quimioterapéuticos, como el metotrexate, que inducen acidosis láctica por competir con la tiamina.<sup>56</sup>

Además de la acidosis láctica, la hipoglucemia es otro efecto que puede observarse en pacientes con neoplasias. Los mecanismos son múltiples, algunos de los cuales comprenden infiltración con insuficiencia hepática,<sup>50</sup> sobreexpresión de hexocinasa (una enzima limitante en la glicólisis)<sup>51</sup> producción de péptido similar a la insulina por células malignas,<sup>51</sup> anticuerpos contra el receptor de insulina, y consumo de glucosa por las células tumorales.<sup>42, 61-63</sup> En cuanto al último mecanismo que se menciona, el aumento del consumo de glucosa por las células neoplásicas representa la base para el PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) en el monitoreo del crecimiento del cáncer.<sup>53</sup>

La asociación de acidosis láctica e hipoglucemia es conocida como efecto exagerado de Warburg o “hiper-Warburgismo”.<sup>53</sup> Dada esta asociación, existe la teoría de que la administración de glucosa exógena aumenta la formación de ácido láctico. A pesar de que se puede deducir que esta producción de ácido láctico empeora el estado ácido base del paciente, se cree que su formación es una alternativa para el uso de energía para preservar la función cerebral en pacientes con neuroglucopenia. Esta hipótesis se sustenta en algunos estudios en los que se administra una infusión con lactato en pacientes con hipoglucemia para proveer protección de la disfunción neurológica por glucopenia. El efecto Warburg se presenta en tumores de rápido crecimiento.<sup>64</sup>

## Tratamiento

Las opciones de tratamiento de la acidosis láctica no se han establecido por completo. No existe un fundamento claro acerca de la administración de tiamina a pesar de tener niveles séricos dentro del rango normal, la cual se cree que ayuda a la síntesis de acetil coenzima A en lugar de la producción de ácido láctico. Por otra parte existe la teoría de que el exceso de tiamina podría conducir a un aumento del tamaño del tumor ya que favorece la síntesis de DNA tumoral. Por lo tanto el uso de tiamina es controvertido, por lo que se recomienda cuantificar la concentración de tiamina y descartar otras causas de ALB en los pacientes con neoplasias hematológicas.

Se ha propuesto a la hemodiálisis como una opción para disminuir la acidosis láctica previa al tratamiento definitivo del tumor.<sup>65</sup>

## Evolución y pronóstico

El pronóstico en la mayoría de los pacientes que desarrollan ALB secundario a neoplasias malignas es malo, por lo que se considera un factor de mal pronóstico.<sup>3, 24, 50, 66</sup> Los autores del presente artículo analizamos un grupo de 18 pacientes con diagnóstico reciente de linfoma e identificamos 4 con acidosis láctica, 2 de ellos con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, 1 paciente con linfoma de células T/NK y otro con linfoma de Hodgkin clásico (esclerosis nodular). Se hizo una evaluación de las características generales de los pacientes, encontrando que aquellos con acidosis láctica presentaban una puntuación de ECOG entre 3 y 4, Karnofsky de 20 y 30 puntos, lo cual refleja el mal estado de los pacientes; solo 1 falleció durante el estudio. Debido al número reducido de pacientes en el estudio no se logró identificar causalidad. (Frecuencia de acidosis láctica tipo B en pacientes con diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. (Tesis para obtener el título de la especialidad. Atenas Villela Peña <http://132.248.9.195/ptd2017/agosto/515217986/Index.htm>)

## Conclusiones

La acidosis láctica es un signo ominoso en pacientes con linfoma o leucemia. La fisiopatología de la acidosis es multifactorial y en un mismo paciente diferentes mecanismos pueden estar involucrados de manera simultánea. El diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento del linfoma o la leucemia son los factores más importantes en la resolución de la de la acidosis láctica en este tipo de pacientes.

## Referencias

1. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014; 371: 2309-2319.
2. De Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth J Med* 2011; 69: 120-123.
3. Claudino WM, Dias A, Tse W, Sharma VR. Type B lactic acidosis: a rare but life threatening hematologic emergency. A case illustration and brief review. *Am J Blood Res* 2015; 5: 25-29.
4. Diaz J, Antoine J, Azad N. A case of hypoglycemia, lactic acidosis, and hematologic malignancy. *Endocr Pract* 2010; 16: 241-243.
5. Abdullah SY, Ali MK, Sabha MM. Type-B lactic acidosis associated with progressive multiple myeloma. *Saudi Med J* 2015; 36: 239-242.

6. Sia P, Plumb TJ, Fillaus JA. Type B lactic acidosis associated with multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 633-637.
7. Spinazze S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 58: 79-89.
8. Jabr FI. Lactic acidosis in patients with neoplasms: an oncologic emergency. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1505-1506.
9. Ouchikhe A, Le Bivic JL, Longuet O, Maindivide J, Vincent JF. Severe lactic acidosis revealing hematologic malignancy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33: 430-432.
10. Vega J, Rodríguez Mde L, Pena A, Vásquez A. Type B lactic acidosis associated with marginal lymphoma of the spleen: report of one case. *Rev Med Chil* 2012; 140: 236-242.
11. López Rodríguez M, Vázquez Muñoz E, Gómez Cerezo J, Pagan Muñoz B, Ruiz Bravo-Burguillos E, Barbado Hernández FJ. Lactic acidosis, severe hypoglycemia and hepatosplenomegaly. *Rev Clin Esp* 2007; 207: 521-522.
12. Yun S, Walker CN, Vincelette ND, Anwer F. Acute renal failure and type B lactic acidosis as first manifestation of extranodal T-cell lymphoblastic lymphoma. *BMJ Case Rep* 2014; 2014. pii: bcr2014205044.
13. Glasheen JJ, Sorensen MD. Burkitt's lymphoma presenting with lactic acidosis and hypoglycemia - a case presentation. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 281-283.
14. Bergin C, Pilkington R, McCreary C, Mulcahy F, Crowley V. Lactic acidosis, non-Hodgkins lymphoma and the acquired immunodeficiency syndrome. *Genitourin Med* 1994; 70: 148-149.
15. Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2009; 2009: 534561.
16. Di Comite G, Dagna L, Piatti PM, Monti LD, Tantardini F, Praderio L. Hypoglycaemia and lactic acidosis in a MALT non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1341-1342.
17. Garg M, Lee BE, McGarry K, Mangray S, Castillo JJ. CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma presenting with lactic acidosis. *Am J Hematol* 2015; 90: E49-E50.
18. Kuo CY, Yeh ST, Huang CT, Lin SF. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with type B lactic acidosis and hemophagocytic syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2014; 30: 428-429.
19. Tanios G, Aranguren IM, Goldstein JS, Patel CB. Diffuse large B-cell lymphoma: A metabolic disorder? *Am J Case Rep* 2013; 14: 518-525.
20. Keller BC, Nussensveig D, Dowell JE. Diffuse large B-cell lymphoma in a hepatitis C virus-infected patient presenting with lactic acidosis and hypoglycemia. *Am J Med Sci* 2010; 339: 202-204.
21. Prokesch BC, Shiloh MU. EBV-driven HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma causing profound lactic acidosis. *Blood* 2014; 124: 842.
22. He YF, Wei W, Sun ZM, Ji CS, Wang G, Chen MP, et al. Fatal lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with relapsed natural killer/T-cell lymphoma. *Adv Ther* 2007; 24: 505-509.
23. Friedenber AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 225-232.
24. Dogan E, Erkok R, Sayarlioglu H, Alici S, Dilek I, Alici O. Fatal lactic acidosis due to leukemic transformation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: case report. *Adv Ther*. 2005; 22: 443-446.
25. Jung B, Zoric L, Chanques G, Konate A, Nocca D, Jaber S. Acute abdomen and severe lactic acidosis can lead to a surprising diagnosis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 169-170.
26. Yatabe T, Taniguchi Y, Nishiyama M, Inoue K, Ikezoe T, Fujimoto S, Yokojama M. Lactic acidosis and asymptomatic hypoglycaemia due to plasmablastic lymphoma. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43: 416-417.
27. VanderMolen LA, Swain S, Longo DL. Lactic acidosis in lymphoma: prompt resolution of acidosis with therapy directed at the lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1077-1078.
28. McKay JW, Delbeke D, Sandler MP. Lymphoma and Lactic Acidosis. *Clin Nucl Med* 2017; 42: 371-372.
29. Kumar A, Raina V. Non-Hodgkins lymphoma with lactic acidosis at presentation: A case report of a rare oncologic emergency. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014; 35: 83-85.
30. Rastogi MV, Desai N, Quintos JB. Non-islet-cell tumor hypoglycemia and lactic acidosis in a child with congenital HIV and Burkitt's lymphoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 805-810.
31. Abrahamian H, Pecherstorfer M, Vesely M, Baumgartner G, Irsigler K. Recurrent hypoglycemia and lactate acidosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 1428-1432.
32. Scheerer PP, Pierre RV, Schwartz DL, Linman JW. Reed-sternberg-cell leukemia and lactic acidosis; unusual manifestations of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1964; 270: 274-278.
33. Revesz T, Obeid K, Mpofu C. Severe lactic acidosis and renal involvement in a patient with relapsed Burkitt's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 283-288.
34. Kulkarni K, Kaur S, Sibal A, Jerath N, Arya LS. Severe lactic acidosis, hypertriglyceridemia, and extensive axial skeleton involvement in a case of disseminated Burkitt's lymphoma. *Int J Hematol* 2010; 91: 546-548.
35. Huo L, Luo Y, Zhang T, Zhu Z, Li F, Zhao Y. Unexpected primary osseous lymphoma as the cause of lactic acidosis in a patient suffering from pancreatitis. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 790-793.
36. Mosunjac MB, Sundstrom JB, Mosunjac MI. Unusual presentation of anaplastic large cell lymphoma with clinical course mimicking fever of unknown origin and sepsis: autopsy study of five cases. *Croat Med J* 2008; 49: 660-668.
37. Hou Z, Ji J, Kuang P, He C. Severe lactic acidosis in a patient with acute leukemia: a case report and literature review. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2014; 35: 53-55.
38. Lee HS, Kim HJ, Choi S, Kim CK, Lee NS, Lee KT, Won JH, Park HS, Hong DS. A case of type B lactic acidosis in acute leukemia. *Yonsei Med J* 2010; 51: 460-462.
39. Chang H, Shuai X, Ma HB, Liu T. A case report of acute lymphoblastic leukemia complicated by lactic acidosis. *Int J Hematol* 2010; 92: 538-541.
40. Terpe F, Siekmeyer M, Bierbach U, Siekmeyer W, Kratzsch J, Till H et al. Fulminant and fatal course of acute lymphoblastic leukemia due to lactic acidosis and suspected abdominal compartment syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: e80-e83.
41. Makino H, Noda K, Inagaki Y, Horie H, Osegawa M, Kanatsuka A, Yoshida S. Lactic acidosis and hypoglycemia associated with acute leukemia. *Jpn J Med* 1985; 24: 257-262.
42. Durig J, Fiedler W, de Wit M, Steffen M, Hossfeld DK. Lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with high-grade non-Hodgkin's lymphoma and elevated circulating TNF-alpha. *Ann Hematol* 1996; 72: 97-99.
43. Gardner AJ, Griffiths J. A case of type B lactic acidosis as a complication of chronic myelomonocytic leukaemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015; 9: 16.

44. Ali AA, Flombaum CD, Brochstein JA, Gillio AP, Bussel JB, Boulad F. Lactic acidosis and renal enlargement at diagnosis and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994; 125: 584-586.
45. Udayakumar N, Rajendiran C, Muthuselvan R. A typical presentation of acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Ther* 2006; 2: 82-84.
46. Nair R, Shah U. Lactic Acidosis: A rare oncological emergency in solid tumors at presentation. *Am J Med Sci* 2017; 353: 402-406.
47. Ustun C, Fall P, Szerlip HM, Jillella A, Hendricks L, Burgess R et al. Multiple myeloma associated with lactic acidosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2395-2397.
48. Cheng JC, Esparza SD, Knez VM, Sakamoto KM, Moore TB. Severe lactic acidosis in a 14-year-old female with metastatic undifferentiated carcinoma of unknown primary. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 780-782.
49. Muñoz J, Stoltenberg M. Severe lactic acidosis in a patient with metastatic prostate cancer. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 201-202.
50. Padilla GF, Garibay MA, Hummel HN, Ávila R, Méndez A, Ramírez R. Fulminant non-Hodgkin lymphoma presenting as lactic acidosis and acute liver failure: case report and literature review. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 129-134.
51. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 2001; 92: 2237-2246.
52. Buppajarntham S, Junpaparp P, Kue APP. Warburg effect associated with transformed lymphoplasmacytic lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 999 e5-e6.
53. Elhomisy GC, Eranki V, Albert SG, Fesler MJ, Parker SM, Michael AG, Griffing GT. "Hyper-warburgism," a cause of asymptomatic hypoglycemia with lactic acidosis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4311-4316.
54. Masood U, Sharma A, Nijjar S, Sitaraman K. B-cell lymphoma, thiamine deficiency, and lactic acidosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017; 30: 69-70.
55. Rouzet P, Rubie H, Robert A, Dutour A, Olives JP, Scipioni C et al. Severe hyperlactacidemia in 2 children treated for malignant tumors. Role of vitamin B1. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 423-426.
56. Svahn J, Schiaffino MC, Caruso U, Calvillo M, Minniti G, Du-four C. Severe lactic acidosis due to thiamine deficiency in a patient with B-cell leukemia/lymphoma on total parenteral nutrition during high-dose methotrexate therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 965-968.
57. Ruiz JP, Singh AK, Hart P. Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 1316-1324.
58. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
59. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S15-S19.
60. Dean RK, Subedi R, Gill D, Nat A. Consideration of alternative causes of lactic acidosis: Thiamine deficiency in malignancy. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1214: e5- e6.
61. Apostolopoulos A, Ling WS. Hypoglycemia associated with a large histiocytic lymphoma: case presentation and literature review. *Mt Sinai J Med* 1982; 49: 318-322.
62. Kulkarni A, Zlabek J, Farnen J, Capla R. Recurrent hypoglycemia and hypothermia in a patient with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91: ECR50.
63. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Slavakis A, Simoulidou E, Rakitzi P, Garipidou V, Harsoulis F. Hypoglycemia in a patient with advanced Sezary syndrome. *Leuk Lymphom* 2009; 50: 284-286.
64. El Imad T, El Khoury L, Geara AS. Warburg's effect on solid tumors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 1270-1277.
65. Prikis M, Bhasin V, Young MP, Gennari FJ, Rimmer JM. Sustained low-efficiency dialysis as a treatment modality in a patient with lymphoma-associated lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 2383-2385.
66. Doolittle GC, Wurster MW, Rosenfeld CS, Bodensteiner DC. Malignancy-induced lactic acidosis. *South Med J* 1988; 81: 533-536.

## Case report. Portal cavernomatosis as presentation of POEMS syndrome

Emanuel José Saad,<sup>1,2</sup> María Victoria Mulqui,<sup>1</sup> Candelaria Mendoza,<sup>3</sup> Juliana Mandrile,<sup>4</sup> Domingo Cesar Balderramo<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Internal medicine department, Hospital Privado Universitario de Córdoba.

<sup>2</sup>Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba.

<sup>3</sup>Pathology Department, Hospital Privado Universitario de Córdoba.

<sup>4</sup>Hematology and Oncology Department, Hospital Privado Universitario de Córdoba.

<sup>5</sup>Gastroenterology Department, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):322-326

Recibido: 07/11/2017 / Aceptado: 14/12/2017 / Publicado online: 17/12/2018

### Summary

POEMS syndrome is a rare paraneoplastic disorder with an underlying plasma cell dyscrasia associated with peripheral polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes. While, ascites is a common sign in patients with POEMS, it is unfrequently associated with portal cavernomatosis and portal hypertension. We report a case of a 41-year-old man who presented with asthenia, weight loss and ascites. There was diagnosed portal cavernomatosis and the ascitic fluid exam was compatible with transudate. Later, the patient developed polyneuropathy and cutaneous hyperpigmentation, and there were demonstrated monoclonal component IgA in serum, Castleman disease in an inguinal lymphadenopathy and osteosclerotic injuries in bones, and the patient was diagnosed with POEMS syndrome. Only 5 cases of POEMS syndrome with portal hyper-

tension have been reported. Nevertheless, in anyone of them portal thrombosis was demonstrated, and there was described only one case of a patient with POEMS syndrome, who developed portal thrombosis.

**Key words.** POEMS syndrome, polyneuropathies, paraproteinemias, venous thrombosis.

### Reporte de caso. Cavernomatosis portal como presentación de un síndrome de POEMS

#### Resumen

El síndrome de POEMS es una infrecuente manifestación paraneoplásica de las discrasias de células plasmáticas que se encuentra asociada a polineuropatía periférica, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y alteraciones en la piel. Si bien la ascitis es un signo común en los pacientes con síndrome de POEMS, es muy infrecuente su asociación con cavernomatosis e hipertensión portal. Presentamos el caso de un hombre de 41 años que se presentó con astenia, pérdida de peso corporal y ascitis. Se realizó diagnóstico de cavernomatosis portal y el examen de líquido ascítico fue compatible con trasudado. Posteriormente el paciente desarrolló polineuropatía e hiperpigmentación cutánea. Se demostró la presencia de gammapatía monoclonal IgA en suero, enfermedad de Castleman en una adenopatía inguinal, además de lesiones osteoescleróticas en los huesos,

Correspondencia: Emanuel José Saad  
Internal Medicine Department, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba. Av. Naciones Unidas 346. (CPA X5016KEH). Córdoba, Argentina  
Tel.: (+54) 351 4688245 / Fax: (+54) 351 4688875  
Correo electrónico: emanuelsaad@hotmail.com

por lo que se realizó el diagnóstico de síndrome de POEMS. Hasta la fecha solamente se han reportado 5 casos de síndrome de POEMS asociado a hipertensión portal. Sin embargo, en ninguno de ellos se han observado signos compatibles con cavernomatosis portal, habiéndose descrito solo un caso de trombosis portal en pacientes con síndrome de POEMS.

**Palabras claves.** Síndrome POEMS, polineuropatías, paraproteinemias, trombosis de la vena.

### Abbreviations

NV: normal values.

SAAG: serum-ascites albumin gradient.

CRP: c-reactive protein.

VEGF: vascular endothelial growth factor.

POEMS syndrome is an infrequent paraneoplastic disorder of plasma cell dyscrasia. The acronym 'POEMS' was given to the disorder on the basis of its main clinical characteristics: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal component, and Skin changes.<sup>1</sup> Their low incidence and slow progression is associated to a diagnosis delay of approximately 13 to 18 months.<sup>2</sup> While ascites is a common sign in patients with POEMS, the presence of portal cavernomatosis and portal hypertension is extremely infrequent.

### Case report

We present a case of a 41-year-old male with weakness in lower limbs, asthenia, and a 10% body weight loss during the last year, associated with night sweating. He had not experienced fever neither any other related symptoms. The patient had history of lung tuberculosis at age 24, which had been successfully treated. There was no history of drugs, tobacco or alcohol abuse.

On physical examination, moderate abdominal ascites and hepatosplenomegaly was present only. A computed tomography of the thorax and abdomen showed the presence of hepatosplenomegaly, portal cavernoma with abundant ascitic fluid and a 15mm adenomegaly located in the right inguinal region (Figure 1). Upper endoscopy showed grade III esophageal varices and portal hypertensive gastropathy. Full blood count, renal function and hemostasis test were normal. Liver test exam showed: bilirubin of 1.39 mg/dL, aspartate-aminotransferase 59 U/L (NV < 37U/L), alanine-aminotransferase 60 U/L (NV < 41U/L), gamma-glutamyl-transpeptidase 377

U/L(NV < 49 U/L), alkaline phosphatase 756 U/L (NV: 91-258 U/L), lactate dehydrogenase of 184 U/L(NV: 236-460U/L) and erythrocyte sedimentation rate of 43 mm/Hr. Iron metabolism, ceruloplasmin and alpha-1 antitrypsin were also normal. Serologic tests for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, VDRL, Chagas disease, anti-smooth muscle, antimitochondrial, anticytoplasmic and anti-nuclear antibodies were negative. Ascitic fluid exam showed a serum-ascites albumin gradient (SAAG) compatible with transudate fluid (16g/L), cell count of 710/mm<sup>3</sup> with mononuclear predominance, and culture were negatives. An hepatic biopsy yielded mild inflammatory infiltrate on the portal region without fibrosis. Thrombophilia screening showed normal values of C and S proteins, absence of lupus anticoagulants, JAK2 mutation, prothrombin gene mutation 20210, Leiden V factor, IgG and IgM anti-cardiolipin, anti-beta2 microglobulin and anti-thrombin III antibodies. Treatment with diuretics was started.

**Figura 1.** Abdominal computed tomography scan. Coronal section showed hepatosplenomegaly and a portal cavernoma and multiple tortuous vessels and ascites.



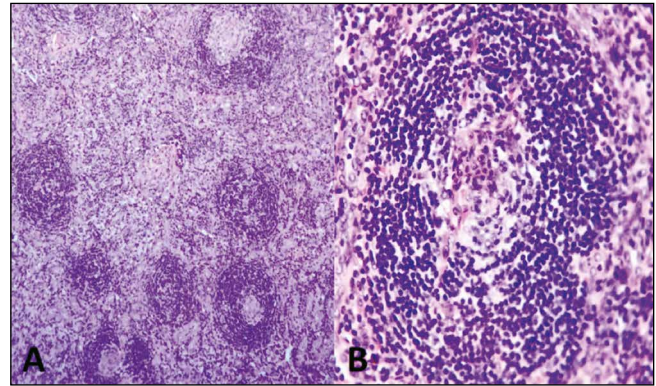


After the initial evaluation, the patient experienced progressive deterioration over the following 4 months. Paresthesia and progressive weakness were presented in his lower limbs. There was progression of ascites, lower limbs edemas and developed skin hyperpigmentation, with predominance on the face, extremities, and mucous membranes. Physical examination showed weakness, in both, tibialis anterior and extensor hallucis muscles, steppage gait, areflexia in Achilles's tendons and distal hypopallesthesia, without upper limbs involvement. A lower limbs electromyography was performed showing a sensitive-motor axonal polyneuropathy. B12 vitamin and folate level was 322pg/ml and 9.0ng/ml respectively, while plasmatic cortisol was 7.9 µg/dl and adrenocorticotropin was 113 pg/ml.

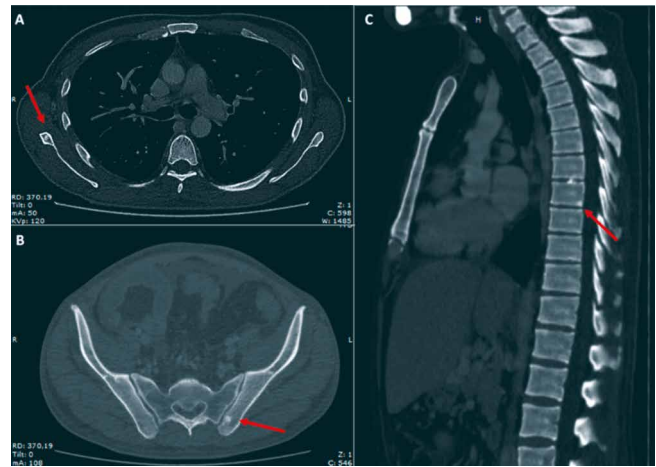
Due to the absence of etiology diagnosis, a laparotomy was conducted, hepatic and peritoneal biopsies were performed and the left inguinal lymphadenopathy was excised. Their microbiological cultures and CRP for *Mycobacterium tuberculosis* and *Histoplasma capsulatum* were negative. The pathology analysis of the inguinal lymphadenopathy revealed the presence of vessels in central position, surrounded by lymphocytes in crown-like structures, reminiscent of the hyaline vascular Castleman disease (Figure 2). The hepatic and peritoneal biopsy showed normal findings and amyloid deposit was negative in both biopsies. The serum immunofixation test showed an IgA lambda biclonal band, while urine serum test was negative. The free kappa and lambda light chains concentrations were 67.31 mg/l (NV: 3.30-19.40) and 84.36 (NV: 5.71-26.30) respectively, with a kappa/lambda ratio of 0.8 (NV: 0.26-1.65). A bone marrow biopsy showed hyperplasia and dysplastic changes, with erythroid predominance and mild plasmacytosis of 4.2%, of which 70.3% were aberrant (CD138+, CD38+, CD19-, CD45-, CD56+), compatible with plasma cells dyscrasia. After reviewing the previous computed tomography images, several osteosclerotic lesions were observed on the vertebral column, the scapula, and the hip bone. (Figure 3) Owing to the identification of polyneuropathy (compatible with axonal compromise), organomegaly (hepatosplenomegaly), potential endocrinopathy (indicative of suprarenal insufficiency), monoclonal component IgA Lambda, cutaneous hyperpigmentation, Castleman disease and osteosclerotic injuries, the patient was diagnosed with POEMS syndrome after 20 months of diagnostic evaluation.

The patient underwent glucocorticoids substitution therapy and chemotherapy with Cyclophosphamide dexamethasone for 6 cycles, showing good clinical re-

**Figura 2.** Lymph node biopsy compatible with Castleman disease, hyaline vascular type. A) Showed regressed follicles with expanded mantle zone showing a "onion skin" pattern (Haematoxylin and eosin stain, original magnification x4). B) Depleted and hyalinized germinal center with increased vascularity penetrating radiated (Haematoxylin and eosin stain, original magnification x40).



**Figura 3.** Thoracic and abdominal computed tomography scan. Osteosclerotic bone lesions are noticed in the right scapular (A), left iliac bone (B) and the inferior angle of vertebral body D8 (C). Coronal section showed hepatosplenomegaly with and a portal cavernoma with multiple tortuous vessels and ascites (D).



sponse, progressive muscular strength recovery and reduction of the edematous syndrome.

## Discussion

The diagnosis of POEMS syndrome is confirmed when the patient meets diagnostic criteria, which are classified into major and minor. Within the major criteria, polyneuropathy and the monoclonal component are mandatory to diagnose the syndrome. Other major criteria includes: Castleman disease, osteosclerotic inju-

ries and the elevated vascular endothelial growth factor (VEGF). Minor criteria includes organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly or lymphadenopathy), extravascular volume overload, endocrinopathy, skin injuries (such as hyperpigmentation and leuconychia), papilledema and thrombocytosis and/or polycythemia. In order to be able to confirm diagnosis, the presence of the both mandatory criteria plus at least one of the remaining major criteria and one of the minor criteria is required.<sup>3</sup> The pathogenesis of POEMS syndrome has not yet been completely clarified, but it is believed that many factors are involved including a high production of interleukin-1beta, Interleukin-6, TNF-alpha, and the vascular endothelial growth factor (VEGF).<sup>4</sup>

Extravascular volume overload is one of the most common manifestations of POEMS, characterized by peripheral edemas, pleural effusion, ascites, and pericardial effusion. The association between ascites and POEMS is present in 23-48% of patients; however, the available information on the pathogenesis and the physico-chemical characteristics of ascitic fluid in those patients remains scarce. One of the largest series of studies on ascitic fluid in POEMS patients was conducted by Cui et al.<sup>5</sup> In this study that include 106 patients with POEMS, 39% of them presented ascites. All patients had SAAG < 11g/L, which is compatible with exudate, suggesting an abnormal permeability of capillaries in the visceral peritoneum. In addition, there were no cases portal thrombosis or hepatic vein thrombosis according to Doppler evaluation.<sup>5</sup> Only 5 cases of POEMS syndrome with portal hypertension have been reported, four of them with evidence of non-cirrhotic portal fibrosis,<sup>6-10</sup> and one with unknown mechanism.<sup>11</sup> Nevertheless, in none of them portal thrombosis was demonstrated. Although POEMS patients have an increased risk of venous and arterial thrombosis of about 20%, there are no cases that reported portal cavernomatosis as a manifestation.<sup>2, 6, 12</sup> There was described only one case of a patient with POEMS syndrome, who developed portal thrombosis during the chemotherapy treatment,<sup>13</sup> and there are few cases associated to Budd-Chiari syndrome.<sup>14, 15</sup> Several factors as progressive fibrosis of the portal veins, acquired vascular defect, exposure to several toxins or infections, immunological basis, aberrations in the thrombin-antithrombin complex and elevations of inflammatory cytokines, such as VEGF, Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6, Interleukin-12 and tumor necrosis factor- $\alpha$  that are increased in POEMS syndrome may be related with the underlying mechanism of POEMS syndrome and portal hypertension.<sup>11</sup>

Another important fact in this case is the coexistence with Castleman disease, a condition presented in 11%-30% of patients with POEMS syndrome.<sup>16</sup> Clinical manifestations vary greatly according to its histological type and extension, being a challenge performing the diagnosis. It is frequently associated with anemia and/or thrombocytopenia, unlike POEMS, which usually present thrombocytosis and polycythemia. The abdominal-pelvic region is affected in only 15% of all patients.<sup>17</sup>

The average survival of POEMS syndrome is about 14 years. The association with Castleman disease is generally related to a worse prognosis. The treatment of the disease depends on the extension of plasma cells infiltration. It is considered a spread disease if it involves bone marrow and/or more than three skeletal lesions. High doses of chemotherapy with autologous transplant of stem cells have also proved to be effective (100% of all surviving patients have experienced improved symptoms).<sup>3</sup>

In conclusion, POEMS syndrome is an extremely rare disease and may include a wide variety of clinical manifestations. The presentation as ascitic syndrome with portal hypertension is very rare, and no cases of portal hypertension associated to portal cavernomatosis, as the present case, have been reported.

**Conflicts of interest.** *The authors declare that there are no conflicts of interest and there are no founding source.*

**Acknowledgements.** *Marcela Colazo, Ruth Kaplan.*

## References

1. Andresik D, Russo MP. Síndrome POEMS. Comunicación de cuatro casos. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 324-327.
2. Dispenzieri A, Buadi FK. A review of POEMS syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 1242-1250.
3. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2015; 90: 951-962.
4. Marinho FS, Pirmez R, Nogueira R, Cuzzi T, Sodré CT, Ramos-Silva M. Cutaneous Manifestations in POEMS Syndrome: Case Report and Review. *Case Rep Dermatol.* 2015; 7: 61-69.
5. Cui RT, Yu SY, Huang XS, Zhang JT, Li F, Pu CQ. The characteristics of ascites in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2013; 92: 1661-1664.
6. Varona Arche JF, Aranda Arcas JL. Hipertensión portal por cavernomatosis esplenoportal. *An Med Interna* 2005; 22: 93-94.
7. Inoue R, Nakazawa A, Tsukada N, Katoh Y, Nagao T, Nakanuma Y, Mukai K. POEMS syndrome with idiopathic portal hypertension: autopsy case and review of the literature. *Pathol Int* 2010; 60: 316-320.

8. Teramoto J, Itoh R, Inagaki T, Mukoyama M, Takeuchi J. A case of polyneuropathy with monoclonal gammopathy, hepatosplenomegaly, ascites, skin pigmentation, and swelling of salivary glands. *Neurol Med* 1977; 7: 500-503.
9. Stepani P, Courouble Y, Postel P, Mezieres P, Tossou H, Couvelard A, Trophilme D, Barbare JC, Bories C. Portal hypertension and neutrocytic ascites in POEMS syndrome. *GastroenterolClin Biol* 1998; 22: 1095-1097.
10. Campos S, Agostinho C, Cipriano MA. POEMS syndrome and idiopathic portal hypertension: a possible association. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 393.
11. Wu L, Li Y, Yao F, Lu C, Li J, Zhou W, Qian J. Portal hypertension as the initial manifestation of POEMS syndrome: a case report. *BMC Hematol* 2017; 17: 9.
12. Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: portal vein obstruction--epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 276-292.
13. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, Armitage JO, Tarantolo S. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005; 79: 206-210.
14. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suárez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101: 2496-2506.
15. Almenta IM, Martínez B, Palazón JM. Budd-Chiari syndrome as clinical expression of POEMS syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 380-382.
16. Andhavarapu S, Jiang L. POEMS syndrome and Castleman disease. *Blood* 2013; 122: 159.
17. Cervantes CE, Correa R. Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus* 2015; 7: e380.



# Tumores neuroendocrinos de colon y recto

Adriana Bosolino,<sup>1</sup> Raquel Ratto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sanatorio Municipal. Dr. Julio A. Méndez.

<sup>2</sup>Universidad de Buenos Aires. Universidad Católica Argentina.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):327-337

Recibido: 31/10/2017 / Aceptado: 06/06/2018 / Publicado online: 17/12/2018

## Resumen

Las neoplasias neuroendocrinas de colon, denominadas carcinoides las de comportamiento menos agresivo y carcinomas las malignas, son raras, de lento crecimiento, y provienen de las células enterocromafines diseminadas a lo largo del tracto gastrointestinal. El screening de carcinoma colorrectal, sumado a la posibilidad de resección de todas las lesiones halladas durante el estudio endoscópico, ha incrementado su frecuencia. La mayoría de ellas son pequeñas y asintomáticas al momento del diagnóstico, pero pueden presentar metástasis regionales y a distancia, siendo la rectal la localización más frecuente. Para su diagnóstico correcto es necesario el estudio del tejido con técnicas de inmunohistoquímica. La clasificación de la OMS es útil para evaluar el pronóstico y tratamiento. En la actualidad se considera que las lesiones del colon derecho presentan distintas características que las de

colon izquierdo y las rectales. Mientras que estas últimas son lesiones pequeñas, de bajo o moderado grado de malignidad y que pueden ser reseçadas por endoscopia, las derechas son habitualmente menos diferenciadas, más agresivas y requieren tratamiento quirúrgico. Los factores pronósticos, además del tamaño tumoral incluyen: la profundidad de invasión en la pared, permeación vascular y metástasis. En relación con estos parámetros se han establecido guías de consenso para un mejor tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

**Palabras claves.** Neoplasias neuroendocrinas colorrectales, tumores carcinoides de colon, tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, carcinoma colorrectal.

## Colorectal neuroendocrine tumors

### Summary

Neuroendocrine neoplasias of the colon such as carcinoids less aggressive, and carcinomas which are more aggressive are rare, slow-growing neuroendocrine tumors arising from the enterochromaffin cells disseminated throughout the gastrointestinal system. The screening studies for colorectal carcinoma and the possibility to resect all the lesions during the endoscopy study, has improved the frequency of finding these lesions and also the earlier diagnosis. Most of them are small and asymptomatic therefore when the study is done, but it's

Correspondencia: Adriana Bosolino  
Amenábar 2308, 3ª A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: abosolino@intramed.net

*possible to find metastasis (local or distant). The most frequently localization is found in rectum. The immunohistochemically tests are necessary for the correct diagnosis, and the WHO classification is the best to be use for treatment and prognosis evaluation. The neoplasms of the right colon are different from the left colon and the rectal ones. The last ones are smaller, with low grade of malignancy, and it can be resected by endoscopy. Right lesions are less differentiated, more aggressive and they require surgery treatment. The prognosis is related to the size of the primary tumor, the vascular or lymphatic permeability, the invasion of the colorectal wall and the presence of metastasis. Guides of consense has been developed in order to improve the treatment and the follow up of these cases.*

**Key words.** *Colorectal neuroendocrine-neoplasia, neuroendocrine gastro-entero-pancreatic neoplasia, colorectal carcinoma.*

### **Abreviaturas**

*NENs: neoplasias neuroendocrinas.*

*NECs: carcinomas neuroendocrinos.*

*NEM: neoplasias endocrinas múltiples.*

*TNE: tumor neuroendocrino.*

*TNEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.*

*CGA: campos gran aumento.*

*MANEC: carcinoma adeno-neuroendocrino (mixto).*

*GEP-NEC: carcinomas neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.*

*CRNECs: carcinomas neuroendocrinos colorrectales.*

*CCR: carcinoma colorrectal.*

Las neoplasias neuroendocrinas (NENs) gastrointestinales constituyen un grupo heterogéneo de patologías que se definen como tumores epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina. Proviene de las células del mismo nombre, distribuidas principalmente en la mucosa y submucosa del tracto gastrointestinal.

Los carcinomas neuroendocrinos (NECs) forman un subgrupo dentro de las neoplasias neuroendocrinas, de relativa poca frecuencia, pero con un alto porcentaje de malignidad.<sup>1,2</sup> Pueden situarse en cualquier órgano debido a que estas células, en etapa embrionaria, se distribuyen por todo el organismo a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso. Se caracterizan por producir moléculas (neuropéptidos, neuromoduladores o neurotransmisores), que

se almacenan en los gránulos de secreción de las células y son vertidas a la sangre produciendo su efecto en la propia célula, en las de su alrededor o bien, a través del sistema circulatorio, en órganos lejanos.

La clasificación de las NENs tiene en cuenta el sitio o ubicación primaria de lesiones, colon - recto, que se correlacionan, a su vez, con la diferente historia natural de estas. Las NENs de colon, de incidencia variable según la ubicación geográfica (4 al 8% de todas las NENs),<sup>3</sup> se presentan en otras localizaciones distintas de la apendicular tradicionalmente descrita, y con mayor frecuencia en la raza negra.<sup>3</sup> Son positivas a la inmunomarcación para sinaptofisina, con frecuente diseminación metastásica al momento del diagnóstico en hígado, peritoneo y ganglios linfáticos. La sobrevida a 5 años oscila entre 43 al 50% y el rango etario de los pacientes oscila entre los 55 y 65 años.<sup>3</sup>

Las NENs rectales, cuya incidencia se ha incrementado en los últimos años (5 y el 14% en Europa y más aún en Asia), se diagnostican en pacientes más jóvenes que los colónicos y son usualmente lesiones pequeñas, de tipo polipoide, encontradas en la pared rectal, anterior y lateral del recto. Por lo general son un hallazgo de colonoscopia.<sup>3</sup> La marcación celular para glucagón es por lo general positiva, y las metástasis son muy raras, así como el síndrome carcinoide, y la resección transanal suele ser curativa.

Aunque la incidencia de las neoplasias neuroendocrinas es baja, especialmente las de comportamiento maligna, su prevalencia es significativa ya que, según algunos autores, serían la segunda neoplasia avanzada del tracto digestivo prevalente luego del adenocarcinoma colorrectal.<sup>4</sup> A pesar de los múltiples elementos diagnósticos con los que contamos en la actualidad (tomografía computada, resonancia magnética, ultrasonografía, test serológicos, endoscopia, etc.), el estudio anatomopatológico es de vital importancia para su diagnóstico.

La mayoría de las NENs son esporádicas. Sin embargo, cuando existen ciertas mutaciones germinales que son transmitidas en sucesivas generaciones, pueden dar lugar a síndromes hereditarios, entre los que se destacan las neoplasias endocrinas múltiples (NEM), de herencia autosómica dominante y con potencial afectación de múltiples órganos.

### **Clasificación**

La clasificación de las neoplasias gastroenteropancreáticas (TNEGEP) ha ido evolucionando en las últimas dos décadas. La clasificación histológica de GI-NEMS (neo-

plasias gastrointestinales neuroendocrinas) de la OMS (2017), junto con la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS),<sup>5</sup> considera las siguientes categorías, basadas en el índice mitótico de Ki-67 y el conteo mitótico de la neoplasia. Actualmente pueden diferenciarse tres grandes grupos:

### 1) TNE bien diferenciado grado 1

Hace referencia, en la clasificación antigua, a los tumores carcinoides y tumores pancreáticos neuroendocrinos bien diferenciados. Se caracterizan además por presentar escasa división celular con conteo de mitosis < 2% por 50 campos de gran aumento (CGA) y un índice Ki-67 < 3% (en la evaluación de 500 células en las áreas con mayor aumento positividad nuclear por lo que tienen un crecimiento tumoral más lento y mejor pronóstico).

### 2) TNE bien diferenciado grado 2

Con pronóstico intermedio, histológicamente presentan una diferenciación moderada y una mayor actividad mitótica que los anteriores (conteo mitótico x 10 CGA), entre 2 a 20 mitosis por 50 CGA y un Ki 67 entre 3-20%. Este grupo es, clínicamente, más heterogéneo.

### 3) TNE bien diferenciado grado 3

Estas neoplasias presentan un índice mitótico > al 20% y su índice de proliferación celular es también mayor al 20%.

### 4) Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados

Se caracterizan por un alto índice de proliferación con comportamiento claramente más agresivo (valor de Ki67 > 20% y conteo mitótico x 50 CGA > 20). Variedad de células pequeñas y células grandes.

Los mixtos, carcinoma adeno-neuroendocrino (MANEC) se incluirían dentro del grado G3, independientemente de los índices anteriormente mencionados.

Los marcadores utilizados para teñir los gránulos de neurosecreción por inmunohistoquímica son la cromogranina A y la sinaptofisina como los más específicos. También el CD 56 y la enolasa neurooespecífica.

En cuanto a sus características macroscópicas generales, los NEMs grado 1 son tumores sólidos, blanquecino-amarillentos o grisáceos, con apariencia nodular o polipoidea. Pueden crecer con la mucosa intacta o mostrar ligera ulceración y están localizados, generalmente, en la mucosa profunda y submucosa. Los grados 3 son masas ulceradas semejantes a los carcinomas clásicos.

Los MINEN, anteriormente llamados MANEC, son neoplasias con doble componente neuroendocrino y no endócrino (este último en proporción mayor del 30%).<sup>6</sup> Por su parte los carcinomas neuroendocrinos (NECs) coexisten con adenocarcinomas, y en algunos casos con carcinoma de células escamosas reportados en esófago y duodeno.<sup>7</sup>

Desde el punto de vista anatomopatológico, los NECs, por su histología, pueden diferenciarse, como se especifica en la clasificación anterior, en carcinomas de células pequeñas o bien, carcinoma de células grandes;<sup>8</sup> en estos últimos, las imágenes histológicas son similares a las observadas en pulmón y en otros órganos.<sup>9</sup>

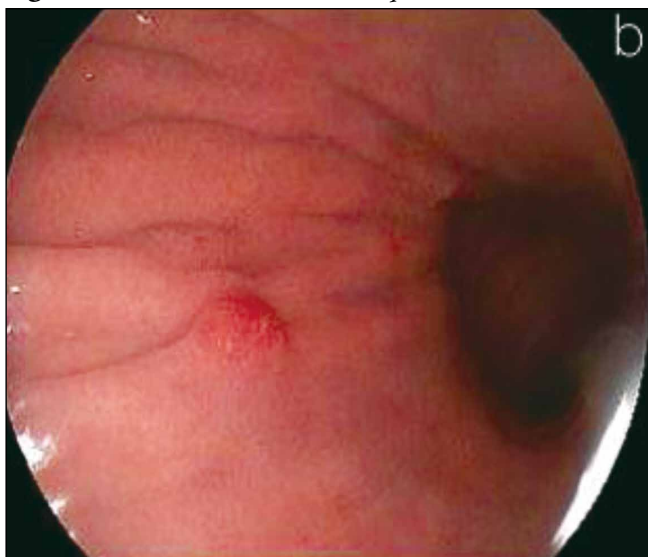
## Neoplasias neuroendócrinas de colon

Las neoplasias neuroendocrinas colorrectales (CR-NECs), como se mencionó anteriormente, son poco frecuentes, pero su diagnóstico se ha incrementado por el uso de la colonoscopia como screening y la remoción de todas las lesiones halladas durante el estudio.<sup>1-5,9</sup>

La mayoría de los pacientes portadores de estas neoplasias se encuentran, en general, en la séptima década de la vida, con similar distribución entre hombres y mujeres.<sup>10</sup> En cuanto a su localización, se describen en recto y colon, preferentemente en región cecal. Recientes publicaciones de reuniones de consensos internacionales ponen de manifiesto, cada vez con más evidencia, que se trata de dos entidades diferentes (Figuras 1-3).<sup>10,11</sup>

*Figura 1. Lesión elevada con depresión central.*



**Figura 2.** Tumor carcinoide rectal.**Figura 3.** Tumor carcinoide colon izquierdo.

Las CRNECs de recto son, por lo general, de pequeño tamaño (menores de 1 cm), con un nivel de malignidad G1 o G2, y constituyen, aproximadamente, el 13,7% de todas las neoplasias neuroendocrinas. Las que se ubican en colon derecho, preferentemente en ciego, en cambio, son poco diferenciadas (habitualmente carcinomas neuroendocrinos o TN grado 3), más agresivas y representan el 7,8% de las todas las NENs.

No pueden descartarse casos de lesiones más pequeñas (G1 o G2). La localización más frecuente en un estudio

sobre 1183 TNEGEP publicado recientemente<sup>13</sup> fue: rectal 37,4%, seguida del páncreas, estómago, intestino delgado, apéndice y colon (3,3%).

En relación con los carcinomas neuroendocrinos localizados en esófago, recto y canal anal, se describe en la bibliografía una mayor frecuencia de patrón histológico de células pequeñas, mientras que la variedad de células grandes se encuentra predominantemente en la mucosa glandular.

### Características clínico-patológicas

Entre la signo-sintomatología presente en colon y recto los pacientes pueden presentar alteración del ritmo evacuatorio, hematoquezia, sangrado oscuro oculto evidente, dolor abdominal, síntomas inespecíficos y, en ocasiones, cuadros obstructivos. El síndrome carcinoide es raro, se observa en menos del 5% de los casos.<sup>12, 13</sup>

Las neoplasias colónicas se originan en células enterocromafines; secretan serotonina las localizadas especialmente en la porción ascendente del colon. Al examen histológico, son células similares a las que se encuentran en las NENs ileocecales, por disponerse en nidos y cordones con formación de rosetas.

La diferenciación es variable (G1a G3- Carcinoma neuroendocrino) con un tamaño promedio de la neoplasia de 4,9 cm. Por inmunohistoquímica, son positivas para el CDX2. Por su parte, las neoplasias rectales y de colon distal se originan en las células L, secretan un péptido similar al glucagón (GLP) y un péptido YY.

Estas lesiones están ubicadas, en general, en la submucosa, son de aspecto polipoide y están cubiertas por mucosa glandular. Histológicamente, en el 50% de los casos, se disponen en trabéculas, con un diámetro menor a 1 cm y la tinción por métodos de inmunohistoquímica para CDX2 es negativa.<sup>14</sup>

Las lesiones rectales son, por lo general, un hallazgo durante un estudio endoscópico. Al momento del diagnóstico, entre el 75% y el 85% de los casos, se encuentran localizadas, con un rango de sobrevida a los 5 años del 75/100%. Esto depende siempre del grado histológico, el índice de proliferación celular y el estadio clínico.

En cuanto a las NENs colónicas, en el momento del diagnóstico, solo alrededor del 45% de ellas están limitadas localmente. Entre un 16 y un 40% presentan metástasis a distancia, y la sobrevida a los 5 años oscila entre un 40% y 70%, según los mismos parámetros mencionados anteriormente (grado histológico - índice de proliferación celular - estadio clínico), correspondiendo por lo tanto a tumores neuroendocrinos bien diferenciados G3 y a carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.<sup>15</sup>

Las neoplasias endócrinas múltiples (NEMs) se encuentran raramente asociadas con las NENs colorrectales. En el tracto gastrointestinal, la colónica es la localización más frecuente para las neoplasias sincrónicas, y para las metacrónicas, las asociaciones más frecuentes las constituyen las neoplasias de pulmón, próstata y tracto urinario.<sup>16</sup>

Las NENs colorrectales son clasificadas, al igual que los restantes TNEGEP, en G1, G2 y G3: las primeras, bien diferenciadas, con un Ki 67 menor a un 3%, las G2 entre un 3 a un 20% y las G3 con un Ki 67 mayor al 20% (NECs) y los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados también con un Ki 67 > al 20%. Se incluyen también en este grupo las neoplasias mixtas neuro - endócrinas y no neuroendocrinas (MINECs).<sup>16</sup>

Los tumores de comportamiento maligno, localizados habitualmente en colon derecho, tienen predominio de células grandes y se presentan, generalmente, como masas exofíticas al examen endoscópico. En su mayoría y al momento del diagnóstico, se acompañan de metástasis regionales y hepáticas, e histológicamente se comportan como carcinomas neuroendocrinos o mixtos (MINECs).<sup>16-18</sup>

Desde el punto de vista histológico, los NECs de células grandes presentan un patrón morfológico muy similar al adenocarcinoma poco diferenciado. Eso hace imprescindible el uso de la inmunohistoquímica con marcadores neuroendocrinos para el diagnóstico diferencial. Por su parte, las NENs rectales se presentan, endoscópicamente, con aspecto polipoide, no mayor a 2 cm.

Tienen un comportamiento poco agresivo, están generalmente limitados a la mucosa y/o submucosa e histológicamente son bien diferenciados, correspondiendo a los G1 y G2 de los TNEGEP.

Respecto de los casos menos frecuentes de NECs encontrados en colon distal y recto, en el 25% de ellos predomina la variedad de células pequeñas, a veces asociado a adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas.<sup>12, 13</sup> Estos NECs de células pequeñas son indistinguibles, en su patrón histológico, de los que se originan en el pulmón. Esta variedad morfológica presenta positividad difusa a la tinción con sinaptofisina, mientras que la cromogranina A podría ser negativa.<sup>19, 20</sup>

### Inmunohistoquímica

En estas neoplasias, la tinción con cromogranina A puede ser muy débil. En cambio, es muy intensa para la sinaptofisina y el CD56. En algunos casos, se ha observado también tinción positiva para el CDX2 y el TTF1, y, en un porcentaje variable de NENs rectales (entre el 28 y

62%), positividad para fosfatasa ácida prostática, lo cual puede llevar a un diagnóstico erróneo en los pacientes de sexo masculino.<sup>8</sup> Los NECs son, generalmente, CK20 negativos, a diferencia de los adenocarcinomas, que presentan positividad en la mayoría de los casos.<sup>15, 16</sup>

### Perfil genómico

Las anomalías moleculares de los TNEGEP no están aún totalmente establecidas. Por lo general tienen un alto nivel de inestabilidad microsateletal. Algunos estudios han demostrado anomalías en los genes supresores de tumor como la proteína p53, presente en estadios tempranos. Sus alteraciones se evalúan por inmunohistoquímica a través de la pérdida de la heterogeneidad genómica. Esta proteína no es detectada en situaciones normales o bien está presente en muy pequeñas cantidades. El mutante p53 tiene una vida más larga y podría contribuir a la génesis tumoral. Su sobreexpresión es detectada con técnicas de inmunohistoquímica.<sup>21, 22</sup> Se encontraron también altos niveles de metilación genética en los carcinomas colorrectales neuroendocrinos, comparados con los adenocarcinomas esporádicos. Los perfiles de metilación fueron diferentes en ambos grupos (Figuras 4-7).<sup>23</sup>

Otros oncogenes como L-myc, C Kit (CD 117) y el p16 junto al mTOR están siendo investigados sin resultados concluyentes aún.<sup>23</sup>

El campo de la epigenética de estos tumores se encuentra en constante evolución y en los últimos años se han logrado mayores progresos para comprender los mecanismos que intervienen en la génesis tumoral. La literatura actual sugiere que existen patrones de metilación especiales, alteración en la remodelación de la cromatina y perfiles definidos de expresión en los micro RNA distintivos, que se correlacionan con mal pronóstico. Sin embargo, estudios más extensos permitirán evaluar la utilidad de las modificaciones epigenéticas como biomarcadores pronósticos y, así, orientar los potenciales “blancos terapéuticos” a utilizar.<sup>24</sup>

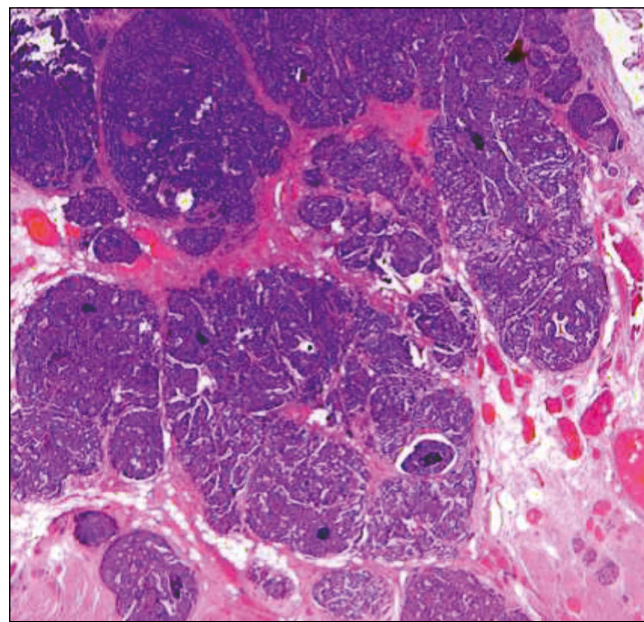
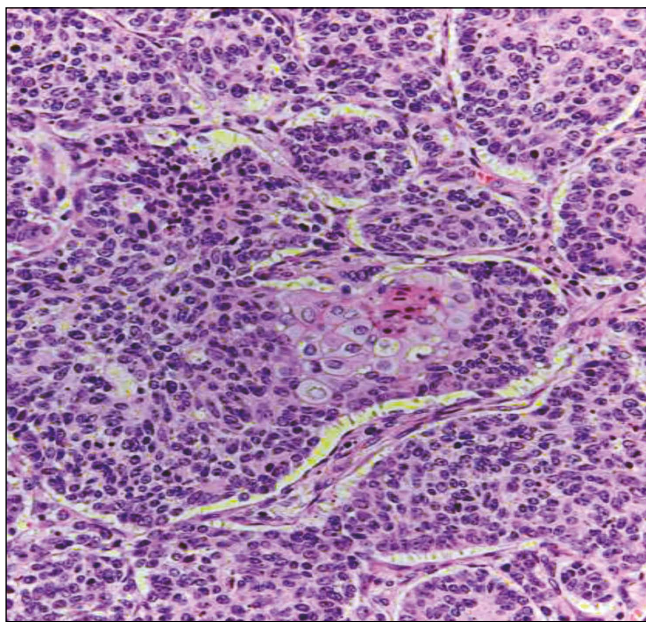
### Indicadores pronósticos en el reporte histopatológico

Los factores de mayor riesgo de las NENs colorrectales con presencia de metástasis son, desde el punto de vista histológico:

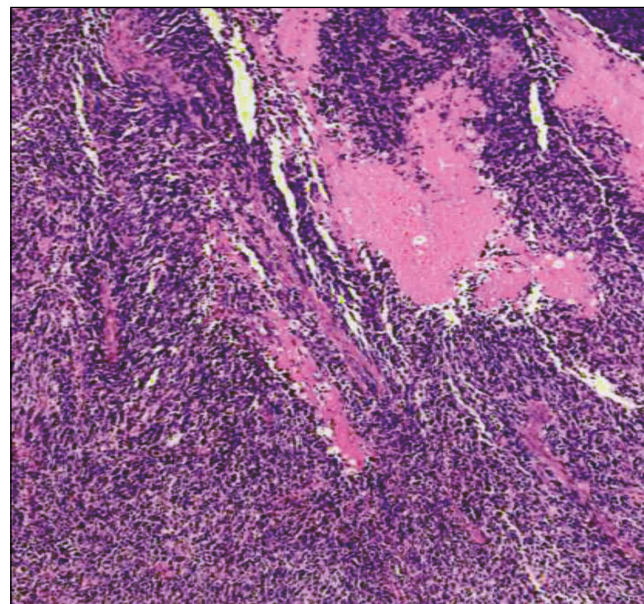
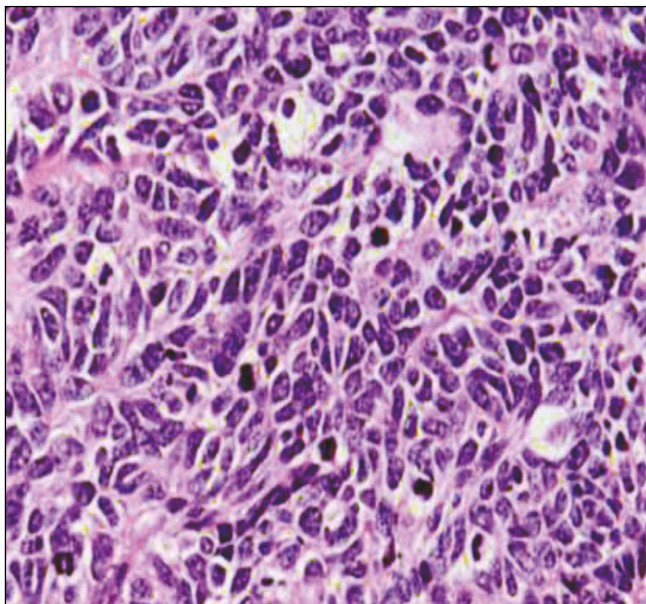
- la infiltración de la muscular propia del órgano,
- la permeación vascular,
- un número mayor a 2 mitosis por CGA y,
- la necrosis tumoral focal que indica mayor comportamiento agresivo.<sup>24</sup>



**Figuras 4 y 5.** NEC con disposición lobulada a predominio de células grandes, infiltrante en la pared. A mayor aumento (foto derecha) carcinoma escamoso focal (corresponde a Figura 1 endoscópica).



**Figuras 6 y 7.** NEC de células pequeñas, patrón infiltrante difuso con áreas de necrosis. Imágenes panorámica (izq.) y a mayor aumento (der.).



Otro parámetro importante a tener en cuenta en el estudio histopatológico es la proximidad de los márgenes de resección proximal distal y circunferencial, especialmente este último y sobre todo en aquellas localizaciones no recubiertas por serosa. Dichos márgenes deben ser ta-

tuados con tinta china durante el examen endoscópico. Se considera resección completa cuando el margen es mayor a 1 mm.

Grupos de consenso europeos sugieren que en las NENs colorrectales se debe informar el tipo histológico

según la clasificación de la OMS 2017, así como la estadificación según TNM, de la AJCC (*American Journal Committee of Cancer*) y la IUICC (*International Union Against Cancer*) 2017.<sup>17</sup>

Como se dijo anteriormente, el diagnóstico histológico debe ser siempre confirmado por estudios de inmunohistoquímica, especialmente sinaptofisina y cromogranina A y el Ki 67 como marcador de proliferación celular, usando el antígeno MIB1.

Además, la determinación en suero de la concentración de cromogranina A es de alto valor para el monitoreo postratamiento de estas neoplasias. La elevación de esta se vincula a una evolución desfavorable de la enfermedad.<sup>17, 18</sup>

### Tratamiento quirúrgico de las NENs colónicas

Las recomendaciones en cuanto al tratamiento quirúrgico de las neoplasias neuroendocrinas (NENs) son similares a las del tratamiento para el adenocarcinoma de colon.<sup>25</sup>

- 1) En aquellos pacientes sin metástasis a distancia: resección más linfadenectomía local (por laparoscopia o a cielo abierto).
- 2) En los tumores con metástasis a distancia: resección paliativa más linfadenectomía regional, con quimioterapia previa, para reducir la lesión, y/o posterior, si es que la resección no ha sido completa,
- 3) En los casos de invasión a órganos adyacentes: hemicolectomía derecha, izquierda o transversa, dependiendo del compromiso del drenaje linfático observado en la cirugía.<sup>26</sup>

### Tratamiento quirúrgico de las NENs rectales

Se debe intentar, como primera medida, su resección por vía endoscópica (disección submucosa endoscópica-ESD). De no poder realizarse, la cirugía es la única opción, con resecciones anteriores, tanto laparoscópicas como a cielo abierto, cirugía mínimamente invasiva transanal, o, en los casos más complejos, la amputación abdomino-perineal u operación de Miles.

Las indicaciones para resección local incluyen: tamaño del tumor (< 1 cm), ausencia de invasión linfática, y que histológicamente sea bien diferenciado. También puede intentarse la resección local de lesiones mayores de 2 cm siempre y cuando la histología no ponga de manifiesto factores pronósticos adversos.<sup>27, 28</sup>

Los tumores mayores de 2 cm de diámetro se encuentran frecuentemente asociados a infiltración de la muscular de la mucosa. En tales casos, de no poder realizarse

correctamente la ESD, se recomiendan procedimientos resectivos, con preservación de esfínteres, si fuera posible, y colostomía protectora.<sup>29, 30</sup>

Para los tumores localizados en recto bajo con invasión de esfínteres, se impone la amputación abdomino-perineal o abdominosacra. Actualmente, existen dudas en cuanto a establecer el límite del diámetro tumoral para este tipo de cirugía. Algunos autores lo fijan en 15 mm, aunque aún existen altas chances de que hubiere metástasis a distancia y, consecuentemente, una resección menor no sería oncológica.

En los tumores local o sistémicamente avanzados con metástasis a distancia, no se recomienda la resección radical, ya que la sobrevida posdiagnóstico es de aproximadamente entre 6 y 9 meses.<sup>30, 31</sup>

La cirugía paliativa estaría indicada en aquellos tumores sangrantes que no responden a los procedimientos de hemostasia local como el argón plasma, o bien, en aquellos que presentan un cuadro de obstrucción intestinal.

### Tratamiento endoscópico

Está indicado solo en aquellos pacientes con NENs colorrectales sin riesgo de metástasis linfática regional, o a distancia. El método de elección es la disección submucosa endoscópica (ESD).<sup>25, 26, 32</sup>

En las NENs colónicas, con alto riesgo de metástasis linfáticas regionales, se recomienda tratamiento quirúrgico. Algunos autores demostraron que en lesiones pequeñas < 1cm detectadas precozmente y limitadas a la mucosa, el riesgo de metástasis linfáticas regionales fue del 4%, mientras que, en otras lesiones mayores, con invasión mucosa, el porcentaje ascendió a más del 14%.<sup>26, 27</sup>

Aproximadamente el 80% de las NENs rectales pueden ser tratadas por vía endoscópica. El tamaño del tumor es un buen indicador del riesgo de metástasis linfáticas regionales, así como de la evolución de la enfermedad.<sup>27</sup> En pacientes con tumores < 1 cm el riesgo de metástasis es bajo y el pronóstico, bueno (invasión linfática regional 3% y metástasis a distancia 1,6%). En tumores de hasta 2 cm, el riesgo de metástasis se incrementa hasta el 66%. En el caso de lesiones > de 2 cm., se encontró invasión en ganglios linfáticos regionales en el 73% de los pacientes, mientras que el 100% presentaba metástasis a distancia.

Los factores pronósticos, como se mencionó anteriormente, incluyen: profundidad de invasión de la lesión, compromiso vascular e índice proliferativo. Los indicadores de mal pronóstico/factores de riesgo: invasión de la muscular propia, invasión linfática y/o vascular y un índice de proliferación del 2%.<sup>29</sup>

En cuanto al tratamiento endoscópico de las NENs colorrectales, no está indicada la polipectomía clásica, ya que estos tumores progresan hacia la submucosa. La conducta endoscópica aconsejada es la ESD,<sup>30, 31</sup> que, en comparación con la resección mucosa endoscópica (EMR), provee seguridad en cuanto a la extirpación en block de la lesión, siendo similar la frecuencia de complicaciones (sangrado/perforación), que a su vez podrán ser tratadas por el mismo método.

La ESD evita, además, la resección en *piecemeal*, aún con presencia de fibrosis en el tejido. Este procedimiento se logra con mayor precisión si se posee un *IT-knife* (*insulation tip knife*). Los resultados del procedimiento a largo plazo son muy buenos.<sup>32</sup> No se han reportado complicaciones fatales.<sup>33-35</sup>

## Tratamiento farmacológico

### Análogos de la somatostatina

Ya se ha mencionado que, en las NENs, el síndrome carcinoide es muy poco frecuente. En los casos de neoplasias diseminadas, con síntomas de excesiva secreción de serotonina, se utilizarán análogos de la somatostatina como tratamiento de elección.<sup>36</sup>

En los tumores no funcionantes, la efectividad del tratamiento no está demostrada, pero no debería ser excluido, debido a los resultados obtenidos en algunos estudios que demuestran su eficacia, asociando el octreótide como análogo.<sup>38, 39</sup> Los resultados fueron muy limitados como para obtener conclusiones importantes al respecto.

### Quimioterapia

Está indicada, primariamente, en el tratamiento de los pacientes diagnosticados con NECs. En los pobremente diferenciados, el manejo puede comenzar con drogas derivadas del platino.<sup>35-37</sup> Las terapias de segunda línea deberán ser consideradas en forma individual. Se recomiendan también tratamientos basados en oxiplatino, irinotecan, o temozolomide, capecitabine solo o con bevacizumab.<sup>40, 42</sup>

Los pacientes con carcinomas mixtos de colon deberán ser tratados siguiendo el protocolo quirúrgico oncológico que se utiliza para el carcinoma colorrectal.

### Seguimiento

Los métodos de diagnóstico por imágenes utilizados para el seguimiento de estos pacientes son:

- Para lesiones rectales: ecoendoscopia, colonoscopia y resonancia nuclear magnética.

- Para lesiones de colon: colonoscopia y tomografía computada.
- Metástasis a distancia: resonancia nuclear magnética c/contraste y PET scan.

Luego de la completa remoción del tumor, tanto por vía quirúrgica como endoscópica, se recomienda el siguiente cronograma de seguimiento:

- 1) Tumores del grupo G1, G2, hasta 1 cm, sin nódulos linfáticos metastásicos y sin invasión de la muscular propia: no se recomienda monitoreo de los pacientes.
- 2) Tumores del grupo G1-G2 mayores de 2 cm: colonoscopia/diagnóstico por imágenes/cromogranina A en el primer año.
- 3) Tumores del grupo G3 menores de 1 cm y los de los tres grupos (G1-G2-G3) entre 1 y 2 cm: colonoscopia anual.
- 4) Tumores del grupo G3 mayores de 2 cm: colonoscopia/diagnóstico por imágenes/cromogranina A cada 4-6 meses durante el primer año, luego una vez por año.<sup>43, 44</sup>

### Sistema de estratificación para seguimiento de CRNECs.<sup>43, 44</sup>

Puntos	Tamaño	Invasión	Angioinvasión	Indice mitótico
0	< 1 cm	Muscular/ submucosa	Ausente	< 2/50 CGA
1	1 -1,9 cm	Muscular propia 0 +	Presente	> 2/50 CGA
2	> 2 cm	-	-	-

## Conclusiones

- Los tumores carcinoides, derivados de células neuroendocrinas, son denominados actualmente y en forma global, neoplasias neuroendocrinas (NENs). Se caracterizan por su baja frecuencia, lento crecimiento y curso relativamente asintomático. En general, su diagnóstico es tardío, y, en ocasiones, a través de su diseminación metastásica.
- Su distribución es similar entre hombres y mujeres, y predomina alrededor de la séptima década de la vida (especialmente en Occidente).



- La sintomatología de los CRNENs y CRNECs es similar a la que presentan las neoplasias epiteliales no neuroendócrinas (adenomas y adenocarcinomas).
  - Las lesiones colorrectales pueden, actualmente, ser diagnosticadas más precozmente, dado el incremento de estudios endoscópicos (screening) que se realizan en la población, a partir de los 50 años.
  - Las características macroscópicas de estas neoplasias no permiten, en muchos casos, su diferenciación entre benignas, malignas y/o neoplasias mixtas.
  - El estudio microscópico con inmunofenotipo por técnicas de inmunoperoxidasa es indispensable para su correcto diagnóstico y tratamiento, así como para su seguimiento.
  - El tamaño tumoral se consideró, en un principio, el mejor indicador pronóstico. Actualmente se valoriza más el grado de profundidad de invasión tisular y la presencia de metástasis regionales y/o a distancia (según la OMS).
  - La tinción con cromogranina A puede ser muy débil. En cambio, es muy intensa para sinaptofisina y CD56. Los NECs, generalmente, son CK20 negativos, a diferencia de los adenocarcinomas, que presentan positividad en la mayoría de los casos.
  - El recto es la localización más frecuente de los CRNENs; son de pequeño tamaño (menos de 1 cm) con nivel G1 y G2 de la clasificación de la OMS. Los CRNENs de colon derecho, son, por lo general, de mayor tamaño, incluyendo los carcinomas poco diferenciados y presentan metástasis a distancia hasta en un 40%.
  - En los tumores de localización rectal, el riesgo de metástasis regionales y/o a distancia depende del tamaño tumoral (menor del 3% en lesiones de hasta 10 mm), y el tratamiento endoscópico es viable. En lesiones mayores de 20 mm, el riesgo de metástasis aumenta (60%) y se recomienda cirugía radical. El tratamiento para los tumores entre 10 y 20 mm es aún controvertido y no existen guías establecidas para ello.
3. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum R, Klose K, Kelestimir F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A and all other Barcelona Consensus Conferences Participants. ENETS Consensus Guidelines for the Managements of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
  4. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka, MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
  5. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E. Risk of second cancer in patients with colorectal carcinoids. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 91-97.
  6. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimir F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
  7. Starzynska T, Deptala A, Królicki L, Kunikowska J, Londzin-Olesik M, Nasierowska-Guttmejer A, Ruchala M, Strzelczyk J, Szawłowski A. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumors. Colorectal neuroendocrine neoplasms-management guidelines. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 494-504.
  8. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139-143.
  9. Ramage J, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Davar J, Lewington V, Grossman AB. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6e32.
  10. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric-neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011; 42: 1373-1384.
  11. Bogacka B, Marlicz W, Bialek A. Trends in colorectal neuroendocrine tumors: A 10 years review. *Gut* 2009; 58: A296.
  12. Korse CM, Taal BG, Van Velthuisen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumors in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1975-1983.
  13. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, Saltz LB, Qin J, Landmann R, Leonard GD. Is non-small cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719-731.
  14. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814-2823.
  15. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, Doglioni C, Capella C, Solcia E. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum. Pathol* 2009; 40: 30-40.

## References

1. Regula J, Rupinsky M, Kraszewska E, Polkowsky M, Pachlewsky J, Orłowska J, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-1872.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959.

16. La Rosa S, Marando A, Sessa F: Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract: An update. *Cancer* 2012; 4: 11-30.
17. Liu TC, Hamilton N, Hawkins W, Gao F, Cao D. Comparison of WHO classifications (2004, 2010), the Hochwald grading system, and AJCC and ENETS staging systems in predicting prognosis in locoregional well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2013; 37, 853-859.
18. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. The WHO classification of tumors of digestive system. IARC: 2017. 4th Edition, Volume 11.
19. ENETS Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 159-233.
20. Shim KN, Yang SK, Myung SJ, Chang HS, Jung SA, Choe JW, Lee YJ, Byeon JS, Lee JH, Jung HY. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy* 2004; 36: 313-316.
21. Fang C, Wang F, Zhang W, Feng Y, Sun J, Zeng Y, Chen Y, Chen M, Zhou Z, Chen J. Clinicopathologic characteristics and prognosis of the gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicenter study in South China. *Chin J Cancer* 2017; 36.
22. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007; 56: 863-868.
23. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Shia J, Weiser MR: Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1735-1743.
24. Finnerty BM, Gray KD, Fahey T III: Epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Oncology* 2017; 9: 341-351.
25. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, Zhang B, Chen Z. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society Staging System. *Oncotarget* 2017; 8: 22123-22134.
26. Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Jo WS, Song GA, Cho M. Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 432-436.
27. Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Bałdys-Waligórska A, Bednarczuk T, Blicharz-Dorniak J, Bolanowski M, Boratyn-Nowicka A, Borowska M, Cichocki A, Cwikła J, Deptała A, Falconi M, Foltyn W, Handkiewicz-Junak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Jarzab B, Junik R, Kajdaniuk D, Kamiński G, Kolasieńska-Cwikła A, Kowalska A, Król R, Królicki L, Kunikowska J, Kuśnierz K, Lampe P, Lange D, Lewczuk-Myslicka A, Lewiński A, Lipiński M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Dułała E, Pilch-Kowalczyk J, Remiszewski P, Rosiek V, Ruchała M, Siemińska L, Sowa-Staszczak A, Steinhof-Radwańska K, Strzelczyk J, Sworczak K, Syrenicz A, Szawłowski A, Szczepkowski M, Wachuła E, Zajęcki W, Zemczak A, Zgliczyński W, Beata Kos-Kudła B. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2017; 68: 250-260.
28. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, Tanaka A, Kajiwara H, Nakamura N. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Frontiers in Oncology* 2013; 3: 1-11.
29. Hung-Hsin Lin, Jen-Kou Lin, Jeng-Kai Jiang, Chun-Chi Lin, Yuan-Tzu Lan, Shung-Haur Yang, Huann-Sheng Wang, Wei-Shone Chen, Tzu-Chen Lin, Wen-Yih Liang and Shih-Ching Chang. Clinicopathological analysis of colorectal carcinoid tumors and patient outcomes. *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12: 366.
30. Vinjamuri S, Gilbert TM, Banks M. Peptide receptor radionuclide therapy with in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumors: assessment of response, survival and toxicity. *Br J Cancer* 2013; 108: 1440-1448.
31. Kojima M, Ikeda K, Saito N, Sakuyana N, Koushi K, Watanabe T, Sugihara K, Ito M, Ochiai A. Neuroendocrine tumors of the large intestine: clinicopathological features and predictive factors of lymph node metastasis. *Front Oncol* 2016; 6: 173.
32. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, Zhang B, Chen Z. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society Staging System. *Oncotarget* 2017; 8: 22123-22134.
33. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzsniwski P, Domínguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) - a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107-3115.
34. Zhang Y, Xie J, Wang J, Yang D, Jiang Z, Han G, Fu Q, Zhang Y. Clinicopathological and prognostic analysis of neuroendocrine carcinoma of the colorectum. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 719-724.
35. Davies AHG, Mason T, Stangou AJ. Neuroendocrine tumors of the gut, liver and pancreas: overall survival in a large cohort. *Gut* 2003; 52: A38.
36. Shi C, Woltering E, Beyer D, Klimstra D, Mallin K, Bergsland E, Washington MK. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *AJCC Cancer Staging Manual* 2016: 395-406.
37. Gleeson FC, Levy MJ, Dozois EJ. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 144-151.
38. Wu J, Srirajskanthan R, Ramage J. Rectal neuroendocrine tumor. *Dig Endosc* 2014; 26: 532-533.
39. Sung HY, Kim SW, Kang WK, Shim KN, Yang SK. Long-term prognosis of an endoscopically treated rectal neuroendocrine tumor: 10-year experience in a single institution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 978-983.
40. Shigeta K, Okabayashi K, Hasegawa H, Ishikawa H, Imanishi K, Otani T.: Long-term outcome of patients with locally resected high- and low-risk rectal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 768-773.
41. Pavel M, O'Toole D, Costa F. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172-185.

42. Lee EJ, Lee JB, Lee SH.: Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors 1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 2013; 27: 31-39,
43. Mitry E, Walter T, Baudin E. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) - a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107-3115.
44. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Shia J, Weiser MR. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 396-404.
45. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Shia J, Weiser MR. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRS): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 396-404.

## Solución del caso: Tumor gástrico incidental

Viene de página 261

### Resolución

Se decide en un ateneo interdisciplinario la conducta quirúrgica con diagnóstico de tumor centro abdominal de característica quística multilobulada.

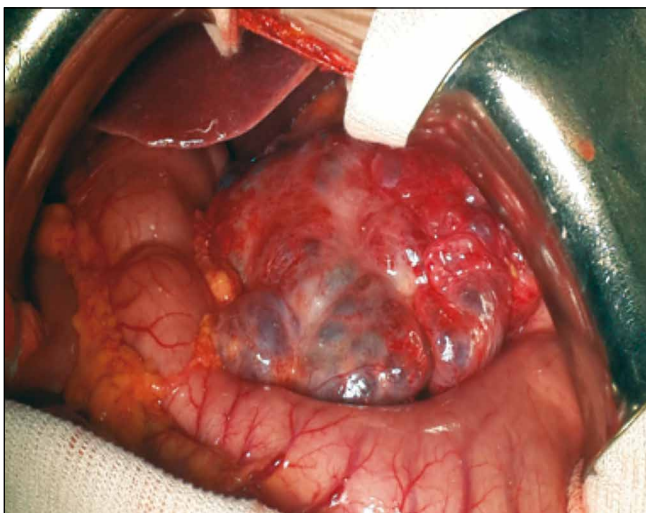
En marzo de 2016 se realiza el abordaje quirúrgico. Se observa una lesión quística gigante en el espacio interhepatogástrico (Figura 3).

La lesión multilobulada se extiende hacia el retroperitoneo, se manifiesta en región retrogástrica e inframesocolónica por debajo de ángulo de Treitz (Figura 4).

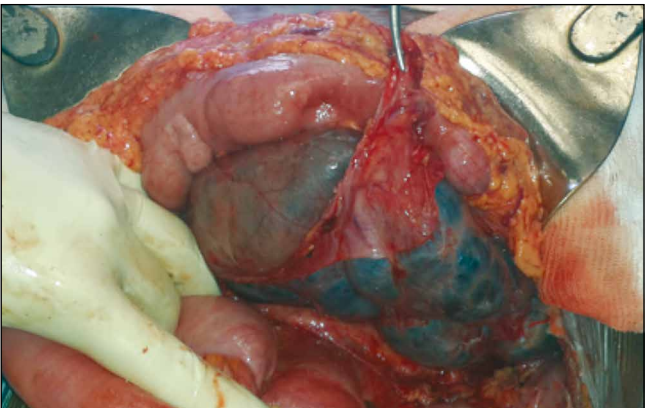
Se realiza una resección gástrica atípica en curvatura menor, con sutura lineal cortante, exéresis en block, sin necesidad de resear otros órganos vecinos, visualizado en las Figuras 5 y 6.

La anatomía patológica informa un tumor de 16 por 18 cm de diámetro, con compromiso de la seromuscular gástrica, que muestra múltiples dilataciones quísticas tapizadas por células endoteliales y la presencia de tejido linfoides, cambios vinculables a linfangioma quístico.

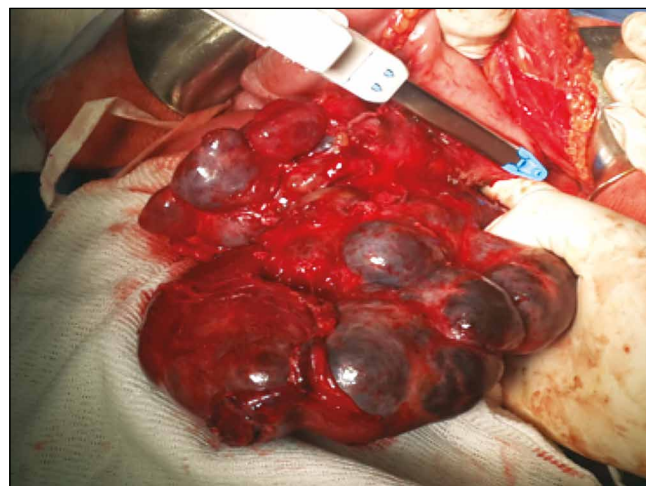
**Figura 3.** Vista intraoperatoria del tumor en el espacio interhepatogástrico.



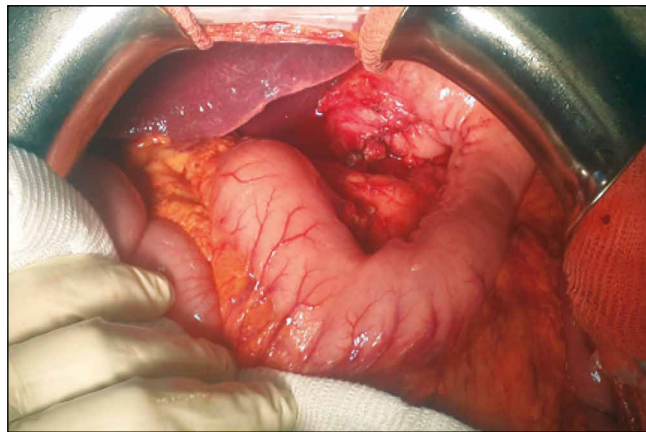
**Figura 4.** Vista intraoperatoria del tumor inframesocolónico.



**Figura 5.** Resección del tumor en block con exéresis atípica de curvatura menor.



**Figura 6.** Resecado el tumor con gastrectomía atípica parcial.



## Discusión

Los linfangiomas son un grupo heterogéneo de malformaciones vasculares de los vasos linfáticos, caracterizados por linfáticos quísticamente dilatados. Su etiología se cree que es congénita, debido a una falla de comunicación de los vasos linfáticos con el sistema linfático central.

Beneviene fue el primero en describir un quiste mesentérico en una autopsia en el año 1507. Posteriormente Tillaux los estudió y operó en el año 1880.

La marsupialización de un linfangioma mesentérico fue realizada por Pean en 1883. Fue Gierke quien en 1926 describió claramente el linfangioma quístico para diferenciarlo de otras formaciones quísticas.

Los tumores retroperitoneales primarios constituyen un grupo neoplásico de escasa incidencia, con cifras que oscilan entre el 0,07-0,2% de la casuística global.<sup>1</sup> Aproximadamente un 80% son de carácter maligno.

El linfangioma quístico retroperitoneal es una patología muy poco frecuente, suponiendo aproximadamente el 1% de todos los linfangiomas, habiendo menos de 200 casos descritos en la literatura.

Se presentan antes de los dos años de vida en el 90% de los casos, siendo infrecuentes en el adulto, en los que tiene mayor prevalencia en el sexo masculino. Su frecuencia es del 75% en axilas, 20% en cuello y 5% en otras localizaciones.

Su presentación en un 90% de los casos es asintomática, se produce como hallazgo y puede dar síntomas locales por compresión debido a su tamaño. Es el caso de nuestra paciente, que fue un hallazgo incidental.<sup>1,2</sup>

Los linfangiomas abdominales son sintomáticos hasta en un 88%. Existen dos grupos de sintomatologías, el primero tiene signos inespecíficos de distensión abdominal y el segundo presenta datos de abdomen agudo y de obstrucción intestinal, pero la mayoría de las veces el tumor se descubre por sus complicaciones al comprimir estructuras vecinas. Así se han descrito los siguientes casos:

- a) Pielonefritis, por obstrucción ureteral.
- b) Abdomen agudo, por infección del tumor.
- c) Tumoración inguinoescrotal.
- d) Ictericia y anemia, por hemorragia intratumoral.
- e) Hemoperitoneo, por rotura del tumor.<sup>3-5</sup>

En el diagnóstico de estos tumores son fundamentales los estudios complementarios debido a la clínica incierta y variada presentación; las técnicas más importantes son la ecografía, la TC y la RMN, e incluso se han llegado a diagnosticar por ecografía fetal.<sup>6</sup>

En la ecografía suele aparecer como una masa hipocogénica retroperitoneal con septos en su interior, y la ecogenicidad interna varía según el contenido del tumor.

La TC es importante para ver la extensión y afectación de otras estructuras y nos sirve también para diferenciarlo de los tumores intraperitoneales; ciertas características como heterogenicidad interna, densidad grasa, formación quística y calcificaciones, nos indican cierto grado de benignidad.<sup>6,7</sup>

El diagnóstico diferencial se plantea con numerosas patologías, dependiendo del órgano que afecta, por ejemplo: tumor miofibroblástico inflamatorio, cistoadenomas, cistoadenocarcinomas, quistes peritoneales o mesentéricos, mesoteliomas, etcétera.<sup>5-8</sup>

El tratamiento ideal es la resección total del tumor. Se ha descrito recurrencia del mismo. Reportes recientes refieren extirpación laparoscópica y también tratamiento con punción y agentes esclerosantes.

## Referencias

1. Ravasse P, Treust L, Levesque C, Guillon B. Le lymphangiome Kystique retroperitoneal, une tumeur d'expression clinique tres polymorphe. *Arch Pediatric* 1995; 2: 232-236.
2. Martínez S, Ferrón O, De Teresa Galván, Expósito Sequera, Rodrigo Moreno. Linfangioma quístico gigante Retroperitoneal. *Gastroenterol Hepatol* 1990; 13: 32-34.
3. Humke U, Siemer S, Uder M, Steffens J, Ziegler M. Lymphangiome kystique rétroperitonéal chez l'enfant. *Ann Urol* 1997; 31: 77-79.
4. Ballinas O, Romero Tl. Linfangioma quístico retroperitoneal en un adulto: *Rev. Gastroenterol Mex* 2011; 76: 68-72.
5. Ruiz H, Maciel K, Vizgarra C, Obredor C, Zorraquin C, Bruno M. Síndrome anémico y masa palpable. *Acta Gastroenterol Latinoamericana* 2014; 44: 6 y 77-78.
6. Zgrabich C, Basso G. Linfangioma quístico de mesenterio (a propósito de un caso). *Rev. Argentina Res Cir* 1998; 1: 14-15.
7. Nicolás A, Cruz Guerra, Salvador Fernández L, Solera JC, Manuel A, Fernández V, López M, Alonso M. Linfangioma retroperitoneal gigante del adulto. *Arch Esp Urol* 2005; 58: 685-688.
8. Ruiz Tovar J, Ripalda E, Teresa M, Beni R, Muñoz J. Linfangioma quístico retroperitoneal adherido a cabeza pancreática. *Rev Chilena de Cirugía* 2010; 62: 169-171.



### Solución del caso: Naranja mecánica

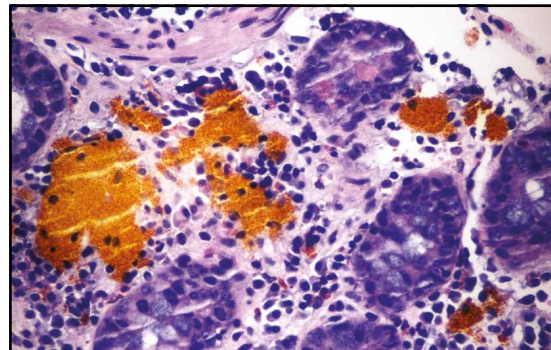
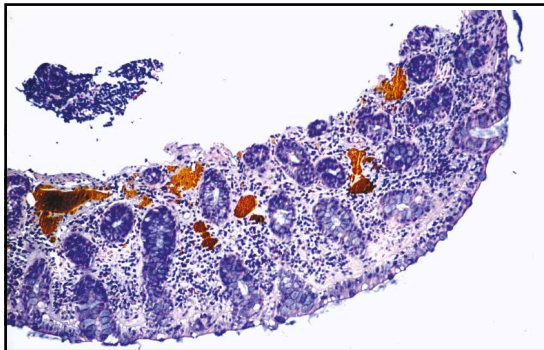
Viene de la pagina 262

#### Resolución

En el informe anatomopatológico se describe en el ciego acúmulos de macrófagos con pigmento anaranjado en el citoplasma, compatible con depósito de hematoidina. Podría corresponder a un foco de hemorragia antigua. La tinción de Perls para la detección de hierro es negativa en dicho pigmento (Figura 3 y 4).

que a su vez es reducida y se da lugar a los CH.<sup>1</sup> Este pigmento se puede encontrar en cualquier tejido en el que haya ocurrido un sangrado en anaerobiosis y puede ser signo de trauma o hemorragia. En el microscopio óptico los CH son de color marrón-dorado intenso y sus formas varían desde un simple hilo, racimos de hilos, formas de estrellas o medusas. Se encuentran cerca de áreas donde

*Figuras 3 y 4. En los cortes histológicos se observa la mucosa colónica con histoarquitectura glandular y mucosecreción preservadas; el corion con edema, vasocongestión y un leve infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Se reconoce un leve incremento en el recuento de linfocitos intraepiteliales, cuyo valor se halla al límite de lo normal; no se acompaña de daño epitelial ni pérdida de la mucosecreción apical. Ausencia de banda colágena subepitelial. En la muestra, correspondiente a ciego, se reconocen cúmulos de macrófagos con pigmento anaranjado en el citoplasma, compatible con depósito de hematoidina. Podría corresponder a foco de hemorragia antigua. La tinción de Perls para la detección de hierro es negativa.*



El nombre de hematoidina proviene del griego antiguo en el cual “haima” significa sangre y “eidos” significa semejanza. Por lo tanto, hematoidina significaría “semejanza de sangre”. Los cristales de hematoidina (CH) fueron descritos por Virchow en 1847. Están compuestos por pigmentos similares al amarillo-naranja de la bilirrubina. La formación de CH comienza cuando los eritrocitos se extravasan dentro de las paredes de las cavidades. Allí se degradan y son fagocitados por macrófagos en condiciones de escasa o nula cantidad de oxígeno. Posteriormente, la globina es removida, el hierro se combina con la apoferritina y se forma hemosiderina. El anillo de porfirina de la hemosiderina se abre, forma biliverdina

hay extravasación de eritrocitos y en esas regiones se observa fibrosis y tejido cicatrizal.<sup>2</sup>

Tenemos que aclarar que desconocemos el motivo de este hallazgo en nuestro paciente ya que niega traumatismos y sangrados.

#### Referencias

1. Tate GA, Schumacher HR Jr, Reginato AJ, Algeo SB, Gratwick GM, Di Battista WT. Synovial fluid crystals derived from erythrocyte degradation products. *J Rheumatol* 1992; 19: 1111-1114.
2. Brenner DS, Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Structural Similarities between Hematoidin Crystals and Asteroid Bodies. *Exp Mol Pathol* 2001; 70: 37-42.