

AACATA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

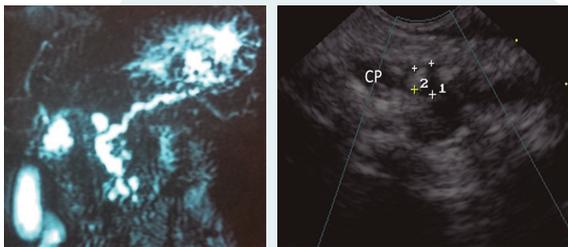
Vol 49 N°3 año 2019

ISSN: 2469-1119

IM 190 Inusual causa de abdomen agudo quirúrgico
Paula Belén Perroni, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima

191 Lesión plana antral
Andrés Wonaga, Miriam Galich, Luis Viola

MO 192 Pesquisa de lesiones premalignas y cáncer temprano de páncreas en población de alto riesgo
Hui Jer Hwang, Ignacio Málaga, Cecilia Curvale, Sandra Basso, Analía Gubitosi, Martín Guidi, Julio De María, Raúl Matanó



203 Apendicectomía laparoscópica por acceso monopuerto en apendicitis aguda
Álvaro Bustos, Ramón Díaz Jara

208 Efecto antitumoral de compuestos glicoconjugados sobre cultivos primarios de células de cáncer de páncreas obtenidas por ecoendoscopia
Molejon MI, Weiz G, Elías Prost, Tellechea JI, Breccia J, María I Vaccaro

222 ¿Cómo estamos formando a los futuros gastroenterólogos? Encuesta de centros de formación en la Argentina
José María Sanguinetti, Federico Yañez, Viviana Valcarce, Mariel Iriarte

CC 229 Enfermedad de Whipple. Comunicación de un caso y revisión de la literatura
Roberto Parodi, Juan Ibarzabal, Rodrigo Román, Marcelo Alasino, Martín Varela, Susana Díaz

241 Vólvulo gástrico mesenteroaxial en un paciente con sintomatología atípica
Karina Sato-Espinoza, A Fabián Bruno-Gallo, Claudia Azañedo, Javier Contreras, Javier Díaz Ferrer

245 Tuberculosis en la cavidad oral con afectación del paladar duro en un paciente mexicano con artritis psoriásica en tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral
Fernando De la Garza-Salazar, Manuel Nicolás Guerra-Villa, Arturo Ramírez-Rosales, Juan Jacobo-Ayala Gaytán

250 Abdomen agudo como presentación de fibromatosis mesentérica
Neith Ortega Pérez, David Fernández San Millán, Dácil Montesdeoca Cabrera, Esteban Pérez Alonso, Juan Ramon Hernández Hernández

254 Síndrome de úlcera rectal solitaria manifestada como lesiones proliferativas. Reporte de tres pacientes adolescentes
Alexis José Ormeño Julca, Walter Espino Saavedra, Flavio Maticorena Agramonte, Jorge Reynoso Tantalean, Carlos Chávez Burgos, Victoria Polar Córdova, Carla León Alcántara



RE 260 Utilidad de los cuestionarios de Roma IV en español para identificar desórdenes gastrointestinales funcionales en pediatría. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)
Carlos Alberto Velasco-Benítez, Claudia Jimena Ortiz-Rivera, Maira Patricia Sánchez-Pérez, Edgar Játiva-Mariño, Eder Antonio Villamarín-Betancourt, Miguel Saps



Sociedad
Argentina de
Gastroenterología

Órgano oficial

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 Etcheveres

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

Alejandro Javier Sfich

CORRECTOR

María Nochteff Avendaño

REVISORES NACIONALES

Ana Adet

Sandra Basso

Claudia Bestani

Román 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 Santibáñez

Juan Manuel Díaz

Judith Doweck

Luis Durand

Nora Fernández

José L. Fernández

Luis Flores

Alfredo García

Aníbal 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 Lasas

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

Analía Verónica Pasqua

Silvia Pedreira

Ramiro Perea

María Marta Piskorz

Margarita Ramonet

Judith Sabban

Graciela Salis

Alicia Sambuelli

José María Sanguinetti

Fran Schlottmann

Edgardo Smecuol

Luis Soifer

Laura Sole

Silvia Susana Soler

Gabriel Solzi

Eduardo Sosa

Hugo Tanno

María del Carmen Toca

Lucio Uranga

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 Lanás

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 2019**

PRESIDENTE

Jorge Olmos

VICEPRESIDENTE

Edgardo Smecuol

SECRETARIO

Juan Manuel Romeo

TESORERO

Fabio Nachman

PROTESORERA

Claudia Fuxman

VOCALES TITULARES

María Dolores Matoso

Sebastián Yasuda

Daniela Milito

VOCALES SUPLENTES

Ramiro Calcagno

Juan Pablo Stefanolo

Federico Cassella

CONSULTOR EX-PRESIDENTE

Ubaldo Gualdrini

CONSEJO ASESOR DE SAGE

Ubaldo Gualdrini

Sonia Niveloni

Silvia Pedreira

Ángel Nadales

Luis M. Bustos Fernández

SGU | Sociedad de
Gastroenterología
del Uruguay

**COMISIÓN DIRECTIVA
SGU - PERÍODO 2019 - 2020**

PRESIDENTE

Susana Kohen

1º VICEPRESIDENTE

Adriana Raggio

2º VICEPRESIDENTE

Andrés Taullard

SECRETARIA

Viviana Nachmann

TESORERO

Inés María Trucco

SECRETARIA DE ACTAS

Yéssica Pontet

ENCARGADO DE ASUNTOS INTERNACIONALES

Carolina Olano

ENCARGADO DE PROGRAMACIÓN NACIONAL

Virginia López

VOCALES

Claudia Méndez

Ximena Rodríguez

Suplentes preferenciales

María Di Pace

Juan José Arnejo

Pabla Ortega

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Cristina Dacoll

Beatriz Iade

Elena Trucco

Suplentes

Andrea Maucione

Patricia Gaggero

Ana Pose

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

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



IMÁGEN DEL NÚMERO	Inusual causa de abdomen agudo quirúrgico	190
	<i>Paula Belén Perroni, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alfères, Shigeru Kozima</i>	
<hr/>		
	Lesión plana antral	191
	<i>Andrés Wonaga, Miriam Galich, Luis Viola</i>	
<hr/>		
MANUSCRITOS ORIGINALES	Pesquisa de lesiones premalignas y cáncer temprano de páncreas en población de alto riesgo	192
	<i>IHui Jer Hwang, Ignacio Málaga, Cecilia Curvale, Sandra Basso, Analía Gubitosi, Martín Guidi, Julio De María, Raúl Matanó</i>	
	<hr/>	
	Apendicectomía laparoscópica por acceso monopuerto en apendicitis aguda	203
	<i>Álvaro Bustos, Ramón Díaz Jara</i>	
<hr/>		
	Efecto antitumoral de compuestos glicoconjugados sobre cultivos primarios de células de cáncer de páncreas obtenidas por ecoendoscopia	208
	<i>Molejon MI, Weiz G, Elías Prost, Tellechea JI, Breccia J, María I Vaccaro</i>	
<hr/>		
	¿Cómo estamos formando a los futuros gastroenterólogos? Encuesta de centros de formación en la Argentina	222
	<i>José María Sanguinetti, Federico Yañez, Viviana Valcarce, Mariel Iriarte</i>	
<hr/>		
CASOS CLÍNICOS	Enfermedad de Whipple. Comunicación de un caso y revisión de la literatura	229
	<i>Roberto Parodi, Juan Ibarzabal, Rodrigo Román, Marcelo Alasino, Martín Varela, Susana Díaz</i>	
	<hr/>	
	Vólvulo gástrico mesenteroaxial en un paciente con sintomatología atípica	241
	<i>Karina Sato-Espinoza, A Fabián Bruno-Gallo, Claudia Azañedo, Javier Contreras, Javier Díaz Ferrer</i>	
<hr/>		
	Tuberculosis en la cavidad oral con afectación del paladar duro en un paciente mexicano con artritis psoriásica en tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral	245
	<i>Fernando De la Garza-Salazar, Manuel Nicolás Guerra-Villa, Arturo Ramírez-Rosales, Juan Jacobo-Ayala Gaytán</i>	
<hr/>		
	Abdomen agudo como presentación de fibromatosis mesentérica	250
	<i>Neith Ortega Pérez, David Fernández San Millán, Dácil Montesdeoca Cabrera, Esteban Pérez Alonso, Juan Ramon Hernández Hernández</i>	
<hr/>		



CASOS CLÍNICOS	Síndrome de úlcera rectal solitaria manifestada como lesiones proliferativas. Reporte de tres pacientes adolescentes	254
	<i>Alexis José Ormeño Julca, Walter Espino Saavedra, Flavio Maticorena Agramonte, Jorge Reynoso Tantalean, Carlos Chávez Burgos, Victoria Polar Córdova, Carla León Alcántara</i>	

REVISIÓN	Utilidad de los cuestionarios de Roma IV en español para identificar desórdenes gastrointestinales funcionales en pediatría. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)	260
	<i>Carlos Alberto Velasco-Benítez, Claudia Jimena Ortiz-Rivera, Maira Patricia Sánchez-Pérez, Edgar Játiva-Mariño, Eder Antonio Villamarín-Betancourt, Miguel Saps</i>	

◆ INDEX

IMAGES OF THE NUMBER	Unusual cause of acute surgical abdomen	190
	<i>Paula Belén Perroni, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima</i>	

	A flat gastric lesion	191
	<i>Andrés Wonaga, Miriam Galich, Luis Viola</i>	

ORIGINAL ARTICLES	Screening of premalignant lesions and early pancreatic cancer in a high-risk population	192
	<i>IHui Jer Hwang, Ignacio Málaga, Cecilia Curvale, Sandra Basso, Analía Gubitosi, Martín Guidi, Julio De Maria, Raúl Matanó</i>	

	Laparoscopic appendectomy with single-port approach in acute appendicitis	203
	<i>Álvaro Bustos, Ramón Díaz Jara</i>	

	Antitumoral effects of glicoconjugates on primary cultures of human pancreatic cancer cells obtained by echoendoscopy	208
	<i>Molejon MI, Weiz G, Elías Prost, Tellechea JI, Breccia J, María I Vaccaro</i>	

	How are we preparing future gastroenterologists? A survey of education centers in Argentina	222
	<i>José María Sanguinetti, Federico Yañez, Viviana Valcarce, Mariel Iriarte</i>	



CASE CLÍNICOS	Whipple's disease. Case report and literature review	229
	<i>Roberto Parodi, Juan Ibarzabal, Rodrigo Román, Marcelo Alasino, Martín Varela, Susana Díaz</i>	
	Mesenteroaxial gastric volvulus presentation with atypical clinical symptoms	241
	<i>Karina Sato-Espinoza, A Fabián Bruno-Gallo, Claudia Azañedo, Javier Contreras, Javier Díaz Ferrer</i>	
	Oral tuberculosis with hard palate lesions in a Mexican patient after initiation of anti-tumour necrosis factor therapy for psoriatic arthritis	245
	<i>Fernando De la Garza-Salazar, Manuel Nicolás Guerra-Villa, Arturo Ramírez-Rosales, Juan Jacobo-Ayala Gaytán</i>	
	Acute abdomen as presentation of mesenteric fibromatosis	250
	<i>Neith Ortega Pérez, David Fernández San Millán, Dácil Montesdeoca Cabrera, Esteban Pérez Alonso, Juan Ramon Hernández Hernández</i>	
	Solitary rectal ulcer syndrome manifested as proliferative lesions. Report of three adolescent patients	254
	<i>Alexis José Ormeño Julca, Walter Espino Saavedra, Flavio Maticorena Agramonte, Jorge Reynoso Tantalean, Carlos Chávez Burgos, Victoria Polar Córdova, Carla León Alcántara</i>	
REVIEW	Utilidad de los cuestionarios de Roma IV en español para identificar desórdenes gastrointestinales funcionales en pediatría. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)	260
	<i>Carlos Alberto Velasco-Benítez, Claudia Jimena Ortiz-Rivera, Maira Patricia Sánchez-Pérez, Edgar Játiva-Mariño, Eder Antonio Villamarín-Betancourt, Miguel Saps</i>	

Inusual causa de abdomen agudo quirúrgico

Paula Belén Perroni, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima

Servicio de Diagnóstico por Imágenes Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):190

Recibido: 17/04/2018 / Aceptado: 16/04/2019 / Publicado online: 17/09/2019

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 70 años, con antecedentes de leucemia linfática crónica en remisión, que consulta en el servicio de urgencias por dolor abdominal difuso de dos semanas de evolución, con incremento de intensidad en las últimas 24 horas, asociado a un cuadro suboclusivo. Al momento de la consulta presenta al examen físico tensión arterial de 90/50 mm Hg, distensión abdominal y defensa a la palpación. Laboratorio: hematocrito: 31%, hemoglobina: 10 g/dl y leucocitos: 17.000/mm³. Ante la sospecha de abdomen agudo quirúrgico, se realiza una tomografía computada (TC) de abdomen con y sin contraste oral y endovenoso, (Figuras 1, 2 y 3) en la que se observan imágenes con niveles hidroaéreos, líquido en la fascia lateroconal, engrosamiento de la pared de asas yeyunales y de colon izquierdo, rarefacción de la grasa y neumoperitoneo.

Figura 1. Burbujas aéreas extraluminales y engrosamiento de la pared de las asas yeyunales.



Figura 2. Niveles hidroaéreos en contacto con el yeyuno y el líquido en la fascia lateroconal.



Figura 3. Rarefacción de la grasa de la cavidad abdominal del lado izquierdo.



¿Cuál es su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 298

Correspondencia: Paula Belén Perroni
Pi y Margall 753, Servicio de Diagnóstico por Imágenes Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: paula_perroni@hotmail.es

Lesión plana antral

Andrés Wonaga,¹ Miriam Galich,² Luis Viola¹

¹ Centro Integral de Gastroenterología.

² Laboratorio Galich.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

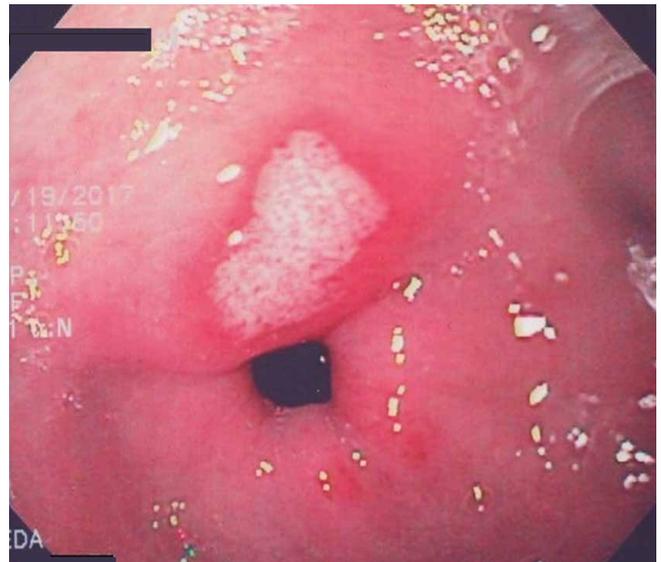
Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):191

Recibido: 13/08/2018 / Aceptado: 17/10/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Caso clínico

Presentamos a una mujer de 45 años, sin antecedentes de relevancia, a la que se le solicitó una endoscopia digestiva alta por dispepsia de 6 meses de evolución. El examen físico, el laboratorio de rutina y la ecografía abdominal no informaron alteraciones. Durante la endoscopia, se observó en el antro una lesión plana blanquecina de aproximadamente 1,5 cm de diámetro, con reborde congestivo que se biopsió (Figura 1) y se tomaron muestras de antro y cuerpo para la búsqueda de *Helicobacter pylori*.

Figura 1. En la endoscopia se observa una lesión plana antral, de coloración blanquecina.



¿Cuál es su diagnóstico?

Correspondencia: Andrés Wonaga
Ecuador 1481, PB (C.P.: 1425). Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina / Tel.: 011 4829-1350
Correo electrónico: awonaga@gmail.com

Resolución del caso en la página 299

Pesquisa de lesiones premalignas y cáncer temprano de páncreas en población de alto riesgo

Hui Jer Hwang,¹ Ignacio Málaga,¹ Cecilia Curvale,¹ Sandra Basso,² Analía Gubitosi,² Martín Guidi,¹ Julio De María,¹ Raúl Matanó¹

¹ Servicio de Gastroenterología y Endoscopia. Hospital de Alta Complejidad El Cruce "Dr. Néstor Kirchner". Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, Argentina.

² Sección de Patología Pancreática. Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):192-202

Recibido: 31/07/2018 / Aceptado: 08/10/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

En la Argentina el cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por neoplasia maligna. Debido a que en estadios tempranos es potencialmente curable, existe gran interés en su pesquisa. El Consorcio Internacional de Pesquisa del Cáncer de Páncreas recomienda la detección temprana cuando el riesgo es 5 veces mayor al de la población general o el riesgo acumulado es > 5 %. Los métodos de diagnóstico recomendados son la ultrasonografía endoscópica y la resonancia magnética nuclear anualmente. Se inició un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional durante 2017 en el que se incluyeron en forma consecutiva sujetos con factores de riesgo aumentado para cáncer de páncreas. Se realizó: historia clínica detallada, USE con o sin punción aspirativa con aguja fina, RMN de abdomen y colangiopancreatografía por resonancia. Se obtuvieron los siguientes resultados en 39

pacientes. En el grupo de pancreatitis crónica la USE diagnosticó pancreatitis crónica sugestiva en 5 pacientes (23,8 %); pancreatitis crónica calcificante en 15 (61,9 %), en 2 de estos 15 pacientes se efectuó PAAF guiada por USE por masa cefálica pancreática con resultado negativo para cáncer o neoplasia maligna; un paciente con tumor mucinoso papilar intraductal y otro con un quiste de característica indeterminada. En el grupo de cáncer pancreático familiar se diagnosticó a un paciente con quiste de páncreas indeterminado. En conclusión, en el primer año de este programa de pesquisa, se identificó una lesión premaligna y se descartó cáncer en dos pacientes con masa pancreática asociada a pancreatitis crónica. La continuidad del programa de pesquisa es esencial en los pacientes de alto riesgo.

Palabras claves. Cáncer de páncreas, pesquisa, ecoendoscopia, resonancia magnética nuclear.

Screening of premalignant lesions and early pancreatic cancer in a high-risk population

Summary

In Argentina, pancreatic cancer is the fourth cause of death due to malignancy. Because in early stage it is potentially curable, there is great interest in their research. The International Pancreatic Cancer Research Consortium recommends early detection when the risk is 5 times higher than

Correspondencia: Hui Jer Hwang
Avenida Calchaquí 5401. Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, Argentina / Tel.: 011-1560519039
Correo electrónico: hwanghuijer@yahoo.com.ar

the general population or the cumulative risk is > 5%. The methods recommended for the diagnosis are Endosonography endoscopic ultrasound (EUS) and nuclear magnetic image magnetic resonance imaging annually. A prospective, multi-center and observational study was carried out during 2017 in which subjects with increased risk factors for pancreatic cancer were included consecutively. We performed a detailed clinical record, EUS with or without fine needle aspiration (FNA) and magnetic resonance cholangiopancreatography. The following results were obtained in 39 patients. In the chronic pancreatitis group, EUS diagnosed suggestive chronic pancreatitis in 5 patients (23.8%); calcifying chronic pancreatitis in 15 (61.9%), 2 of these with cephalic pancreatic mass, therefore FNA was performed with negative result for malignant neoplasia; one patient with intraductal papillary mucinous neoplasm and another with a cyst of indeterminate characteristic. In the group of familial pancreatic cancer, a patient with an indeterminate pancreatic cyst was diagnosed. In conclusion, in the first year of this screening program a premalignant lesion was diagnosed, and neoplasia was ruled out in two patients with pancreatic mass associated with chronic pancreatitis. The continuity of the research program is essential in high-risk patients.

Key words. Pancreatic cancer, screening, Eco-endoscopy, nuclear magnetic resonance.

Abreviaturas

CP-RMN: Colangiopancreatografía por resonancia.

PAAF: Punción aspirativa con aguja fina.

PanIN: Neoplasia intraepitelial pancreática.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

TC: Tomografía computada.

TMPI: Tumor mucinoso papilar intraductal.

USE: Ultrasonografía endoscópica.

El adenocarcinoma de páncreas es uno de los tumores malignos más letales. La tasa de mortalidad no se ha modificado en las últimas décadas, con una sobrevida a los 5 años del 6%.¹ Aun cuando la lesión es pequeña (< 2 cm) y resecable, la sobrevida a los 5 años es del 39,2 %.² En la Argentina es la cuarta causa de muerte por neoplasia maligna después del cáncer de pulmón, colon-recto y mama.³

Debido a que el cáncer de páncreas (CP) detectado en estadio temprano (T1: < 2 cm) es potencialmente cu-

rable, existe gran interés en la pesquisa. Sin embargo, su incidencia en la población general es baja (8 casos/10⁵ habitantes en hombres y 5 casos/10⁵ habitantes en mujeres, ajustados por edad en la Argentina)³ por lo que no se recomienda pesquisa en la población general. En la última década, el mayor conocimiento sobre las lesiones premalignas y los avances tecnológicos para detectar lesiones tempranas ha generado gran interés en la búsqueda de este tumor en individuos con riesgo aumentado. Tanto en los Estados Unidos como en países europeos iniciaron programas de detección temprana hace ya una década.⁴⁻¹¹

Los pacientes de alto riesgo presentan historia familiar y factores genéticos predisponentes. El Consorcio Internacional de Pesquisa del Cáncer de Páncreas (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium Summit -CAPS-) recomienda la detección temprana cuando el riesgo es 5 veces mayor a la población general o el riesgo acumulado de por vida es > 5%.⁴

En la Tabla 1 se presentan los factores de riesgo hereditarios con el riesgo relativo (RR) estimado y el riesgo acumulado de por vida para desarrollar CP. La principal herramienta usada para cuantificar el riesgo en esta neoplasia maligna es el interrogatorio sobre el antecedente familiar de CP.¹²⁻¹⁷

La presencia de mutaciones en las células germinales de los genes: BRCA2, PALB2, p16, STK11, ATM, PRSS1 y genes relacionados con el síndrome de Lynch están asociados con un incremento significativo del riesgo de CP.¹⁸⁻²⁶

La pancreatitis crónica de diversas etiologías también es un factor de riesgo para el CP con un RR de entre 2,3 y 18,5.^{27, 28, 41}

Los programas de prevención de CP en poblaciones de alto riesgo reportaron una prevalencia de neoplasias de entre 5 y 23%.⁵⁻¹² El tumor mucinoso papilar intraductal tipo 2 (TMPI) fue la patología más frecuentemente hallada, seguida por masas sólidas (neoplasia intraepitelial pancreática de bajo y alto grado (PanIN) y el adenocarcinoma ductal pancreático temprano).^{4, 29}

Los métodos de diagnóstico por imágenes utilizados para la búsqueda fueron la ultrasonografía endoscópica (USE), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la colangiopancreatografía por resonancia (CP-RMN) con o sin infusión de secretina. Estos métodos tuvieron mayor precisión y sensibilidad que la tomografía computada (TC) multicorte y la ecografía abdominal.^{31, 40}

Tabla 1. Factores de riesgo hereditario, riesgo relativo estimado y riesgo acumulado de por vida para desarrollar cáncer de páncreas (CP).

Factores de riesgo hereditario	Riesgo relativo	Riesgo acumulado de por vida (%)
2 familiares de primer grado con CP. ¹²	6,4	8
3 o más familiares de primer grado con CP. ^{12, 13}	32	40
2 familiares con CP, de los cuales uno es familiar de primer grado, < 50 años. ^{14, 15}	9,3	11,6
Portador de la mutación del gen STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers). ^{16, 17}	132	11-36
Portador de la mutación del gen BRCA2 con uno o más familiares de primer grado o dos o más familiares (aunque no sean de primer grado) con CP. ^{10, 18-21}	10	5
Portador de la mutación del gen p16 (Síndrome Melanoma Múltiple Atípica Familiar) con uno o más familiares de primer grado con CP. ^{22, 23}	13-22	10-15
Portador de la mutación de los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 (Síndrome de Lynch) con uno o más familiares de primer grado con CP. ²⁴	8,6	3,7
Portador de la mutación del gen PRSS1 (pancreatitis hereditaria). ^{25, 26}	32	40

Es controvertido el rol de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por USE debido a la baja sensibilidad de la citología en lesiones quísticas y sólidas pequeñas.³² Sin embargo, no existe actualmente ningún otro método que la supere.

La decisión de resección pancreática ante el hallazgo de una lesión preneoplásica o tumor maligno debe ser realizada de manera multidisciplinaria.

El objetivo de nuestro estudio fue realizar un programa de pesquisa de CP en la población de alto riesgo. Presentamos los hallazgos del primer año de experiencia.

Material y métodos

Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en el que se incluyó en forma consecutiva a sujetos con factores de riesgo aumentado para CP. Las instituciones participantes fueron: el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia del Hospital de Alta Complejidad El Cruce “Dr. Néstor Kirchner” y la Sección de Patología Pancreática

del Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo”. Se enrolaron pacientes desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2017.

Criterios de inclusión: 1) antecedente familiar de CP en 2 o más familiares con al menos uno de ellos de primer grado con CP familiar; 2) un familiar de primer grado < 50 años con CP; 3) síndrome de Peutz Jeghers (SPJ); 4) síndrome de Lynch y uno o más familiares con CP; 5) pancreatitis hereditaria; 6) pancreatitis crónica de cualquier etiología.

Se excluyó a los sujetos con antecedente de CP o cirugía pancreática previa.

A los pacientes enrolados se les realizó: historia clínica detallada, confección del familigrama con antecedentes familiares de CP y de otros tipos de tumores, USE con sedación y PAAF (de lesiones quísticas o sólidas), RMN de abdomen y CP-RMN.

La USE se efectuó en el Hospital El Cruce con sedación. Se utilizó un ecoendoscopio lineal (EG-530

Tabla 2. Datos demográficos, factores de riesgo y marcador tumoral.

Variables		Resultados
n sujetos		39
Edad (años) mediana (rango)		52,4 años (18-83)
Sexo	Masculino n (%)	20 (51,3)
	Femenino n (%)	19 (49,7)
Hábitos tóxicos	Alcohol n (%)	12 (30,7)
	Tabaco activo o previo n (%)	19 (48,7)
Factores de riesgo	Pancreatitis crónica n (%)	21 (53,8)
	Antecedente familiar de CP n (%)	17 (43,6)
	SPJ n (%)	1 (2,6)
CA 19-9	Normal n (%)	23
	Aumentado n (%)	2*

* CA 19-9: 61,4 y 112 U/ml (valor normal hasta 37 U/ml).

UT, procesador SU 7000, Fujinon, Japón) y las punciones se efectuaron con aguja fina de 22 gauge con técnica estándar.

No existe consenso con respecto a la edad en la que debería iniciarse la pesquisa en cada uno de los grupos de riesgo. Nosotros decidimos, en base a la bibliografía, iniciar la búsqueda 10 años antes de la edad del familiar más joven con CP o a partir de los 40 años (lo que suceda en primera instancia), excepto pacientes con SPJ que deben chequearse a partir de los 25 años.

La descripción endosonográfica de la pancreatitis crónica se basó en los criterios de Rosemont y se clasificó como: pancreatitis crónica consistente, sugestiva, indeterminada y normal.³⁹

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética de las instituciones participantes.

Análisis estadístico

Los datos se registraron en una Tabla 2 de Excel y para el procesamiento se utilizó el programa SPSS versión 20.0. Los resultados se presentaron como porcentaje, media, mediana, intervalo de confianza 95%, desvío estándar o rango según corresponda.

Resultados

Datos demográficos

En total fueron enrolados 39 pacientes. La mediana de edad fue de 52,4 años (rango: 18-83), 20 (51,3%) fueron de sexo masculino. Los factores de riesgo por los que ingresaron a la pesquisa fueron: 21 pacientes (53,8%) por pancreatitis crónica, 17 (43,6 %) por antecedente familiar de CP y 1 (2,6%) por SPJ.

En el grupo de pacientes con CP familiar, 10 (58,8%) sujetos tenían antecedente de un familiar de primer grado que se diagnosticó antes de los 50 años y 10 (58,8%) tenían 2 o más familiares de primer y/o segundo grado comprometidos.

En el grupo de pacientes con pancreatitis crónica, 7 manifestaron síntomas de dolor abdominal, 4 pérdidas de peso, 3 diarrea crónica, 1 síndrome coledociano, 1 anemia y 7 sujetos tenían antecedentes de episodios de pancreatitis recurrente.

Respecto de los hábitos tóxicos 10 (47,6%) pacientes manifestaron ingesta crónica de bebidas alcohólicas y 12 (57,1%) tabaquismo activo o previo.

Respecto de los pacientes con antecedente de CP familiar, la mayoría (12 pacientes) eran asintomáticos, 5 tenían dolor abdominal recurrente con diagnóstico clínico de dispepsia funcional y/o síndrome de intestino irritable y 1 paciente con antecedente de pancreatitis recurrente.

En este grupo, 2 pacientes manifestaron ingesta crónica de bebidas alcohólicas y 7 tabaquismo activo o previo.

La paciente con SPJ era asintomática y no tenía antecedente familiar de CP.

Hallazgos de la USE y RMN

A todos los pacientes se les realizó USE y en 24 de 39 sujetos se realizó RMN abdominal con CP-RMN.

En el grupo de pancreatitis crónica, la USE encontró signos sugestivos de inflamación crónica (principalmente bandas y áreas hiperecogénicas sin calcificación, dilatación del conducto pancreático principal y sus ramas, engrosamiento de la pared del conducto) en 5 pacientes (23,8%) y pancreatitis crónica calcificante en 15 (61,9%).

Dos pacientes de este último grupo tenían una masa cefálica de 3 y 3,5 cm de diámetro por lo que se realizaron PAAF con resultados citológicos negativos para neoplasia maligna en ambos casos y se consideraron como masa inflamatoria asociada a pancreatitis crónica.

Durante el seguimiento de 6 meses en estos 2 pacientes, no hubo empeoramiento en sus condiciones clínicas como tampoco cambios en las imágenes. Un paciente tenía atrofia total del páncreas.

En otro caso de pancreatitis crónica calcificante se detectó un quiste unilocular de páncreas con pared fina de 4 cm de diámetro, ubicado en la cabeza del órgano y comunicado con el conducto de Wirsung; se realizó PAAF obteniendo un líquido de característica mucinoso y filante con citología compatible con TMPI tipo 2.

La CP-RMN confirmó el hallazgo y se derivó a cirugía para realizar duodenopancreatectomía cefálica. En otro paciente se detectó un quiste pequeño de 5 mm de característica indeterminada.

En relación con los hallazgos de la RMN en este mismo grupo, 11 pacientes tenían signos de pancreatitis crónica (dilatación del conducto pancreático y de sus ramas, presencia de litiasis intraductal, parénquima heterogéneo, atrofia y calcificaciones), 2 sujetos evidenciaron masa cefálica pancreática con pancreatitis crónica, coincidiendo con los hallazgos de la USE descrita previamente cuyas punciones fueron negativas para neoplasia maligna, y 1 con TMPI tipo 2, de 4 cm de diámetro, que también coincidió con el hallazgo de la USE.

En un caso la RMN fue normal.

En el grupo de CP familiar, la USE visualizó esteatosis pancreática en 2 pacientes, pancreatitis crónica sugestiva en otros 2 y quiste de páncreas de 5 mm de característica indeterminada (que se confirmó en la RMN) en 1.

En 12 sujetos la USE resultó normal. La RMN fue normal en 8 casos.

La Tabla 3 muestra la correlación entre los hallazgos de la USE y la RMN de cada subgrupo de pacientes.

En la Tabla 4 se describen los hallazgos de la PAAF.

En 25 sujetos se estudió el marcador tumoral sérico CA 19-9.

En 2/25 los valores fueron 2-3 veces superiores al valor límite superior normal (37 U/ml), ambos casos con diagnóstico de pancreatitis crónica.

La paciente con SPJ tuvo resultados normales tanto en la USE como en la RMN.

En las Figuras 1 a 4 se visualizan ejemplos de los hallazgos de CP-RMN y USE.

Tabla 3. Hallazgos de USE y RMN en los tres grupos de riesgo.

Grupo de Riesgo	USE (n = 39)		RMN (n = 24)	
	Hallazgos	n	Hallazgos	n
Pancreatitis crónica (n = 21)	Pancreatitis crónica sugestiva y consistente (calcificante)	16	Signos de pancreatitis crónica	11
	Pancreatitis crónica calcificante con masa inflamatoria (PAAF negativo)	2	Pancreatitis crónica con masa inflamatoria	2
	TMPI tipo 2 con pancreatitis crónica calcificante	1	TMPI tipo 2 con pancreatitis crónica	1
	Lesión quística de 5 mm de característica indeterminada	1	Lesión quística de característica indeterminada	0
	Atrofia	1	Atrofia	0
	Normal	0	Normal	1
Cáncer de páncreas familiar (n = 17)	Quiste pancreático (5 mm) de características indeterminadas	1	Quiste pancreático (5 mm) de características indeterminadas	1
	Esteatosis pancreática	2	Esteatosis pancreática	0
	Pancreatitis crónica sugestiva	2	Pancreatitis crónica	0
	Normal	12	Normal	8
SPJ (n = 1)	Normal	1	Normal	1

Tabla 4. Hallazgos de la PAAF guiado por USE.

Tipo de lesión	n	Localización	Características	Hallazgos citológicos	Diagnóstico
Masa sólida	2	Cabeza pancreática crónica	Asociado a pancreatitis Células inflamatorias y células glandulares reactivas	Negativo para células malignas.	Masa inflamatoria asociada a pancreatitis crónica
Quiste	1	Cabeza pancreática	Líquido filante. Quiste comunicado con el Wirsung	Células mucinosas. Sin displasia	TMPI tipo 2

Figura 1. CP-RMN de una paciente con pancreatitis crónica: dilatación del conducto pancreático principal y de sus ramas laterales.

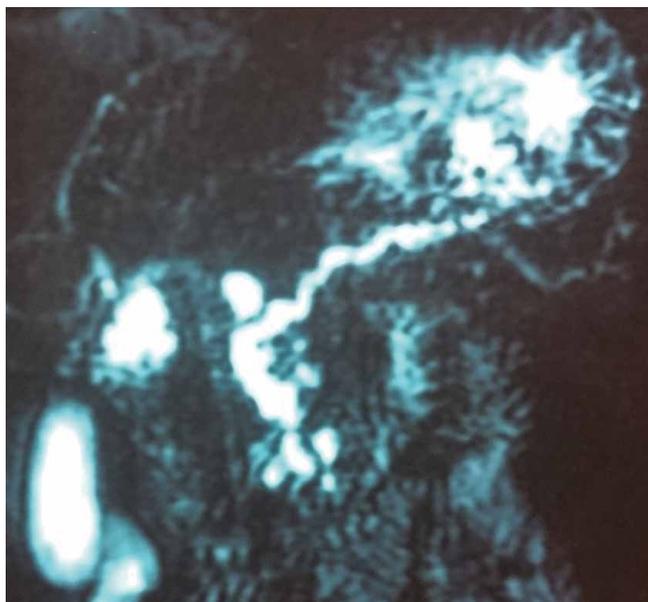


Figura 2. Signo ultrasonográfico de pancreatitis crónica calcificante: dilatación del conducto pancreático principal (5 mm en el cuerpo) y litiasis en su interior (3 mm). CP: conducto pancreático. #1 y 2: litos intra-ductales.

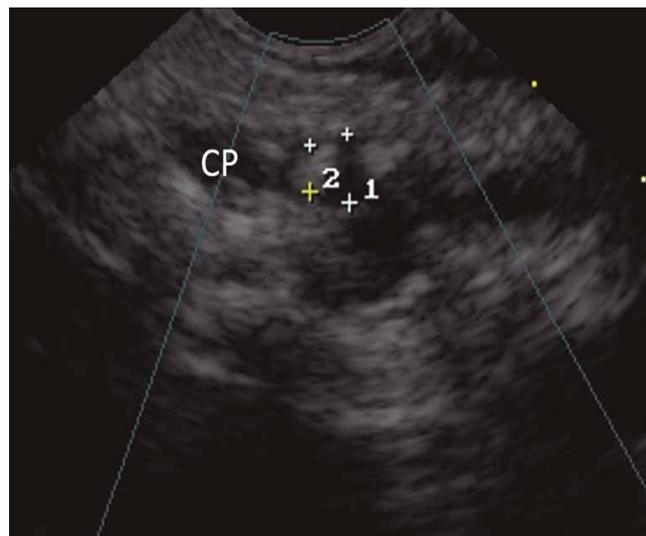


Figura 3. Signo ultrasonográfico de pancreatitis crónica: parénquima heterogéneo con bandas hiperecogénicas confluentes con aspecto de panal de abeja.

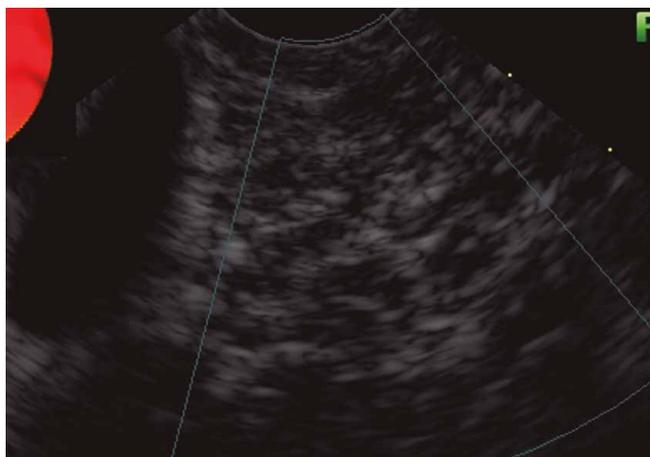


Figura 4. Quiste de cabeza pancreática de 4 cm de diámetro comunicado con el conducto de Wirsung (TMPI tipo 2). PAAF positiva para células epiteliales neoplásicas mucinosas. *Rama del conducto de Wirsung que se comunica con el quiste.



Discusión

El objetivo de la pesquisa del CP es el diagnóstico precoz de los tumores malignos o los potencialmente malignos. El TMPI es la patología preneoplásica más frecuentemente hallada seguido por PanIN.^{4, 31, 41}

La incidencia del CP en la población general es relativamente baja por lo que no sería costo/efectivo realizar pesquisa de forma generalizada. Se debería concentrar los recursos en pacientes con riesgo elevado, que incluye patologías hereditarias y procesos inflamatorios crónicos que incrementan la oncogénesis del páncreas.

En nuestro trabajo incluimos a pacientes con pancreatitis crónica, cuyo riesgo de desarrollar cáncer de páncreas es variable, estimándose un RR de entre 2,3 y 18,5.^{27, 28, 41}

Se ha demostrado que el diagnóstico de CP en estos pacientes es más difícil debido a limitaciones de la USE, con disminución de la precisión diagnóstica debido a diversos motivos, como la presencia de calcificaciones con sombra acústica posterior, la heterogeneidad del parénquima o masa inflamatoria que pueden “ocultar” lesiones tumorales pequeñas.

Se recomienda la punción de la masa o zona sospechosa con aguja fina guiada por USE. Con el advenimiento de nuevas tecnologías como la elastografía por USE podría diferenciarse una masa inflamatoria de una masa neoplásica.³⁸

En relación con el hallazgo de lesiones sólidas, nosotros diagnosticamos 2 pacientes con masa en la cabeza pancreática visualizada tanto en la USE como en la RMN.

En ambos se realizaron PAAF que descartaron lesión neoplásica, y durante el seguimiento por 6 meses presentaron una evolución benigna. En un paciente con pancreatitis crónica calcificante se detectó una imagen quística unilocular de 4 cm en la cabeza pancreática.

Los diagnósticos diferenciales ante este hallazgo son pseudoquiste (secundario a obstrucción y ruptura de los ductos con formación de colecciones pancreáticas y/o peripancreáticas) o tumor quístico.

En esta situación, la PAAF fue esencial para distinguir ambas entidades que tienen diferentes pronóstico y conducta terapéutica. Nosotros realizamos punción bajo guía ecoendoscópica y confirmamos en la citología el diagnóstico de TMPI, por lo que se indicó tratamiento quirúrgico.

En nuestra población estudiada, ningún paciente rechazó la indicación de USE como tampoco hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento.

También es de gran valor la utilización de la RMN como estudio complementario. La RMN con C-RMN es muy sensible en la detección de tumor quístico pancreático, lesión sólida, estenosis o dilatación del conducto pancreático y sus ramas, y además es útil para diferenciar entre cambios ductales de la pancreatitis crónica y

la neoplasia mucinosa papilar intraductal de conducto principal o mixta.

En el grupo de pacientes con CP familiar, no detectamos lesiones neoplásicas o preneoplásicas, solo 2 pacientes con pancreatitis crónica sugestiva y un paciente con una lesión quística pequeña de característica indeterminada. En los casos con riesgo de CP familiar, la probabilidad de desarrollar neoplasia pancreática va incrementándose en relación con el mayor número de familiares afectados, familiares de primer grado y/o menores de 50 años con cáncer de páncreas.

En nuestra cohorte 2 pacientes tenían tres familiares de primer y/o segundo grado con CP, 8 casos con dos familiares comprometidos y 7 con un familiar de primer grado diagnosticado antes de los 50 años.

El SPJ es una patología producida por una mutación genética que predispone a un riesgo muy elevado de CP (Tabla 1) y también en otros órganos, por lo que se requiere realizar pesquisa en forma temprana. En nuestro estudio, la única paciente que tuvimos presentó resultados normales en ambos métodos (USE y RMN).

En relación con las limitaciones de nuestro trabajo, existieron dificultades para acceder a la realización de la RMN, y por tanto hubo una menor cantidad de pacientes con este estudio realizado.

Acorde a las recomendaciones de CAPS,⁴ la pesquisa con USE y RMN anual es muy costosa para nuestro sistema de salud. Una opción a considerar es realizar USE y RMN en forma alternada cada año, estrategia posible si los resultados de la pesquisa fueran normales. Esta propuesta requiere validación y consenso.

Para que la pesquisa sea efectiva es importante que los pacientes cumplan los intervalos sugeridos para la realización de los estudios. Además, se necesita concientización y una amplia difusión de los programas de búsqueda tanto en los profesionales de la salud como en la población.

En conclusión, nuestro primer año de pesquisa de cáncer de páncreas con USE y RMN no detectó ninguna lesión neoplásica maligna. Identificamos una lesión premaligna (TMPI) y se descartó neoplasia en dos pacientes con masa pancreática asociada a pancreatitis crónica.

La continuidad en el programa de búsqueda es esencial para los pacientes de alto riesgo.

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

Sostén financiero. Este proyecto de investigación cuenta con el apoyo económico de la Sociedad Argentina de Gastroenterología, a través de la Beca para Investigación en Gastroenterología 2016.

Referencias

1. Rahib L, Smith B, Aizenberg R, Rosenzweig A, Fleshman J, Matrisian L. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921.
2. van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, de Pastena M, Malleo G, Marchegiani G, Salvia R, Ng SC, de Geus SW, Lof S, Giovino F, van Dam JL, Kent TS, Busch OR, van Eijck CH, Koerkamp BG, Abu Hilal M, Bassi C, Tseng JF, Besselink MG. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg* 2018; 153: e183617.
3. Análisis de la situación del cáncer en Argentina. Publicado por el Instituto Nacional del Cáncer y el Ministerio de Salud de la Nación, 2014. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>.
4. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347.
5. Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, Holter S, Semotiuk K, Grant R, Wilson S, Moore M, Narod S, Jhaveri K, Haider MA, Gallinger S. Screening for Pancreatic Cancer in a High-Risk Cohort: An Eight-Year Experience. *J Gastrointest Surg* 2011; 16: 771-783.
6. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766-781.
7. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals. *Clin Gastro Hepatol* 2004; 2: 606-621.
8. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, Slater EP, Heverhagen JT, Gress TM, Rothmund M, Bartsch DK. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009; 58: 1410-1418.

9. Ludwig E, Olson SH, Bayuga S, Simon J, Schattner MA, Gerdes H, Allen PJ, Jarnagin WR, Kurtz RC. Feasibility and yield of screening in relatives from familial pancreatic cancer families. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 946-954.
10. Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalfs C, van Eijck CH, Cats A, Kuipers EJ, Nio Y, Fockens P, Bruno MJ. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2175-2181.
11. Verna EC, Hwang C, Stevens PD, Rotterdam H, Stavropoulos SN, Sy CD, Prince MA, Chung WK, Fine RL, Chabot JA, Frucht H. Pancreatic Cancer Screening in a Prospective Cohort of High-Risk Patients: A Comprehensive Strategy of Imaging and Genetics. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5028-5037.
12. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638.
13. Grover S, Syngal S. Hereditary Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2010; 139: 1076-1080.
14. Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 119-126.
15. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; 44: 293-311.
16. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1453.
17. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-1264.
18. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, de Andrade M, Goggins M, Rothenmund H, Gallinger S, Klein A, Petersen GM, Hruban RH. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 342-346.
19. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, Gerdes B, Kress R, Ziegler A, Raeburn JA, Campa D, Grützmann R, Rehder H, Rothmund M, Schmiegel W, Neoptolemos JP, Bartsch DK. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 214-221.
20. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, Hruban RH, Kern SE. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62: 3789-3793.
21. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, Menko FH, Gómez García EB, Klijn JG, Hogervorst FB, van Houtwelingen JC, van't Veer LJ, Rookus MA, van Leeuwen FE; Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON). Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42: 711-719.
22. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, Brand R. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer* 2008; 7: 103-112.
23. De Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, Out-Luiting CJ, Vasen HF, ter Huurne JA, Frants RR, Willemze R, Breuning MH, Gruis NA. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7151-7157.
24. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, Bandipalliam P, Stoffel EM, Gruber SB, Syngal S. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1790-1795.
25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-446.
26. Vitone LJ, Greenhalf W, Howes NR, Neoptolemos JP. Hereditary pancreatitis and secondary screening for early pancreatic cancer. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50: 73-84.
27. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 247-251.
28. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1253-1260.
29. Brentnall TA, Bronner MP, Byrd DR, Haggitt RC, Kimmey MB. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131: 247-255.
30. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S82-S86.
31. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, Topazian M, Takahashi N, Fletcher J, Petersen G, Klein AP, Axilbund J, Griffin C, Syngal S, Saltzman JR, Mortelet KJ, Lee J, Tamm E, Vikram R, Bhosale P, Margolis D, Farrell J, Goggins M; American Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Frequent Detection of Pancreatic Lesions in Asymptomatic High-Risk Individuals. *Gastroenterology* 2012; 142: 796-804.
32. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the páncreas. *Pancreatology* 2012; 12: 183-197.
33. "World Health Organization Classification of Tumors". *Pathology & Genetics. Tumors of the digestive system* 2000: 74.
34. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397-2406.
35. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 21: 198-213.

36. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhay M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-261.
37. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-685.
38. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz E, Castiñeira-Alvariño M, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2013; 45: 781-788.
39. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernández LV. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1251-1261.
40. McAllister F, Montiel MF, Uberoi GS, Uberoi AS, Maitra A, Bhutani MS. Current Status and Future Directions for Screening Patients at High Risk for Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017; 13: 268-275.
41. Wang W, Liao Z, Li G, Li Z-S, Chen J, Zhan X-B, Wang L-W, Liu F, Hu L-H, Guo Y, Zou D-W, Jin Z-D. Incidence of Pancreatic Cancer in Chinese Patients with Chronic Pancreatitis. *Pancreatology* 2011; 11: 16-23.

Apendicectomía laparoscópica por acceso monopuerto en apendicitis aguda

Álvaro Bustos,¹ Ramón Díaz Jara^{1,2}

¹ Unidad de cirugía mínimamente invasiva, Clínica Red Salud Elqui. La Serena, Chile.

² Universidad Católica del Norte, Facultad de Medicina. Coquimbo, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):203-207

Recibido: 11/09/2018 / Aceptado: 31/10/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

La apendicitis aguda es la patología quirúrgica de urgencia intraabdominal más frecuente. La cirugía laparoscópica es la vía de acceso de preferencia en estos casos. El acceso monopuerto es una técnica que se puede llevar a cabo en apendicitis aguda en forma segura y eficiente. **Objetivo.** Mostrar nuestra experiencia y los resultados de una serie de pacientes operados con dispositivo Gelpoint®. **Material y método.** Se revisó en forma retrospectiva a una serie de pacientes operados con esta vía de acceso entre junio de 2016 y febrero de 2018. **Resultados.** En el periodo descrito, se realizaron 18 apendicectomías laparoscópicas monopuerto, de las cuales 10 se realizaron en mujeres. La edad mediana fue 19 años (rango: 7-42) y en la totalidad de los pacientes se realizó un estudio con imágenes preoperatorias. En todos los casos, la apendicectomía se llevó a cabo sin incidentes ni conversión a cirugía multipuerto o abierta. Solo hubo 3 complicacio-

nes posprocedimiento relacionadas con la herida operatoria (Clavien-Dindo I). **Conclusión.** La apendicectomía monopuerto es un procedimiento realizable de manera segura en manos entrenadas, que conlleva principalmente un beneficio estético para los pacientes.

Palabras claves. Apendicectomía, laparoscopia, apendicitis.

Laparoscopic appendectomy with single-port approach in acute appendicitis

Summary

Acute appendicitis is the most frequent emergency intra-abdominal surgical pathology. Laparoscopic surgery is the preferred approach in this case. The single-port surgery is a technique that can be carried out in acute appendicitis safely and effectively. **Aim.** To show our experience and results of a series of patients operated with Gelpoint® device. **Material and method.** A series of patients operated with the single-port approach between June 2016 and February 2018 were retrospectively reviewed. **Results.** In this described period, 18 laparoscopic single-port appendectomies were performed, of which ten were performed in women. Average age was 19 year (range: 7-42); in all the patients a preoperative imaging study was conducted to confirm the diagnosis. In all the subjects, appendectomy was carried out without incidents or conversion to open surgery. There were only three post-surgical complications related to the operative wound (Clavien-Dindo I). **Conclusion.** Single-port appendectomy

Correspondencia: Ramón Díaz Jara
Erwin Road 2616 Apt. 2520, Durham NC, 27705, USA
Tel.: +19196412649
Correo electrónico: rdiazjara@gmail.com

is a procedure that can be performed safely in trained hands, which mainly entails an aesthetic benefit for patients.

Key words. *Appendectomy, laparoscopy, appendicitis.*

Abreviaturas

CP-RMN: *Colangiopancreatografía por resonancia.*

PAAF: *Punción aspirativa con aguja fina.*

PanIN: *Neoplasia intraepitelial pancreática.*

RMN: *Resonancia magnética nuclear.*

TC: *Tomografía computada.*

TMPI: *Tumor mucinoso papilar intraductal.*

USE: *Ultrasonografía endoscópica.*

La apendicitis aguda (AA) es la patología quirúrgica abdominal de urgencia más frecuente, con un riesgo de 7-8% de padecerla durante la vida.¹ Acorde a esto, representa una importante carga para los sistemas de salud del mundo, reportándose una incidencia de 90-100 pacientes por cada 100.000 habitantes al año en países desarrollados.² Como tratamiento, la apendicectomía es de elección en los casos de AA3 y, actualmente, el acceso laparoscópico clásico a través de 3 puertos (AL) puede ser considerado el *gold standard*, incluso en casos de AA complicada.^{4,5}

Los procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos han evolucionado durante la última década en aras de un mejor resultado para los pacientes. En este ámbito, la cirugía laparoscópica monopuerto (CLMP), es decir a través de un solo puerto laparoscópico con múltiples canales de trabajo, ha tenido un importante desarrollo, lo que ha permitido la realización de diversos procedimientos quirúrgicos, tales como colecistectomías, histerectomías, cirugía bariátrica, obstrucción intestinal, entre otras.⁶⁻⁹ Existen numerosos estudios que muestran la viabilidad de la CLMP en casos de AA, con rendimientos reproducibles, con menor dolor y mejores resultados cosméticos.¹⁰ A pesar de esto, el debate sigue abierto, y es un tema en constante evaluación. Nuestro grupo considera el manejo laparoscópico como primera alternativa en la AA, tanto complicada como no complicada. Por este motivo, desde el año 2016 desarrollamos la CLMP como tratamiento en pacientes con esta patología. En el siguiente estudio mostramos nuestra experiencia y los resultados iniciales durante la implementación de esta modalidad de acceso laparoscópico abdominal.

Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva en la base de datos de nuestro centro de los pacientes operados con esta vía de acceso, comprendidos en el período de junio de 2016 a febrero de 2018, donde se efectuaron CLMP en casos de AA.

Criterios de inclusión para CLMP en AA

- Ausencia de contraindicación de anestesia general.
- Índice de masa corporal (IMC) menor de 30 kg/m² en adultos.
- AA no complicadas con aplastramiento ni peritonitis difusa (diagnóstico por imágenes preoperatorias). En caso de existir este hallazgo en el intraoperatorio, se decide la conversión a cirugía laparoscópica tradicional.

Todos los pacientes fueron informados antes de la cirugía sobre la técnica que iba a utilizarse y firmaron un consentimiento informado.

Técnica quirúrgica

El paciente debe situarse en posición americana y en Trendelenburg, sin necesidad de sondeo vesical, con el brazo izquierdo abducido. Los abordajes fueron a través de una incisión arciforme periumbilical hasta llegar a la base del ombligo, el cual se desprendió. Se disecó la aponeurosis limitadamente y se escindió verticalmente por 25 mm, creando un espacio para colocar el sistema monopuerto Gelpoint® (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA) (Figura 1). A través de este acceso se efectuó la insuflación del neumoperitoneo (15 mmHg en adultos, 12 mmHg en pediátricos), y luego se introdujeron tres puertos de 10 mm para efectuar la triangulación. Utilizamos cámara de 30°/5 mm, energía de tipo Ligasure Maryland® (Medtronic, Minneapolis, MN, EE.UU.) para la disección, y control del meso apendicular; la base se cerró con sutura interna tipo Endoloop® (Johnson & Johnson Inc., New Brunswick, New Jersey). El apéndice cecal se extrajo con bolsa en todos los casos a través del mismo puerto.

En todos los pacientes se efectuó el cierre continuo de la aponeurosis del defecto umbilical con sutura de 10 cm de extensión (regla 4:1) multifilamento absorbible 1-0, luego infiltramos con anestésico local tipo levo bupivacaína. Se reinsertó el ombligo con la misma sutura multifilamento, y se afrontó el defecto de la piel con sutura monofilamento reabsorbible 4-0 intradérmico.

Figura 1. Dispositivo GelPoint® utilizado como acceso monopuerto durante apendicectomías.



Todas las piezas se enviaron a anatomía patológica para análisis. Las complicaciones postoperatorias se graduaron según la clasificación Clavien-Dindo.¹¹

Análisis estadístico

Para recopilación de los datos y los cálculos numéricos se utilizó el programa Excel® (Microsoft Office, Redmond, Washington, EE.UU.).

Resultados

Desde junio de 2016 a febrero de 2018, se realizaron un total de 18 CLMP en AA, completándose satisfactoriamente el procedimiento en todos los casos descritos, sin necesidad de conversión a cirugía abierta o cirugía laparoscópica multipuerto.

La edad mediana fue de 19 años (rango: 7-42), 8 pacientes (44%) fueron hombres y 10 (56%) fueron mujeres; solo 1 paciente (6%) tenía antecedentes mórbidos de relevancia (asma bronquial) y 5 (28%) tenían cirugías previas, siendo la mayoría cirugías infantiles no intraabdominales.

El 78% de los pacientes (n = 14) consultó por dolor abdominal tipo puntada constante y migratorio en fosa ilíaca derecha, con un promedio de 24 horas de evolución (rango: 15-30), 6 (33%) tuvieron náuseas y/o vómitos y 2 (11%) tuvieron fiebre.

De los exámenes de laboratorio al ingreso, 12 (67%) tenían leucocitosis y 6 (33%) tenían proteína C reactiva elevada.

Respecto de los exámenes de imágenes utilizados en el diagnóstico, en 9 pacientes (50%) se realizó tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis con contraste endovenoso y en 9 pacientes (50%) se realizó ecotomografía abdominal y pelviana; en 7 pacientes (39%) se evidenció la presencia de líquido libre en moderada cantidad, y en 2 pacientes (11%) se informó el apéndice en posición retrocecal ascendente.

En relación con los hallazgos intraoperatorios: en 14 pacientes (78%) el apéndice estaba edematoso, congestivo y no perforado; en 4 pacientes (22%) estaba perforado, evidenciándose en 2 de ellos (11%) una peritonitis localizada.

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con cefazolina (clindamicina en casos de alergia a b-lactámicos) y en 4 de ellos (22%) se realizó terapia antibiótica posterior según los hallazgos intraoperatorios.

El tiempo operatorio fue en promedio de 47 minutos (rango: 30-65) y en 2 pacientes (11%) hubo una cirugía asociada (herniorrafia umbilical y adherenciólisis).

El promedio de la escala visual análoga de dolor (EVA) a las 6, 12 y 24 horas fue 2, 1 y 0 respectivamente. El tiempo de estadía hospitalaria fue en promedio de 25 horas (rango: 15-42).

Se registraron 3 pacientes (17%) con complicaciones menores (Clavien Dindo I) de la herida operatoria (2 seromas autolimitados y una infección).

No hubo reoperaciones ni mortalidad en esta serie.

Ante la pregunta dirigida: ¿Cómo calificaría la herida umbilical, satisfactoria o no satisfactoria?, el 100 % calificó el resultado estético como satisfactorio (Figura 2).

Discusión

En el año 2010 una revisión de la Cochrane Data Base comparó la apendicectomía clásica (AC) versus la apendicectomía laparoscópica (AL). Como método diagnóstico, la AL fue superior a la AC, por lo que se reducen las apendicectomías en blanco, teniendo un efecto más potente en mujeres de edad fértil. Infección de herida operatoria, dolor postoperatorio, reingesta alimentaria, estadía hospitalaria y reintegro a las actividades laborales favorecen a la AL.¹² Evidencia posterior sostiene la misma tendencia en cuanto a las ventajas de la AL sobre AC, siendo lo único cuestionable la tasa de abscesos intraabdominales y el tiempo quirúrgico.¹³

En cuanto a CLMP, hasta la fecha, existen 6 estudios prospectivos randomizados que comparan la AL con apendicectomía laparoscópica monopuerto (ALMP).¹⁴⁻¹⁹ Las únicas diferencias significativas encontradas fueron respecto de la duración de la cirugía en 4 estudios y del dolor postoperatorio en 2 estudios. Tres de los cuatro estudios que demostraron diferencia en tiempo de la ci-

rugía refieren que la ALMP conlleva más tiempo que la AL,^{14, 16, 18} mientras que en el estudio de Scarless Group el tiempo quirúrgico para ALMP fue menor.¹⁹ El estudio de Carter y col.¹⁸ encontró que los pacientes en el grupo ALMP tenían más dolor postoperatorio, en cambio, Frutos y col. mostraron menor puntaje en las escalas de dolor.¹⁴

Una de las debilidades de nuestro estudio, junto con el tamaño de la muestra, es que no es comparativo, pero nuestro promedio de duración es muy similar a los casos donde empleamos AL, teniendo solo dificultad con la visualización con la óptica de 5mm; en la misma línea, los pacientes en nuestra serie refieren escaso dolor en el postoperatorio, al igual que los pacientes sometidos a AL en nuestro centro. Dos metaanálisis recientes mostraron resultados favorables para la ALMP. Aly y col.¹⁰ concluyeron que la ALMP es equivalente a la AL en cuanto a afectividad y seguridad, con resultados cosméticos beneficiosos en forma significativa, mismo fenómeno observado en nuestra serie. Deng y col.¹⁰ demostraron que la ALMP es segura y efectiva, aunque encontraron asociación a un mayor tiempo operatorio y una tasa de conversión aumentada, no obstante, nuestra casuística no tuvo conversiones a AL ni cirugía abierta.

Figura 2. A la izquierda, resultado inmediato luego de la apendicectomía monopuerto. A la derecha, resultado estético 30 días luego del procedimiento (distinto paciente).



Un punto importante en la ALMP es la disponibilidad del equipo y las habilidades técnicas del cirujano. Contamos con este dispositivo monopuerto para procedimientos de urgencia, pero no todos los pacientes cumplen con las características que requerimos para el procedimiento. También hemos desarrollado la CLMP con otras patologías con buenos resultados,⁹ lo que nos ha permitido familiarizarnos con el dispositivo y hasta el momento no hemos tenido complicaciones relacionadas con su uso, por lo que su utilización depende solamente de los criterios mencionados y de los costos para el paciente, ya que en promedio la cirugía con el dispositivo monopuerto en nuestro centro es 150 USD más costosa.

De acuerdo a nuestra búsqueda, es la primera serie chilena que se publica con respecto a este tema y, en conclusión, creemos que la ALMP es una técnica realizable, que conlleva un beneficio principalmente estético para el paciente. En manos entrenadas, no debería conllevar mayor tiempo quirúrgico, pero sí requiere habilidades para poder realizar movimientos sin la triangulación adecuada y no comprometer la seguridad del paciente.

Conflicto de intereses. Los autores no refieren conflictos de interés.

Sostén financiero. No existió financiamiento para esta investigación.

Referencias

- Stewart B, Khanduri P, McCord C, Ohene-Yeboah M, Uranues S, Vega Rivera F, Mock C. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery. *Br J Surg* 2014; 101: e9-e22.
- Bhangu A, Soreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2015; 386: 1278-1287.
- Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomeritakis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg* 2011; 54: 307-314.
- Minutolo V, Licciardello A, Di Stefano B, Arena M, Arena G, Antonacci V. Outcomes and cost analysis of laparoscopic versus open appendectomy for treatment of acute appendicitis: 4-years of experience in a district hospital. *BMC Surgery* 2014; 14: 14.
- Tiwari MM, Reynoso J, Tsang A, Olynikov D. Comparison of Outcomes of Laparoscopic and Open Appendectomy in Management of Uncomplicated and Complicated Appendicitis. *Ann Surg* 2011; 254: 927-932.
- Van der Linden YT, Bosscha K, Prins HA, Lips DJ. Single-port laparoscopic cholecystectomy vs standard laparoscopic cholecystectomy: A non-randomized, age-matched single center trial. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 145-151.
- Sandberg EM, la Chapelle CF, Van den Tweel MM, Schoones JW, Jansen FW. Laparoendoscopic single-site surgery versus conventional laparoscopy for hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 1089-1103.
- Zepeda Mejía IA, Rogula T. Laparoscopic single-incision gastric bypass: initial experience, technique and short-term outcomes. *Ann Surg Innov Res* 2015; 9: 7.
- Díaz R, Bustos A, Rodríguez F. Cirugía laparoscópica monopuerto en obstrucción intestinal. Experiencia inicial. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018; 48: 90-93.
- Deng L, Xiong J, Xia Q. Single-incision versus conventional three-incision laparoscopic appendectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med* 2017; 10: 196-206.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
- Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD001546.
- Sohn M, Agha A, Bremer S, Lehmann KS, Bormann M. Surgical management of acute appendicitis in adults: A review of current techniques. *Int J Surg* 2017; 48: 232-239.
- Frutos MD, Abrisqueta J, Lujan J, Abellan I, Parrilla P. Randomized prospective study to compare laparoscopic appendectomy versus umbilical single-incision appendectomy. *Ann Surg* 2013; 257: 413-418.
- Lee WS, Choi ST, Lee JN, Kim KK, Park YH, Lee WK, Baek JH, Lee TH. Single-port laparoscopic appendectomy versus conventional laparoscopic appendectomy: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2013; 257: 214-218.
- St Peter SD, Adibe OO, Juang D, Sharp SW, Garey CL, Laituri CA, Murphy JP, Andrews WS, Sharp RJ, Snyder CL, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ. Single incision versus standard 3-port laparoscopic appendectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2011; 254: 586-590.
- Teoh AY, Chiu PW, Wong TC, Poon MC, Wong SK, Leong HT, Lai PB, Ng EK. A double-blinded randomized controlled trial of laparoendoscopic single-site access versus conventional 3-port appendectomy. *Ann Surg* 2012; 256: 909-914.
- Carter JT, Kaplan JA, Nguyen JN, Lin MY, Rogers SJ, Harris HW. A prospective, randomized controlled trial of single-incision laparoscopic vs conventional 3-port laparoscopic appendectomy for treatment of acute appendicitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 950-959.
- SCARLESS Study Group, Ahmed I, Cook JA, Duncan A, Krukowski ZH, Malik M, McLennan G, McCormack K. Single port/incision laparoscopic surgery compared with standard three-port laparoscopic surgery for appendectomy: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2015; 29: 77-85.
- Aly OE, Black DH, Rehman H, Ahmed I. Single incision laparoscopic appendectomy versus conventional three-port laparoscopic appendectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 35: 120-128.

Efecto antitumoral de compuestos glicoconjugados sobre cultivos primarios de células de cáncer de páncreas obtenidas por ecoendoscopia

María Inés Molejon,^{1,2} Gisela Weiz,¹ Juan Ignacio Tellechea,³ Javier Breccia,¹ María Inés Vaccaro²

¹ INCITAP-CONICET (Instituto de Ciencias de la Tierra y Ambientales de La Pampa - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa. Santa Rosa, La Pampa.

² IBIMOL-CONICET (Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), Departamento de Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

³ Institución Médica Profensa. Santa Rosa, La Pampa. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):208-221

Recibido: 14/11/2018 / Aceptado: 19/02/2019 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

El adenocarcinoma pancreático (PDAC), que constituye el 90% de los cánceres de páncreas, es la cuarta causa mundial de muertes relacionadas al cáncer. Debido a sus características moleculares y genéticas, PDAC pertenece al grupo de tumores con más resistencia al tratamiento quimioterápico. En la actualidad, las opciones terapéuticas disponibles incluyen la cirugía, la radiación, la quimioterapia, la inmunoterapia y drogas dirigidas. Sin embargo, la mayoría de los tratamientos son paliativos, con el objeto de disminuir los síntomas relacionados con la enfermedad. Por lo tanto, nuestro objetivo es evaluar el efecto de un compuesto glicosilado, la hidroquinona-rutinósido, sobre células tumorales pancreáticas primarias con el fin de buscar mayor efectividad de los tratamientos quimioterápicos actuales. Encontramos que la utilización de glicocompuestos como segunda línea de terapia mejora significativamente el efecto antitumoral de la

gemcitabina. Estos resultados sugieren un potencial interés en la utilización de compuestos glicoconjugados como terapias complementarias a los tratamientos estándares contra el cáncer.

Palabras claves. Adenocarcinoma pancreático, hidroquinona, proteína de membrana de vacuola 1, aspiración con aguja fina, biopsia.

Abreviaturas

PDAC: Adenocarcinoma pancreático.

HQ: Hidroquinona.

VMP1: Vacuole-membrane protein 1.

PAAF: Punción aspirativa con aguja fina.

El adenocarcinoma pancreático (PDAC) involucra el 90% de los tumores que afectan el páncreas. El PDAC es uno de los tumores malignos con peor pronóstico, con un estimativo de 367.000 nuevos casos en el mundo durante 2015, y con 359.000 muertes en ese mismo año.¹ El cáncer de páncreas actualmente constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en los países desarrollados, sin embargo, si no se produce un avance en las terapias utilizadas, se cree que la enfermedad llegará a ser la segunda causa de muerte en la próxima década.² La razón de este grave pronóstico se relaciona en parte con la insensibilidad a la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Además, los signos y síntomas del PDAC aparecen en la última

Correspondencia: María I Vaccaro
Junín 954 (C1113AAD). Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina / Tel.: +5411 4964 8268
Correo electrónico: mvaccaro@ffy.b.uba.ar

etapa de la enfermedad, por lo que la mayoría de los pacientes se presenta con estadios avanzados del tumor al momento del diagnóstico. Así, aunque la resección quirúrgica ha demostrado tasas de supervivencia de hasta el 40%, el 85% de los pacientes con PDAC no son elegibles para cirugía.³ Del 15% que es sometido a cirugía, el 85% presenta relapso tumoral.⁴⁻⁸

La autofagia es un proceso de degradación de componentes citoplasmáticos altamente conservado, que sirve como un mecanismo de supervivencia en condiciones de ayuno.^{9, 10} La autofagia ocurre a nivel basal en la mayor parte de los tejidos y contribuye al recambio rutinario de los componentes citoplasmáticos. Está implicada en el desarrollo, la diferenciación y la remodelación de tejidos en distintos organismos.^{11, 12} El rol de la autofagia en la salud y la enfermedad ha sido descrito como un arma de doble filo, debido a que se encuentra relacionada tanto con la sobrevida como con la muerte celular.¹³ Esta decisión depende del estado de la carcinogénesis, del contexto célula/tejido, de las características moleculares de la célula blanco y de la naturaleza del estrés.¹⁴⁻¹⁶ Yang y col. han demostrado que la autofagia esta activada constitutivamente en tumores que presentan la mutación Kras. El Kras se encuentra activado en casi todos los tumores pancreáticos, incluidos los tres tipos de lesiones precursoras del PDAC descriptas: PanINs (*pancreatic intraepithelial neoplasias*), neoplasias papilares mucinosas intraductales y neoplasias quísticas mucinosas.¹⁷ La inactivación genética o farmacológica de la autofagia impide la tumorigenesis mediada por Kras. Previamente hemos demostrado que Kras induce la expresión de VMP1 (vacuole membrane protein 1) en células de cáncer de páncreas. VMP1 se expresa tempranamente durante numerosas patologías, incluyendo la diabetes mellitus, los procesos inflamatorios del páncreas (pancreatitis) y el cáncer de páncreas.^{18, 19}

Los flavonoides son compuestos fenólicos con un grupo funcional benzopirónico.²⁰ La hesperidina (hesperetin 7-*O*-rutinosido), que se encuentra en plantas del género citrus, está compuesta por la aglicona hesperetina y el disacárido rutinosa (6-*O*- α -L-ramnopiranosil- β -D-glucopiranososa).²¹⁻²³ Se ha demostrado que tiene actividades farmacológicas, incluyendo antioxidantes, vasoprotectoras, y efectos antitumorales.²⁴⁻³¹

La síntesis enzimática de enlaces glicosídicos ha sido objeto de estudio durante más de 60 años y se han desarrollado diferentes estrategias que evitan o complementan la síntesis química, que generalmente requiere múltiples etapas de protección y desprotección para obtener los oligosacáridos deseados.³² En la naturaleza, las glicosido transferasas (GT) son los principales catalizadores para la síntesis de uniones glicosídicas. Sin embargo, debido a

dificultades en su expresión y purificación, sumado al elevado costo económico para su obtención, sus aplicaciones son restringidas. Una alternativa es utilizar enzimas glicosido hidrolasas (GH) como catalizadores de enlaces glicosídicos, ya que son más abundantes, fáciles de obtener y presentan amplio rango de especificidad, además de ser más económicas.³³

En nuestro laboratorio se aisló y caracterizó una GH, denominada 6-*O*- α -ramnosil- β -glucosidasa proveniente del hongo *Acremonium* sp. DSM 24697. Esta enzima es capaz transferir el disacárido rutinosa, desde la hesperidina a diversos aceptores hidroxilados, como por ejemplo la hidroquinona.^{34, 35} En este trabajo nos propusimos evaluar el efecto del rutinosido de hidroquinona sobre células tumorales pancreáticas primarias.

Métodos

Muestras tumorales

Los protocolos a utilizar para la obtención de las muestras de los tumores, los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio, y los modelos estadísticos a utilizarse fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación Independiente Patagónico (CEIP). Las muestras tumorales se obtuvieron a partir de PAAF (punciones aspirativas con aguja fina) guiadas por ecoendoscopia (EE) a partir de pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas sin haber recibido tratamiento previo a la punción. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética Independiente Patagónico.

Criterios de elección de los pacientes

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con sospecha de tumor o diagnóstico que conducen a un procedimiento quirúrgico o a una ecoendoscopia.

Criterios de exclusión: toda persona en situación de urgencia, o adulto sujeto a una medida de protección legal o toda aquella persona incapaz de dar su consentimiento, o diagnóstico final diferente a PDAC.

Se realizó el estudio del páncreas con un ecoendoscopia lineal (UCT-140 AL5; Olympus, Tokyo, Japón). Las lesiones tumorales fueron punzadas con agujas de 22 Gauge (EchoTip; Wilson Cook, Winston Salem, NC, EE.UU.) (Expect; Boston Scientific, Burlington, MA, EE.UU.). Luego de retirar el estilete y aplicar succión anejando una jeringa (20 cc con presión negativa), la aguja al vacío realizó al menos 20 pasajes dentro de la lesión, aplicando la técnica de *fanning*. Se retiró la aguja y el estilete fue reintroducido, el primer material protruido se posó sobre porta-vidrios y se fijó en alcohol 96% (citología). Luego con una jeringa con solución fisiológica se recuperó el material aspirado en un tubo con líquido de preservación

(BD CytoRich Red Preservative, destinado para el cultivo de células). Se realizó otra punción repitiendo los mismos pasos, dichas muestras se recuperaron, se fijaron en formol al 10% y se enviaron para estudio de anatomía patológica.

Cultivo celular

Dentro de un cuarto de cultivo seguridad 2 las muestras tumorales fueron tratadas de la siguiente manera: centrifugación de la pieza a 1200 rpm/ 7 minutos a R/T. Luego se resuspendió el pellet obtenido en 3 mL de colagenasa (1 mg/ml) (Sigma) y se incubó a 37°C en baño maría. Luego de 10' de incubación, las muestras se centrifugaron a 700 rpm 4' a temperatura ambiente (R/T). Se resuspendió el pellet celular en 5ml de Tapón de lisis para glóbulos rojos (1 x RBC Lisis Buffer, eBiosciences). Se agitaron suavemente 5' y se centrifugaron a 700 rpm 4' R/T. Finalmente se resuspendió el pellet en Medio DMEM F10 (Invitrogen) en una placa previamente cubierta con una matriz extracelular. Incubar las células a 37°C en un ambiente con 5% de CO₂.

Cada cultivo primario se mantuvo en medio de cultivo completo hasta la aparición de confluencia, que varió de 15 días a 30 días, según el tumor. Cuando las células alcanzaron un 70% de confluencia, se trataron con alfa-zima (PAA Laboratories) durante 20'. Este tratamiento permitió la eliminación de células estromales, obteniendo un cultivo primario de células tumorales mayormente.

Histología

Las muestras tumorales fueron embebidas en parafina 4% y teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) y analizadas con un Microscopio Nikon E200 trinocular acoplado a cámara digital.

Extracción y purificación de RNA

La extracción del RNA de cultivos celulares se realizó con el reactivo Trizol (Invitrogen). Las células se crecieron en un multiwell de 6 y luego se les realizó el tratamiento deseado. Para la purificación del RNA se lavaron las células con PBS, se agregó 1 ml de Trizol por well y se pipeteó para levantar las células. Luego se pasó el contenido de cada well a un tubo de 1,5 ml, en donde se agregaron 0,2 ml de cloroformo. A continuación, se centrifugó a 12.000 xg durante 15 min a 4°C. Se transfirió la fase acuosa a un nuevo tubo en donde se agregaron 0,5 ml de isopropanol. Se dejó incubando 10 min y después se centrifugó a 12.000 xg por 10 min a 4°C. El pellet de RNA obtenido luego de la centrifugación se lavó con etanol 75%, se centrifugó nuevamente y se suspendió en agua. Se determinaron las concentraciones de RNA midiendo la absorbancia a 260 nm. Para chequear su calidad se realizó una corrida en gel de agarosa y se visualizó por tinción con bromuro de etidio.

RT-PCR y Real-Time RT-PCR

Se utilizaron 2 µg del RNA purificado y se trataron con 1 µl de *RNase-free DNase I (Invitrogen)* en un volumen final de 10 µl conteniendo buffer de RNAsa 1X. Se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se incubó a 65°C durante 10 min. A continuación, se incubaron los 10 µl del tratamiento DNAsa con 100 nM random primers (N6) a 70°C durante 5 min. A continuación, se utilizó la mezcla de RNA más random primers y se agregó 1 mM dNTPs y 1 µl de la enzima transcripasa reversa MMLV (Promega) en un volumen final de 20 µl conteniendo buffer MMLV 1X. La mezcla se incubó a 25°C durante 5 min y luego a 37°C durante 1 hora. Para la reacción de PCR se utilizaron 0,5 µl de reacción de RT en una mix con 200 µM dNTPs, 4 mM MgCl₂, 200 nM de primer Forward y Reverse y 1 µl de la enzima Go Taq (Promega) en un volumen de 25 µl conteniendo buffer Go Taq 1X. Las condiciones de la PCR y los primers utilizados fueron desarrollados en la subsección de fisiopatología del IBIMOL.

Síntesis de compuestos

Hidroquinona (HQ) (benzene-1,4-diol) fue obtenida de Sigma-Aldrich (St. Louis, EE.UU.). HQ- rutinósido fue sintetizada enzimáticamente a 30°C durante 24 hs en buffer fosfato de sodio 50 mM pH 6. La mezcla de reacción contenía: 1,8 mM de hesperidina, 1,8 mM de HQ, 0,02 U ml⁻¹ de 6-O- α -ramnosil- β -glucosidasa, y 2%v/v de DMSO. La reacción se finalizó en baño maría hirviente a 100°C por 10 min. Los productos de la reacción fueron purificados utilizando la columna Sephadex LH20 (1,5 x 150 cm; flujo 0,1 ml min⁻¹). El producto de transglucosilación fue identificado mediante resonancia magnética nuclear (RMN) como 4-hidroxifenil β -rutinósido (HQ-rutinósido).

Curvas de viabilidad

La quimiosensibilidad se evaluó realizando cruvas de proliferación celular. 5x10³ células por pocillo fueron plaqueadas en una multiplaca de 96 pocillos en SFD. 24 hs después el medio fue suplementado con 200 µM de Gemcitabina (Lilly), y se incubaron por 4 h. Luego, se adicionaron dosis crecientes (0 a 1000 µM) de HQ-rutinósido y a las 24 h se evaluó la citotoxicidad. Cada experimento se realizó por duplicado. La proliferación celular se estimó luego de la incubación con el agente PrestoBlue (Life Technologies) por 3 h, según protocolo del manufactor.

Análisis estadísticos

Los datos fueron expresados como la media \pm ES (error estándar). Se realizó un análisis de varianza (ANOVA)

factorial para comparar las muestras. Las diferencias se consideraron significativas cuando $*p < 0,05$; $**p < 0,01$ vs. control o $\$ p < 0,05$; $\$\$ p < 0,001$ vs. GEM.

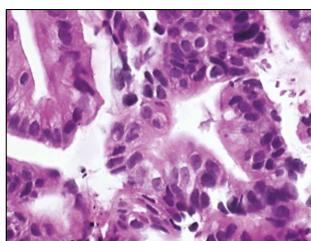
Resultados

Datos clínico-patológicos de los pacientes

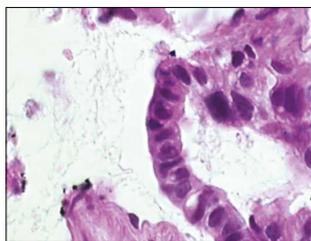
En la Tabla 1 se detallan las características de los pacientes y la evolución del tumor. La Figura 1 muestra la histología de los tumores. El tumor 1 presentó una diferenciación glandular y algunas formas tubulares. En la foto del tumor 2 observamos un estroma desmoplásico y formaciones glandulares.

Figura 1. Tinción con hematoxilina-eosina de los tumores obtenidos por ecoendoscopia (A) Tumor 1; (B) Muestra tumoral 2; (HE, 1000X).

Tumor 1



Tumor 2



Establecimiento de líneas tumorales pancreáticas

Con el fin de corroborar la tumorigenicidad de las líneas celulares primarias, realizamos la caracterización del estado mutacional de Kras por PCR (121). Los resultados de PCR fueron seguidos por la secuenciación del ADN. Ha sido previamente publicado que la mutación de Kras se encuentra entre el 75-95% de los adenocarcinomas pancreáticos. Las líneas celulares estudiadas portaron la mutación Kras, en el cromosoma 12, exón 1 a nivel de los

codones 12 (mutación más frecuente). Las formas mutadas contienen GAT (ácido aspártico) y GTT (valina) (Tabla 2). La presencia de estas mutaciones en las líneas celulares establecidas indica el origen epitelial de un proceso tumoral pancreático.

Expresión de VMP1 en las líneas tumorales

Se ha descrito la presencia de VMP1, proteína involucrada en las primeras etapas del proceso autofágico en líneas celulares establecidas. VMP1 es una proteína de estrés, que se expresa luego de someter a las células a un estrés como pancreatitis o cáncer de páncreas.

Con el objetivo de evaluar la expresión de VMP1 en las líneas celulares establecidas a partir de muestras humanas, se determinó la expresión del mRNA de VMP1 en las líneas tumorales y se la comparó con la expresión en células HeLa utilizando la técnica de RT-PCR Real Time. Como control interno se amplificó la β -actina. Los niveles de mRNA de VMP1 fueron relativizados al mRNA de β -actina. Los resultados mostraron que la expresión basal del mRNA de VMP1 de las células tumorales pancreáticas es significativamente mayor que el de las células HeLa (Figura 2). Estos resultados sugieren que las células primarias de cáncer pancreático podrían presentar mayores niveles de autofagia, indicados por una mayor expresión de la proteína VMP1.

Evaluación de la quimiosensibilidad de las líneas tumorales

Se analizó la sensibilidad de las células de cáncer pancreático primarias al tratamiento con gemcitabina. Las líneas celulares primarias fueron tratadas con 200 μ M de gemcitabina. Luego de 4 horas, se adicionaron de 0 a 1000 μ M de HQ-rutinósido y a las 24 h se evaluó la

Tabla 1. Historia clínica y características clínico-patológicas de los pacientes.

Tumor	Edad (años) /sexo	Factores de riesgo	Comienzo de síntomas	Patología	Estadio (TNM)	Sobrevida sin recidiva/progresión	Sobrevida global	Evolución global
1	77/M	Tabaq.	Icteria y dolor de 4 meses de evolución	Cáncer de páncreas no resecable situado en la porción cefálica, con invasión de la arteria hepática con extensión hacia retroperitoneo	pT3N1M0	1 mes	2 meses	Deceso
2	62/F	Tabaq.	Icteria de 1 mes de evolución	Cáncer de páncreas no resecable situado en la porción cefálica, con invasión del tronco mesentérico-porta.	pT3N1M0	3 meses	8 meses	Deceso

citotoxicidad y se determinó el porcentaje de células viables. En la Figura 3A se detalla la estructura química de la HQ-rutinósido sintetizada enzimáticamente. Luego del tratamiento con HQ-rutinósido por 24 h, observamos que la administración de 15 μM HQ-rutinósido combi-

Figura 2. El mRNA de VMP1 fue evaluado mediante RT-PCR Real Time. Se observó que la expresión de VMP1 es mayor en las líneas celulares primarias (LT1 y LT2) proveniente de tumores pancreáticos. $**p < 0,001$ versus células control HeLa.

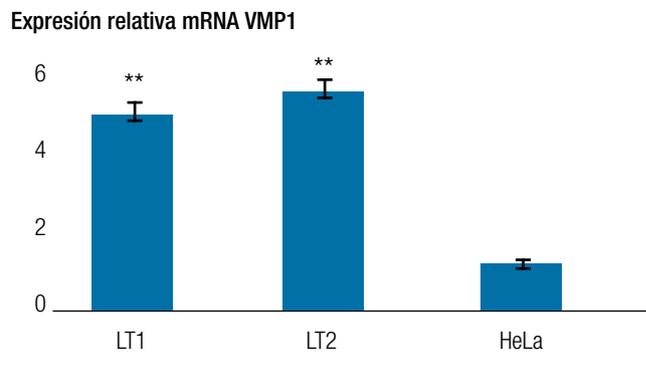
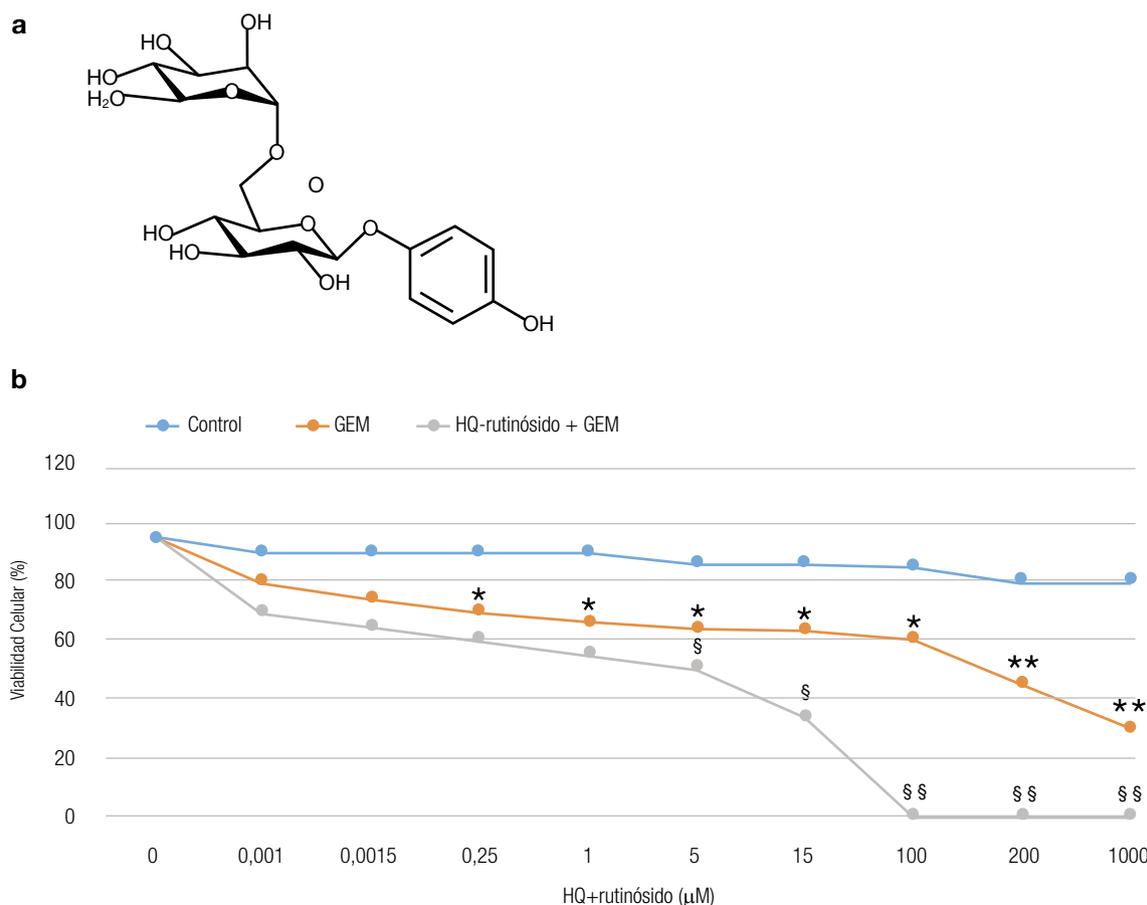


Tabla 2. Secuenciación del estado de Kras de las dos líneas celulares primarias (LT1 y LT2). Se observa que en ambos tumores Kras se encuentra mutado.

Nombre	Morfología celular	Secuenciamiento Kras	Codón	Estado
LT1	Redondeada	G(G>A)TGGC	12	mutado
LT2	Prismática	G(G>A)TGGC	12	mutado

Figura 3. A) Estructura de la HQ-rutinósido sintetizada enzimáticamente. B) Líneas tumorales primarias humanas de PDAC tratadas con diferentes dosis (0 a 1000 μM) de HQ-rutinósido y 200 μM gemcitabina (GEM). Se comparó con células sin tratar (control) y tratadas solo con 200 μM GEM. El porcentaje de viabilidad se obtuvo por absorbancia a 490 nm. Cada punto representa duplicados (\pm SD). $*p < 0,05$; $**p < 0,001$ versus células control; $\$ p < 0,0$, $\$\$ p < 0,001$ vs. tratamiento con GEM.



nado con 10 μM gemcitabina afectó significativamente la sobrevivencia celular comparada con el tratamiento con gemcitabina únicamente. Podemos concluir que el efecto citotóxico de un glicocompuesto como segunda línea de terapia a la gemcitabina mejora significativamente la efectividad del tratamiento contra el PDAC.

Discusión

El cáncer de páncreas es una de las enfermedades más letales en el mundo, y debido a su mal pronóstico se necesita un tratamiento más efectivo. Las causas del PDAC son aún desconocidas, y muchos pacientes con PDAC se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad en el momento de ser diagnosticados. Aun si el tumor es resecado, la recuperación postoperatoria es insatisfactoria, y el pronóstico continúa siendo pobre. La gemcitabina, un nucleósido análogo de base, es el tratamiento que se utiliza en la actualidad para el PDAC. Sin embargo, debido a la alta resistencia a la gemcitabina que presentan las células tumorales pancreáticas, se requiere el descubrimiento de agentes que aumenten la sensibilidad a la droga, buscando mejorar el pronóstico del PDAC.³⁶

Desarrollamos una estrategia en la que biopsias de tumores de páncreas provenientes de 2 pacientes fueron recolectadas y sus células fueron mantenidas en cultivo primario. Este cultivo nos permitió analizar la sensibilidad a la gemcitabina de los dos tumores y ensayar nuevas drogas como segundo tratamiento. Metodológicamente, debe destacarse que fuimos capaces de obtener muestras provenientes de PAAF-EE. Esta estrategia es importante ya que nos permite pensar en aplicaciones clínicas, dado que si se pueden cultivar células a partir de PAAF-EE accedemos a la posibilidad de realizar una biopsia del tumor, estudiar la sensibilidad de las células tumorales a las drogas y de esta manera aplicar un tratamiento personalizado.

Estudiamos además la expresión del RNA del gen VMP1 por RT-PCR, y observamos un aumento de la expresión de este gen en células tumorales pancreáticas. Estudios previos experimentales en que se muestran que la expresión de VMP1 en células tumorales se relaciona con la resistencia tumoral.^{37, 38} Estos datos de expresión aumentada de VMP1 en las células de tumores portando *Kras* oncogénicos puede sugerir un rol de esta proteína en la resistencia de las células al tratamiento.

Por otro lado, estudiamos la sensibilidad al tratamiento de las células tumorales provenientes de biopsias humanas. Obtuvimos un perfil de resistencia asociada al tratamiento. Observamos que la IC_{50} de la gemcitabina fue cuando se utilizó 200 μM de droga.³⁹ Notablemente, la IC_{50} de gemcitabina disminuyó a 5 μM luego del tratamiento con una segunda línea de terapia, como HQ-

rutinósido. Este resultado sugiere que el tratamiento con HQ-rutinósido mejora significativamente la efectividad de la gemcitabina para el tratamiento de PDAC. A pesar de las numerosas investigaciones y los esfuerzos realizados en los últimos años, las estrategias convencionales para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluyendo la cirugía, radioterapia, quimioterapia, han tenido un impacto moderado en el pronóstico de los tumores y en especial en los cánceres gastrointestinales. La mayor parte de los medicamentos comercializados presentan la gran desventaja de no tener sistemas que los dirijan al órgano o tejido blanco, de manera que gran parte del fármaco que se mantiene circulante en el torrente sanguíneo incrementa los efectos secundarios causando toxicidad en los pacientes. Una estrategia interesante de direccionamiento la constituyen las moléculas glicosiladas debido a la alta especificidad de la interacción con los carbohidratos y la amplia gama de receptores celulares a los que pueden ser dirigidos de manera específica, permitiendo la administración selectiva de fármacos en los sitios activos deseados.⁴⁰ Por otro lado, la glicosilación de moléculas bioactivas puede modificar su farmacocinética y modular su toxicidad. Se demostró que no solo es importante el número de residuos, sino también el tipo de azúcar que es adicionado para producir efectos sobre la toxicidad, actividad biológica o sobre la solubilidad de la molécula original.⁴¹ Esto resulta de interés, ya que el perfil de sensibilidad puede detectar el porcentaje de células resistentes a las drogas, y por tanto servir como herramienta en la selección de la segunda línea de terapia.

En conclusión, en este trabajo mostramos que es posible realizar cultivos primarios de muestras obtenidas por PAAF-EE. Aunque promisorios, estos resultados demuestran la posibilidad de obtener una muestra en la que podría predecirse la sensibilidad de las células tumorales al tratamiento. Asimismo, el modelo de estudio, utilizando muestras de tejido tumoral humano, nos da la posibilidad de detectar proteínas que servirían como marcadores de resistencia. Finalmente, describimos una segunda línea de terapia promisoriosa para el tratamiento del PDAC a utilizarse en combinación con gemcitabina. Estos resultados sugieren la posible utilización de compuestos glicoconjugados como terapias complementarias contra el cáncer de páncreas.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la Revista *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, a su editor en jefe Dr. Horacio Vázquez y al Comité Editorial por el Premio al mejor Proyecto Científico 2016, que permitió iniciar este ambicioso proyecto y publicar los resultados obtenidos hasta el momento.

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

Financiamiento. Subsidio otorgado en el año 2016 por Acta Gastroenterológica Latinoamericana al mejor proyecto de Investigación en Gastroenterología Clínica o Endoscopia; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional de La Pampa y Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica de la Argentina.

Referencias

1. 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.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261.
4. Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 319-334.
5. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1605-1617.
6. O'Reilly EM. Refinement of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *JAMA* 2010; 304: 1124-1125.
7. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2140-2141.
8. Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, Johns AL, Miller D, Nones K, Quek K, Quinn MC, Robertson AJ, Fadlullah MZ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wani S, Wilson PJ, Markham E, Cloonan N, Anderson MJ, Fink JL, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Newell F, Poudel B, Song S, Taylor D, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Lee HC, Jones MD, Nagrial AM, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Steinmann AM, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Pettitt JA, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Jamieson NB, Graham JS, Niclou SP, Bjerkvig R, Grützmann R, Aust D, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Zamboni G, Tortora G, Tempero MA; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Gill AJ, Esleman JR, Pilarsky C, Scarpa A, Musgrove EA, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501.
9. Kroemer G, Jaattela M. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 886-897.
10. Codogno P, Meijer AJ. 2005. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ* 12: 1509-1518.
11. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004; 6: 463-477.
12. Choi AM, Ryter SW, Levine B. 2013. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 14; 368: 651-662.
13. Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Parker M, Schneider MD, Levine B. 2005. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin1-dependent autophagy. *Cell* 2005; 122: 927-939.
14. Ogier-Denis E and Codogno P. 2003. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer. *Biochim Biophys Acta* 1603: 113-128.
15. Abedin M, Wang D, McDonnell M, Lehmann U, Kelekar A. 2007. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage. *Cell Death Differ* 14: 500-510.
16. Galluzzi L, Pietrocola F, Bravo-San Pedro JM, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Cecconi F, Codogno P, Debnath J, Gewirtz DA, Karantza V, Kimmelman A, Kumar S, Levine B, Maiuri MC, Martin SJ, Penninger J, Piacentini M, Rubinsztein DC, Simon HU, Simonsen A, Thorburn AM, Velasco G, Ryan KM, Kroemer G. Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *EMBO J* 2015; 34: 856-880.
17. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhner JM, Neoptolemos J, Real FX, Van Laethem JL, Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatol* 2015; 15: 8-18.
18. Ropolo A, Grasso D, Pardo R, Sacchetti ML, Archange C, Lo Re A, Seux M, Nowak J, Gonzalez CD, Iovanna JL, Vaccaro MI. The pancreatitis-induced vacuole membrane protein 1 triggers autophagy in mammalian cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 37124-37133.
19. Grasso D, Sacchetti ML, Bruno L, Lo Ré A, Iovanna JL, Gonzalez CD, Vaccaro MI. Autophagy and VMP1 expression are early cellular events in experimental diabetes. *Pancreatol* 2009; 9: 81-88.
20. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmacol* 2001; 56: 683-687.
21. Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y. Radioprotectants: current status and new directions. *Oncology* 2002; 63: 2-10.
22. Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 2003; 189: 1-20.
23. Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, Prasad J, Singh S, Samanta N, Sharma RK. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Phytother Res* 2005; 19: 1-22.
24. Javed H, Khan MM, Ahmad A, Vaibhav K, Ahmad ME, Khan A, Ashafaq M, Islam F, Siddiqui MS, Saffi MM, Islam F. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. *Neuroscience* 2012; 210: 340-352.
25. Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish. Richetti SK, Blank M, Capiotti KM, Piatto AL, Bogo MR, Vianna MR, Bonan CD. *Behav Brain Res* 2011; 217: 10-15.
26. Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F, Saroukhani S, Abbasi E. The effects of rutin on the development of pentylenetetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 50-53.
27. Mellou F, Lazari D, Skaltsa H, Tselepis AD, Kolisis FN, Stamatias H. Biocatalytic preparation of acylated derivatives of flavonoid glycosides enhances their antioxidant and antimicrobial activity. *J Biotechnol* 2005; 116: 295-304.
28. Trumbeckaite S, Bernatoniene J, Majiene D, Jakstas V, Savickas A, Toleikis A. The effect of flavonoids on rat heart mitochondrial function. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 245-248.
29. Schwedhelm E, Maas R, Troost R, Böger RH. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 437-459.

30. Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCL4-induced hepatotoxicity in rodents. *Fito-terapia* 2002; 73: 557-563.
31. La Casa C, Villegas I, Alarcón de la Lastra C, Motilva V, Martín Calero MJ. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 45-53.
32. Danby PM, Withers SG. Advances in Enzymatic Glycoside Synthesis. *ACS Chem. Biol.* 2016; 11 (7): 1784-1794.
33. Bissaro B, Monsan P, Fauré R, O'Donohue MJ. Glycosynthesis in a waterworld: new insight into the molecular basis of transglycosylation in retaining glycoside hydrolases. 2015 Apr 1; 467 (1): 17-35.
34. Mazzaferro L, Piñuel L, Erra-Balsells R, Giudicessi SL, Breccia JD. Transglycosylation specificity of *Acremonium* sp. α -rhamnosyl- β -glucosidase and its application to the synthesis of the new fluorogenic substrate 4-methylumbelliferyl-rutinoside. *Carbohydr Res* 2012; 347: 69-75.
35. Minig M, Mazzaferro LS, Erra-Balsells R, Petroselli G, Breccia JD. α -Rhamnosyl- β -glucosidase Catalyzed Reactions for Analysis and Biotransformations of Plant-Based Foods. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 11238-11243.
36. Calvaresia EC, Paul J. Hergenrother. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer. *Chem Sci* 2013; 4: 2319-2333.
37. Rodríguez ME, Catrinacio C, Ropolo A, Rivarola VA, Vaccaro MI. A novel HIF-1 α /VMP1-autophagic pathway induces resistance to photodynamic therapy in colon cancer cells. *Photochem Photobiol Sci.* 2017 Nov 8; 16 (11): 1631-1642. doi: 10.1039/c7pp00161d.
38. Gilabert M, Vaccaro MI, Fernández-Zapico ME, Calvo EL, Turriani O, Secq V, García S, Moutardier V, Lomberk G, Duseti N, Urrutia R, Iovanna JL. Novel role of VMP1 as modifier of the pancreatic tumor cell response to chemotherapeutic drugs. *J Cell Physiol* 2013; 228: 1834-1843.
39. Gemcitabine induces the VMP1-mediated autophagy pathway to promote apoptotic death in human pancreatic cancer cells. Pardo R, Lo Ré A, Archange C, Ropolo A, Papademetrio DL, González CD, Álvarez EM, Iovanna JL, Vaccaro MI. *Pancreatology* 2010; 10 (1): 19-26.
40. Garnier P, Wang XT, Robinson MA, Kasteren S, Perkins AC, Frier M, Fairbanks AJ, Davis BG. Lectin-directed enzyme activated prodrug therapy (LEAPT): Synthesis and evaluation of rhamnose-capped prodrugs. *J Drug Target* 2010; 18: 794-802.
41. Kim HJ, Kang SH, Choi SS, Kim ES. Redesign of antifungal polyene glycosylation: engineered biosynthesis of disaccharide-modified NPP. *App Microbiol Biotechnol* 2017; 101: 5131-5137.

Antitumoral effects of glycoconjugates on primary cultures of human pancreatic cancer cells obtained by echoendoscopy

María Inés Molejon,^{1,2} Gisela Weiz,¹ Juan Ignacio Tellechea,³ Javier Breccia,¹ María Inés Vaccaro²

¹ INCITAP-CONICET (Institute of Earth and Environmental Sciences of La Pampa - National Scientific and Technical Research Council), Department of Chemistry, Faculty of Exact and Natural Sciences, National University of La Pampa. Santa Rosa, La Pampa.

² IBIMOL-CONICET (Institute of Biochemistry and Molecular Medicine - National Scientific and Technical Research Council), Department of Pathophysiology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires. Autonomous City of Buenos Aires.

³ Institución Médica Profensa. Santa Rosa, La Pampa. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):208-221

Recibido: 14/11/2018 / Aceptado: 19/02/2019 / Publicado online: 17/09/2019

Summary

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which constitutes 90% of pancreatic cancers, is the fourth leading cause of cancer-related deaths in the world. PDAC belongs to one of the most chemo resistant cancers, in part due to its molecular and genetics features. Currently, available therapeutic options are surgery, radiation, chemotherapy, and immunotherapy. Most of the available treatments are palliative, with the objective of relieving disease-related symptoms. Our aim was to evaluate the antitumoral effect as a second line therapy, of enzymatically glycosylated compounds, hydroquinone-rutinoside, on primary pancreatic tumoral cells. We found that glycoconjugates combined with antitumor agents,

such as gemcitabine, improved single-treatment effects. These findings suggest that emerging trends towards glycoconjugates could be a promising approach for cancer therapies.

Key words. Pancreatic adenocarcinoma, hydroquinone, vacuole-membrane protein 1, fine needle aspirate, biopsy.

Abbreviations

PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma.

HQ: Hydroquinone.

VMP1: Vacuole-membrane protein 1.

FNA: Fine-needle aspiration biopsy.

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) involves the 90% of pancreatic tumors. PDAC is one of the deadliest cancers worldwide, with an estimation of 367.000 new cases worldwide during 2015, and with 359.000 deaths in the same year.¹ Nowadays pancreatic cancer constitutes the fourth leading cause of cancer in developing countries, however, if there are no improvement in the therapies, the disease will be the second cause of death in the next decade.² The reason of this prognostic is due, in part, to the characteristic stromal composition of these cells, which acts as a mechanical barrier, and the subsequent reduced vascularization of the cellular environment, both of which, interfere with the ability of drugs to reach the target cells.³ Furthermore, biological, molecular

Correspondencia: María I Vaccaro
Junín 954 (C1113AAD). Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina / Tel.: +5411 4964 8268
Correo electrónico: mvaccaro@ffyb.uba.ar

and genetic features of pancreatic cancer cells, which impair drug entry into the cells, or affect cellular metabolism, may increase the chemo-resistance of PDAC. Thus, although surgical resection has shown survival rates of up to 40%, 85% of patients with PDAC are not eligible for surgery. Of the 15% who undergo surgery, 85% present with tumor relapse.⁴⁻⁸

Autophagy is an evolutionarily preserved degradation process of cytoplasmic cellular constituents, which serves as a survival mechanism in starving cells. Autophagy is characterized by the sequestration of bulk cytoplasm and organelles in double - membrane vesicles called autophagosomes, which eventually acquire lysosomal-like features completing the autophagy flow with the degradation of the sequester material.^{9, 10} Autophagy plays important physiological roles in human health and disease. This catabolic process is involved in the turnover of long-lived proteins and the elimination of damage/old organelles, thus maintains quality control of essential cellular components. In addition to its role in cellular homeostasis, a cytoprotective role is playing when cells encounter environmental stresses such as nutrient starvation, hypoxia, oxidative stress, pathogen infection, radiation or anticancer drug treatment, the level of autophagy can be dramatically augmented resulting in adaptation and survival.^{11, 12} The role of the autophagic process in human health and disease has been described as a double-edge sword.¹³ This decision depends on the carcinogenesis status, cell-tissue context, molecular characteristics of the target and nature of the stress.¹⁴⁻¹⁶ Yang and coworkers have demonstrated that autophagy is constitutively activated in tumors bearing the KRAS mutation. KRAS is involved in almost all pancreatic cancers, including the three preneoplastic lesions: PanINs, *pancreatic intraepithelial neoplasias*, papillary mucinoses neoplasias and quistic mucinoses neoplasia.¹⁷

The genetic or pharmacological inactivation of autophagy prevents KRAS-mediated tumorigenesis. We have previously shown that KRAS induces the expression of VMP1 (vacuole membrane protein 1) in pancreatic cancer cells. VMP1 is expressed early during numerous pathologies, including diabetes *mellitus*, inflammatory processes of the pancreas (pancreatitis) and pancreatic cancer.^{18, 19}

Flavonoids are phenolic compounds with a benzopyronic functional group.²⁰ Hesperidin (hesperetin 7-O-rutinoside), which is found in plants of the citrus genus, is composed of the aglycone hesperetin and the disaccharide rutinose (6-O- α -L- rhamnopyranosyl- β -D-glucopyranose).²¹⁻²³ It has been shown to have pharmacological activities, including antioxidant, vasoprotective, and antineoplastic effects.²⁴⁻³¹

The enzymatic synthesis of glycosidic bonds has been studied for more than 60 years and different strategies have been developed to avoid or complement the chemical synthesis, which generally requires multiple stages of protection and desprotection to obtain the desired oligosaccharides.³² In nature, glycoside transferases (GTs) are the main catalysts for the synthesis of glycosidic bonds. However, due to difficulties in its expression and purification, combined with the high economic cost to obtain it, its applications are restricted. An alternative is to use glycoside hydrolases (GHs) enzymes as catalysts for glycosidic bonds, since they are more abundant, easier to obtain, and have a wide range of specificity, as well as being more economical.³³

In our laboratory, a GH was isolated and characterized, called 6-O- α -rhamnosyl-glucoisidase from the fungus *Acremonium* sp. DSM 24697. This enzyme is capable of transferring the rutin disaccharide, from hesperidin, to various hydroxylated receptors, such as hydroquinone.³⁴⁻³⁵ In this work we aimed to evaluate the effect of the hydroquinone-rutinoside on primary pancreatic tumor cells.

Methods

Tumoral Samples

The protocols to be used to obtain tumor samples, the inclusion and exclusion criteria of patients in the study, and the statistical models were approved by the Ethics and Independent Patagonic Research Committee (Ceip). The tumor samples were obtained from FNA (Fine-needle aspiration biopsy) guided by echoendoscopy (EE) from patients diagnosed with pancreatic cancer without having received treatment prior to the puncture. This project was approved by the Independent Patagonian Ethics Committee.

Criteria for choosing patients

Inclusion criteria: patients older than 18 years with suspicion of tumor or diagnosis that lead to a surgical procedure or endoscopic ultrasound.

Exclusion criteria: any person in an emergency situation, or an adult subject to a legal protection measure or any person incapable of giving their consent, or a final diagnosis other than PDAC.

The study of the pancreas was performed with a linear echoendoscope (UCT-140 AL5, Olympus, Tokyo, Japan). Tumor lesions were punctured with 22 Gauge needles (EchoTip, Wilson Cook, Winston Salem, NC, USA) (Expect, Boston Scientific, Burlington, MA, USA). Applying the fanning technique after removing the stylet and applying suction by attaching a syringe (20 cc with negative pressure), the needle under vacuum made at least

20 passages inside the lesion. The needle was removed and the stylet was reintroduced, the first protruded material was placed on glass holders and fixed in 96% alcohol (cytology). Then with a syringe with physiological solution, the aspirated material was recovered in a tube with preservation fluid (BD CytoRich Red Preservative, destined for cell culture). Another puncture was performed repeating the same steps; some samples were recovered, fixed in 10% Formol and sent for pathological anatomy study.

Cell culture

Within a safety culture room, the tumor samples were treated as follows: Centrifugation of the piece at 1200 rpm/7 minutes at room temperature (R/T). The pellet obtained was then resuspended in 3 mL of collagenase (1 mg/ml) (Sigma) and incubated at 37°C in a water bath. After 10' of incubation, the samples were centrifuged at 700 rpm 4' at R/T. The cell pellet was resuspended in 5ml of lysis plug for red blood cells (1 x RBC Lysis Buffer, eBiosciences). They were gently shaken 5' and centrifuged at 700 rpm 4' R/T. Finally, the pellet was resuspended in DMEM F10 medium (Invitrogen) in a plate previously covered with an extracellular matrix. Incubate the cells at 37°C in an environment with 5% CO₂.

Each primary culture was maintained in complete culture medium until the appearance of confluence, which varied from 15 days to 30 days, depending on the tumor. When the cells reached 70% confluence, they were treated with alphazime (PAA Laboratories) for 20'.

Histology

The tumor samples were embedded in 4% paraffin and stained with hematoxylin and eosin (H&E) and analyzed with a Nikon E200 trinocular Microscope attached to a digital camera.

RNA extraction and purification

RNA extraction from cell cultures was carried out with Trizol reagent (Invitrogen). The cells were grown in a 6-multiwell and then the desired treatment was performed. For purification of the RNA the cells were washed with PBS, 1 ml of Trizol was added per well and pipetted to lift the cells. The content of each well was then passed to a 1.5 ml tube, where 0.2 ml of chloroform was added. Next, it was centrifuged at 12,000 xg for 15 minutes at 4°C. The aqueous phase was transferred to a new tube where 0.5 ml of isopropanol was added. It was left incubating 10 min and then centrifuged at 12000 xg for 10 min at 4°C. The RNA pellet obtained after the centrifugation was washed with 75% ethanol, centrifuged again and suspended in water. The RNA concentrations were determined by measuring the absorbance at 260 nm. To check its quality, an agarose gel run was performed and visualized by Etidium Bromide staining.

RT-PCR and Real-Time RT-PCR

2 µg of the purified RNA was used and treated with 1 µl of RNase-free DNase I (Invitrogen) in a final volume of 10 µl containing 1X RNase buffer. It was incubated for 15 minutes at R/T and then incubated at 65°C for 10 minutes. Next, 10 µl of DNase treatment was incubated with 100 nM random primers (N6) at 70°C for 5 minutes. Following, the mixture of RNA plus random primers was used and 1 mM dNTPs and 1 µl of reverse transcriptase enzyme MMLV (Promega) were added in a final volume of 20 µl containing 1X MMLV buffer. The mixture was incubated at 25°C for 5 minutes and then at 37°C for 1 hour. For the PCR reaction, 0.5 µl of RT reaction was used in a mix with 200 µM dNTPs, 4 mM MgCl₂, 200 nM of first Forward and Reverse and 1 µl of Go Taq enzyme (Promega) in a volume of 25 µl containing Go Taq 1X buffer. The conditions of the PCR and the primers used were developed in the Physiopathology subsector of the IBIMOL.

Synthesis of Compounds

Hydroquinone (HQ) (benzene-1,4-diol) was obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). HQ-rutinoside was synthesized enzymatically at 30°C using 50 mM sodium phosphate buffer pH 6. The reaction mixture contained: 1.8 mM of hesperidin, 1.8 mM of HQ, 0.02 U ml⁻¹ of 6-O- α -rhamnosyl- β -glucosidase, and 2% v/v of DMSO. The reaction was finished in a boiling water bath at 100°C for 10 minutes. The products of the reaction were purified using the Sephadex LH20 column (1.5 × 150 cm; flow 0.1 ml min⁻¹). The transglycosylation product was identified by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) as 4-hydroxyphenyl β -rutinoside (HQ-rutinoside).

Chemograms

Chemosensitivity was evaluated by performing cell proliferation curves. 5 × 10³ cells per well were plated in a 96-well multiplate in SFDM. 24 hours later the medium was supplemented with 200 M Gemcitabine (Lilly), and incubated for 4 hours. Then, increasing doses (0 to 1000 µM) of HQ-rutinoside were added and after 24 hours the cytotoxicity was evaluated. Each experiment was performed in duplicate. Cell proliferation was estimated after incubation with the Presto Blue agent (Life Technologies) for 3 hours, according to the manufacture protocol.

Statistical analysis

The data were expressed as the mean ± ES (standard error). A factorial analysis of variance (ANOVA) was performed to compare the samples. The differences were considered significant when **p* < 0.05; ***p* < 0.01 vs. control or § *p* < 0.05; §§ *p* < 0.001 vs. GEM.

Results

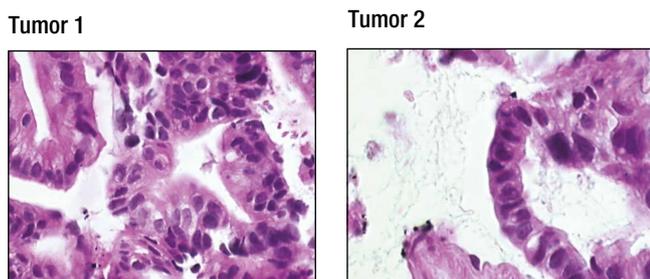
Clinic-pathological data of patients

Table 1 shows the characteristics of the patients and the evolution of the tumor. Figure 1 shows the histology of the tumors. Tumor 1 presented a glandular differentiation and some tubular forms. In the picture of tumor 2 we observed a desmoplastic stroma and glandular formations.

Establishment of pancreatic tumor lines

In order to corroborate the tumorigenicity of the primary cell lines, we performed the characterization of the KRAS mutational state by PCR. PCR results were followed by DNA sequencing. It has been previously published, that the KRAS mutation is present in 75-95% of pancreatic adenocarcinomas. The cell lines studied carried the Kras mutation, on chromosome 12, exon 1 at the level of codons 12 (most frequent mutation). The mutated forms contain GAT (aspartic acid) and GTT

Figure 1. Hematoxylin-Eosin staining of the tumors obtained by Echoendoscopy. (A) Tumor 1; (B) Tumor 2; (HE, 1000X).



(valine) (Table 2). The presence of these mutations in the established cell lines indicates the epithelial origin of a pancreatic tumor process.

Expression of VMP1 in the tumor lines

The presence of VMP1, a protein involved in the early stages of the autophagy process in established cell lines, has been described. VMP1 is a stress protein, which is over expressed after subjecting the cells to stress such as pancreatitis or pancreatic cancer.

In order to evaluate the expression of VMP1 in the established cell lines from human samples, the expression of the mRNA of VMP1 in the tumor lines was determined and compared with the expression in HeLa cells by Real Time RT-PCR. The mRNA levels of VMP1 were relativized to the β -actin mRNA. The results showed that the basal expression of VMP1 mRNA of pancreatic tumor cells was significantly higher than that of HeLa cells (Figure 2). These results suggested that the primary pancreatic cancer cells could present higher levels of autophagy, indicated by a higher expression of the VMP1 protein.

Evaluation of chemo sensitivity of tumor lines

The sensitivity of primary pancreatic cancer cells to gemcitabine therapy was analyzed. The primary cell lines were treated with 200 μ M of gemcitabine. After 4 hours, 0 to 1000 μ M of HQ-rutinoside were added and at 24 hours the cytotoxicity was evaluated and the percentage of viable cells was determined. Figure 3A shows the chemical structure of enzymatically synthesized HQ-rutinoside. After treatment with HQ-rutinoside for 24 hours, we observed that the administration of 15 μ M HQ-ruti-

Table 1. Clinical history and clinical-pathology characteristics of the patients.

Tumor	Age (years) /Sex	Risk factors	Early symptoms	Pathology	Tumor Stage (TNM)	Survival without recurrence/ progression	Global Survival	Global Evolution
1	77/M	Tabaq.	Jaundice and pain 4 months of evolution	Pancreatic cancer, not resectable; Located in the cephalic portion, with invasion of the hepatic artery and extension towards retroperitoneum.	pT3N1M0	1 month	2 months	Death
2	62/F	Tabaq.	Jaundice and pain of 1 month of evolution	Pancreatic cancer, not resectable; Located in the cephalic portion, with invasion of the trunk Mesenteric-porta.	pT3N1M0	3 months	8 months	Death

Table 2. Sequencing of the *Kras* mutational state of the two primary cell lines (LT1 and LT2). It is observed that in both tumors *Kras* is mutated.

Name	Cellular Morphology	<i>Kras</i>	Codon	State
LT1	Rounded-Spherical	G(G>A)TGGC	12	mutated
LT2	Prismatic	G(G>A)TGGC	12	mutated

noside combined with 200 μM gemcitabine significantly affected cell survival compared to treatment with gemcitabine alone. We can conclude that the cytotoxic effect of a glycocompound as the second line of therapy to gemcitabine, significantly improves the effectiveness of the treatment against PDAC.

Figure 2. *VMP1* mRNA was measured by RT-PCR Real Time. It was observed that expression of *VMP1* is higher in the primary cell lines (LT1 and LT2) from pancreatic tumors. ** $p < 0.001$ versus HeLa control cells.

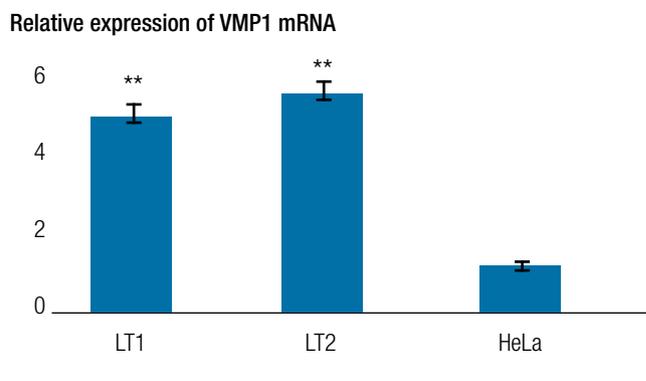
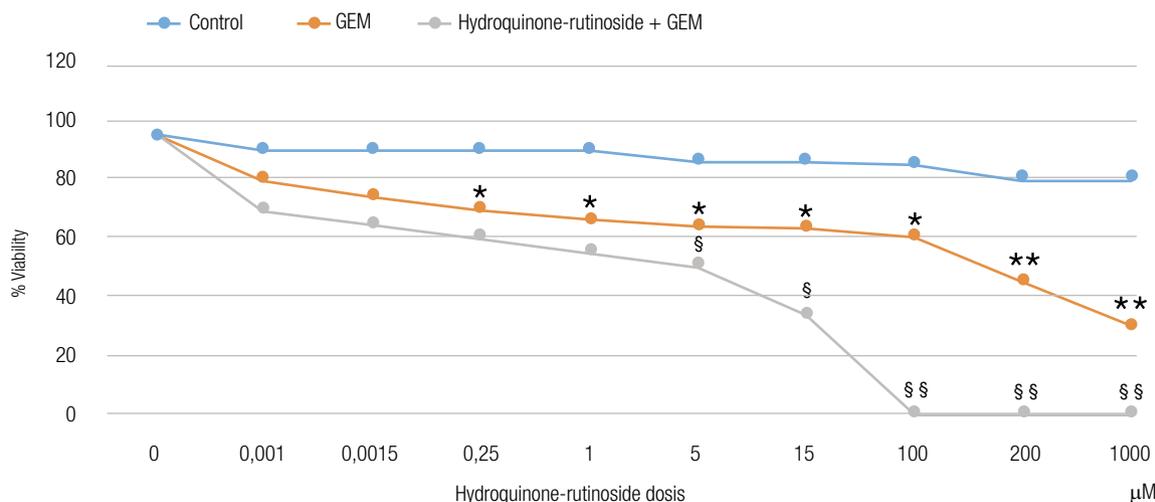


Figure 3. Primary tumor cell lines were treated with 200 μM Gemcitabine (GEM) alone or combined with increased doses (0 to 1000 μM) of Hydroquinone-rutinoside. It was compared with untreated cells (control). The viability percentage was obtained by absorbance at 490 nm. Each point represents duplicates (± SD). * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ versus control cells; § $p < 0.0$, §§ $p < 0.001$ vs. treatment with GEM.



Discussion

Pancreatic cancer is one of the most lethal diseases in the world, and due to its poor prognosis, more effective treatments are needed. The causes of PDAC are still unknown, and many patients with PDAC are at an advanced stage of the disease at the time of diagnosis. Even if the tumor is resected, the postoperative recovery is unsatisfactory, and the prognosis continues to be poor. Gemcitabine, a base analogue nucleoside, is the currently treatment for PDAC. However, due to the high resistance to gemcitabine presented by pancreatic tumor cells, the

discovery of agents that increase sensitivity to the drug is required, seeking to improve the PDAC prognosis.³⁶

We developed a strategy in which biopsies of pancreatic tumors from 2 patients were collected and their cells were maintained culture. This culture allowed us to analyze the sensitivity to gemcitabine of the two tumors and to test new drugs as a second treatment. Methodologically, it should be noted that we were able to obtain samples from FNAP-EE. This strategy is important since it allows us to think about clinical applications, if we can grow cells from FNAP-EE we have access to the possibility of performing a tumor biopsy,

studying the sensitivity of tumor cells to drugs and in this way apply a personalized treatment.

We also studied the expression of the RNA of the VMP1 gene by RT-PCR. We observed an increase in the expression of this gene in pancreatic tumor cells. Previous experimental studies showing that the expression of VMP1 in tumor cells is related to tumor resistance.^{37, 38} These data of increased expression of VMP1 in tumor cells bearing oncogenic Kras may suggest a role for this protein in resistance from the cells to the treatment.

On the other hand, we studied the sensitivity of tumor cells from human biopsies to treatment. We obtained a resistance profile associated with the treatment. We observed that the IC₅₀ of gemcitabine was when 200 μM of drug was used.³⁹ Notably, the IC₅₀ of gemcitabine decreased to 5 μM after treatment with a second line of therapy, such as HQ-rutinoside. This result suggests that treatment with HQ-rutinoside significantly improves the effectiveness of gemcitabine for the treatment of PDAC. Despite the numerous investigations and efforts made in recent years, conventional strategies for the treatment of various types of cancer, including surgery, radiotherapy, chemotherapy, have had a moderate impact on the prognosis of tumors and especially on gastrointestinal cancers. Most commercial drugs have the great disadvantage of not having systems that direct them to the target organ or tissue, so much of the drug that remains circulating in the bloodstream increases side effects causing toxicity in patients. An interesting targeting strategy is the glycosylation of molecules due to the high specificity of the interaction with carbohydrates and the wide range of cellular receptors to which they can be specifically directed, allowing the selective administration of drugs to the desired active sites.⁴⁰ On the other hand, the glycosylation of bioactive molecules can modify their pharmacokinetics and modulate their toxicity. It was shown that not only the number of residues is important, but also the type of sugar that is

added to produce effects on the toxicity, biological activity or on the solubility of the original molecule.⁴¹ This is of interest, since the profile of sensitivity can detect the percentage of drug resistant cells, and therefore serve as a tool in the selection of the second line of therapy.

In conclusion, in this work we show that it is possible to perform primary cultures of samples obtained by FNAB-EE. Although, promising these results demonstrate the possibility of obtaining a sample in which the sensitivity of the tumor cells to the treatment could be predicted. Also, the study model, using samples of human tumor tissue, gives us the possibility of detecting proteins that would serve as resistance markers. Finally, we describe a second line of promising therapy for the treatment of PDAC to be used in combination with gemcitabine. These results suggest the possible use of glycoconjugate compounds as complementary therapies against pancreatic cancer.

Acknowledgments. *The authors are grateful to the journal Acta Gastroenterológica Latinoamericana, its Editor-in-Chief Dr. Horacio Vázquez and the Editorial Committee for the Prize for the Best Scientific Project 2016, which made possible to start this ambitious project and publish the results obtained so far.*

Conflict of Interest. *The authors have declared that no conflict of interest exists.*

Fundings. *This work was supported by Acta Gastroenterológica Latinoamericana, award to the best Investigation Project 2016 in Clinical Gastroenterology or Endoscopy; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional de La Pampa and Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica of Argentina.*

References

- On page 214.

¿Cómo estamos formando a los futuros gastroenterólogos? Encuesta de centros de formación en la Argentina

José María Sanguinetti,^{1,5} Federico Yañez,² Viviana Valcarce,³ Mariel Iriarte⁴

¹ Universidad Nacional de Salta. Salta.

² Clínica de Cuyo. Mendoza.

³ Gedyt, Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁴ Hospital Militar Central. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁵ IGES. Instituto de Gastroenterología y Endoscopia Salta. Salta.

Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):222-228

Recibido: 29/11/2018 / Aceptado: 02/01/2019 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

La Argentina posee una larga tradición en la formación en gastroenterología. **Objetivo.** Obtener información sobre la educación en la especialidad. **Métodos.** Estudio exploratorio y descriptivo. Encuesta entre abril de 2017 y julio de 2018. **Resultados.** Treinta y ocho centros asistenciales, la mayoría de la Ciudad de Buenos Aires ($n = 18$; 47,4%). Financiamiento estatal en el 68,4% ($n = 26$). El sistema es residencia en 20 (52,6%) y concurrencia en 8 (21%). La duración promedio es de 36,6 meses (rango: 24-60) y la carga laboral semanal es de 42,5 horas. El 86,8% ($n = 33$) tiene algún tipo de acreditación. Treinta y siete instituciones tienen como requisito para la admisión tener algún nivel de formación en Clínica Médica. El promedio de ingresantes anuales por centro es de 2,14 profesionales y 1,73 graduados. Treinta centros (78,9%) respondieron que sus médicos concurren a un curso que certifica la especialidad. El 63,1% ($n = 24$)

tiene rotaciones obligatorias, el 78,9% ($n = 30$) tiene jefe y/o instructor de residentes, el 68,4% ($n = 26$) docentes universitarios y el 44,7% ($n = 17$) investigadores acreditados. En 22 centros se enseña Metodología de la Investigación (57,9%) y en 34 Hepatología (89,5%). El 94,7% ($n = 36$) entrenan en Endoscopia Digestiva. El 47,3% ($n = 18$) refirió haber publicado trabajos en revistas indexadas en los últimos dos años. Promedio de consultas mensuales 897,3 (150-2500); cantidad de internados asistidos diariamente 9,3 (rango: 4-35). Promedio mensual de endoscopías altas 226,6 (rango: 60-1200) y de colonoscopías 181,2 (rango: 35-1060). **Conclusión.** Existe una gran diversidad en el recurso humano y las características asistenciales y educativas en la formación de los gastroenterólogos en la Argentina.

Palabras claves. Educación, residencia, postgrado.

How are we preparing future gastroenterologists? A survey of education centers in Argentina

Summary

Argentina has a long tradition in gastroenterology training. **Objective.** Obtain information on education in the specialty. **Methods.** Exploratory and descriptive study. Survey between April 2017 and July 2018. **Results.** Thirty-eight medical centers, the majority of the City of Buenos Aires ($n = 18$, 47.4%). State funding at 68.4% ($n = 26$). The system

Correspondencia: José María Sanguinetti
Av. Bolivia 5150 (C.P.: 4400). Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Nacional de Salta. Salta, Argentina
Tel.: +54 9 387 4229619
Correo electrónico: sanguinetti.josema@gmail.com

is residence in 20 (52.6%) and concurrency in 8 (21.0%). The average duration is 36.6 months (range: 24-60) and the weekly workload is 42.5 hours. In 86.8% (n = 33) exist some type of accreditation. Thirty-seven institutions have as a requirement for admission to have some level of training in Internal Medicine. The average number of annual admissions per center is 2.14 professionals and 1.73 graduates. Thirty centers (78.9%) answered that their doctors attend a course that certifies the specialty. 63.1% (n = 24) has obligatory rotations, 78.9% (n = 30) has resident chief and / or instructor, 68.4% (n = 26) university teachers and 44.7% (n = 17) accredited researchers. In 22 centers Research Methodology is taught (57.9%) and in 34 Hepatology (89.5%). 94.7% (n = 36) train in Digestive Endoscopy. 47.3% (n = 18) reported having published works in indexed journals in the last two years. Average of monthly consultations 897.3 (range: 150-2500); number of in hospital patients attended daily 9.35 (range: 4-35). Average monthly of upper digestive endoscopy 226.6 (range: 60-1200) and colonoscopies 181.2 (range: 35-1060). **Conclusion.** There is great diversity in human resources, care and educational characteristics in the training of gastroenterologists in Argentina.

Key words. Education, residency, postgraduate.

“La inteligencia consiste no solo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica” (Aristóteles)

La educación médica es un desafío cada vez mayor que requiere tener en cuenta muchos elementos. En las últimas décadas fuimos testigos del cambio vertiginoso que el acceso a la tecnología y la globalización provocaron en todos los niveles del sistema educativo. El conocimiento y el proceso de enseñar y aprender no son iguales que en los años sesenta del siglo pasado cuando se consolidó el sistema de residencias como la forma de enseñar una especialidad médica.

La Gastroenterología en nuestro país posee una larga tradición con muchos centros de entrenamiento y distintos programas de formación. La calidad de la educación médica está en el centro del debate.

Si bien existen diversos organismos de control de las residencias, concurrencias y cursos de postgrado, las diferencias entre los distintos centros de formación son importantes. Obtener información clara con respecto a la situación de la educación de postgrado en la especialidad en nuestro país es el punto de partida necesario para

unificar criterios, crear espacios de trabajo y generar las herramientas necesarias que permitan una correcta formación de los futuros gastroenterólogos.

Metodología

Se realizó un estudio exploratorio y descriptivo con el objetivo de evaluar las características de los programas de formación en Gastroenterología en la República Argentina. Se utilizó como instrumento una encuesta (voluntaria y confidencial) diseñada *ad hoc* entre los meses de abril de 2017 y septiembre de 2018. La encuesta se difundió a través de las autoridades de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y de la Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE). El cuestionario contenía treinta y tres preguntas divididas en cuatro apartados (Información General, Generalidades del Programa, Organización y Contenidos y Evaluación). Veintiuna preguntas fueron cerradas (trece de opciones múltiples, siete Sí/No, una con Escala de Likert) y doce preguntas fueron abiertas.

El análisis estadístico fue realizado en Excel con medidas de resumen.

Resultados

Treinta y ocho centros asistenciales participaron de la encuesta. La mayoría de los centros eran de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (n = 18, 47,37%), ocho centros de formación (21,05%) eran de la Provincia de Buenos Aires y luego la provincia de Córdoba con cuatro. Las provincias de Santa Fe, Tucumán Mendoza, Chaco y Salta tienen también residencias o concurrencias (Tabla 1).

Los centros asistenciales que respondieron la encuesta fueron: Hospital de Clínicas José de San Martín, Fundación Favalaro, Hospital Ramos Mejía, Hospital Durand, Hospital San Roque (La Plata), Hospital Penna, Hospital Rivadavia, Hospital Alemán, Hospital Posadas, Hospital San Bernardo, Hospital Padilla, Hospital Lagomaggiore, Hospital del Carmen, CEMIC, Hospital Reina Fabiola, Hospital Santojanni, Sanatorio Güemes, Hospital Pirovano, Hospital Italiano, Hospital Británico, Hospital Churrucá, Hospital Bonorino Udaondo, Hospital Álvarez, Hospital Militar Central, Hospital Rossi, Hospital Universitario Austral, Hospital Méndez, Hospital Paroissien, Centro de Salud, HIGA San Martín, Hospital Castex, Hospital Centenario, Hospital Privado de la Comunidad, Hospital Cullen, Sanatorio Allende, Hospital San Roque (Córdoba), Hospital Córdoba y Hospital Perando.

Tabla 1. Distribución de programas de formación en Gastroenterología por provincia.

Provincia	n
CABA	18
Pcia. de Buenos Aires	8
Córdoba	4
Santa Fe	3
Tucumán	2
Mendoza	2
Salta	1
Chaco	1
Total	38

Financiamiento

La mayoría de las instituciones tienen financiamiento estatal (n = 26, 68,4%); provincial (n = 12), nacional (n = 2), municipal (n = 8) y mixto (n = 4). Las doce instituciones restantes son de financiamiento privado.

Tipo de programa

Veinte centros tienen programas con residentes (52,6%), ocho con concurrentes exclusivamente (21,0%) y diez combinan residentes y concurrentes (26,3%). A su vez cinco centros respondieron tener otro tipo de vínculo con sus médicos en formación (becarios o asistentes de cursos universitarios superiores sin régimen de concurrencia ni residencia).

Duración de la formación

La duración promedio de la formación de los gastroenterólogos es de 36,68 meses (rango: 24-60 meses). Estas variaciones dependen de la modalidad (residencia, concurrencia, becarios), de los requisitos previos (cantidad de años de formación en clínica médica) y de si el centro toma la responsabilidad de esa formación previa como parte del programa de gastroenterología.

Carga horaria

La carga horaria de trabajo en promedio es de 42,5

horas semanales (rango: 24-72 horas). Cuatro centros refirieron que sus médicos en formación realizan guardias activas y pasivas de la especialidad (10,5%). Cinco solo guardias activas (13,1%) y diecinueve solo guardias pasivas (50%). Diez centros respondieron que no se realizaban guardias de ningún tipo como parte de la formación.

Acreditación

Treinta y tres de los programas de formación (86,8%) contestaron tener algún tipo de acreditación. De estos, tres respondieron tener una sola acreditación, nueve dos acreditaciones y los restantes tres o más acreditaciones (Tabla 2). Diecinueve instituciones (50%) refirieron estar inscriptas en el Sistema Nacional de Residencias Médicas. Cinco centros respondieron no tener ningún tipo de acreditación vigente.

Tabla 2. Acreditación de los centros de formación.

Tipo de acreditación	n
CONEAU	12
Universidad pública	20
Universidad privada	9
Sociedad científica	21
Consejo profesional	3
Ministerio de Salud de la Nación	11
Colegio de Médicos	7
Ministerio de Salud provincial	13
Ninguna	5

Requisitos de admisión

Tener la residencia completa en Clínica Médica es necesario para ingresar en quince centros de formación (39,5%), trece instituciones solicitan un año de Clínica Médica (34,2%) y nueve tienen como requisito dos años de residencia en Clínica Médica (23,7%). Un centro refirió no tener como exigencia formación previa en Clínica Médica. Dos encuestas respondieron que existe un pro-

medio académico mínimo de pregrado como exigencia para la admisión.

Existen diferentes modalidades para evaluar a los postulantes antes de su ingreso a la formación. En veinticuatro instituciones (63,2%) se utiliza más de una modalidad, siendo la combinación más frecuente el examen escrito y la entrevista personal (n = 18). Existen otras formas de evaluación para el ingreso, como examen oral y evaluación con paciente.

Treinta y cinco encuestas tenían como respuesta la cantidad de ingresantes por año, el total fue de 81,5 médicos (un centro tiene una admisión cada dos años). Esto hace un promedio de 2,14 ingresantes por centro.

El número de egresos en los últimos cinco años fue de 274 médicos (54,8 especialistas por año).

Formación

El 78,9% (n = 30) de los programas respondieron que sus médicos participaban en algún curso que otorgaba el título de especialista y que se dictaba fuera de los horarios de trabajo habitual, en la mayoría de los casos son cursos avalados por universidad públicas o privadas. Existen cinco centros cuyos médicos cursaban estudios en más de un curso de especialista (Tabla 3).

Tabla 3. Cantidad de centros con médicos en formación en cursos de la especialidad.

Tipo	n
Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)	21
Universidad del Salvador	7
Asociación de Gastroenterología de Córdoba	3
Universidad Nacional de La Plata	2
Universidad Nacional de Rosario	1
Universidad Nacional de Córdoba	1

Veinticuatro centros (63,1%) respondieron que tienen rotaciones obligatorias como parte de la formación de sus médicos. La más frecuente es en Enfermedades Inflammatorias Intestinales (24 instituciones).

En relación con el recurso humano para entrenar a

los médicos, treinta instituciones contaban con jefe y/o instructor de residentes (78,9%) (Tabla 4). El 73,7% de los centros asistenciales (n = 28) respondieron que los responsables directos de los médicos residentes o concurrentes (jefes de residentes y/o instructores) tenían formación en educación y en veintiséis centros (68,4%) al menos un profesional del servicio era docente universitario. El 18,4% de las respuestas afirmaron que entre los médicos del servicio al menos uno tenía doctorado (n = 7) y diecisiete instituciones (44,7%) cuentan con investigadores acreditados (en diferentes instituciones como CONICET, universidades y fundaciones).

Tabla 4. Cantidad de centros con jefe y/o instructor de médicos en formación.

Tipo	n
Jefe de residentes	11
Instructor de residentes	6
Jefe e instructor	13
Total	30

Contenidos

Se consultó con respecto a los contenidos formativos (tanto teóricos como prácticos) y a la enseñanza de destrezas. En veintidós encuestas se respondió que se enseñaba de forma teórica y práctica Metodología de la Investigación (57,9%). En el 89,5% (n = 34) de las encuestas se respondió que los médicos se formaban en Hepatología.

En relación con las destrezas, el 94,7% de los programas (n = 36) enseñan endoscopia digestiva alta y baja con terapéutica básica; en 30 centros (78,9%) se enseña terapéutica avanzada, en dieciséis (44,7%) colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), en quince ecografía abdominal (39,5%), en veintitrés (60,5%) biopsia hepática y en veintidós (57,9%) estudios de motilidad.

Actividades asistenciales

Dos centros no dieron información respecto de la actividad asistencial endoscópica, siendo la muestra en este caso de 36. El promedio de consultas por centro fue de 897,3 consultas mensuales (rango: 150-2500), la canti-

dad de internados en asistencia por el servicio fue de 9,3 pacientes diarios (rango: 4-35). En relación con la actividad endoscópica el promedio de endoscopías digestivas altas fue de 226,6 por mes (rango: 60-1200) y de colonoscopías fue de 181,2 (rango: 35-1060).

Producción científica

Treinta y seis centros presentaron trabajos científicos de distinto tipo en los últimos dos años (94,7%). Veintidós centros presentaron trabajos libres en congresos argentinos, treinta y cuatro posters en congresos nacionales, dieciséis posters en congresos internacionales, diez trabajos libres en congresos internacionales y dieciocho publicaron en revistas indexadas.

Evaluación

La muestra para esta variable fue de treinta y siete centros, dado que uno no respondió la pregunta. En todos los casos contestaron utilizar más de una forma de evaluación (Tabla 5).

Respecto del sistema de tutorías para la redacción de la monografía o trabajo de investigación final, utilizado en treinta y cuatro centros, los encuestados estaban parcialmente de acuerdo con que los médicos en formación eran adecuadamente orientados y acompañados por médicos del servicio en el diseño, análisis y redacción.

Tabla 5. Metodología empleada para la evaluación de los médicos en formación.

Tipo	n
Examen anual escrito	31
Examen anual práctico	23
Examen final de la especialidad escrito	21
Examen final de la especialidad práctico	19
Evaluación continua en la práctica	22
Monografía o trabajo de investigación final con tutor	34

Discusión

Como se expresó en un comienzo, este trabajo tiene como objetivo colaborar en la realización un diagnóstico de situación sobre la formación de gastroenterólogos en

nuestro país. Si bien algunos centros no participaron de la encuesta, consideramos que la muestra es suficiente para arribar a algunas conclusiones.

El financiamiento público es el sostén de la educación médica de postgrado en la especialidad, la gran mayoría de los centros de formación son hospitales de financiamiento estatal. En cuanto al tipo de programa de formación, más de dos tercios de las instituciones tienen sistemas de residencia médica.

La duración del programa fue variable y podría relacionarse con las diferencias observadas en los requisitos de admisión (exámenes teóricos, prácticos y entrevistas). Igual situación se observó en la carga horaria semanal, la obligatoriedad de rotaciones y de guardias (activas y pasivas). No existe una unidad de criterio asistencial en los centros que forman a los gastroenterólogos.

Otro aspecto estudiado que mostró diferentes respuestas fue el tipo de acreditación. Cinco instituciones respondieron no tener acreditación alguna y las restantes las tienen ante diferentes entidades. En el registro del Sistema Nacional de Residencias del Equipo de Salud del Ministerio de Salud de la Nación figuran veinte centros inscriptos, pero solo dos con acreditación vigente.¹

La cantidad de egresos promedio anual (más de cincuenta especialistas) es un dato que debería hacernos reflexionar sobre si existe una adecuada planificación en los programas que responda a las necesidades del sistema de salud.

La mayoría de los médicos en formación realizan cursos superiores fuera del centro asistencial como instancia formativa. Las instituciones señalaron que se dan contenidos teóricos y prácticos sobre metodología de la investigación, un alto porcentaje entrena a sus médicos en hepatología y casi la totalidad de las instituciones forma a los profesionales en endoscopia digestiva alta y baja diagnóstica y terapéutica básica. La cantidad de programas que entrenan en terapéutica endoscópica avanzada supera los dos tercios, en tanto que en CPRE y ecografía abdominal menos del cincuenta por ciento. Los centros que enseñan estudios de motilidad representan más de la mitad.

Si bien existen diferencias en algunos métodos (CPRE, ecografía y motilidad), es importante destacar que la enseñanza de la endoscopia como método diagnóstico y terapéutico ocupa un lugar importante en la gastroenterología de nuestro país. La enseñanza de destrezas requiere de una planificación adecuada, contem-

plando las competencias necesarias, las curvas de aprendizaje y las dificultades que implica incorporar nuevas tecnologías.² Por otro lado, es relevante incorporar habilidades blandas para un adecuado desempeño social de los profesionales.³ Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta al diseñar programas de formación, estándares de acreditación de la práctica y en el desarrollo de centros de entrenamiento.

También fue llamativo que no todas las instituciones tienen un jefe o instructor de residentes, así como que no todos los que ejercían esa función tenían capacitación en educación. Un alto porcentaje de encuestas reflejaron que los distintos servicios tenían al menos un docente universitario. Un porcentaje bajo tenían médicos con doctorado, esto es coincidente con el bajo número de médicos que realizan estudios de este tipo en nuestro país. Poco más del cuarenta por ciento de la muestra tenía al menos un profesional perteneciente a centros de investigación (CONICET, universidades o institutos).

Estas diferencias en el recurso humano (presencia o no de jefe o instructor, doctores e investigadores) puede explicar en parte la disparidad en la producción científica de los distintos centros.

Si bien la mayoría de las instituciones realizaron trabajos científicos, menos de la mitad publicaron trabajos en revistas indexadas en los últimos dos años; la modalidad de presentación fue mayoritariamente posters en congresos nacionales.

Se observó gran variación en el número promedio de consultas, pacientes internados atendidos y estudios endoscópicos, esto refleja las diferencias en las características de los centros asistenciales.

La evaluación de los médicos fue también dispar, aunque todos los centros contemplan más de una modalidad de evaluación. En aquellos donde el médico debe realizar un trabajo monográfico final los encuestados consideraron que el acompañamiento de estos trabajos por parte de los médicos de los servicios no era el adecuado.

Nuestros resultados permiten tener un diagnóstico sobre la educación de posgrado en gastroenterología de nuestro país. Existe una gran diversidad en las características de los centros de formación de especialistas (financiación, admisión y actividades asistenciales) y una concentración en los grandes centros urbanos (CABA, Gran Buenos Aires, Rosario y Córdoba).

Observamos un déficit en el recurso humano dedicado a la educación médica de posgrado y una producción de especialistas que desconocemos si responde a algún criterio de planificación sanitaria.

Las diferencias en la duración de los programas y la carga de trabajo, así como los requisitos de admisión, capacitación fuera de la institución y evaluación hacen difícil creer que está asegurada una calidad educativa mínima para los futuros gastroenterólogos. Este concepto se ve reforzado por la falta de unificación en los criterios de acreditación. Esto no es muy distinto de lo que se observa en otras regiones, la falta de integración de las guías clínicas a los programas académicos, diferencias en los contenidos y la falta de utilización de la evaluación por competencias son conclusiones de distintos trabajos de investigación sobre el tema.⁴⁻⁶

En función de estas observaciones sería conveniente revisar el modelo de enseñanza y generar estándares educativos básicos con el objetivo de adecuar la actualidad de la Gastroenterología y Endoscopía Digestiva a su realidad regional.^{5,6}

La producción científica es mayoritariamente en eventos locales, con pocas publicaciones indexadas; este hecho es relevante dado que la producción de conocimiento permite utilizar la evidencia médica en un contexto local y regional.

Los resultados muestran el fuerte vínculo de la Gastroenterología con la Medicina Interna ya que en la mayoría de los centros de formación es un prerrequisito tener alguna experiencia previa en Clínica Médica; a su vez, también muestran la relación entre la Gastroenterología y la Endoscopía Digestiva, la mayoría de los centros entrenan a sus médicos en esta técnica como método diagnóstico y en aspectos básicos de la terapéutica.

Creemos que de esta investigación se desprenden líneas de acción claras para colaborar a asegurar la calidad de la educación. Desarrollar contenidos comunes, lograr una acreditación uniforme con estándares consensuados, capacitar al recurso humano en educación, incentivar y mejorar la calidad de la investigación son ejes que deberían ser parte de la agenda de trabajo de las sociedades científicas de la especialidad.^{7,8}

Conflicto de intereses. Ninguno.

Financiamiento. Ninguno.

Agradecimientos. Al Dr. Julio Carri y a la Dra. Sonia Niveloni presidentes de FAGE y SAGE respectivamente quienes apoyaron este trabajo, colaboraron con su difusión y aportaron sugerencias en su diseño y desarrollo.

Referencias

1. Ministerio de Salud de la Nación. Sistema nacional de residencias médicas. Buscador de Residencias. <http://www.msal.gob.ar/residencias/index.php/las-residencias/buscador-de-residencias>. (Consultado el 09 de octubre de 2018).
2. Ekkelenkamp VE, Koch AD, de Man RA, Kuipers EJ. Training an competence assessment in GI endoscopy: a systematic review. *Gut* 2016; 65: 607-615.
3. Sáenz R. Adult education. Gastroenterology training today. *Rev Gastroenterol Peru* 2013; 33: 59-65.
4. Goebel MA, Occhipinti K y Connolly S. Does integrated practice guideline testing in gastroenterology fellowship training improve fellows education? *Journal Ochsner* 2013; 13: 385-388.
5. World Gastroenterological Organisation. Fosman E, Sáenz R. Standards in gastroenterology training: a comprehensive guide to basic standards in gastroenterology. 2007. (Consultado el 02 de agosto de 2017). <http://www.worldgastroenterology.org/>.
6. Cohen H, Sáenz R, Almeida Troncon L, Lizarzabal M, Olano C. Gastroenterology training in Latin America. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2283-2287.
7. Sanguinetti JM. Educación y calidad en gastroenterología. ¿Desafíos para las sociedades científicas? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017; 47: 311-312.
8. Piscoya A. Programas de entrenamiento en gastroenterología. Dónde estamos y a dónde queremos ir. *Rev Gastroenterol Peru* 2013; 33: 291-292.

Enfermedad de Whipple. Comunicación de un caso y revisión de la literatura

Roberto Parodi,^{1,2} Juan Ibarzabal,² Rodrigo Román,¹ Marcelo Alasino,³ Martín Varela,⁴ Susana Díaz⁵

¹ GR, Gastroenterología Rosario.

² Primera Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

³ Servicio de Cirugía, Grupo Gamma Rosario.

⁴ Biopat, Laboratorio de Anatomía Patológica.

⁵ Centro de diagnóstico patológico, Gammalab. Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):229-240

Recibido: 14/01/2018 / Aceptado: 16/01/2019 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 44 años, sin antecedentes patológicos, que consultó por cuadro de meses de evolución caracterizado por astenia, decaimiento, hiporexia no selectiva, asociado a artralgiás intermitentes, con hallazgo de sangre oculta en materia fecal y anemia microcítica e hipocrómica y sin otra alteración analítica. En la tomografía computada se detectan adenomegalias intestinales con infiltrado inflamatorio inespecífico en la biopsia. Luego de dos endoscopías digestivas se observa una infiltración macrofágica con gránulos PAS positivos en la mucosa duodenal, y se aborda el diagnóstico de enfermedad de Whipple (EW). La

EW es una afección sistémica producida por una bacteria intracelular Gram-positiva llamada *Tropheryma whipplei* de contagio oral-digestivo. Posee una incidencia anual de 1-6 casos por 10.000.000 de personas. Es más frecuente en varones adolescentes y adultos jóvenes. Cursa con lesiones intestinales asociadas a pérdida de peso, gastroenteritis, dolor abdominal, artritis y síntomas neurológicos, y también como endocarditis con hemocultivos negativos y/o compromiso neurológico aislado. Se asocia al HLA B27 y una disregulación inmunológica explicaría la diseminación bacteriana. La analítica es inespecífica, la endoscopia puede demostrar una mucosa friable asociada a linfangiectasia. La tinción de PAS y la PCR representan las pruebas principales para el diagnóstico. El objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones y erradicar la infección. Se recomienda un esquema con doxiciclina e hidroxicloroquina dada la menor tasa de recurrencia y se adiciona una sulfá en presencia de compromiso neurológico. En caso de recaída se debe continuar el tratamiento por tiempo indefinido. El test de PCR parecería ser el indicado para el monitoreo del tratamiento.

Correspondencia: Roberto Leandro Parodi
Santa Fe 1831, 3° piso (C.P.: 2000). Rosario, Provincia de Santa Fe,
Argentina / Tel./fax: 0341 5271109
Correo electrónico: rlpardi@fibertel.com.ar

Palabras claves. Enfermedad de Whipple, malaabsorción, adenopatías mesentéricas.

Whipple's disease. Case report and literature review

Summary

We present the case of a 44-year-old male patient with no medical history, who consulted for months of evolution characterized by asthenia, decay, non-selective hyporexia, associated with intermittent arthralgias, with fecal occult blood finding and hypochromic microcytic anemia and without any other analytical alteration. On computed tomography, intestinal lymphadenopathies with nonspecific inflammatory infiltrate were detected in biopsy. After two endoscopic exams, a macrophage infiltration with PAS positive granules was observed in the duodenal mucosa, addressing the diagnosis of Whipple's disease. It represents a systemic condition produced by a Gram-positive intracellular bacterium called *Tropheryma whipplei* of oral-digestive infection. It has an annual incidence of 1-6 cases per 10.000.000 people. It is more frequent in adolescent males and young adults. It presents with intestinal lesions associated with weight loss, gastroenteritis, abdominal pain, arthritis and neurological symptoms, as well as endocarditis with negative blood cultures and / or isolated neurological involvement. It is associated with HLA B27 and an immune deregulation would explain the bacterial spread. The analytical is nonspecific and the endoscopy can demonstrate a friable mucosa associated with lymphangiectasias. PAS staining and PCR represent the main tests for diagnosis. The goal of treatment is to prevent complications and eradicate the infection. A scheme with doxycycline and hydroxychloroquine is recommended given the lower recurrence rate, a sulfa is added in the presence of neurological compromise. In case of relapse, treatment must continue indefinitely. The PCR test would seem to be the one for monitoring the treatments.

Key words. Whipple's disease, malabsorption, mesenteric lymphadenopathies.

Abreviaturas

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VHB: Virus hepatitis B.

VHC: Virus hepatitis C.

TC: Tomografía computada.

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones.

SUV: Standardized uptake value.

PAS: Ácido peryódico de Schiff.

EW: Enfermedad de Whipple.

TW: *Tropheryma whipplei*.

ARN: Ácido ribonucleico.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

ADN: Ácido desoxiribonucleico.

TGF-1: Factor transformador de crecimiento tipo 1.

IL: Interleuquina.

INF- γ : Interferón gamma.

Th-1: Células T helper tipo 1.

Th-2: Células T helper tipo 2.

MAI: *Mycobacterium avium* intracelular.

IRIS: Síndrome de reconstitución inmunológica.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 44 años sin antecedentes patológicos de jerarquía. Consulta por un cuadro de dos meses de evolución, de inicio insidioso y curso progresivo, caracterizado por pérdida de peso de 20 kg, hiporexia no selectiva, astenia y adinamia. Además presenta artralgias de intensidad leve de grandes articulaciones de carácter migratriz, con mejoría espontánea. Refiere solo dos episodios de diarrea sin moco, pus ni sangre, autolimitados a lo largo de la evolución del cuadro. No presenta fiebre, cambios en el hábito evacuatorio ni síntomas urinarios o respiratorios.

En la analítica general se observa anemia microcítica, hipocrómica, de tipo ferropénica, leve leucocitosis con neutrofilia, sin eosinofilia, y velocidad de eritrosedimentación globular acelerada. Serologías negativas para sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC) y para enfermedad celíaca. Presentó en forma intermitente resultados positivos de muestras de sangre oculta en materia fecal (prueba de bencidina) (Tabla 1). En la radiología directa de abdomen de pie y en la ecografía abdomino-renal no se hallaron alteraciones.

Se realiza una videoendoscopía digestiva alta: a nivel del bulbo duodenal y en la segunda porción se observa disminución de pliegues mucosos. Se toma biopsia de la mucosa duodenal (tres) que no evidenció alteraciones significativas. En la endoscopía baja se progresa hasta ciego con mucosa de características normales, se visualizan hemorroides internas congestivas.

Se realiza una tomografía computada (TC), observándose la presencia de múltiples imágenes redondeadas compatibles con adenopatías de entre 15 y 25 mm de diámetro, contiguas, en el mesenterio y en menor medida

Tabla 1. Valores de analítica.

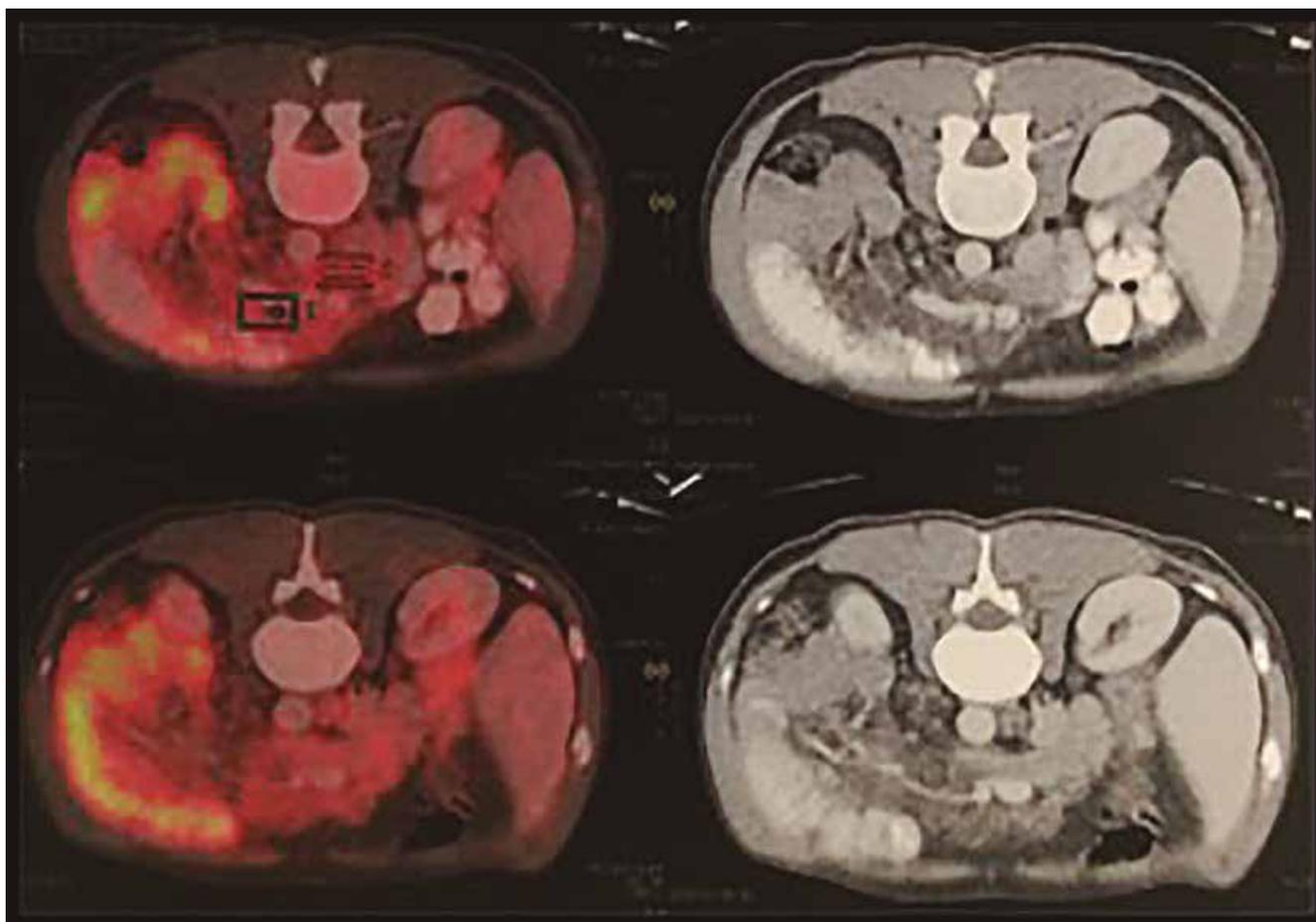
Hematocrito (%)	29,9	Ferritina (ng/ml)	275,9
Hemoglobinemia (gr/dl)	9,3	Velocidad de eritrosedimentación (mm/1 °hr)	57
Glóbulos blancos (/mm ³)	12.100	PCR	+++
Fórmula leucocitaria: neutrófilos/linfocitos/monocitos	78/13/9	Sangre oculta en materia fecal	Positivo
Plaquetas (/mm ³)	436.000	Colesterol total (mg/dl)	110
Glicemia (gr/L)	0,9	Triglicéridos (mg/dl)	10
Uremia (gr/L)	0,19	Tirotrófina sérica (uUI/ml)	6,41
Creatininemia (mg/L)	7,5	Tiroxina libre (ng/dl)	1,17
Natremia (mEq/L)	139	Cortisol matinal (ug/dl)	16,3
Potasemia (mEq/L)	4,1	Prolactina (ng/ml)	8,5
Cloro (mEq/L)	101	Antígeno prostático específico (ng/ml)	0,49
Calcemia (mg/dl)	9,2	Antígeno carcinoembrionario (ng/ml)	< 1,6
Magnesemia (mg/dl)	1,9	Subunidad beta HGC (mUI/L)	< 1,20
Uricemia (mg/L)	56	Alfa Fetoproteína (ng/ml)	1,26
Bilirrubina total y fraccionada (mg/L)	8	V.D.R.L.	Negativo
TGP (U/L)	10	HBsAg	Negativo
TGO (U/L)	16	Ac. HCV	Negativo
Fosfatasa alcalina (U/L)	216	HIV (Anti-HIV 1 Y 2- P24)	Negativo
G-GT (U/L)	26	Ac. Antigliadina Deaminada IgA	Negativo
LDH (UI/L)	272	Ac. Antigliadina Deaminada IgG	Negativo
Proteínas totales (g/dl)	6	Ac. Anti Transglutaminasa IgA	Negativo
Albumina (g/dl)	3,5	Ac. Anti Transglutaminasa IgG	Negativo
TP (segundos)	13	Beta 2 microglobulina plasmática (ug/L)	3436,0
KPTT (segundos)	38	IgA total (mg/dl)	295,5
Ferremia (ug/dl)	47	IgG total (mg/dl)	1050,0
T.I.B.C. (ug/dl)	266	IgM total (mg/dl)	62,8
Transferrina (mg/dl)	196	IgE total (IU/ml)	30,4
Saturación transferrina (%)	18		

en el retroperitoneo; se destacan por presentar densidad heterogénea con sectores hipodensos y otros con densidad similar a la de partes blandas.

Con base en dichos hallazgos se procede a la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET-

TC) que evidencia una marcada alteración de la densidad de la grasa intraabdominal asociada a numerosas formaciones ganglionares, algunas de ellas con escasa actividad metabólica con SUV (*standardized uptake value*) de 3,5 a 6,5 (Figura 1).

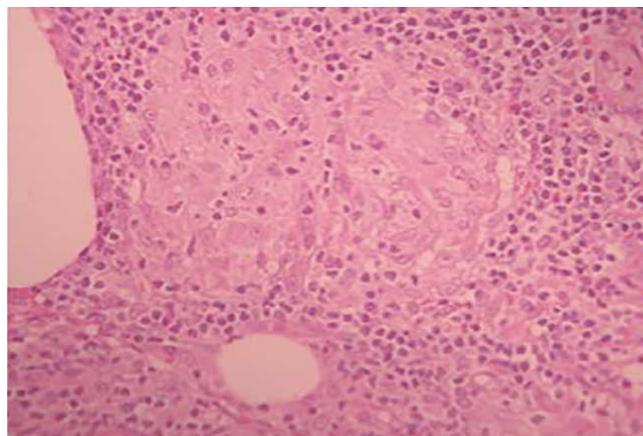
Figura 1. Estudio PET-CT. Se observa marcada alteración de la grasa intraabdominal asociada a numerosas formaciones ganglionares rondando un SUV máximo de 3,5-6,5.



Uteriormente se decide la exploración quirúrgica por laparotomía, en la cual no se observan lesiones intestinales en la macroscopía y se visualizan múltiples adenomegalias en el mesenterio, predominantemente en el área yeyunal. Se realiza una biopsia y el examen anatómo-patológico descarta por microscopía e inmunohistoquímica una enfermedad linfoproliferativa primaria, y evidencia una expresión linfocitaria policlonal, con presencia de plasmocitos reactivos, compatible con cuadro reactivo/inflamatorio, de carácter inespecífico (Figura 2).

En este contexto, se repite la serología para VIH que resulta negativa, se realiza el dosaje sérico de inmunoglobulinas que se encuentran en rango normal y un proteinograma por electroforesis que presentó un moderado aumento de las alfa-2 globulinas. Se solicitan marcadores

Figura 2. Biopsia ganglionar. Infiltrado linfoplasmocitario de aspecto inespecífico.



tumorales: antígeno carcinoembrionario, alfa feto-proteína, subunidad β de gonadotropina coriónica humana que resultaron dentro de parámetros normales.

Debido a los hallazgos no concluyentes se decide repetir la videoendoscopia digestiva alta. En esta ocasión se informa que tras progresarse hasta la cuarta porción del duodeno se observan pliegues engrosados, mucosa eritematosa y friable, recubierta por placas blanco-amarillentas, tomándose múltiples biopsias (cinco) (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Endoscopia duodenal. Mucosa eritematosa y friable.



En el examen anatomopatológico se visualiza una infiltración macrofágica con gránulos PAS (ácido peryódico de Schiff) positivos, abordándose de esta forma el diagnóstico de enfermedad de Whipple (EW) (Figura 5).

Figura 4. Endoscopia duodenal. Mucosa recubierta por placas blanco-amarillentas.

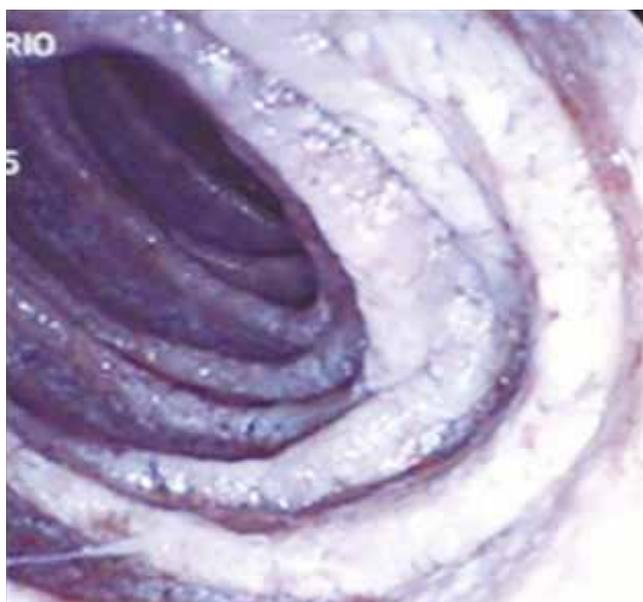
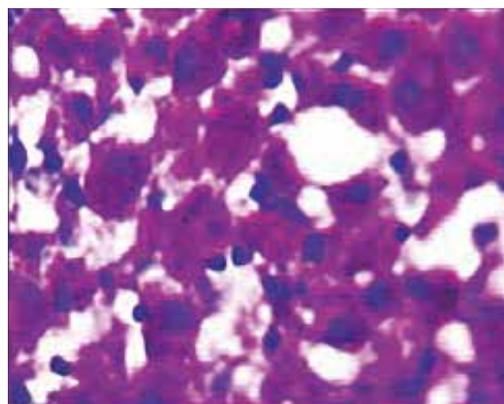
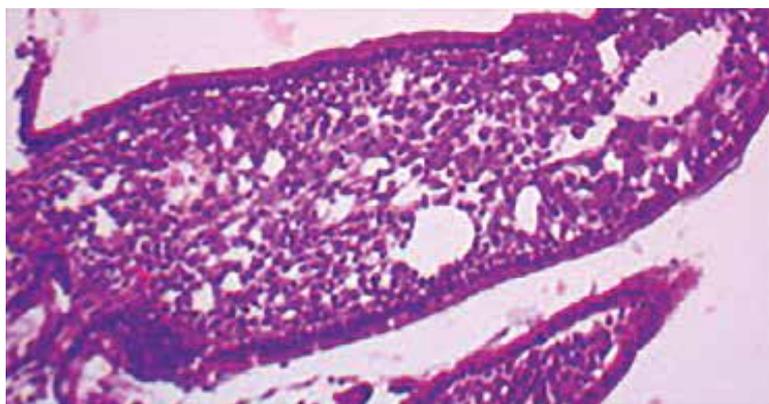


Figura 5. Biopsia duodenal. Infiltración macrofágica con gránulos PAS (ácido peryódico de Schiff) positivos.



Realizó tratamiento con ceftriaxona (2 g/día) parenteral por dos semanas, y luego trimetoprima/sulfametoxazol (160/800 mg dos veces/día) vía oral durante 18 meses. Presentó mejoría paulatina de la sintomatología, recuperación progresiva de peso (30 kg) y normalización de los parámetros de laboratorio. Permanece asintomático y en buen estado general con laboratorios normales luego de un año y medio de seguimiento después de finalizado el tratamiento.

Discusión

La EW representa una afección sistémica producida por una bacteria Gram positiva, el *Tropheryma whipplei* (TW). El nombre proviene del griego, *trophe*: alimento y *eryma*: barrera, por la malaabsorción de nutrientes que puede generar. Esta entidad fue descrita en 1907 por George Hoyt Whipple como una enfermedad sistémica y crónica asociada a lipodistrofia intestinal. Recién en 1952 se postuló que la etiología podría deberse a una bacteria, dada la mejoría clínica luego de la instauración de tratamiento antibiótico. En 1960 los hallazgos en la microscopía electrónica sumaron evidencia a dicha hipótesis y en 1990 se amplificó su ácido ribonucleico (ARN) por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se logró su cultivo en 1997.¹⁻⁴

Es una patología rara, la mayoría de los casos se han reportado en Norte América y en Europa Occidental. Se estima una incidencia mundial anual de 1 a 6 casos cada 10.000.000 de personas.² Es más frecuente en pacientes de sexo masculino, principalmente en adolescentes y en mayores de 40 años. Se cree que con el advenimiento del test de PCR para el diagnóstico la incidencia será mayor.²⁻⁴

Con respecto a la presentación clínica, esta entidad puede cursar con lesiones histológicas gastrointestinales asociadas a diversas manifestaciones clínicas (clásica), o como endocarditis con hemocultivos negativos y/o compromiso neurológico aislado.^{3,5}

Los síntomas de la EW clásica son completamente inespecíficos: pérdida de peso (79-99%), gastroenteritis (63-85%), dolor abdominal (23-60%), artritis (20-83%) y síntomas neurológicos (6-63%). Pueden establecerse tres fases sintomatológicas. Al principio los pacientes padecen fiebre, artritis y artralgiás. En la fase media aparece diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y linfadenopatías. Al final cualquier órgano puede afectarse, generalmente los ojos, el corazón y el sistema nervioso central.⁵

Con respecto al compromiso gastrointestinal, si bien el duodeno, el yeyuno y el íleon son mayormente afectados, el hígado, el esófago y el estómago también pueden comprometerse. El dolor abdominal asociado a diarrea y/o esteatorrea son los síntomas clásicos, generalmen-

te asociados a linfadenopatías abdominales. En un 20 a 30% de los pacientes se comprueba sangre oculta en materia fecal producto del daño de la mucosa digestiva. Puede existir hepatoesplenomegalia y en ocasiones hepatitis. Como consecuencia del síndrome malaabsortivo se producen deficiencias nutricionales que pueden progresar a un síndrome de *wasting* (pérdida de peso, fatiga, debilidad, atrofia muscular con pérdida de apetito).²⁻⁵ El caso comunicado presentaba determinación de sangre oculta en materia fecal positiva y anemia carencial, en ausencia de diarrea y dolor abdominal.

La afección articular se presenta como artralgia migratoria intermitente, artritis, o ambas sin deformidad. Generalmente el compromiso es poliarticular, aunque puede ser oligoarticular de grandes articulaciones, o con menor frecuencia, puede presentarse como poliartrosis seronegativa crónica y destructiva. Principalmente son afectadas las rodillas, muñecas y tobillos y con menos frecuencia los hombros, codos y cadera. Cursa con reactantes de fase aguda elevados y anemia. En raras ocasiones, se presenta como espondiloartropatía u osteoartropatía hipertrófica. Puede acompañarse de mialgias y calambres musculares.^{6,7} El caso reportado presentaba artralgiás de tipo migratriz de resolución espontánea sin secuelas articulares, asociadas a anemia y pérdida de peso.

Dado la presencia frecuente de lesiones cerebrales en autopsias, se cree que la afección neurológica se produce en la mayoría de los pacientes. Puede aparecer como compromiso aislado, asociado a la enfermedad gastrointestinal, o como recaída neurológica en la enfermedad previamente tratada. Cursa con confusión o coma en contexto de meningoencefalitis o convulsiones, delirio, hipersomnia, síntomas de primer motoneurona, signos extrapiramidales, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía supranuclear y movimientos anormales como mioclonías, miorritmia oculomasticatoria, movimientos coreiformes. En un 71% aparecen alteraciones en la esfera cognitiva que pueden evolucionar a la demencia. Los síntomas psiquiátricos de depresión y las alteraciones de la personalidad son muy comunes.⁸⁻¹⁰

El compromiso ocular, excluyendo la mencionada oftalmoplejía, ocurre en un 11% de los pacientes con enfermedad clásica como uveítis anterior o posterior, crónica y bilateral.^{11,12} El pronóstico de los pacientes con compromiso en sistema nervioso central es malo, 25% fallecen dentro de los cuatro años o quedan con secuelas graves. El diagnóstico se efectúa mediante la detección del ADN de TW en el líquido cefalorraquídeo por medio de PCR.¹⁻⁴ En la actualidad se recomienda el estudio del líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes, incluso los que cursan sin sintomatología neurológica.³

En el 17 al 55% de los pacientes existe compromiso cardíaco, la pericarditis es muy frecuente, no así la miocarditis, que puede ser la primera manifestación en forma de insuficiencia cardíaca o muerte súbita.¹³ El cuadro de endocarditis cursa con hemocultivos negativos, ausencia de fiebre, vegetaciones y destrucción valvular, siendo difícil el diagnóstico.^{14, 15} Se ha confirmado dicha infección a través de la PCR del material valvular obtenido quirúrgicamente.¹⁴

La enfermedad pulmonar asociada es muy frecuente (30 a 40%) y se manifiesta como derrame pleural, infiltración pulmonar o adenopatías mediastínicas granulomatosas.¹⁶ Si bien se cree que el compromiso se debe a microaspiraciones, se piensa que la traslocación bacteriana a través del sistema circulatorio o directamente desde el medioambiente pueden ser vías de contagio.¹⁻³

En el caso que motiva la presentación, no se ha detectado signo-sintomatología de compromiso neuro-oftalmológico, cardíaco ni pulmonar.

El compromiso ganglionar es frecuente, se estima en un 9% aproximadamente, sobre todo a nivel abdominal en forma de granulomas epitelioides no caseificados y con células gigantes.^{5, 17} Dicho compromiso fue clave para arribar al diagnóstico en el caso presentado.

Otras presentaciones

A nivel cutáneo es habitual la presencia de melanodermia. El compromiso renal generalmente es tardío, y tanto el epidídimo como los testículos son también órganos diana.¹⁻³ Si bien no se conoce la frecuencia, puede presentarse en forma de patologías agudas como gastroenteritis, neumonía o bacteriemia.^{2, 16, 18} Se han descrito casos también de EW con artritis aislada, espondilodiscitis y uveítis sin evidencia de enfermedad digestiva por medio de PCR de líquido o tejido sinovial, punción biopsia de disco intervertebral o de humor acuoso.¹⁻³

Microbiología

El TW es una bacteria intracelular ubicua.¹⁹ Taxonómicamente se encuentra relacionada al grupo de los actinomyces y de las micobacterias. Según los análisis de PCR existen 72 genotipos identificados. La pared bacteriana posee mucopolisacáridos que se colorean con la con la coloración de PAS. El principal nicho ecológico es el intestino humano.⁴ El porcentaje de bacterias en materia fecal es significativamente mayor en pacientes sintomáticos que en portadores, es decir que existe una relación entre la carga bacteriana y el desarrollo de enfermedad. La transmisión es oral-oral o fecal-oral.^{3, 19}

Se piensa además que la bacteria posee la capacidad de formación de esporas, lo cual explicaría la capacidad de

supervivencia en el ambiente.²⁰ Algunos estudios agregan una forma de transmisión respiratoria, dada la presencia del organismo en muestras de lavado bronquioloalveolar.¹⁶ Se encuentra en estudio la importancia de reservorios no humanos de la bacteria como animales domésticos.²

Portadores asintomáticos

Se cree que la bacteria se adquiere en la infancia y los familiares de pacientes con enfermedad presentan mayor tasa de portación dada la forma de contagio y por compartir el medioambiente.² Se ha detectado la presencia del TW en muestras de saliva, heces, sangre y en biopsia duodenal, aunque se desconoce su valor patológico.²¹

Fisiopatología

Si bien esta entidad tiene mayor predominio en hombres y está frecuentemente asociada al antígeno HLA B27, no se ha demostrado asociación a un factor genético específico. Dado que la exposición al TW es muy importante, los pacientes que desarrollan la enfermedad tendrían factores predisponentes del huésped, del patógeno y del ambiente, no definidos claramente.^{22, 23}

La mayoría de los pacientes tienen entre 48 y 54 años al momento del diagnóstico. Se cree que este hecho se produce dado el retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Los pacientes que presentan los alelos HLA DRB1*13 o DQB1*06 poseen menor expresión del factor transformador de crecimiento tipo 1 (TGF-1) y son productores de mayor interleuquina 4 (IL-4), que disminuye (*down regulation*) la síntesis de interleuquina 12 (IL-12) e interferón gamma (INF- γ) fundamentales en la patogénesis.^{22, 24, 25}

Desde la mucosa intestinal, por vía linfática, la bacteria se propaga al sistema circulatorio. En la EW existiría una disfunción macrofágica. Si bien las bacterias son fagocitadas, sus antígenos no son degradados, lo cual se asocia a la producción disminuida de IL-12. Además la presentación de antígenos es inadecuada (menor expresión de CD11b). En este orden, disminuye la producción de INF- γ por las células T y existe menor activación de los macrófagos deficientes. En consecuencia, se genera una respuesta inmunológica ineficaz de las células T Helper tipo 1 (Th-1), favoreciendo el desarrollo de una respuesta de células T Helper tipo 2 (Th-2).^{26, 27}

Por inducción de secreción de interleuquina 16 (IL-16) se movilizan más macrófagos y células dendríticas al sitio de infección. La replicación intracelular se asocia a apoptosis de las células del huésped, lo que facilita la diseminación bacteriana.^{25, 26}

A pesar de la respuesta Th-2 los títulos de anticuerpos IgG e IgM no son altos en comparación con los portado-

res. Este hecho se justificaría por la variación antigénica del patógeno y por sus mecanismos de evasión de la respuesta inmune. En enfermos los títulos de IgA son más altos que en portadores.²⁷

Con base en lo enunciado, es característica la infiltración masiva de los tejidos infectados por macrófagos. Luego del tratamiento la bacteria desaparece, pero los macrófagos persisten. En sujetos sanos el TW se multiplica en los macrófagos, pero no en los monocitos; en los pacientes enfermos el patógeno lo realiza en los dos tipos de células, lo que favorece su propagación.²³

Cabe destacar que existe una potenciada actividad de células reguladoras en el intestino y en la sangre, que resulta en un aumento de TGF e IL-10, aumentando de esta manera el ambiente de inmunosupresión, y se genera una disminución de la producción de IL-12 y de INF con las consecuencias descritas.²⁸

Diagnóstico

Los hallazgos analíticos son completamente inespecíficos, puede cursar con niveles elevados de reactantes de fase aguda, anemia, leucocitosis, trombocitosis y signos bioquímicos de malaabsorción. Menos frecuentemente puede existir trombocitopenia y eosinofilia.¹⁻⁴ El caso comunicado presentó anemia microcítica, hipocrómica, leucocitosis neutrofílica y velocidad de eritrosedimentación globular elevada.

En el estudio endoscópico del tubo digestivo puede visualizarse en la región posbulbar del duodeno y a nivel del yeyuno una mucosa pálida y despulida alternando con zonas erosionadas, eritematosas o friables. Puede presentar además linfangiectasia, que torna la mucosa de color amarillo pálido.^{29,30} En la segunda endoscopia se visualizó una mucosa eritematosa y friable, recubierta por placas blanco-amarillentas.

Los estudios por imágenes (ecografía, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear) son útiles para descartar otras entidades. La presencia de adenomegalias intestinales en la tomografía con escasa actividad metabólica en el PET-TC orientó hacia un cuadro infeccioso y alejó la patología neoplásica y linfoproliferativa, en el caso comunicado.

En las biopsias intestinales es muy frecuente la aparición de una mucosa atrófica con dilatación de vasos linfáticos. Existe además acumulación de ácidos grasos en la lámina propia y en los nódulos linfáticos, a lo cual hace referencia su primera descripción fisiopatológica como "lipodistrofia intestinal". El examen de elección para la detección del TW es la tinción de PAS de las muestras de biopsias de los tejidos afectados. Debe tenerse presente que las lesiones pueden ser focales y separadas, por lo que

deben realizarse distintas muestras de tejido. También debe recordarse que dichas inclusiones no son específicas de TW, se observan en infecciones por *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), el cual es Ziehl-Neelsen positivo. También patógenos como *Rhodococcus equi*, *Corynebacterium*, *Bacillus cereus* e *Histoplasma* pueden en circunstancias presentar una tinción similar.^{22, 29, 30} La infiltración macrofágica con gránulos PAS positivos en la biopsia intestinal permitió abordar el diagnóstico en el caso presentado.

Los gránulos PAS positivos pueden encontrarse además en el líquido cefalorraquídeo, tejido cerebral, válvulas cardíacas, médula ósea, nódulos linfáticos, piel, hígado, músculo, pulmón y ojos.²² Cabe destacar que en distintos tejidos pueden encontrarse granulomas no caseificados compuestos por células epiteloideas, que en un 40% pueden ser PAS negativos.^{1, 2} La biopsia ganglionar del caso presentado evidenció la presencia de un infiltrado inflamatorio PAS negativo de carácter inespecífico.

Con mayor sensibilidad y especificidad existe una tinción inmunohistoquímica de anticuerpos frente a TW, que permite detectar al organismo en diversos sitios. Además, puede emplearse en muestras fijadas y puede utilizarse el suero del propio paciente y realizar una tinción autoinmunoquímica. No es un método disponible en nuestro medio.^{31, 32}

Con la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH), que consiste en el marcaje de cromosomas con una molécula fluorescente, se puede confirmar la presencia del patógeno en tejidos extraintestinales y biopsias PAS positivas. Como esta prueba detecta el ribosoma del TW, el mismo desaparece rápidamente en las bacterias muertas, por lo que no debería emplearse en pacientes bajo tratamiento.^{2, 33} No constituye una técnica ampliamente difundida en la actualidad.

Con respecto a la serología para el TW, debe recordarse que el 70% de los pacientes sanos pueden ser portadores de anticuerpos IgG, siendo más específica la detección de anticuerpos IgM.

El problema de este método recae en que los portadores presentan además mayor título de IgM en comparación con los enfermos, lo que otorga resultados contradictorios y confusos.³⁴ Se encuentra en evaluación una nueva metodología por Western-Blot que diferenciaría los anticuerpos de los pacientes con enfermedad de los portadores asintomáticos.³⁵

Con menor disponibilidad aún, la microscopía electrónica puede diagnosticar la presencia de la bacteria en muestras de biopsia.³⁶ El cultivo del patógeno requiere de semanas y solo es posible realizarlo en centros especializados.²

En la actualidad, el método diagnóstico que se propone es el análisis de la PCR para TW. Este test convencional detecta las secuencias genómicas 16S ARNr de la bacteria.³¹ Las técnicas más nuevas de PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR) detectan regiones intergenéticas específicas 16S-23S, secuencias genéticas repetidas o el gen *rpoB* con mayor sensibilidad y especificidad.^{37,38} El mayor riesgo de la prueba es la contaminación, que puede ocurrir en distintos pasos del análisis de PCR, incluidos el proceso de recolección de muestras, aislamiento del DNA y durante la amplificación. Deben obtenerse varias muestras digestivas (compromiso parcheado). Debe solicitarse esta prueba solamente en pacientes con clínica compatible dada la alta prevalencia de portadores, como fue descrito. Algunos autores proponen el test como screening en muestras de saliva y materia fecal, con resultados contradictorios.^{2, 21, 31}

En conclusión, para el diagnóstico de esta entidad se utiliza la tinción de PAS y la PCR, preferentemente sobre la inmunohistoquímica. La mayoría de las fuentes recomiendan como primer paso el examen histológico del intestino delgado (al menos cinco biopsias de duodeno y/o yeyuno) y realizar posteriormente el análisis de PCR o inmunohistoquímico para la confirmación. En los casos en que la biopsia no sea característica y los test sean negativos, ante la sospecha diagnóstica puede acudir a los otros métodos descritos.^{3, 4} Dado que en nuestro medio el test de PCR y el resto de los métodos no se encuentran disponibles con facilidad, el diagnóstico se basó en los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos de la biopsia de intestino delgado en el contexto de un cuadro clínico compatible.

Diagnósticos diferenciales

En los casos de que los síntomas articulares predominan, deben descartarse otras causas de enfermedad reumática. Se sospecha EW cuando la enfermedad articular no mejora o incluso empeora con la terapia biológica.³⁹ La infección por el VIH puede presentarse con cualquiera de los síntomas descritos, incluso puede cursar con el cuadro de enteropatía y síndrome de *wasting*. En la presentación como endocarditis deben descartarse en primera instancia los patógenos más frecuentes. La presencia de granulomas sistémicos puede remedar a la sarcoidosis.¹⁷ En cuanto al compromiso abdominal deben estudiarse otras causas de síndrome malaabsortivo, como la enfermedad celíaca, y otras infecciones, como el compromiso por MAI. En pacientes con enfermedad vascular debe considerarse el diagnóstico de angina abdominal.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son reducir la morbilidad, prevenir complicaciones y erradicar la infección. La

mortalidad es cercana al 100% en caso de que la entidad no sea adecuadamente tratada. Cuando el tratamiento se realiza por al menos un año, el pronóstico generalmente es bueno y la remisión ocurre en el 70% de los pacientes. Los síntomas como diarrea, dolor articular y fiebre suelen desaparecer rápidamente una vez instaurado el tratamiento. Los pacientes que presentan compromiso ocular, cardíaco y del sistema nervioso central tienden a recaer y la mortalidad es mayor.⁴⁰

El tratamiento clásico inicial se realiza con ceftriaxona (2 g/día), meropenem (3 g/día) o penicilina (12 millones de unidades/día) por catorce días y posteriormente se continúa por un año con terapia de mantenimiento con trimetoprima/sulfametoxazol (160/800 mg/dos veces por día). Se eligen fármacos que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.⁴¹⁻⁴⁴

Como en otras patologías, puede producirse un síndrome de reconstitución inmunológica que puede plantear el diagnóstico diferencial con recaída de la enfermedad. Dicho síndrome representa una complicación seria en un 10% de los pacientes con EW clásica. Su fisiopatología se explicaría por el efecto inmunosupresor de los linfocitos T CD4 que genera el patógeno; luego del tratamiento, dichas células parten desde la sangre periférica hacia los tejidos afectados, generando los síntomas.⁴⁴ La primera línea de tratamiento son los corticoides. En caso de que el proceso inflamatorio continúe luego de 24 horas, debe adicionarse otra terapia inmunosupresora, como la talidomida.^{45, 46}

Los últimos reportes sugieren que las tetraciclinas poseen una alta tasa de recurrencia, estimada en un 28%. Mediante cultivos celulares se ha comprobado que tanto la doxiciclina como el sulfametoxazol son activos *in vitro* pero la trimetoprima no. Según el análisis genómico, la bacteria carece de la secuencia de codificación para la enzima dihidrofolato reductasa, sitio de acción de este último fármaco. Además, en cultivos celulares se demostró que las cefalosporinas y las fluorquinolonas no son activas. Agentes que disminuyen el pH intravacuolar, como la doxiciclina y la hidroxicloquina, disminuyen la viabilidad bacteriana y son activos *in vitro*, sin embargo, falta evidencia suficiente que establezca la efectividad *in vivo*, es decir si la actividad se mantiene con regularidad en los pacientes.^{40, 47}

De esta manera, en la actualidad se recomienda el esquema anual de doxiciclina (200 mg/día) e hidroxicloquina (600 mg/día) con el propósito de erradicar los microorganismos intracelulares en pacientes con EW sin compromiso neurológico, en cuyo caso deben adicionarse dosis elevadas de sulfametoxazol o sulfadiazina.^{3, 47, 48}

En pacientes con recurrencia neurológica, se ha propuesto el uso de interferón, con buena respuesta. Algunos

autores recomiendan adicionar este inmunomodulador a la terapia antimicrobiana en cualquier forma de infección, para potenciar el efecto antibiótico y evitar recaídas y resistencia.⁴⁹

En el caso de infecciones crónicas localizadas se sugiere el tratamiento con doxiciclina e hidroxiquina por un período de 12 a 18 meses. Debe tenerse presente que la duración óptima del tratamiento en general sigue siendo materia de debate.⁴⁸ El paciente recibió el esquema de tratamiento clásico con adecuada tolerancia, mejoría sintomatológica, y sin evidencia de recurrencia a la fecha.

Recaída

Se piensa que existe una predisposición genética a sufrir una recaída. La misma se estima en un 30%. Puede ocurrir años después luego de completado un esquema antibiótico, por lo que se recomienda el monitoreo de por vida.

Clásicamente, cuando se demostraba la presencia de recaída se recomendaba iniciar nuevamente el esquema terapéutico con un betalactámico por cuatro semanas, seguido de la terapia con cotrimoxazol por uno a dos años. La evidencia a la fecha sostiene que debería emplearse un esquema antibiótico diferente al previo, dada la sospecha de resistencia. Se aconseja el esquema con doxiciclina e hidroxiquina, continuando la primera droga por tiempo indeterminado para evitar una nueva recaída. Resulta importante destacar que las tasas de generación de resistencia antibiótica con la terapéutica prolongada no se encuentran establecidas y la posibilidad de aparición de efectos adversos es mayor.^{47, 48}

Monitoreo del tratamiento

No existe a la fecha un método universalmente reconocido para monitorear el tratamiento, por lo que es difícil evaluar la efectividad de la terapia.

La reevaluación endoscópica a los 6, 12, 24 y 36 meses del diagnóstico y luego cada tres años puede ser una alternativa. Sin embargo, debe tenerse presente que los macrófagos pueden persistir en la lámina propia por años luego del tratamiento exitoso, por lo que la biopsia puede no ser representativa.^{2, 5} Otros autores sugieren que el tratamiento debería ser monitoreado con el test de PCR, dado que representa el método más sensible y específico, en contraste con los hallazgos histológicos.⁵⁰

Consideraciones finales

La EW es una entidad sistémica con un gran espectro de manifestaciones clínicas. Representa un desafío diagnóstico en el cual la sospecha clínica es crucial para iniciar su búsqueda. Con el desarrollo de nuevas técnicas

moleculares para su detección probablemente las cifras de incidencia anual aumenten. En la actualidad se continúa investigando la patogenia de este microorganismo intracelular como también la mejor forma de erradicarlo. Se necesitan más estudios acerca del estado de portación y de su transmisión.

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

Sostén financiero. No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Referencias

1. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 55-66.
2. Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma Whipplei* infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2017; 30: 529-555.
3. Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. *Lancet Infectious Disease* 2016; 16: 12-21.
4. Obst W, Von Arnim U, Malferteiner P. Whipple's Disease. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 167-172.
5. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 337-345.
6. Puchal X. Whipple's disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 74-79.
7. Glaser C, Rieg S, Wiech T, Scholz C, Endres D, Stich O, Hasselblatt P, Geißdörfer W, Bogdan C, Serr A, Häcker G, Voll RE, Thiel J, Venhoff N. Whipple's disease mimicking rheumatoid arthritis can cause misdiagnosis and treatment failure. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 99.
8. Feurle G, Volk B, Waldherr R. Cerebral Whipple's disease with negative jejunal histology. *N Eng J Med* 1979; 300: 907-908.
9. Alba D, Molina F, Vázquez JJ. Neurologic manifestations of Whipple's disease. *An Med Interna* 1995; 12: 508-512.
10. Compain C, Sacre K, Puchal X, Klein I, Vital-Durand D, Houeto JL, De Broucker T, Raoult D, Papo T. Central nervous system involvement in Whipple's disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 324-330.
11. Drancourt M, Raoult D, Lepidi H, Fénollar F, Birg ML, Bodaghi B, Hoang PL, Lelièvre JD. Culture of *Tropheryma whippelii* from the vitreous fluid of a patient presenting with unilateral uveitis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1046-1047.
12. Rickman L, Freeman W, Green R, Feldman S, Sullivan J, Russack V, Relman D. Brief Report: Uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's Bacillus). *N Eng J Med* 1995; 332: 363-366.
13. McAllister HA, Fenoglio JJ. Cardiac involvement in Whipple's disease. *Circulation* 1975; 52: 152-156.

14. Escher R, Roth S, Droz S, Egli K, Altwegg M, Täuber MG. Endocarditis due to *Tropheryma whipplei*: rapid detection, limited genetic diversity, and long-term clinical outcome in a local experience. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1213-1222.
15. Geissendorfer W, Moos V, Moter A, Loddenkemper Ch, Jansen A, Tandler R, Morguet AJ, Fenollar F, Raoult D, Bogdan Ch, Schneider T. High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 216-222.
16. Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, Fenollar F, Martin C, Li W, Chiche L, La Scola B, Raoult D. *Tropheryma whipplei* in patients with pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 258-263.
17. Cho C, Linscheer WG, Hirschhorn MA, Ashutosh K. Sarcoid-like granulomas as an early manifestation of Whipple's disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 941-947.
18. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, Minodier P, Bosdure E, Li W, Garnier JM, Richet H. *Tropheryma whipplei* in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 776-782.
19. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 2033-2035.
20. Raoult D, Ogata H, Audic S, Robert C, Suhre K, Drancourt M, Claverie JM. *Tropheryma whipplei* Twist: a human pathogenic Actinobacteria with a reduced genome. *Genome Res* 2003; 13: 1800-1809.
21. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple's disease: usefulness of saliva and stool specimens for firstline screening. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47: 659-667.
22. Misbah S, Mapstone N. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol* 2000; 53: 750-755.
23. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; 8: 179-190.
24. Martinetti M, Biagi F, Badulli C, Feurle GE, Müller C, Moos V, Schneider T, Marth T, Marchese A, Trotta L, Sachetto S, Pasi A, De Silvestri A, Salvaneschi L, Corazza GR. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 2289-2294.
25. Martin F, Vilseck J, Dobbins W, Buckley C, Tyor M. Immunological alteration in patients with treated Whipple's disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 6-18.
26. Moos V, Schmidt C, Geelhaar A, Kunkel D, Allers K, Schinnerling K, Loddenkemper C, Fenollar F, Moter A, Raoult D, Ignatius R, Schneider T. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 210-220.
27. Marth T, Kleen N, Stallmach A, Ring S, Aziz S, Schmidt C, Strober W, Zeitz M, Schneider T. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1468-1477.
28. Schinnerling K, Moos V, Geelhaar A, Allers K, Loddenkemper C, Friebe J, Conrad K, Kühl AA, Erben U, Schneider T. Regulatory T cells in patients with Whipple's disease. *J Immunol* 2011; 187: 4061-4067.
29. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, Moter A, Loddenkemper C, Schneider T. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e714.
30. Mönkemüller K, Fry LC, Von Arnim U, Neumann H, Evert M, Malfertheiner P. Whipple's disease: an endoscopic and histologic study. *Digestion* 2008; 77: 161-165.
31. Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; 1: 299-309.
32. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D et al. Diagnosis of Whipple's disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of *Tropheryma whipplei* (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 742-748.
33. Mallmann C, Siemoneit S, Schmiedel D, Petrich A, Gescher DM, Halle E, Musci M, Hetzer R, Gobel UB, Moter A. Fluorescence in situ hybridization to improve the diagnosis of endocarditis: a pilot study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 767-773.
34. Bonhomme CJ, Renesto P, Nandi S, Lynn AM, Raoult D. Serological microarray for a paradoxical diagnostic of Whipple's disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 959-968.
35. Fenollar F, Amphoux B, Raoult D. A paradoxical *Tropheryma whipplei* western blot differentiates patients with Whipple's disease from asymptomatic carriers. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 717-723.
36. Yardley JH, Hendrix TR. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of "bacillary bodies" in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1961; 109: 80-98.
37. Fenollar F, Fournier P, Robert C, Raoult D. Use of genome selected repeated sequences increases the sensitivity of PCR detection of *Tropheryma whipplei*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 401-403.
38. Moter A, Schmiedel D, Petrich A, Wiessner A, Kikhney J, Schneider T, Moos V, Göbel U, Reischl U. Validation of an rpoB gene PCR assay for detection of *Tropheryma whipplei*: 10 Years' experience in a national reference laboratory. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3858-3861.
39. Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whipplei* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 709-724.
40. Cannon W. Whipple's disease, genomics, and drug therapy. *Lancet* 2003; 361: 1916-1931.
41. Feurle G, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's Disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1642-1648.
42. Feurle GE, Moos V, Blaker H, Loddenkemper C, Moter A, Stroux A, Marth T, Schneider T. Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect* 2013; 66: 263-270.
43. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 478-486.

44. Moos V, Feurle GE, Schinnerling K, Geelhaar A, Friebe J, Allers K, Moter A, Kikhney J, Loddenkemper C, Kuhl AA, Erben U, Fenollar F, Raoult D, Schneider T. Immunopathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *J Immunol* 2013; 190: 2354-2361.
45. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Liozon E, Raoult D. Successful treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease using thalidomide. *J Infect* 2010; 60: 79-82.
46. Le Blay P, Rakotonirainy H, Lagier JC, Raoult D, Puechal X, Pers YM. A severe Whipple's disease with an immune reconstitution inflammatory syndrome: an additional case of thalidomide efficiency. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 260-262.
47. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 219-227.
48. Lagier JC, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections in internal medicine. When to think about it? How to treat? *Rev Med Interne* 2014; 35: 801-807.
49. Schneider T, Stallmach A, Von Herbay A, Marth T, Strober W, Zeitz M. Treatment of refractory Whipple's disease with interferon- γ . *Ann Intern Med* 1998; 129: 875-877.
50. Audoly G, Fenollar F, Lagier JC, Lepidi H, Raoult D. Deglycosylation of *Tropheryma whipplei* biofilm and discrepancies between diagnostic results during Whipple's disease progression. *Scientific Reports* 2016; 6: 23883.

Vólvulo gástrico mesenteroaxial en un paciente con sintomatología atípica

Karina Sato-Espinoza,^{1, 2} A Fabián Bruno-Gallo,¹ Claudia Azañedo,³ Javier Contreras,^{3, 4} Javier Díaz Ferrer^{1, 3, 4, 5}

¹ Escuela de Medicina. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (SOCIEMUPC).

³ Clínica Internacional.

⁴ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

⁵ Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):241-244

Recibido: 31/01/2018 / Aceptado: 28/02/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

Paciente mujer de 53 años que llega a emergencia con vómitos, dolor abdominal, deposiciones líquidas, con distensión abdominal progresiva, por lo que es internada con sospecha de intoxicación alimentaria. Durante la hospitalización aumenta la distensión abdominal y desciende la hemoglobina. Se realizan estudios complementarios obteniendo resultados de imágenes con signos de vólvulo gástrico mesenteroaxial.

Palabras claves. Vólvulo gástrico, enterocolitis, mesenteroaxial.

Mesenteroaxial gastric volvulus presentation with atypical clinical symptoms

Summary

A 53-year-old woman arrived at emergency service with vomiting, abdominal pain, liquid stools and progressive abdominal distention. During the hospitalization; the abdominal distention increase and hemoglobin decrease, so complementary studies are carried out, obtaining images result with mesenteroaxial gastric volvulus signs.

Key words. Gastric volvulus, enterocolitis, mesenteroaxial.

El vólvulo gástrico es una condición rara que pone en peligro la vida del paciente si no se obtiene un pronto diagnóstico y se inicia tratamiento.¹ La incidencia y prevalencia del vólvulo gástrico no está claramente definida. En la población adulta, la máxima incidencia se obtiene en la quinta década de la vida.² Esta condición puede presentarse con obstrucción parcial o completa, la cual desencadena complicaciones como estrangulación, isquemia, necrosis o perforación, que generan alta prevalencia de mortalidad.³

Correspondencia: Karina Sato-Espinoza
Tel.: +51 979729478
Correo electrónico: karina.sato94@gmail.com

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 53 años, natural y precedente de Lima, de profesión contadora. La paciente tiene antecedentes en el 2007 de una histerectomía total; en el 2009, cirugía de la columna vertebral; en el 2013, tiroidectomía por cáncer de tiroides con posterior hipotiroidismo tratado con levotiroxina de 125 mg/día y una colecistectomía laparoscópica. Además, en el año 2016 se realizó una videoendoscopia alta (VEDA) que presentó signos de gastritis crónica y una videocolonoscopia normal.

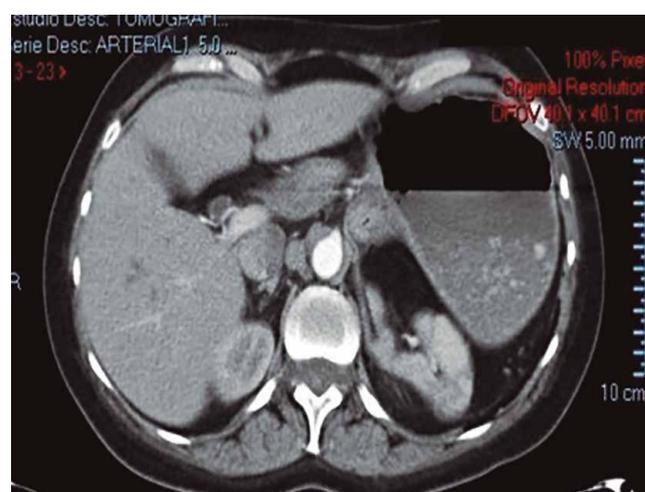
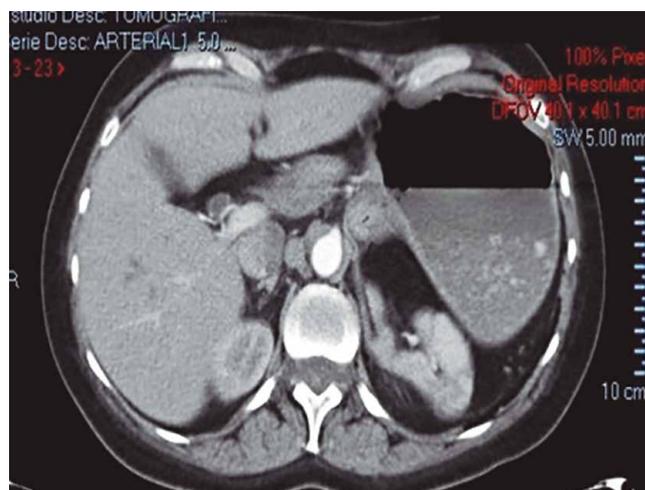
El paciente ingresa por emergencia con un tiempo de enfermedad de 8 días caracterizado por deposiciones líquidas, sin moco ni sangre, 5 días antes se agrega dolor abdominal tipo cólico en flanco izquierdo y 3 días antes presentó vómitos. Se hospitaliza con sospecha de una intoxicación alimentaria, por lo que se administra hidratación intravenosa y antibióticos. Al día siguiente presentó distensión abdominal progresiva y, a los 2 días además de aumento de la distensión se agrega descenso de la Hb de 10 g/dL a 7g/dL; se transfundió con 3 paquetes globulares, y se solicitó una tomografía espiral multicorte (TEM) de abdomen en la cual se observaron signos de vólvulo gástrico de tipo mesentérico axial asociado a escaso líquido laminar libre (Figuras 1 y 2).

Posterior al resultado de la TEM abdominal, se le coloca una sonda nasogástrica a gravedad y se le realiza una VEDA de urgencia para evaluación y posible devolvulación endoscópica. Durante la VEDA, se encuentra en cuerpo la torsión de la cámara gástrica sobre su eje que no permite el paso del equipo a segmentos más distales formando un *loop* marcado, por lo que se cambia de posición a la paciente y se progresa hasta la región antral con mucha dificultad (Figuras 3, 4, 5); al no encontrarse signos de isquemia de la mucosa, se traspone el píloro y se logra progresar hasta la segunda porción duodenal en donde se realiza una maniobra de remanque. Se evalúa nuevamente el cuerpo gástrico donde se evidencia la mucosa levemente eritematosa con distensibilidad adecuada de sus paredes y distribución adecuada de sus pliegues pos devolvulación (Figura 6).

A nivel de fondo gástrico se observa una pequeña úlcera de 5 mm con vaso visible, para lo cual se coloca un clip metálico (Figura 7). La paciente es dada de alta luego de 3 días, con tolerancia a la vía oral, una adecuada resolución del vólvulo y evaluación por cirugía, y seguiría el caso por consulta externa. Dos días luego del alta, pasa por consulta externa de gastroenterología y cirugía general, en donde se le pide un estudio contrastado de

estómago y duodeno a doble contraste, el cual no muestra alteraciones significativas (Figura 8). Cuatro meses después del primer episodio de vólvulo gástrico tipo mesentérico axial, tuvo un segundo episodio, por el cual ingresó por emergencia con abdomen agudo. Se procedió a tratarla en la sala de operaciones para ser desvolvulada quirúrgicamente, realizándole una incisión mediana infra y supraumbilical, con disección por planos hasta llegar a la cavidad abdominal donde se aspiró un líquido purulento. Se procedió a la liberación de adherencias y de la curvatura mayor del estómago. Se observó perforación con gran cantidad de líquido en la cara posterior del estómago, por lo que se realizó la resección parcial

Figura 1 y 2. Tomografía Espiral Multicorte (TEM) de abdomen en la que se observa interrupción de la luz de la cámara gástrica así como niveles en su interior y distensión de la luz proximal compatibles con vólvulo gástrico de tipo mesentérico axial asociado a escaso líquido libre laminar.



del estómago con sutura mecánica lineal y cierre del segundo plano con sutura polidioxonona 3/0. Además, se fijó el estómago en píloro, antro y cuerpo con sutura de prolene. Al finalizar la cirugía, se colocaron dos drenajes acanalados tipo *blake* y se procedió al cierre por planos abdominales.

Figura 3, 4 y 5. Endoscopia alta: a nivel de cuerpo se observa torsión de la cámara gástrica sobre su eje que no permite el paso del equipo a segmentos más distales formando un loop marcado, solo se consigue trasponer, progresar y llegar a antro gástrico con dificultad tras cambio de posición a decúbito dorsal.



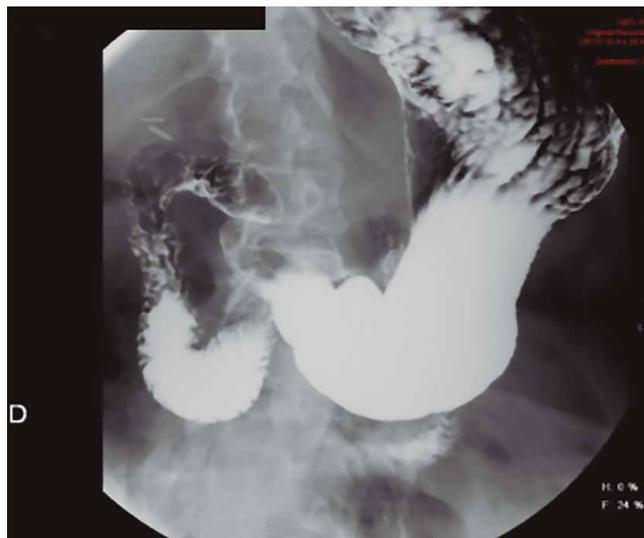
Figura 6. Endoscopia alta: posterior a maniobra de devolvulación se evalúa nuevamente el cuerpo gástrico donde se evidencia la continuidad de los pliegues gástricos con mucosa levemente congestiva. Se aprecia distensibilidad adecuada de sus paredes y distribución adecuada de sus pliegues post devolvulación.



Figura 7. Endoscopia alta: a nivel de fondo gástrico se observa pequeña úlcera de 5mm con vaso visible para lo cual se colocó 01 clip metálico.



Figura 8. Estudio de estómago y duodeno a doble contraste post devolvulación, el cual no muestra alteraciones anatómicas significativas.



Discusión

El vólvulo gástrico es una condición poco frecuente, que se produce por una torsión del eje longitudinal del estómago (órganoaxial) en los dos tercios de los casos, y en un tercio a lo largo de su eje vertical (mesenteroaxial), que es el caso anteriormente presentado. En el mesenteroaxial la rotación habitualmente es parcial, esto quiere decir $< 180^\circ$, es recidivante, se manifiesta con síntomas crónicos y no tiene un defecto diafragmático ni compromiso vascular.⁴

Se ha categorizado la etiología del vólvulo gástrico en primarias y secundarias. Las causas primarias se deben a la debilidad, atrofia y ruptura de los ligamentos gástricos; mientras que las causas secundarias se deben a una eventración diafragmática, a hernias paraesofágicas, úlceras gástricas, adherencias, carcinoma pancreático o de estómago, etc.⁵

De acuerdo con su presentación puede ser agudo, crónico, recurrente o intermitente.⁶ En el caso presentado, nuestra paciente no tiene antecedente alguno conocido, por lo que se podría calificar como de tipo primario, y por la segunda presentación 4 meses después del primer episodio pasaría a ser considerado como recurrente.

La clínica más común asociada al vólvulo gástrico agudo, y que se presenta hasta en el 70% de los casos, es la triada de Borchardt, que se caracteriza por dolor y distensión abdominal agudo, vómitos seguidos con arcadas e incapacidad de vomitar y dificultad para la colocación de una sonda nasogástrica.^{1,7}

Como podemos ver en el caso presentado, no se presentó con todos los síntomas clásicos, por lo que al inicio se pensó en una gastroenteritis infecciosa y posteriormente, gracias a los exámenes de imagen, se logró obtener un adecuado diagnóstico y posterior tratamiento. Esto nos lleva a discutir la importancia de tener una sospecha clínica de búsqueda y así disminuir las posibles complicaciones de esta entidad.

Además, en las presentaciones clínicas atípicas de casos raros es difícil tener sospecha clínica, por lo que es mejor centrarse en la aparición de distensión abdominal y hallazgos radiológicos que sí servirían para sospechar el vólvulo gástrico.¹⁰

En lo que respecta al tratamiento, aún no se ha llegado a un consenso de cuál es el mejor debido a las diferentes presentaciones clínicas de esta entidad.⁸ Es adecuado pedir una TEM abdominal para demostrar la posición anormal del estómago, pero como no puede verse el grado de injuria de la mucosa gástrica, se recomienda una VEDA temprana para poder evaluar posibles isquemias.⁸

En el presente caso, se optó inicialmente por realizar una TEM abdominal que demostró signos de vólvulo gástrico de tipo mesentérico axial asociado a escaso líquido libre laminar; posteriormente se realizó una VEDA en la que no se apreció signos de isquemia, procediendo luego a la devolvulación gástrica como manejo inicial del cuadro.

La VEDA sirve como diagnóstico y tratamiento para la devolvulación usando la maniobra *alpha-loop*. Cabe resaltar que además debe realizarse confirmación de la devolvulación por vía radiográfica.⁸ Posterior a la devolvulación, los síntomas se resuelven rápidamente, pero es recomendable realizar un tratamiento quirúrgico, por la alta prevalencia de recurrencia del vólvulo gástrico.⁹

Nuestra paciente tuvo la recurrencia del vólvulo gástrico a los 4 meses del alta, por lo que se procedió a realizar una gastropexia como tratamiento de elección definitivo.

Agradecimientos. Germán F. Alvarado.

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

Sostén financiero. No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Referencias

- Gourgiotis S, Vougas V, Germanos S, Baratsis S. Acute gastric volvulus: diagnosis and management over 10 years. *Dig Surg* 2006; 23: 169-172.
- Talhok AS, Sorin A. Small bowel herniation around an anterior gastropexy for a gastric volvulus: a case report. *Jsls* 2000; 4: 271-273.
- Altintoprak F, Yalkin O, Dikicier E, Kivilcim T, Arslan Y, Gunduz Y, Veli Ozkan O. A rare etiology of acute abdominal syndrome in adults: Gastric volvulus - Cases series. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5: 731-734.
- Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2016.
- Chen DP, Walayat S, Balouch IL, Martin DK, Lynch TJ. Abdominal pain with a twist: a rare presentation of acute gastric volvulus. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7: 325-328.
- Al Daoud F, Daswani GS, Perinjelil V, Nigam T. Acute Organoaxial gastric volvulus: A massive problem with a twist-case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 41: 366-369.
- Cardile AP, Heppner DS. Gastric volvulus, Borchardt's triad, and endoscopy: a rare twist. *Hawaii Med J* 2011; 70: 80-82.
- Zuiki T, Hosoya Y, Lefor AK, Tanaka H, Komatsubara T, Miyahara Y, Sanada Y, Ohki J, Sekiguchi C, Sata N. The management of gastric volvulus in elderly patients. *Int J Surg Case Rep* 2016; 29: 88-93.
- Al-Faraj D, Al-Haddad M, Al-Hadeedi O, Al-Subaie S. A case of acute mesentero-axial gastric volvulus in a patient with a diaphragmatic hernia: experience with a laparoscopic approach. *J Surg Case Rep* 2015; 2015: 1-4.
- Nadhem O, Salh O, Khasawneh F. Acute Gastric Volvulus and Atrial Fibrillation with RVR: A Coincidence or Association. *Case Report Crit Care* 2017; 2017: 9403601.

Tuberculosis en la cavidad oral con afectación del paladar duro en un paciente mexicano con artritis psoriásica en tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral

Fernando De la Garza-Salazar, Manuel Nicolás Guerra-Villa, Arturo Ramírez-Rosales, Juan Jacobo-Ayala Gaytán

Departamento de Medicina Interna, Christus Muguerza Hospital Alta Especialidad, Universidad de Monterrey. Nuevo León, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):245-249

Recibido: 06/02/2018 / Aceptado: 06/04/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

Un hombre de 57 años con antecedente de artritis psoriásica en tratamiento con leflunomida y adalimumab se presentó con disfagia, odinofagia y pérdida de peso de 2 meses de evolución. En cavidad oral se encontró gingivitis con edema granuloso, ulceraciones en el paladar duro, paladar blando, úvula, faringe y carrillo derecho. No había datos patológicos en la exploración física de los pulmones. En la radiografía de tórax no se mostraron alteraciones y la prueba de tuber-

culina fue negativa. Se realizó una biopsia de la lesión que evidenció una tinción de Ziehl-Neelsen positiva para bacilos ácido alcohol resistentes, reacción de cadena de polimerasa e interferon-gamma release assays para *Mycobacterium tuberculosis* positivos y granulomas con células epitelioides, células gigantes multinucleadas de Langhans e infiltrado linfocítico y de células plasmáticas. El paciente recibió esquema de antimicrobianos con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol con buena respuesta clínica. En conclusión, la tuberculosis de la cavidad oral se presenta en el 0,1-5% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. La afectación del paladar duro es, dentro de las manifestaciones orales, la menos común de todas, con solo siete casos publicados en la bibliografía revisada. Hasta donde tenemos conocimiento es el único caso reportado de tuberculosis de cavidad oral secundario al uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral y el único caso de tuberculosis con afectación del paladar duro reportado en México. La alta sospecha clínica y el cumplimiento de las guías de tratamiento tienen buenos resultados incluso en las localizaciones más raras de la tuberculosis.

Palabras claves. Tuberculosis, adalimumab, cavidad oral, paladar duro, factor de necrosis tumoral.

Correspondencia: Fernando De la Garza Salazar
Monte Blanco #605 Col. Residencial San Agustín, San Pedro Garza
García, Nuevo León, México
Tel.: +52 811-080-2131
Correo electrónico: fernandodelagarza@gmail.com

Oral tuberculosis with hard palate lesions in a Mexican patient after initiation of anti-tumour necrosis factor therapy for psoriatic arthritis

Summary

A 57-year-old man with a history of psoriatic arthritis under treatment with leflunomide and adalimumab presented with dysphagia, odynophagia and unintentional weight loss since 2 months ago. In the oral cavity, gingivitis with granular edema, ulcerations in the hard palate, soft palate, uvula, pharynx and right cheek was found. The rest of the physical examination was normal. There were no pathological data in the physical examination of the lungs. A chest x-ray and tuberculin test were negative. Therefore a biopsy of the lesion was performed, that reported a Ziehl-Neelsen stain positive for acid-fast bacilli, polymerase chain reaction and interferon-gamma release assays for *Mycobacterium tuberculosis* positive and granulomas with epithelioid cells, Langhans multinucleated giant cells and infiltrated lymphocytic and plasma cells. The patient received isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol with a good clinical response. In conclusion, tuberculosis of the oral cavity occurs only in 0.1-5% of the cases of extrapulmonary tuberculosis. Involvement of the hard palate is considered one of the least common oral manifestations with only seven cases reported in the medical literature. To our knowledge, it is the only reported case of oral cavity tuberculosis secondary to the use of tumor necrosis factor antagonists and the only case of tuberculosis with the involvement of the hard palate reported in Mexico. The high clinical suspicion and adherence to the treatment guidelines have a good clinical outcome even in the rarest locations of tuberculosis.

Key words. Tuberculosis, adalimumab, oral cavity, hard palate, anti-tumour necrosis factor.

Abreviaturas

CDM: Diabetes mellitus.

TBC: Tuberculosis.

PCR: Proteína C reactiva.

FNT α : Factor de necrosis tumoral alfa.

PPD: Derivado de proteína purificada.

IGRA: Interferon- γ release assays.

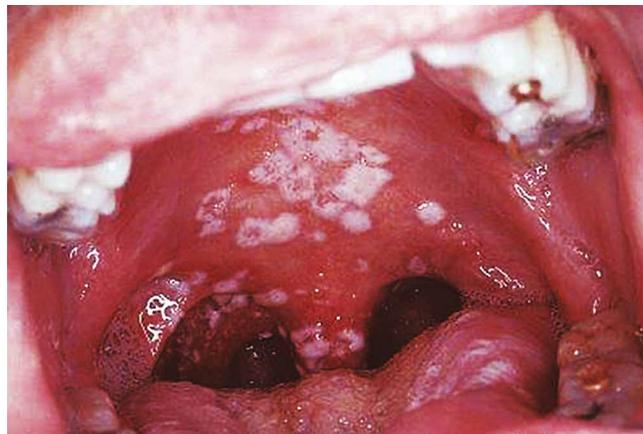
Con el aumento de la incidencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, *Mycobacterias* multidroga

resistentes y de la diabetes mellitus (DM) se espera que aumenten las manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis (TBC). Dentro de las manifestaciones extrapulmonares, la afectación de la cavidad oral se presenta solamente en el 0,1-5%.¹ Los lugares de afectación que se han descrito son: lengua, mandíbula, labios, mucosa, paladar blando y paladar duro.^{1,2} El compromiso del paladar duro es considerado la forma de presentación menos frecuente de todas.¹ A continuación se presenta un caso de TBC de paladar duro en un paciente con artritis psoriásica en tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral que respondió de manera favorable al tratamiento antifímico.

Caso clínico

Un hombre de 57 años concurre por odinofagia, disfagia progresiva y pérdida de 6 kg de peso en los últimos 2 meses. Como antecedente relevante padece artritis psoriásica desde hace 5 años y recibe tratamiento con adalimumab 40 mg subcutáneos cada 2 semanas y leflunomida 20 mg/día vía oral hace 2 años. El paciente negó conductas sexuales de riesgo, contacto con tosedores crónicos o con personas con TBC, traumatismos previos en la cavidad oral, malestar general, tos, hemoptisis y fiebre nocturna. Fue tratado hace un mes con itraconazol vía oral y nistatina tópica durante 14 días sin ninguna mejoría. A su llegada los signos vitales eran normales. La exploración física no mostró hallazgos relevantes, a excepción de una gingivitis con edema granuloso y ulceraciones en el paladar duro, paladar blando, úvula, faringe y carrillo derecho (Figura 1). No se encontraron adenopatías a ningún nivel, ni cicatriz de vacunación con el bacilo Calmette-Guérin. La exploración pulmonar era normal. Los datos de

Figura 1. Ulceraciones en la cavidad oral secundarias a tuberculosis. Múltiples lesiones ulcerativas en paladar duro, paladar blando, úvula, faringe y carrillo derecho.



laboratorio iniciales solicitados fueron: linfopenia de 799 células/mm³ como único hallazgo relevante, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevados con valores de 43 mm/h y 46,7 mg/dL respectivamente. La radiografía de tórax no mostró alteraciones. Por la evolución y las características de la lesión se solicitaron otros estudios (anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena, anti-Smith, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-SCL70, anti-Jo1 y prueba de tuberculina), que resultaron ser negativos. El paciente recibió por 5 días caspofungina 50 mg IV al día, clindamicina 300 mg VO cada 6 horas y ceftriaxona 1 gr IV cada 12 horas sin mejoría, por lo que se decidió realizar una biopsia de la lesión (Figuras 2 y 3). Se solicitaron tinciones especiales como el hidróxido de potasio, ácido peryódico de Schiff, auramina-rodamina y cultivos para hongos y *Mycobacterias*, que resultaron negativos. La tinción de Ziehl-Neelsen mostró bacilos ácido alcohol resistentes y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el quantiferon para TBC resultaron también positivos. Estos hallazgos junto con los histopatológicos hicieron el diagnóstico de TBC palatina, por lo que el adalimumab fue suspendido y se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El paciente presentó mejoría clínica dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con disminución de la lesión en aproximadamente un 70%. A los dos meses de seguimiento el paciente se encuentra con buen control de la artritis psoriásica, no tiene sintomatología digestiva superior y la lesión en cavidad oral se resolvió por completo.

Figura 2. Biopsia de lesión en paladar duro. Tinción de hematoxilina y eosina vista a 10x. Se encuentran infiltrados inflamatorios compuestos por células plasmáticas y linfocitos, además de granulomas con células epiteloides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans.

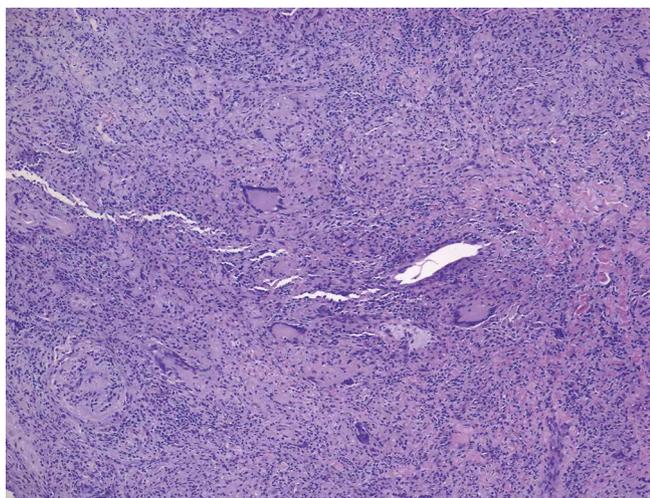
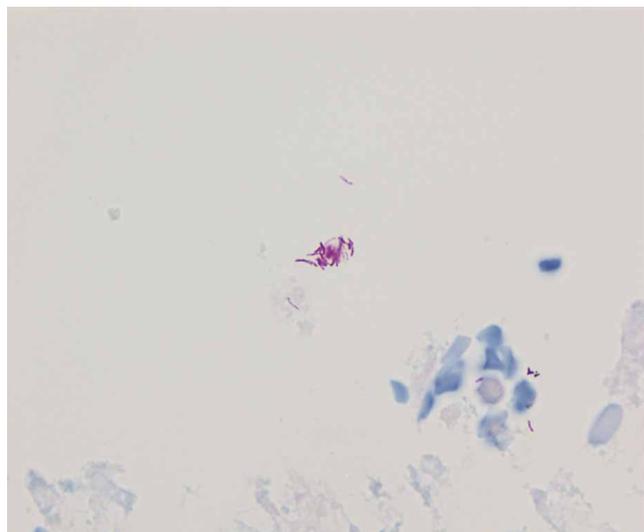


Figura 3. *Micobacterias* en biopsia de la lesión. Tinción de Ziehl-Neelsen vista a 100x. Se muestran bacilos ácido alcohol resistentes.



Discusión

La TBC es una enfermedad infecciosa causada por las bacterias pertenecientes a la familia *Mycobacterium*; la *Mycobacterium tuberculosis* es la más frecuente.^{2,3} Según la Organización Mundial de la Salud la TBC se encuentra en estado latente en una tercera parte de la población mundial y es la causa número uno en el mundo de muerte de origen infeccioso con 1,4 millones de defunciones en el 2015.^{1,4} Todos los órganos pueden afectarse, pero el pulmón es el órgano más frecuentemente involucrado.³ La TBC de la cavidad oral es muy poco común, probablemente porque la mucosa oral intacta, la producción de saliva y la presencia de flora saprófita son factores protectores que evitan la invasión de micobacterias.^{1,5-13} El uso de inmunosupresores de tipo anti-FNT α , puede modificar la respuesta inmune frente a la invasión microbiana y hacer más prevalente estas manifestaciones. Una revisión sistemática publicada en el 2010 por Kakisi y col. incluyó 145 casos de TBC en la cavidad oral (ninguno de ellos en tratamiento con anti-FNT α). El paladar duro es la estructura menos frecuentemente involucrada con solo 7 (4,8%) casos reportados.¹ En estos pacientes el promedio de edad fue de 43,5 años, la ulceración fue la lesión elemental más común (n = 5, 75%), la mitad tenían lesiones pulmonares concomitantes, 80% tuvieron reacción positiva frente al derivado de proteína purificada (PPD, *purified protein derivative*) y el 67% presentó positividad tanto en la tinción de Ziehl-Neelsen como en el cultivo para micobacterias.¹ Los siete casos publicados respondieron de manera favorable al tratamiento antifímico.¹

Es importante mencionar que dentro del estudio de las lesiones en la cavidad oral la TBC siempre debe ser considerada como una posibilidad, sobre todo en zonas endémicas y países subdesarrollados, como en México, donde la TBC continúa siendo un problema de salud pública.¹⁴ El compromiso del paladar duro puede darse en el contexto de TBC primaria o secundaria. El mecanismo de diseminación en estos dos casos es por inoculación directa (TBC primaria) o diseminación linfática o hematogena (TBC secundaria).¹⁵ Los autores, considerando los resultados de la PPD no reactiva y ante la ausencia de lesiones características en la radiografía de tórax, interpretan que puede tratarse de una forma primaria de la enfermedad.

El FNT α es una citocina que aumenta la capacidad fagocítica de los macrófagos y mantiene la formación óptima del granuloma de la TBC, como lo describen Bekker y col.¹⁶ El adalimumab es uno de los cinco anti-FNT α que se encuentran actualmente en el mercado. Este grupo de fármacos son ampliamente utilizados para tratar enfermedades autoinmunes y reumatológicas, entre otras. Los anti-FNT α han sido asociados con reactivación de TBC latente en muchos estudios.¹⁷ Un metaanálisis publicado en el 2017 por Zhang Z y col. que incluyó 29 ensayos clínicos controlados (14 de infliximab, 9 de adalimumab, 2 de golimumab, 1 de etarnecept y 3 de certolizumab pegol) con 11.879 pacientes (7.912 en el grupo de anti-FNT α y 3.967 en el grupo control) encontró 45 (0,57%) casos de TBC en el grupo en tratamiento con anti-FNT α y solo 3 (0,07%) casos en el grupo control, el odds ratio que obtuvieron fue de 1,94 (IC95%: 1,10-3,44; $p = 0,02$) para el grupo de anti-FNT α sin encontrar heterogeneidad relevante ($I^2 = 0\%$).¹⁷ En el análisis de subgrupos basados en el tipo de anti-FNT α utilizado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al riesgo de reactivación de TBC.¹⁷ La mayoría de las reactivaciones asociadas a los anti-FNT α ocurren en el pulmón, aunque en algunas ocasiones pueden estar involucrados otros órganos. Un caso publicado en el 2016 reportó a un hombre con enfermedad de Crohn en tratamiento con adalimumab y protocolo de tamizaje para TBC latente negativo que incluyó radiografía de tórax, PPD e *interferon- γ release assays* (IGRA). El paciente presentó 7 meses después del inicio del anti-FNT α fiebre, dolor y distensión abdominal secundario a líquido de ascitis, por lo que se realizó una paracentesis que resultó positiva para TBC (cultivo y biopsia), con buena respuesta al tratamiento antifímico.¹⁸ El protocolo de tamizaje de TBC latente para iniciar tratamiento con anti-FNT α ha disminuido considerablemente la reactivación de la TBC, pero debemos recordar que estos pa-

cientes por lo general se encuentran en tratamiento con otros inmunosupresores que disminuyen la sensibilidad y aumentan los falsos negativos de la PPD y del IGRA, siendo estas dos pruebas fundamentales en el diagnóstico de TBC latente en primer lugar.¹⁸ Además de los factores ya mencionados, la TBC de la cavidad oral se ha asociado a una disminución en la sensibilidad del cultivo y de la tinción de Ziehl-Neelsen con sensibilidades reportadas de 58% y 52% respectivamente.¹ La ventaja del cultivo es que permite la distinción entre diferentes micobacterias y su sensibilidad a antibióticos. No existen casos reportados de TBC de la cavidad oral causados por micobacterias resistentes a la rifampicina, aunque se espera que surjan en un futuro. La localización de la TBC en nuestro paciente y el uso de anti-FNT α podrían explicar la falta de positividad en el cultivo.¹ Por este motivo, para aumentar el rendimiento diagnóstico, algunos autores recomiendan realizar una biopsia de tejido.¹ Cualquier lesión oral con características macroscópicas sospechosas, que no responda a tratamiento antibiótico o que aparezca en el contexto de inmunosupresión, debe biopsiarse para descartar patologías sistémicas como poliangitis granulomatosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, cáncer, TBC, entre otras.¹ Se ha descrito que hasta el 3% de las lesiones pueden coexistir con un carcinoma y que esta a su vez es una causa de falta de respuesta al tratamiento antifímico.¹ La guía de tratamiento de la TBC del 2016 refiere que los mismos principios generales para el manejo de la TBC extrapulmonar deben de ser aplicados en TBC de la cavidad oral.¹⁹ El esquema antimicrobiano con mayor efectividad es isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol una vez al día por 56 dosis como fase intensiva e isoniacida, y rifampicina una vez al día por 126 dosis como fase de sostén, aunque existen algunas variaciones.¹⁹ Existen muchas indicaciones de iniciar tratamiento antifímico de manera empírica. En nuestro caso, el uso concomitante de anti-FNT α y la positividad para TBC en la tinción de Ziehl-Neelsen, PCR e IGRA de la lesión fueron los factores determinantes para iniciar un tratamiento temprano. Otra consideración importante es la suspensión del anti-FNT α en el contexto de TBC (si la enfermedad de base lo permite) y, aunque no existe un consenso, la mayoría de los expertos opina que puede reanudarse al terminar la fase intensiva del tratamiento antifímico siempre y cuando el paciente haya tenido una respuesta clínica favorable.^{19, 20}

Conclusión: hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer caso de TBC en paladar duro asociado al uso de anti-FNT α y el primer caso de TBC en paladar duro reportado en México. En países con alta prevalencia de TBC se espera un aumento en la incidencia de las

manifestaciones extrapulmonares de la TBC, incluidas las orales. La alta sospecha clínica y la toma de biopsia son claves para iniciar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones serias. El cumplimiento de las guías de tratamiento es fundamental incluso en las localizaciones más raras de la TBC.

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

Sostén financiero. No se solicitó ningún apoyo financiero para la elaboración del caso clínico.

Referencias

- Kakisi OK, Kechagia AS, Kakisis IK, Rafailidis PI, Falagas ME. Tuberculosis of the oral cavity: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2010; 118: 103-109.
- Chen I, Jamal S, Pua K. Primary tuberculosis of palate. *Malays Fam Physician* 2015; 10: 32-34.
- Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011; 378: 57-72.
- Gilpin C, Korobitsyn A, Weyer K. Current tools available for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 145-151.
- Ray P, Halder A, Chowdhury J, Roy A-K. Primary tuberculosis in soft palate: Case report of a rare entity. *Indian J Dermat* 2014; 59: 423.
- Saroch A, Pannu AK. A case of hard palate perforation. *J Family Med Prim Care* 2016; 5: 865-867.
- Piasecka-Zeyland E, Zeyland J. On the inhibitory effect of human saliva on the growth of tubercle bacilli. *Tubercle* 1937; 19: 24-27.
- Molina M, Ortega G, Vera V, Pérez Luján R. Tuberculosis of the palate. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1996; 14: 630-631.
- Kamala R, Sinha A, Srivastava A, Srivastava S. Primary tuberculosis of the oral cavity. *Indian Journal Dental Research* 2011; 22: 835-838.
- Kumar V, Singh A-P, Meher R, Raj A. Primary tuberculosis of oral cavity: a rare entity revisited. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 354-356.
- Zaki S-A, Bhongade S, Vartak S-S. Perforation of the hard palate due to tuberculosis. *Dent Res J (Isfahan)* 2012; 9: 804-806.
- Sierra C, Fortun J, Pais J, Gomez-Mampaso E. Tuberculosis of the palate without lung involvement. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 509-510.
- Mignogna M, Muzio L, Favia G, Ruoppo E, Sammartino G, Zarrelli C, Bucci E. Oral tuberculosis: a clinical evaluation of 42 cases. *Oral Dis* 2000; 6: 25-30.
- Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, Hernández-Hernández A, Ortega-Baeza VM, Montero-Campos R, Sulca JA, Martínez-Olivares ML, Mongua-Rodríguez N, Baez-Saldaña R, González-Roldán JF, López-Gatell H, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osornio J, Jiménez-Corona ME. Association of pulmonary tuberculosis and diabetes in Mexico: analysis of the national tuberculosis registry 2000–2012. *PloS One* 2015; 10: 0129312.
- Solanki S, Gadre UC, Solanki M, Kaur R. Tuberculosis of palate. *Lung India: official organ of Indian Chest Society* 2015; 32: 188.
- Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, Ryffel B, Kaplan G. TNF- α controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001; 166: 6728-6734.
- Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open* 2017; 7: 012567.
- Tranah TH, Luk SY, Gess M. Extra-pulmonary Reactivation of Latent Tuberculosis After Initiation of Anti-tumour Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease-Are Current Screening Strategies Adequate? *Journal of Crohn's & Colitis* 2017; 762-763.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147-e195.
- Cantini F, Prignano F, Goletti D. Restarting biologics and management of patients with flares of inflammatory rheumatic disorders or psoriasis during active tuberculosis treatment. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 78-82.

Abdomen agudo como presentación de fibromatosis mesentérica

Neith Ortega Pérez, David Fernández San Millán, Dácil Montesdeoca Cabrera, Esteban Pérez Alonso, Juan Ramon Hernández Hernández

Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Complejo Universitario Hospital Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):250-253

Recibido: 09/04/2018 / Aceptado: 31/05/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

La fibromatosis mesentérica es una entidad rara y se define como una neoplasia monoclonal derivada de estructuras musculoaponeuróticas. A pesar de su comportamiento benigno muestra un alto riesgo de recurrencia local y de crecimiento agresivo. El tipo de tratamiento a elegir resulta una decisión difícil debido a su presentación inespecífica. Presentamos el caso de una fibromatosis mesentérica que se manifestó clínicamente como un abdomen agudo y revisamos algunos aspectos de este tumor.

Palabras claves. *Fibromatosis mesentérica, poliposis adenomatosa familiar, tumores desmolde.*

Acute abdomen as presentation of mesenteric fibromatosis

Summary

Mesenteric fibromatosis is a rare condition defined as a monoclonal neoplasia derived from musculoaponeurotic structures. Despite its benign nature, shows a high risk of local recurrence and aggressive growth. The type of treatment to apply is a difficult decision due to non-specific presentation. Here we present a case of a mesenteric fibromatosis which clinically showed as an acute abdomen and we review some aspects of this tumor.

Key words. *Mesenteric fibromatosis, familial adenomatous polyposis, desmoid tumors.*

Abreviaturas

FM: Fibromatosis mesentérica.

PAF: Poliposis adenomatosa familiar.

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal.

TD: Tumor desmoide.

La fibromatosis mesentérica (FM) es una forma rara de proliferación fibroblástica de características histológicas benignas, con crecimiento local rápido, que afecta fundamentalmente al mesenterio del intestino delgado.¹

Correspondencia: Neith Ortega Pérez
Avenida Marítima del Sur, s/n (35016). Las Palmas de Gran Canaria,
España / Tel.: 928444000/690651747
Correo electrónico: neithortega@gmail.com

Según la localización se dividen en abdominal (pared abdominal anterior), extraabdominal (tórax, extremidades, cabeza y cuello) e intraabdominal (mesenterio, pelvis, intra o retroperitoneal), representando estos últimos aproximadamente un 50% del total. Se describen dos tipos diferentes: los esporádicos y aquellos asociados a poliposis adenomatosa familiar (PAF) (5-10%). Mientras que los desmoides esporádicos abdominales son más comunes en las mujeres en edad reproductiva, los tumores desmoides extraabdominales son más comunes en varones y los intraabdominales se relacionan con PAF asociados al síndrome de Gardner.²

Caso clínico

Presentamos el caso de una FM que se manifestó clínicamente como un abdomen agudo. Mujer de 30 años con antecedentes personales de parálisis cerebral infantil y tetraparesia espástica, así como varias cirugías traumáticas. Acude a urgencias por deterioro del estado general, presentando pérdida de peso, fiebre hasta 38 °C y rictus doloroso que había empeorado en los últimos días. La exploración física fue difícil por la enfermedad de base de la paciente, pero se evidenció un mal estado general.

A la palpación abdominal se detecta una masa dolorosa en flanco derecho, y en la ecografía solicitada de urgencia se confirma la presencia de una tumoración de 9 x 9 x 7 cm dependiente del intestino delgado con líquido libre (Figura 1). Se realizó una laparotomía y se constató una peritonitis purulenta generalizada secundaria a tu-

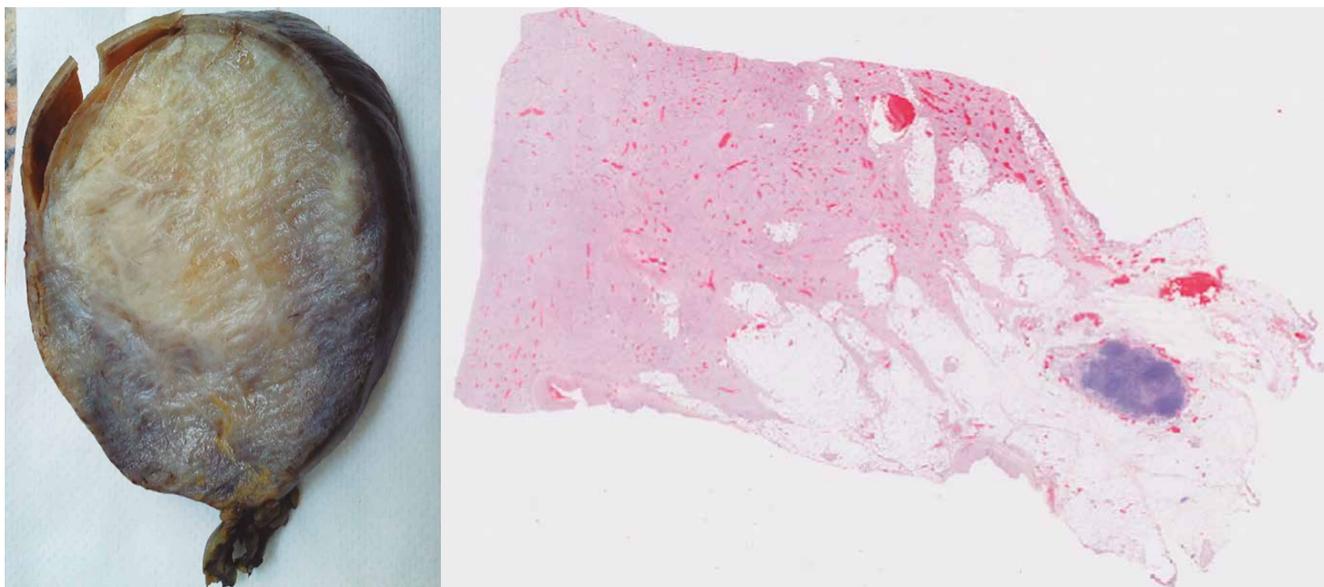
moración perforada en íleon distal compatible macroscópicamente con tumor estromal gastrointestinal, conocido como GIST (Figura 2), por lo que se realizó resección ileocecal con anastomosis ileocólica.

El informe anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica resecada confirmó el diagnóstico de FM tipo desmoide (Figura 3). El postoperatorio se desarrolló sin incidencias, y se presentó como única complicación una infección de la herida quirúrgica que se resolvió de forma satisfactoria. Actualmente la paciente se encuentra asintomática.

Figura 1. TC abdominal. Se observa la presencia de una masa que parece depender del intestino delgado y líquido libre en relación con una probable perforación tumoral.



Figuras 2 y 3. Aspecto macro y microscópico de la tumoración. Suele presentar un patrón mal circunscrito que se compone de la proliferación de células fusiformes estrelladas que forman fascículos largos sin mostrar generalmente atipia nuclear o hiperchromasia, que son fuertemente positivas con vimentina. La inmunorreactividad nuclear a betacatenina se expresa frecuentemente, en el 67-80% de los casos.



Discusión

La FM se trata de una neoplasia rara de estirpe miofibroblástica, no metastatizante, pero localmente agresiva y con tendencia a la recurrencia. Presenta una prevalencia del 3% de los tumores de partes blandas y el 0,03% de todas las neoplasias.² El subtipo de tumor desmoide (TD) constituye la causa más frecuente de tumor primario en el mesenterio.³

El tumor aparece más frecuentemente en el mesenterio del intestino delgado, y su localización es menos frecuente en el mesocolon transversal, ligamento gastrohepático y ligamento gastroesplénico.¹ Los TD se dividen en 2 grupos: esporádicos y asociados a la PAF (< 10% del total).⁴⁻⁸ Clínicamente el comportamiento puede ser muy variado y depende de la localización; existiendo en un extremo del espectro formas asintomáticas, de pequeño tamaño y crecimiento lento, y en el otro, lesiones rápidamente progresivas y de gran tamaño que pueden producir complicaciones por compresión u obstrucción de estructuras vecinas, como cuadro de oclusión intestinal o hidronefrosis.^{3,6} La clínica más frecuente es la de una masa abdominal cuya sintomatología dependerá de su localización.¹ Nuestro caso debutó como cuadro de abdomen agudo secundario a la perforación de la tumoración.

En cuanto al diagnóstico, las técnicas de imagen aportan datos anatómicos que definen la relación del tumor con las estructuras adyacentes y permiten evaluar la resecabilidad y posibilidades de tratamiento.^{4,6} El método diagnóstico de elección es la tomografía computada (TC), que nos confirma la heterogeneidad de la masa, la localización mesentérica y la relación con las estructuras vasculares y parenquimatosas adyacentes.¹

Resulta fundamental el estudio del colon en estos pacientes, debido a la frecuente asociación de la FM con el síndrome de Gardner. En nuestro caso, la existencia de un síndrome de Gardner asociado se descartó debido a la colonoscopia normal.

El diagnóstico de confirmación es histológico y por inmunohistoquímica de la biopsia o pieza quirúrgica donde la inmunorreactividad nuclear a betacatenina se expresa frecuentemente en el 67-80% de los casos.⁴ Si bien histopatológicamente presenta signos de benignidad, presenta un comportamiento biológico que implica una tendencia a la infiltración de los tejidos adyacentes y a la recidiva local tras su extirpación.^{1,3}

El diagnóstico diferencial de los TD intraabdominales debe realizarse con el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), el tumor fibroso solitario, el tumor inflamatorio miofibroblástico, la mesenteritis esclerosante y la fibrosis retroperitoneal (ya sea idiopática o secundaria a fármacos o a enfermedad maligna subyacente).³ Los TD abdo-

minales pueden coexistir con los GIST, sin embargo, el diagnóstico diferencial suele resultar sencillo, ya que estos suelen expresar c-kit (mientras que en la fibromatosis este es persistentemente negativo), CD34, y son casi siempre betacatenina negativo.³

En nuestro caso no pudo establecerse un diagnóstico preoperatorio con exactitud, debido a su debut como abdomen agudo, por lo que estuvo justificada la realización de una laparotomía exploradora con fines tanto diagnóstico como terapéutico. Además, en nuestra paciente la sospecha de GIST se debía a la morfología de la tumoración, pero los hallazgos de la anatomía patológica e inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de FM tipo desmoide.

Así mismo, debemos descartar entre otras posibilidades diagnósticas el tumor carcinoide, sobre todo aquellos que se originan a nivel del tracto biliar o páncreas. El linfoma, la esclerosis mesentérica y el fibrosarcoma retroperitoneal también deberían descartarse.^{2,8}

La actitud terapéutica a elegir es una decisión difícil debido a que no existe consenso sobre su aplicación ni sobre las indicaciones. Las posibilidades terapéuticas comprenden la observación clínica y con métodos de imagen en aquellos pacientes con TD pequeños que no afectan a estructuras cercanas o para pacientes con síntomas leves, de forma que pueden ser seguidos clínicamente y con métodos de imagen.^{3,5,7}

Sin embargo, el tratamiento de elección lo constituye la extirpación quirúrgica completa del tumor con márgenes microscópicos negativos, con preservación de la función orgánica provocando mínima morbilidad.^{3,5} Debido a la capacidad de infiltración local es frecuente la extirpación incompleta con la consecuente aparición de recidivas locales, de ahí que se hayan desarrollado diferentes tratamientos adyudantes.¹ Entre ellos tenemos la radioterapia, que constituye una opción inicial eficaz para pacientes no candidatos a cirugía o que la rechazan la misma o en los cuales la morbilidad quirúrgica sería inaceptable. Pero su indicación está justificada como tratamiento adyuvante en el caso de márgenes quirúrgicos positivos, en un intento de disminuir el riesgo de recurrencia local.

En cuanto al tratamiento médico existen diferentes opciones, desde el uso de la quimioterapia citotóxica en caso de tumores irresecables o refractarios a otros tratamientos hasta el uso de antiestrógenos. Así mismo, su combinación con antiinflamatorios no esteroideos tipo sulindac o indometacina constituye otra opción terapéutica.

Como se apunta en algunos artículos el tratamiento con tamoxifeno en dosis elevadas y sulindac en pacientes con PAF y TD resulta efectivo, presentando una respues-

ta parcial o completa. Además, se están desarrollando en la actualidad diferentes terapias moleculares como el uso del interferón o el imantinib; este último es eficaz en la fibromatosis ya que estos tumores expresan receptores de PDGF.⁵ Sin embargo, ninguno de estos enfoques resulta totalmente eficaz en la mayoría de los pacientes. Ello, unido a la ausencia de estudios aleatorizados y prospectivos para el tratamiento, hace que su abordaje óptimo sea todo un reto, por lo que el tratamiento debe ser individualizado.^{1, 8}

La historia natural de estos tumores es variable. Se ha descrito la resolución espontánea en el 10%, recurrencia en el 30%, el 50% se mantienen estables después del diagnóstico y el 10% son de progresión rápida.²

En nuestro caso, como ya se ha comentado, la paciente tuvo que ser intervenida de forma urgente y en la actualidad se encuentra asintomática sin recibir tratamiento adyuvante y sin hallazgos clínicos ni radiológicos que nos hagan sospechar recidiva.

Así mismo, estos pacientes deberán someterse a un seguimiento estricto clínico y radiológico durante los primeros años debido a la elevada tasa de recidiva local.⁸

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

Sostén financiero. No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Referencias

1. Fernández Bermejo M, Santander Vaquero C, Olivera J, Lo Iacono O, García Buey L, Pajares García JM. Fibromatosis mesentérica como causa de masa abdominal única. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 126-128.
2. Luzón Solanas L, Montoro Huguet M. Enfermedades del mesenterio. Procesos inflamatorios. *Patología vascular. Isquemia mesentérica. Medicine* 2016; 12: 178-188.
3. Vida Pérez L, Martínez Rivas F. Tumores desmoides intraabdominales. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 314-319.
4. Quintini C, Ward G, Shatnawi A, Xhaja X, Hashimoto K, Steiger E, Hammel J, Diago Uso T, Burke CA, Church JM. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. *Ann Surg* 2012; 255: 511-516.
5. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Moller P, Myrhoi T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713.
6. González MA, Menéndez R, Ayala JM, Herrero M, Cuesta J, Domínguez A, Martínez M, Graña JL, Pozo F. Intra-abdominal desmoid tumor. *Cir Esp* 2005; 77: 362-364.
7. Reddy Kallam A, Vrama Krishna B, Kishore Roy G, Karthik KRV. Desmoid Tumours: Our Experience of Six Cases and Review of Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8: NE01-NE04.
8. Galletto P, Leoz ML, Castells A, Balaguer F. Tumores desmoides intraabdominales en la poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 580-586.

Síndrome de úlcera rectal solitaria manifestada como lesiones proliferativas. Reporte de tres pacientes adolescentes

Alexis José Ormeño Julca,¹ Walter Espino Saavedra,² Flavio Maticorena Agramonte,¹ Jorge Reynoso Tantalean,¹ Carlos Chávez Burgos,¹ Victoria Polar Córdova,¹ Carla León Alcántara¹

¹ Servicio de Pediatría.

² Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):254-259

Recibido: 24/04/2018 / Aceptado: 19/06/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

El síndrome de úlcera rectal solitaria es un trastorno benigno del recto y sigmoides que se manifiesta con síntomas clínicos como rectorragia, esfuerzo durante la defecación, sensación de evacuación incompleta y dolor en la región perianal, así como por hallazgos endoscópicos e histológicos característicos. Es considerada una entidad rara en pediatría, por lo cual usualmente se realiza un diagnóstico tardío. La etiología no ha sido aclarada completamente, pero se considera como causa de los cambios isquémicos en el recto asociados a la con-

tracción muscular paradójica del suelo pélvico y del esfínter anal externo con prolapso rectal. Los hallazgos endoscópicos varían desde eritema de la mucosa rectal a úlceras únicas o múltiples e incluso lesiones polipoideas. Se presentan tres casos de adolescentes con lesiones, tipo proliferativas, en el recto.

Palabras claves. Úlcera rectal, proliferativa, adolescentes.

Solitary rectal ulcer syndrome manifested as proliferative lesions. Report of three adolescent patients

Summary

Solitary rectal ulcer syndrome is a benign disorder of the rectum and sigmoid colon that manifests with rectal bleeding, straining during defecation, feeling of incomplete evacuation and pain in the perianal region, as well as, characteristic endoscopic and histological findings. It is considered a rare entity in pediatrics, so usually a late diagnosis is made. The etiology has not been fully clarified, but ischemic changes in the rectum associated with paradoxical muscle contraction of the pelvic floor and the external anal sphincter with rectal prolapse are considered as causes. The endoscopic findings vary from rectal mucosal erythema to single or multiple ul-

Correspondencia: Alexis Ormeño Julca
Calle Francisco Cabrera 118B. Chiclayo, Lambayeque, Perú
Tel. fijo: 51 074 262494 / Tel. celular: 51 949900620
Correo electrónico: alexisjulca@yahoo.es

cers and even polypoid lesions. Three cases of adolescents with proliferative type lesions in the rectum are presented.

Key words. Rectal, proliferative ulcer, teenagers.

Abreviaturas

SURS: Síndrome de úlcera rectal solitaria.

VCC: Videocolonoscopia.

PEG: Polietilenglicol.

El síndrome de úlcera rectal solitaria (SURS) es un trastorno benigno y poco común del recto y de la región sigmoidea, que puede ser diagnosticado teniendo en cuenta síntomas clínicos como rectorragia, esfuerzo durante la defecación, sensación de evacuación incompleta y dolor en la región perianal, así como por hallazgos endoscópicos e histológicos característicos.^{1,2} Su incidencia no ha sido establecida pero se ha estimado en 1 por cada 100.000 individuos por año, con una media de edad de presentación, según la mayoría de reportes, de 48 años (rango: 14-76).^{3,4} Esta entidad se ha reportado como una rara condición en pacientes pediátricos por lo cual usualmente se realiza un diagnóstico tardío en esta población.⁵ La etiología no ha sido completamente establecida, pero pareciera ser secundaria a los cambios isquémicos en el recto asociados a la contracción muscular paradójica del suelo pélvico y del esfínter anal externo con prolapso rectal.⁶ Los hallazgos endoscópicos son variables, desde eritema en la mucosa a úlceras únicas o múltiples e incluso lesiones de aspecto proliferativo.^{4,7}

Se presentan tres casos de pacientes adolescentes con lesiones tipo proliferativas y polipoideas en el recto, representando una variante del SURS.

Caso clínico 1

Varón de 14 años con rectorragia recurrente indolora de 1 año de evolución, acompañada de deposiciones de consistencia aumentada y sin síntomas adicionales. El examen físico no mostró hallazgos contributorios y el hemograma, la velocidad de sedimentación globular y el perfil de coagulación fueron normales.

La videocolonoscopia (VCC) mostró múltiples lesiones polipoideas en el recto a 3 centímetros del margen anal, algunas de distribución circunferencial (Figura 1).

La mucosa del colon sigmoideas y del resto del colon tuvo un aspecto endoscópico normal. El examen histopatológico mostró un severo infiltrado inflamatorio inespecífico con tejido de granulación y necrosis, así como la presencia de fibras musculares lisas y de colágeno en la lámina propia.

Se prescribió polietilenglicol con electrolitos 0,5 gramo/kg/día vía oral y sucralfato 2 gramos como enema de retención cada 12 horas, con mejoría de los síntomas al control por consultorio externo a los 2 meses.

La VCC de control a los 3 meses evidenció en el recto lesiones ulceradas cubiertas de fibrina y otras polipoideas que comprometían casi toda la circunferencia del lumen, con eritema circundante de la mucosa. El resto del colon de aspecto normal (Figura 2).

Figura 1. Se observan múltiples lesiones de aspecto polipoide en el recto, sangrantes al roce con el equipo, algunas de las cuales comprometen toda la circunferencia. La superficie de las lesiones está ulcerada y cubierta de exudado en la mayoría de ellas. La mucosa circundante se muestra lisa y con un patrón vascular anormal.

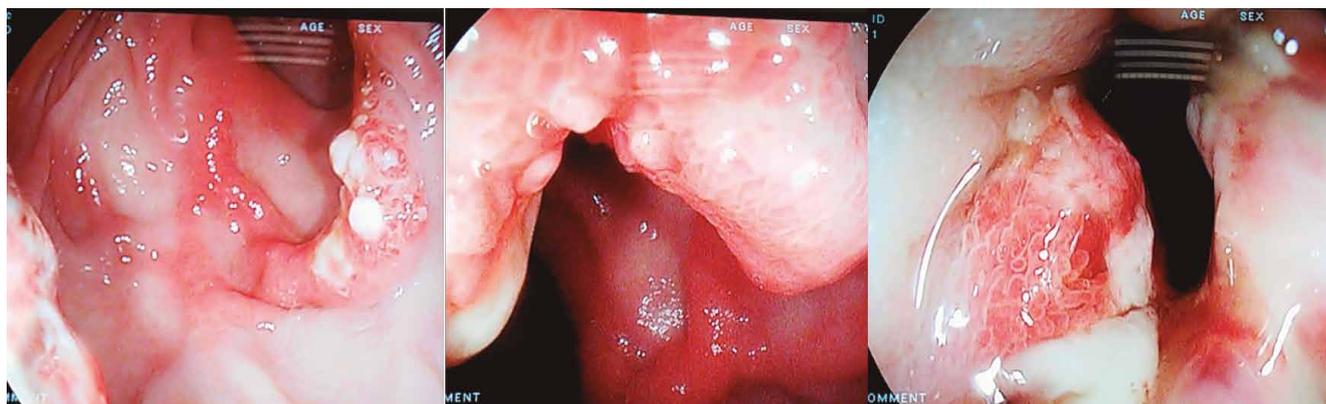


Figura 2. Se observan algunas lesiones ulceradas, cubiertas de fibrina y otras de aspecto polipoide, sangrantes al roce con el equipo y que comprometen casi toda circunferencia rectal, con la mucosa circundante de aspecto eritematoso.



Caso clínico 2

Varón de 13 años con historia de 18 meses con recurrencia de hemorragia recurrente y expulsión de moco con las deposiciones, las cuales son duras y en ocasiones difíciles de evacuar. Asimismo, familiares notan palidez, hiporexia y pérdida de peso (aproximadamente 2 kg durante todo el tiempo de enfermedad). Fue evaluado ambulatoriamente y en el examen de las heces se encontraron huevos de *Strongyloides stercoralis*. Se administró ivermectina sin

mejoría de los síntomas. Por este motivo fue evaluado en nuestro hospital.

Al examen físico se encontró palidez y dolor a la palpación profunda en el hipogastrio. El hemograma mostró anemia leve normocítica y normocrómica, con una fórmula leucocitaria normal y reticulocitos levemente incrementados. El perfil de coagulación y el hepatograma fueron normales. En la VCC se encontró desde los 2 cm hasta los 5 cm del margen anal lesiones ulceradas múltiples y algunas de aspecto proliferativo que comprometían el 75% de la circunferencia rectal (Figura 3A).

El estudio anatomopatológico de las lesiones mostró un infiltrado inflamatorio severo, con tejido de granulación y depósito de colágeno en la lámina propia. Se prescribió PEG con electrolitos 0,5 gr/kg/día y sucralfato como enema de retención 2 gramos cada 12 horas, sin mejora de la sintomatología. A los 2 meses la VCC de control mostró lesiones de aspecto proliferativo que comprometen toda la circunferencia rectal (Figura 3B).

El estudio anatomopatológico mostró infiltrado inflamatorio agudo y crónico con la presencia de fibras musculares y depósito de colágeno en la lámina propia. Se realizó una tomografía computada de abdomen y pelvis, encontrándose una lesión sólida a nivel del recto (Figura 4). Se coordinó la referencia para evaluación por cirugía pediátrica por la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

Figura 3. A. Mucosa rectal con lesiones ulceradas múltiples cubiertas con fibrina, algunas de aspecto proliferativo que comprometen el 75% de la circunferencia rectal. **B.** Control a los dos meses con presencia de lesiones ulceradas y proliferativas extensas con compromiso de toda la circunferencia de la luz rectal, sangrantes al roce con el equipo.

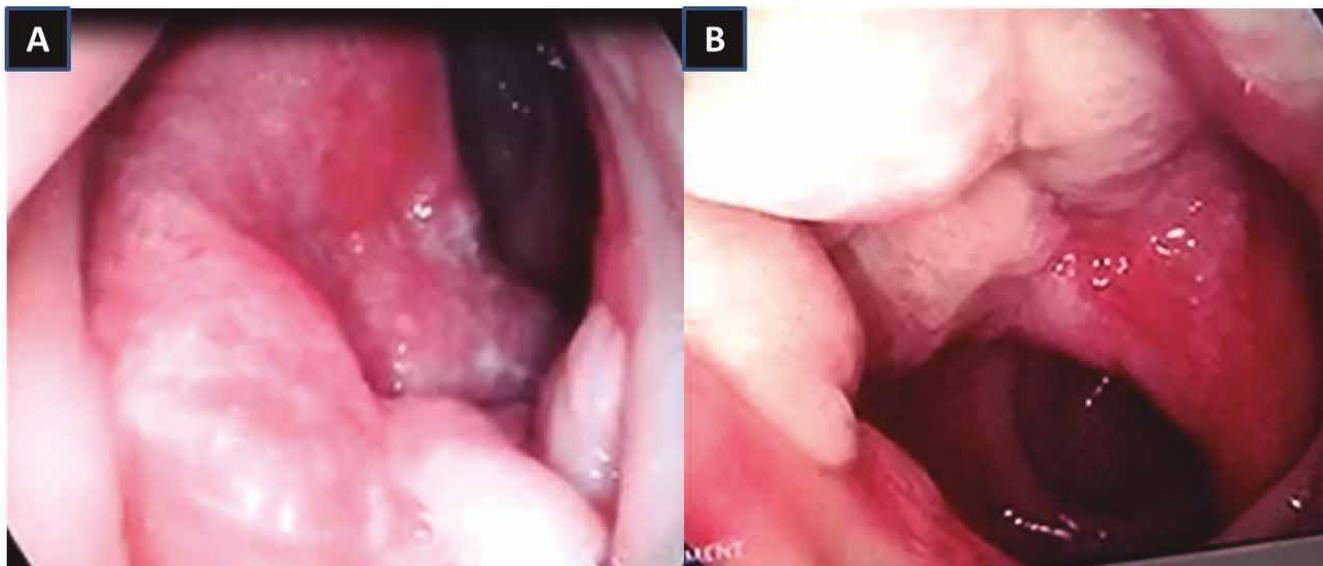
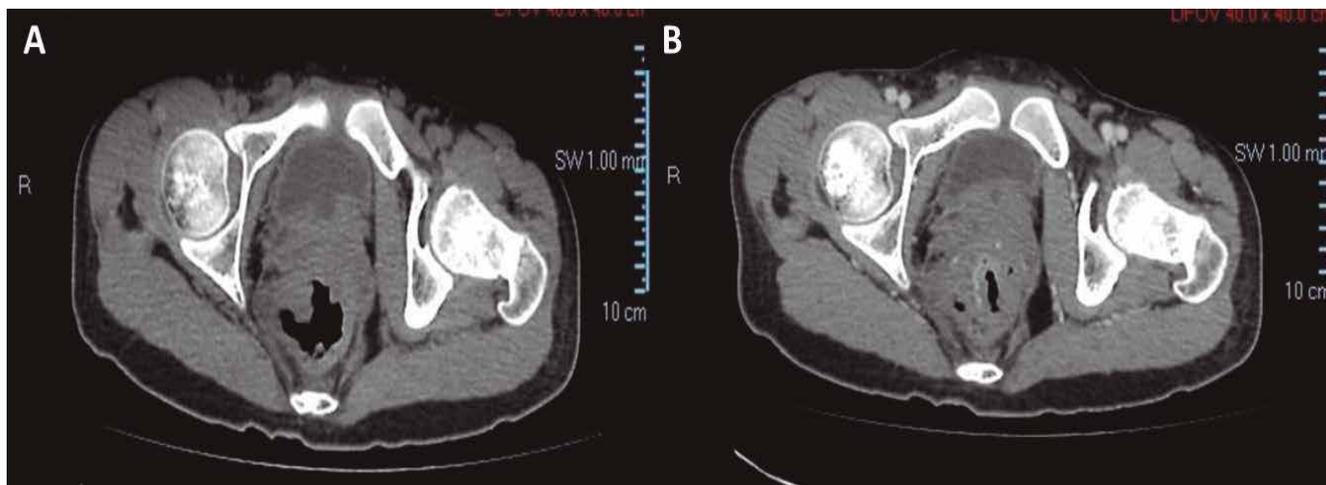


Figura 4. Tomografía computada abdominal y pélvica con sustancia de contraste oral y endovenosa que muestra a nivel del recto una lesión de 21 por 20 milímetros, heterogénea, de aspecto proliferativo y que capta contraste. No se observan adenopatías en el retroperitoneo y cadenas linfáticas ilíacas. El resto de los órganos es de aspecto normal.



Caso clínico 3

Adolescente mujer de 14 años con historia de rectorragia indolora desde hace 4 años. Hace 3 años se realizó una VCC con el diagnóstico de proctitis. El estudio anatomopatológico reportó mucosa colónica ulcerada con áreas de necrosis, hiperplasia vascular reparativa, tejido de granulación y ausencia de abscesos crípticos. Aun así, recibió tratamiento por vía oral durante 6 meses con mesalazina 50 mg/kg/día con remisión parcial. Estos episodios se han repetido en forma episódica aproximadamente cada dos meses.

Desde hace un mes refiere nuevamente presencia de rectorragia y moco en las deposiciones, que son blandas y con ausencia de dolor al defecar. El examen físico no mostró alteraciones y el hemograma, el perfil de coagulación y el hepatograma fueron normales.

En la VCC se encontró desde los 8 cm hasta los 11 cm del margen anal una mucosa con úlceras múltiples cubiertas con fibrina y lesiones de aspecto proliferativo que disminuyen la luz rectal (Figura 5).

El examen histopatológico mostró infiltrado inflamatorio agudo y crónico inespecífico y la presencia de fibras musculares en la lámina propia (Figuras 6 A, B, C).

Se indicó PEG con electrolitos 0,3 gr/Kg vía oral y sucralfato 2 gramos/día como enema de retención con mejoría de los síntomas a la reevaluación a los 3 meses. Desafortunadamente la paciente no regresó para la VCC de control.

Figura 5. Colonoscopia con mucosa rectal de aspecto edematoso, friable con lesiones ulceradas cubiertas con fibrina y otras de aspecto proliferativo que afectan el 75% de circunferencia rectal, provocando disminución de la luz.

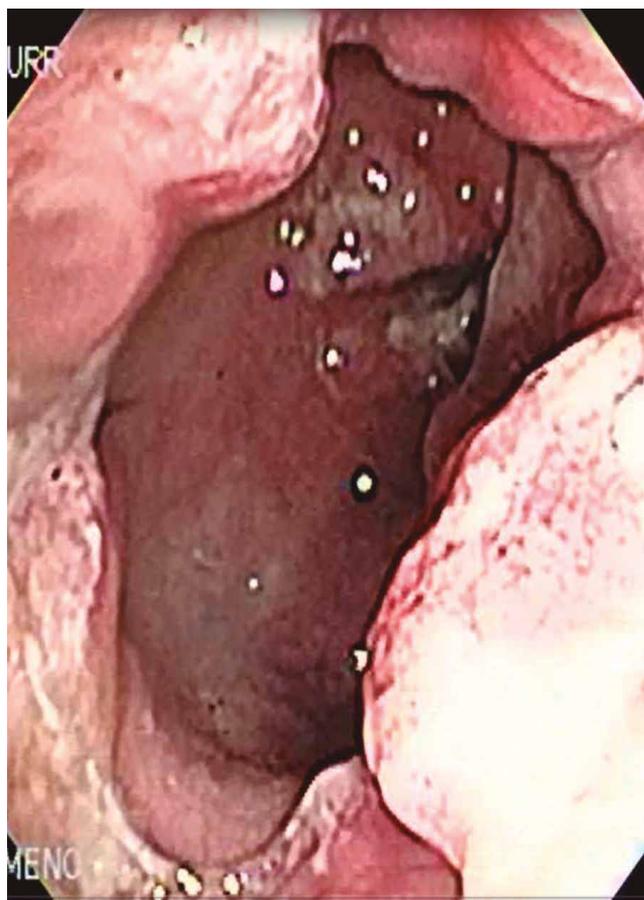
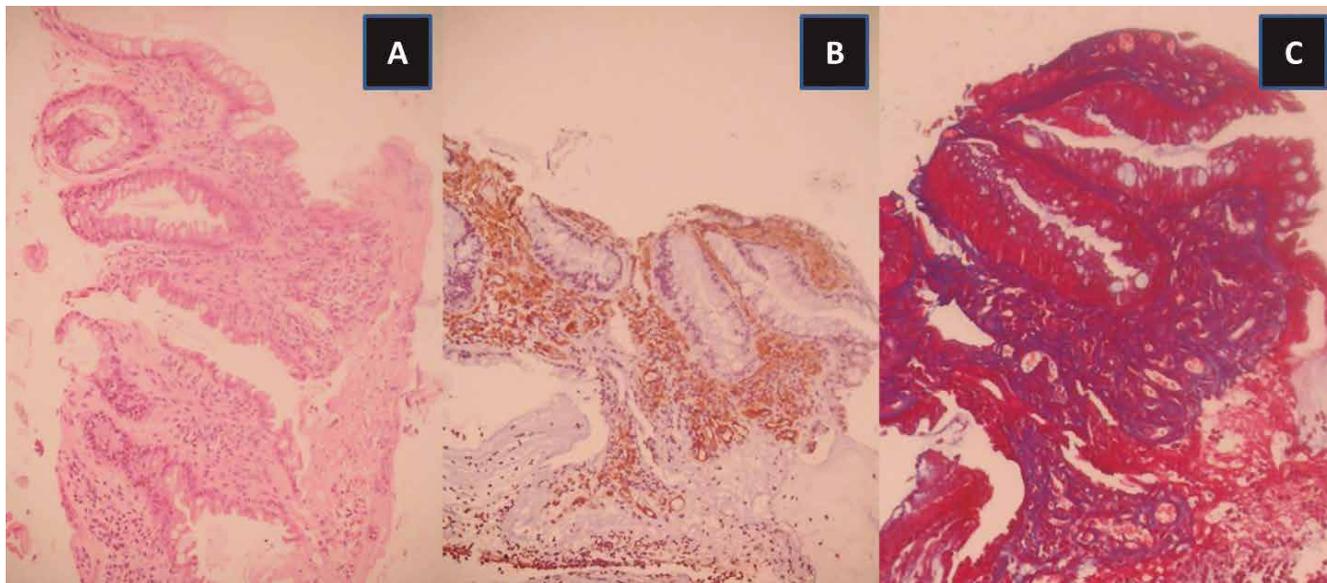


Figura 6. **A.** Tinción hematoxilina-eosina, con infiltrado inflamatorio agudo y crónico inespecífico con áreas erosivas y tejido de granulación con pérdida de la arquitectura ganglionar y cambios epiteliales reactivo. **B.** Inmunohistoquímica para actina de músculo liso, que muestra fibras musculares lisas de aspecto hipertrofiado, que ocupan la lámina propia. **C.** Tinción tricrómica de Masson, con depósito de colágeno en la lámina propia.



Discusión

En 1969, Madigan y Morson establecieron por primera vez los criterios diagnósticos del SURS, basados en hallazgos clínicos e histológicos en una serie de 68 casos.⁸ Se considera un trastorno crónico benigno poco común en adultos y raramente reportado en niños. Mohsen reportó 55 casos pediátricos de SURS en 11 años con una media de edad de $10,4 \pm 3,7$ años (rango: 1,5-17).⁹ La manifestación más frecuentemente reportada en niños es la rectorragia (91-98,2%), seguida del excesivo esfuerzo durante la defecación (90,9%), acompañado de sensación de evacuación incompleta, heces con moco, constipación, dolor abdominal, tenesmo, diarrea y dolor rectal.^{9, 10} El sangrado rectal puede ser escaso, como en los casos 1 y 3, o puede llegar a ser severo, requiriendo incluso transfusión de paquete globular.¹¹ En el caso 2 se encontró anemia leve normocítica, con reticulocitos aumentados y sin evidencia de hemólisis, como puede encontrarse en pacientes con anemia secundaria a pérdida sanguínea.¹²

En cuanto a la etiología, la literatura permite concluir que la combinación de una alta presión rectal durante la defecación, el prolapso rectal oculto y la contracción insuficiente del músculo puborrectal, además del trauma que puede causar daño directo, conllevan a hiperemia, isquemia y finalmente ulceración de la pared rectal.¹³

Por ello actualmente se recomienda que en todos los pacientes pediátricos con el diagnóstico de SURS se solicite defecografía y manometría anorrectal para definir la alteración fisiopatológica primaria y para seleccionar el tratamiento más adecuado.⁹ Estos estudios no fueron realizados en nuestros pacientes.

Los hallazgos endoscópicos más frecuentes en niños son úlceras (67,3%), lesiones polipoides (12,7%) y eritema de la mucosa (10,9%).⁹ En los casos de lesiones polipoides se puede retrasar el diagnóstico debido a que su aspecto puede ser confundido con un pólipo inflamatorio, pólipos hiperplásicos o carcinoma rectal, sobre todo cuando tienen una distribución circunferencial y una superficie ulcerada.^{14, 15} Es característico que el resto de la mucosa rectocolónica no presente lesiones. Es importante para establecer el diagnóstico, tomar biopsias de las lesiones observadas por endoscopia y de las áreas periféricas a la lesión, de aspecto normal.¹⁶

El estudio histopatológico es el estándar de oro para establecer el diagnóstico. La lámina propia es reemplazada por músculo liso y colágeno, lo que provoca hipertrofia y desorganización de la *muscularis mucosae*, tal como se observa en los tres casos. Estas características, también denominadas “obliteración fibromuscular”, además de los hallazgos clínicos y endoscópicos, permiten distin-

guir el SURS de otras entidades como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis isquémica crónica.¹⁷ En los casos de lesión tipo pólipo, la mucosa tiene una configuración villiforme y en algunos casos, las glándulas pueden quedar atrapadas en la submucosa (colitis quística profunda).¹⁸

En cuanto al tratamiento del SURS en pediatría, la experiencia es limitada, con esquemas terapéuticos muy variados y resultados clínicos poco documentados. El manejo conservador incluye evitar el esfuerzo, aumentar la ingesta de fibra y el uso intermitente de laxantes es considerado el tratamiento inicial.⁸ La administración de enemas con sucralfato, sulfasalazina o corticoides también se ha reportado efectiva.⁸ En nuestros tres pacientes se instauró inicialmente un tratamiento conservador que incluyó PEG vía oral y sucralfato rectal tópico con resultados no satisfactorios, como se demostró en las VCC de control de los casos 1 y 2. El tratamiento conservador puede no ser efectivo si la enfermedad está más avanzada, especialmente en aquellos casos en los que existe un alto grado de intususcepción, prolapso o fibrosis rectal, esta última evidenciada con la coloración tricrómica de Masson en el estudio histopatológico de nuestros casos.¹⁹ En los pacientes con prolapso rectal y en aquellos que permanecen sintomáticos a pesar de intentar varios tratamientos médicos, se recomienda el tratamiento quirúrgico.^{15, 20} Bonnard reportó la primera rectopexia exitosa por laparoscopia en un paciente de 12 años, que se tornó asintomático al día siguiente del seguimiento con la endoscopia de control normal.²⁰

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

Financiamiento. No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Referencias

- De la Rubia L, Ruiz Villaespesa A, Cebrero M, García de Frias E. Solitary rectal ulcer syndrome in a child. *J Pediatr* 1993; 122: 733-736.
- Zhu QC, Shen RR, Qin HL, Wang Y. Solitary rectal ulcer syndrome: clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 738-744.
- Martin CJ, Parks TG, Biggart JD. Solitary rectal ulcer syndrome in Northern Ireland. 1971-1980. *Br J Surg* 1981; 68: 744.
- Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, Lavery IC, Oakley JR, Milson JW. Clinical conundrum of solitary rectal ulcer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 227.
- Blackburn C, McDermott M, Bourke B. Clinical presentation of and outcome for solitary rectal ulcer syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 263-265.
- Mackle EJ, Parks TG. The pathogenesis and pathophysiology of rectal prolapse and solitary rectal ulcer syndrome. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 985-1002.
- Blanco F, Frasson M, Flor-Lorente B, Mínguez M, Esclapez P, García-Granero E. Solitary rectal ulcer: ultrasonographic and magnetic resonance imaging patterns mimicking rectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1262.
- Madigan MR, Morson BC. Solitary rectal ulcer of the rectum. *Gut* 1969; 10: 871-881.
- Mohsen S, Bahmanyar M, Geramizadeh B, Alizadeh A, Haghghat M. Solitary rectal ulcer syndrome: Is it a rare condition in children? *World J Clin Pediatr* 2016; 5: 343-348.
- Suresh N, Ganesh R, Sathiyasekaran M. Solitary rectal ulcer syndrome: a case series. *Indian Pediatr* 2010; 47: 1059-1061.
- Dehghani SM, Malexpour A, Haghghat M. Solitary rectal ulcer syndrome in children: a literature review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6541-6545.
- Moerschel JJ. Evaluation of Anemia in Children. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1462-1471.
- Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Solitary rectal ulcer syndrome in children: a prospective study of cases from southern Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 93-95.
- Chong VH, Jalihal A. Solitary rectal ulcer syndrome: characteristics, Outcomes and predictive profiles for persistent bleeding per rectum. *Singapore Med J* 2006; 47: 1063-1068.
- Saadah O, Al-Hubayshi M, Ghanem A. Solitary rectal ulcer syndrome presenting as polypoid mass lesions in a young girl. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 332-334.
- Figuerola-Colon R, Younoszai MK, Mitros FA. Solitary ulcer syndrome of the rectum in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 408-412.
- Abreu M, Azevedo R, Pinto J, Campos M, Aros S. Solitary Rectal Ulcer Syndrome: A Paediatric Case Report. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24: 142-146.
- Levine DS. "Solitary" rectal ulcer syndrome. Are "solitary" rectal ulcer syndromes and "localized" colitis cystica profunda analogous syndromes caused by rectal prolapse? *Gastroenterology* 1987; 92: 243-253.
- Forootan M, Darvishi M. Solitary rectal ulcer syndrome. A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0565.
- Bonnard A, Mougnot JP, Ferkdadjji L, Huot O, Aigrain Y, De Lagausie P. Laparoscopic rectopexy for solitary ulcer of rectum syndrome in a child. *Surg Endosc* 2003; 17: 1156-1157.

Utilidad de los cuestionarios de Roma IV en español para identificar desórdenes gastrointestinales funcionales en pediatría. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP)

Carlos Alberto Velasco-Benítez,^{1, 2, 9} Claudia Jimena Ortiz-Rivera,^{1, 3, 9} Maira Patricia Sánchez-Pérez,^{4, 9} Edgar Játiva-Mariño,^{5, 6, 9} Eder Antonio Villamarín-Betancourt,^{1, 7} Miguel Saps^{8, 9}

¹ Universidad del Valle. Cali, Colombia.

² Medicina Clínica y Epidemiología. Universidad de Granada. Granada, España.

³ Hospital Infantil Club Noel. Cali, Colombia.

⁴ Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia.

⁵ Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

⁶ Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

⁷ Grupo de Investigación en Salud Integral. Universidad Santiago de Cali. Cali, Colombia.

⁸ Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Department of Pediatrics, Miller School of Medicine, University of Miami. Miami, Estados Unidos.

⁹ Functional International Digestive Epidemiological Research Survey Group – FINDERS.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(3):260-297

Recibido: 06/08/2018 / Aceptado: 26/10/2018 / Publicado online: 17/09/2019

Resumen

En 2016 fueron actualizados los criterios de Roma IV en inglés para identificar los desórdenes gastrointestinales funcionales (DGF) en niños menores de 4 años, escolares y adolescentes. La prevalencia de estos DGF en los Estados Unidos y Colombia según los criterios de Roma IV es del 24,7%,

25,0% y del 21,2%, respectivamente. Como los DGF son la principal causa de consulta en gastroenterología pediátrica, es importante estudiarlos, y así definir mejor la epidemiología, los síntomas, la comorbilidad y la calidad de vida relacionada con la salud de estos niños. Para su diagnóstico, se requiere de los Cuestionarios de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma IV en español. El objetivo de este manuscrito es describir la experiencia del Functional International Digestive Epidemiology Research Survey (FINDERS) de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) en el proceso de convalidación y reproducibilidad de estos cuestionarios de Roma IV en español para que sirvan como base para su implementación en otros países de habla hispana.

Correspondencia: Carlos Alberto Velasco-Benítez
Calle 5D # 38A-35 Torre 1, Consultorio 626. Cali, Colombia
Tel.: +57 2 5545226
Correo electrónico: carlos.velasco@correounivalle.edu.co

Palabras claves. Desórdenes gastrointestinales funcionales, cuestionario de síntomas gastrointestinales, niños.

Usefulness of the Rome IV Questionnaires in Spanish to identify Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatrics. Working Group of the Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN)

Summary

In 2016, the Rome IV Criteria in English were updated to identify Functional Gastrointestinal Disorders (FGID) in children less than 4 years of age and school and adolescents. The prevalence of these FGID in the United States and Colombia according to the Rome IV Criteria is 24.7%-25.0% and 21.2%, respectively. As FGID continue to be the main cause of consultation in pediatric gastroenterology, it is important to study them, and thus better define the epidemiology, symptoms, comorbidity and quality of life related to the health of these children. For its diagnosis, the Questionnaire Pediatric Gastrointestinal Symptoms Rome IV in Spanish is required. The objective of this manuscript is to describe the experience of the Functional International Digestive Epidemiology Research Survey FINDERS of the Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN) in the process of validation and reproducibility of these Rome IV Questionnaires in Spanish to serve as a basis for its implementation in other Spanish-speaking countries.

Key words. *Functional gastrointestinal disorder, questionnaire of gastrointestinal symptoms, children.*

A partir de mayo de 2016 se actualizaron los criterios de Roma en su versión IV en inglés sobre desórdenes gastrointestinales funcionales (DGF) pediátricos, que son definidos clínicamente como una combinación diversa y variable de síntomas gastrointestinales recurrentes o crónicos que luego de una adecuada evaluación médica no son atribuibles a otras condiciones médicas.^{1,2}

Para el caso de menores de 4 años, son siete entidades a tener en cuenta (Tabla 1)¹ y para escolares y adolescentes, diez entidades divididas en desórdenes funcionales de náuseas y vómitos, de dolor abdominal y de la defecación (Tabla 2).²

Según los nuevos criterios de Roma IV, actualmente, tan solo hay dos artículos publicados con relación a la prevalencia de los DGF: en los Estados Unidos esta prevalencia es del 24,7% para menores de 4 años y del 25,0% para escolares y adolescentes;³ el principal DGF en todas las

edades es el estreñimiento funcional. En Colombia,⁴ esta prevalencia es del 21,2% para escolares y adolescentes; el estreñimiento funcional es también el principal DGF.

Como los DGF, tanto en los países de habla hispana como a nivel mundial, son la principal causa de consulta en gastroenterología pediátrica,^{5,6} es importante estudiar su prevalencia, para un mejor entendimiento de la fisiopatología y la patogénesis del modelo biopsicosocial de los DGF en estos niños; desde lo genético, nutricional, ambiental, psicosocial, cultural, socioeconómico e infeccioso, entre otros, y así definir mejor la epidemiología, los síntomas, la comorbilidad y la calidad de vida relacionada con la salud de estos niños que se encuentran asociados a baja calidad de vida, angustia psicológica, ausentismo escolar y un funcionamiento físico y social deficiente.

Para su diagnóstico, se requiere del diligenciamiento por los cuidadores en menores de 4 años de los Cuestionarios de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma IV en español versión menores de 4 años;¹ y por los cuidadores y niños mayores de 10 años la Versión Niños entre los 5 y 18 años de edad.²

El objetivo de este manuscrito es describir la experiencia del Functional International Digestive Epidemiology Research Survey (FINDERS) de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) en el proceso de convalidación y reproducibilidad de estos cuestionarios de Roma IV en español para que sirvan como base para su implementación en otros países de habla hispana interesados en el conocimiento de los DGF en la edad pediátrica.

Tabla 1. *Desórdenes gastrointestinales funcionales en menores de 4 años.*¹

Cólico del lactante
Disquecia del lactante
Regurgitación del lactante
Síndrome de rumiación
Síndrome de vómito cíclico
Diarrea funcional
Estreñimiento funcional

Tabla 2. *Desórdenes gastrointestinales funcionales en escolares y adolescentes.*²

Desórdenes funcionales de la náusea y el vómito

- Síndrome de vómito cíclico
- Náuseas y vómito funcional
- Síndrome de rumiación
- Aerofagia

Desórdenes funcionales del dolor abdominal

- Dispepsia funcional
 - Síndrome de *distress* posprandial
 - Síndrome de dolor epigástrico
- Síndrome de intestino irritable
 - Con estreñimiento
 - Con diarrea
 - Mixto
 - Sin subtipo
- Migraña abdominal
- Dolor abdominal funcional, no especificado de otra manera

Desórdenes funcionales de la defecación

- Estreñimiento funcional
- Incontinencia fecal no retentiva

Criterios de Roma IV

Entre las varias consideraciones que son tenidas en cuenta en estos nuevos criterios de Roma IV se encuentran:

Niños menores de 4 años

Regurgitación, síndrome de rumiación y síndrome de vómito cíclico. Debido a que estos niños pequeños no pueden informar sus síntomas con precisión y las respuestas al cuestionario están basadas en lo que informan sus cuidadores, en la regurgitación, el síndrome de rumiación y el síndrome de vómito cíclico, la redacción cambió para incorporar síntomas como náuseas y dolor.^{1,7}

Cólico. Se abandona la “regla de los tres de los criterios de Wesell” y su diagnóstico se basa en factores que angustian a los padres, como la duración, la naturaleza inexplicable del llanto y cómo calmar al niño; además, se agregan criterios diagnósticos con fines de investigación clínica.^{1,7}

Diarrea funcional. Para este diagnóstico se incrementa el número de deposiciones de 3 a 4 por día y se retira el paso de heces durante el sueño debido a su baja especificidad.^{1,7}

Disquecia. Se incrementó la edad de presentación de los 5 meses hasta los 9 meses de edad y el paso de las heces puede no solo ser exitoso, sino también fallido.^{1,7}

Estreñimiento. En los criterios de Roma IV, ahora se tiene en cuenta la edad del entrenamiento para el control de los esfínteres.^{1,7}

Escolares y adolescentes

Para este grupo etario, los criterios de Roma IV dividen los DGF en tres grandes grupos: desórdenes funcionales de la náusea y el vómito; desórdenes funcionales del dolor abdominal y desórdenes funcionales de la defecación; su diagnóstico debe realizarse si “después de una evaluación médica adecuada, los síntomas no pueden atribuirse a otra afección médica”, lo que permite incluir pacientes con enfermedades orgánicas como la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal.^{2,7}

Náuseas y vómitos funcionales. Ambos son DGF nuevos en los Criterios de Roma IV; en el caso de las náuseas funcionales, las náuseas deben ser el síntoma primordial y en el caso de los vómitos funcionales, no deben ser autoinducidos o por rumiación.^{2,7}

Síndrome de vómito cíclico. Se incluye que al menos dos de los episodios de vómito se presenten dentro de al menos un período de al menos seis meses de evolución, y el síntoma principal debe ser el vómito y no el dolor abdominal.^{2,7}

Síndrome de rumiación. Se le retiró la referencia al adolescente, pues puede también presentarse en niños más jóvenes.^{2,7}

Aerofagia. A pesar de que en los adultos Roma IV abandona este diagnóstico, se considera que en pediatría es una entidad bien reconocida, por lo que se ajusta su semántica y se mantiene, con el objetivo de que se disminuyan las superposiciones presentes en los Criterios de Roma III para este DGF.^{2,7}

Dispepsia funcional. Para este DGF el dolor ya no es el síntoma principal y los niños pueden presentar llenura

posprandial, saciedad temprana, dolor epigástrico o ardor no asociado a la defecación. Así es posible clasificarlos en dos subtipos: síndrome de *distress* posprandial y síndrome de dolor epigástrico.^{2,7}

Síndrome de intestino irritable. Es incluida la escala de Bristol para definir la consistencia de las heces y así clasificarlos en cuatro subtipos: con estreñimiento, con diarrea, mixto y sin subtipo. Además, permite esclarecer entre estreñimiento funcional y síndrome de intestino irritable con estreñimiento, luego de recibir tratamiento. Igualmente, se les pregunta a las niñas si el dolor abdominal está asociado a la presencia de la menstruación.^{2,7}

Migraña abdominal. Al igual que el síndrome de vómito cíclico, dos de los episodios deben presentarse dentro de un período de evolución de seis meses, y el síntoma primordial debe ser el dolor. Se considera que puede haber superposición de DGF en la migraña abdominal.^{2,7}

Dolor abdominal funcional, no especificado de otra manera. Fueron unidos el dolor abdominal funcional y el síndrome de dolor abdominal funcional de los Criterios de Roma III en este único DGF.^{2,7}

Estreñimiento funcional e incontinencia fecal no retentiva. Para ambos DGF el tiempo de evolución fue disminuido a cuatro semanas en lugar de las ocho semanas que describían los criterios de Roma III, siendo así concordantes con el tiempo de evolución del estreñimiento funcional del niño menor de 4 años según Roma IV.^{2,7}

Experiencia del FINDERS de la SLAGHNP

Confiabilidad del cuestionario de Roma IV en español para escolares y adolescentes

Para determinar la confiabilidad (traducción-retraducción, consistencia interna, estabilidad y equivalencia) de los criterios de Roma IV traducidos al español para identificar DGF en escolares y adolescentes, inicialmente dos investigadores bilingües tradujeron del inglés al español el cuestionario de Roma IV. Quince días después se cruzaron las versiones y retradujeron el cuestionario de Roma IV del español al inglés nuevamente, para luego, junto con dos investigadores más, evaluar la primera versión del cuestionario de Roma IV en español, que luego fue probada en un grupo piloto de 18 niños de ambos géneros entre los 10 y 18 años de edad, quienes realizaron sus observaciones finales al cuestionario de Roma IV en español previa evaluación de la comprensión del cuestionario adaptado por medio del pensar en voz alta, la prueba verbal y la etnografía. Finalmente fue distribuido en 1596 escolares, edad me-

diana de 14 años (rango: 10-18); 533 escolares, edad mediana de 11 años (rango: 10-12); 1063 adolescentes edad mediana de 15 años (rango: 13-18), del género masculino y femenino (51,9% niñas), de una institución educativa pública (92,6%) y de tres colegios privados (7,4%) de cuatro ciudades colombianas: Cali, Valle, Región Pacífica (n = 626); Bucaramanga, Santander (n = 314) y La Unión, Nariño (n = 339), Región Andina y de Florencia, Caquetá, Región Amazónica (n = 317). El cuestionario de Roma IV en español contiene 68 preguntas: 15 preguntas de la sección A (dolor y molestia por encima del ombligo), 21 preguntas de la sección B (dolor y molestia en el ombligo, alrededor y por debajo del ombligo), 10 preguntas de la sección C (movimientos intestinales), 18 preguntas de la sección D (náuseas y vómito) y 4 preguntas de la sección E (otros síntomas digestivos) (Anexos 1 y 2). Para el análisis estadístico se utilizó un análisis descriptivo y para la consistencia interna el coeficiente de Conbrach, teniendo en cuenta la siguiente interpretación: de 0,81 a 1,00 (muy alta), de 0,61 a 0,80 (alta), de 0,41 a 0,60 (moderada), de 0,21 a 0,40 (baja) y de 0,01 a 0,20 (muy baja).

En general la traducción-retraducción mostró buenos acuerdos entre los investigadores y el cuestionario fue fácilmente entendido y usado entre los niños, con un alfa de Conbrach para todo el cuestionario de Roma IV en español de 0,7226 = alta (Tabla 3). Se concluyó que el cuestionario de los criterios de Roma IV en español tiene una confiabilidad alta y es de fácil comprensión y uso para la identificación de DGF en niños de habla hispana. Se sugiere que en cada lugar donde se vaya a utilizar se realicen las modificaciones a la jerga local.

Reproducibilidad del cuestionario de Roma IV en español para escolares y adolescentes

Teniendo en cuenta que no existiría una medición válida a menos que la medición tenga algún grado de reproducibilidad, y que se desconoce el grado de reproducibilidad de los criterios de Roma IV en español para identificar DGF en escolares y adolescentes, el grupo de trabajo de la SLAGHNP, propuso determinar la reproducibilidad 48 horas después de aplicar el cuestionario de Roma IV en español, para identificar DGF en escolares y adolescentes de una institución educativa pública de Cali, Colombia. Para tal fin fueron incluidos 330 escolares, edad mediana de 14 años (rango: 10- 18); 93 escolares entre 10 y 12 años; 237 adolescentes entre 13 y 16 años, de ambos géneros (50,3% niñas) a quienes se les aplicó el cuestionario de Roma IV en español al día 0 (basal) y a las 48 horas (día 2) y se les midió la fuerza de concordancia por medio del

coeficiente de kappa (k) teniendo en cuenta la siguiente interpretación: pobre (0,00), leve (0,01-0,20), aceptable (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), considerable (0,61-0,80), excelente (0,81-0,99) y perfecta (1,00). La fuerza de concordancia fue de 0,5085 (moderada) para identificar algún DGF en este grupo de escolares y adolescentes, al igual que para cada uno de los DGF presentes en este grupo de niños (Tabla 4), concluyéndose que la reproducibilidad 48 horas después de aplicar el Cuestionario de Roma IV en español es moderada para identificar DGF en escolares y adolescentes de habla hispana.

cibilidad 48 horas después de aplicar el Cuestionario de Roma IV en español es moderada para identificar DGF en escolares y adolescentes de habla hispana.

Confiabilidad del cuestionario de Roma IV en español para menores de 4 años

Siguiendo el mismo proceso metodológico utilizado por FINDERS y propuesto por la Fundación Roma para

Tabla 3. Confiabilidad (alfa de Conbrach) del cuestionario de Roma IV versión en español para identificar DGF en escolares y adolescentes de habla hispana ($n = 1596$).

Secciones del cuestionario Roma IV	Conbrach	Interpretación
Todas (A, B, C, D, E)	0,7226	Alta
A (Dolor y molestia por encima del ombligo)	0,7813	Alta
B (Dolor y molestia alrededor y por debajo del ombligo)	0,7039	Alta
C (Movimientos intestinales)	0,4512	Moderada
D (Náuseas y vómitos)	0,4155	Moderada
E (Otros síntomas digestivos)	0,6627	Alta

Tabla 4. Fuerza de concordancia (coeficiente de kappa) del cuestionario de Roma IV versión en español para identificar DGF en escolares y adolescentes de habla hispana ($n = 330$).

DGF	Día 0 (basal)	Día 2 (48 horas)	kappa	Interpretación
Algún DGF	40,0%	31,2%	0,5085*	Moderada
Estreñimiento funcional	22,7%	17,6%	0,4418*	Moderada
Síndrome de intestino irritable	6,1%	5,5%	0,4258*	Moderada
Dispepsia funcional	5,2%	3,6%	0,4597*	Moderada
Dolor abdominal funcional	4,9%	3,3%	0,5546*	Moderada

$p < 0,05$

determinar la confiabilidad (traducción-retraducción, consistencia interna, estabilidad y equivalencia) de los criterios de Roma IV traducidos al español para identificar DGF en menores de 4 años, inicialmente en esta oportunidad tres investigadores bilingües tradujeron del inglés al español el cuestionario de Roma IV y 15 días después se cruzaron las versiones y retradujeron el cuestionario de Roma IV del español al inglés nuevamente.

Luego, junto con dos investigadores más, se evaluó esta primera versión del cuestionario de Roma IV en español, que luego fue probada en un grupo piloto de 12 cuidadores de menores de 4 años de ambos géneros de 4 meses, 9 meses, 12 meses, 2 años, 3 años y 4 años de edad, quienes realizaron sus observaciones finales al cuestionario de Roma IV en español, previa evaluación de la comprensión del cuestionario adaptado por medio del pensar en voz alta, la prueba verbal y la etnografía.

Finalmente fue distribuido en 602 niños menores de 4 años (edad mediana de 15 meses, rango: 1-60); 50,0% del femenino; de la consulta de Crecimiento y Desarrollo del Niño Sano del Hospital Baca Ortiz de Quito,

Ecuador (n = 362) y de una consulta privada de Cali, Colombia (n = 240).

El cuestionario de Roma IV en español contiene 42 preguntas divididas en tres secciones: A (problemas digestivos = 21 preguntas), B (vómito = 10 preguntas) y C (movimientos intestinales = 11) (Anexo 3).

Para el análisis estadístico se utilizó un análisis descriptivo y para la consistencia interna el coeficiente de Conbrach, previamente descrito.

En general la traducción-retraducción mostró buenos acuerdos entre los investigadores y el cuestionario fue fácilmente entendido y usado entre los cuidadores de los niños, con un alfa de Conbrach para la sección A de 0,6900, para la sección B de 0,7244 y para la sección C de 0,4383 (Tabla 5). Asimismo, se quiso separar por grupo de edad, encontrándose un alfa de Conbrach para menores de 12 meses de 0,6740, y entre 1 y 4 años de 0,4671 (Tabla 6). Se concluyó que el cuestionario de los criterios de Roma IV versión en español para menores de 4 años tiene una confiabilidad alta-moderada, es de fácil comprensión y uso para la identificación de DGF

Tabla 5. Confiabilidad (alfa de Conbrach) según secciones del cuestionario de Roma IV versión en español para identificar DGF en menores de 4 años de habla hispana (n = 602).

Secciones del cuestionario Roma IV	Conbrach	Interpretación
A (Problemas digestivos)	0,6900	Alta
B (Vómito)	0,7039	Alta
C (Movimientos intestinales)	0,4512	Moderada

Tabla 6. Confiabilidad (alfa de Conbrach) según los grupos de edad del cuestionario de Roma IV versión en español para identificar DGF en menores de 4 años de habla hispana (n = 602).

Grupo de edad	Conbrach	Interpretación
Menores de 12 meses	0,6740	Alta
Entre 1 y 4 años	0,4671	Moderada

en niños menores de 4 años de habla hispana. Se sugiere que en cada lugar donde se vaya a utilizar se realicen las modificaciones a la jerga local.

¿Qué continúa?

Ente las propuestas de investigación que adelanta el Functional International Digestive Epidemiology Research Survey (FINDERS) de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) están: 1) los trastornos de la atención y los DGF, 2) la prevalencia de DGF según Roma IV y su comparación con Roma III en varios países latinoamericanos, 3) la hiperlaxitud articular en la consulta externa de gastroenterología pediátrica, 4) FODMAPS y su relación con DGF, y 5) síntomas psicológicos y DGF.

¿Qué se requiere para interpretar los cuestionarios?

Para la interpretación de los cuestionarios es necesario inscribirse y solicitar autorización a la Fundación Roma, ingresando a la web <https://theromefoundation.org/>, quienes en respuesta enviarán los instructivos. Con ello, la Fundación Roma desea conocer quiénes son los profesionales de la salud que están utilizando estos cuestionarios para realizar el diagnóstico de los DGF en pediatría.

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

Sostén financiero. Ninguno

Referencias

1. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016; 150: 1443-1455.
2. Hyams JS, Lorenzo CD, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2016; 150: 1456-1468.
3. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Shulman RJ, Hyams JS, Palsson O, van Tilburg MAL. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr* 2018; 195: 134-139.
4. Saps M, Velasco-Benítez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: comparison between Rome III and Rome IV criteria. *J Pediatrics* 2018; 199: 212-216.
5. Velasco-Benítez CA, Saps M, Chanís R, Játiva E, Mejía M, Moreno J, Ramírez Hernández CR, Sánchez-Pérez MP, Aragón-Calvo LE, Villamarín-Betancourt EA, Gómez-Urrego JF. Functional gastrointestinal disorders in latinoamerican infants and toddlers. Working group of the latin american society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (LASPGHAN). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018; 48: 56-64.
6. Velasco-Benítez CA, Ramírez R, Sánchez MP, Aragón LE, Saps M, Chanís R, Rodríguez L, Leyva A, Moreno J, Ramírez CR, Sánchez MP, Aragón LE, Nichols-Vinueza D. La epidemiología de los desórdenes gastrointestinales funcionales en escolares y adolescentes latinoamericanos. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017; 47: 148-158.
7. Koppen IJN, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: What's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 193-201.

Anexo 1

Cuestionario para síntomas digestivos pediátricos, Versión Roma IV (QPGS-RIV)

(Adaptado del cuestionario de síntomas gastrointestinales pediátricos versión Infant Toddler, van Tilburg, Rouster, Silver, Pellegrini, Gao, Hyman, 2015)

Formato para lactantes y pre-escolares
(0-4 años de edad)

INSTRUCCIONES

Este cuestionario es sobre el esófago, estómago, intestino delgado y colon (sistema gastrointestinal) de su hijo(a) y la identificación de sus posibles problemas. Ciertos problemas pueden o no presentarse en su hijo(a).

Por favor responda todas las preguntas lo mejor que pueda. Si tiene alguna pregunta, le será resuelta por quien realiza el cuestionario.

Coloca las iniciales de tu hijo(a): _____ Fecha: _____

Sexo: _____ Ciudad: _____ País: _____

0.1. ¿Qué edad tiene su hijo(a)?

_____ años _____ meses

0.2. ¿Su hijo(a) está ganando peso normalmente?

_____ Sí _____ No

Sección A**Problemas digestivos**

Las siguientes preguntas solo se aplican a niños de 0 a 12 meses. Si su hijo(a) es mayor a 1 año de edad, pase a la pregunta 22b de la Sección B.

1a. ¿Su hijo(a) ha estado vomitando o escupiendo todos los días en las últimas tres semanas?

0. _____ No 1. _____ Sí

Si respondió **no**, por favor no responda las preguntas 2a a la 10a, y pase a la pregunta 11a.

2a. En promedio, en el día, su hijo(a) ¿cuánto tiempo vomita o escupe?

- 0. _____ Una vez al día
- 1. _____ Dos veces al día
- 2. _____ 3 a 10 veces al día
- 3. _____ Más de 10 veces al día

¿Además del vómito y la escupidera, su hijo(a) ha tenido alguna de estas molestias?

3a. Vómito con sangre

0. _____ No 1. _____ Sí

4a. Silbido del pecho (sibilancias) o dificultad para respirar

0. ____ No 1. ____ Sí

5a. Arcadas, sequedad, ganas de vomitar (náuseas)

0. ____ No 1. ____ Sí

6a. Inclina la cabeza y el cuello hacia un lado por períodos largos de tiempo

0. ____ No 1. ____ Sí

7a. Problemas para tragar

0. ____ No 1. ____ Sí

8a. Problemas para tomar leche materna o comer

0. ____ No 1. ____ Sí

9a. Excepto por vomitar o escupir, ¿el control del crecimiento y desarrollo (peso y estatura) de su hijo(a) ha sido normal?

0. ____ No 1. ____ Sí

10a. Si su respuesta es **no**; por favor explique: _____

11a. En la última semana, su hijo(a) ¿ha estado irritable, inquieto(a) o llorando [estresado(a)] sin ninguna razón?

0. ____ No 1. ____ Sí

Si respondió **no**, por favor no responda las preguntas 12a a la 17a, y pase a la pregunta 18a.

12a. En promedio y por día, su hijo(a) ¿cuánto tiempo está irritable e inquieto(a) [estresado(a)] o llora sin ninguna razón?

0. ____ Menos de 3 horas
1. ____ 3 a 6 horas
2. ____ Más de 6 horas
3. ____ Todo el tiempo

13a. Por favor, del día de ayer, indique la cantidad de irritabilidad, inquietud o llanto sin ninguna razón, que su hijo(a) presentó:

- 13a 1. En la mañana (de 6 am a 12 del día): ____ horas ____ minutos
13a 2. En la tarde (de 12 del día a las 6 pm): ____ horas ____ minutos
13a 3. En la noche (de 6 pm hasta la medianoche): ____ horas ____ minutos
13a 4. En la madrugada (de la medianoche a las 6 am): ____ horas ____ minutos

14a. Por favor, del día de ayer, indique la cantidad de llanto insoportable [períodos en los que su hijo(a) se queja y llora, y requiere de calma constante o es difícil o imposible de calmarse] que su hijo(a) presentó:

- 14a 1. En la mañana (de 6 am a 12 del día): ____ horas ____ minutos
14a 2. En la tarde (de 12 del día a las 6 pm): ____ horas ____ minutos
14a 3. En la noche (de 6 pm hasta la media noche): ____ horas ____ minutos
14a 4. En la madrugada (de la medianoche a las 6 am): ____ horas ____ minutos

15a. ¿Era un día normal (típico)?

0. No 1. Sí

16a. En promedio, su hijo(a) ¿cuántos días a la semana está irritable, inquieto o llora sin razón?

- 16a 1. 1 día por semana 16a 5. 5 días por semana
16a 2. 2 días por semana 16a 6. 6 días por semana
16a 3. 3 días por semana 16a 7. 7 días por semana
16a 4. 4 días por semana

17a. ¿Su hijo(a) tuvo fiebre la semana pasada?

0. No 1. Sí

18a. Su hijo(a), antes de hacer popó blando, ¿lucha, se irrita o llora antes de defecar?

0. No 1. Sí

Si respondió **no**, por favor no responda las preguntas 19a, 20a y 21a, y pase a la pregunta 22b de la Sección B.

19a. En promedio, su hijo(a), antes de hacer popó blando, ¿cuánto tiempo lucha, se irrita o llora antes de defecar?

0. Menos de 5 minutos
1. 5 a 9 minutos
2. 10 a 20 minutos
3. Más de 20 minutos

20a. Excepto por su dificultad para defecar, ¿el control del crecimiento y desarrollo (peso y estatura) de su hijo(a) ha sido normal?

0. No 1. Sí

21a. Si su respuesta es **no**; por favor explique: _____

Sección B

Vómito

Esta sección pregunta acerca del vómito de su hijo(a) o cuando la comida se regresa del estómago y sale por la boca. Hay muchas palabras para definir vómito como "arcadas", "trasbocar" y "jadear". Usted puede usar otra palabra especial cuando habla de vómito.

22b. En los últimos 6 meses, su hijo(a), ¿cuántas veces vomitó una y otra vez sin parar durante 2 o más horas?

0. Nunca
1. Una vez
2. Dos veces
3. Tres veces
4. Cuatro o más veces

Si respondió **nunca**, por favor no responda la pregunta 23b, y pase a la pregunta 24b.

23b. Cuando el vómito se detiene; por lo general, ¿cuánto tiempo se demora en comenzar de nuevo otro episodio de vómito repetido?

1. ____ Varias horas
2. ____ Varios días
3. ____ Varias semanas
4. ____ Varios meses o más

24b. Durante los últimos 2 meses, cuando su hijo(a) no estaba vomitando, ¿llevó la comida a la boca luego de que ya había sido masticada y tragada?

0. ____ Nunca 1. ____ Sí

Si respondió **no**, por favor no responda las preguntas 25b a 30b, y pase a la pregunta 31c de la Sección C.

25b. Cuando su hijo(a) se lleva la comida a la boca, ¿él o ella también aprieta los músculos del abdomen o coloca la comida sobre la lengua una y otra vez?

0. ____ No 1. ____ Sí

26b. ¿Desde qué edad su hijo(a) comenzó con este problema?

0. ____ Desde el nacimiento
1. ____ 1 a 2 meses
2. ____ 3 a 8 meses
3. ____ 9 a 12 meses
4. ____ Por más de 12 meses

27b. ¿Este problema ocurre cuando su hijo(a) duerme?

0. ____ No 1. ____ Sí

28b. ¿Este problema ocurre cuando su hijo(a) está con la familia o los amigos?

0. ____ No. 1. ____ Sí

29b. Al momento de este problema, su hijo(a) ¿se inquieta, irrita o llora (se estresa)?

0. ____ No 1. ____ Sí

¿Este problema se mejora con:

30b. ... medicamentos?

0. ____ No 1. ____ Sí

31b. ... con cambio de fórmula infantil?

0. ____ No 1. ____ Sí

Sección C**Movimientos intestinales (caca, popó, heces, "hacer del 2")**

Esta sección trata de las deposiciones de su hijo(a). Hay muchas palabras para definir defecar, como "caca", "defecación", "evacuación intestinal", "popó" y "ir al baño a hacer del 2". Su familia puede usar una palabra especial cuando hablan de caca o popó.

32c. En el último mes, su hijo(a) ¿cada cuánto hace popó?

- 0. ___ 2 veces o menos a la semana
- 1. ___ 3 a 6 veces a la semana
- 2. ___ Una vez al día
- 3. ___ 2 a 3 veces al día
- 4. ___ Más de 3 veces al día

33c. En el último mes, ¿cómo era el popó de su hijo(a)?

- 0. ___ Duro o muy duro
- 1. ___ No tan duro ni tan blando
- 2. ___ Blando o muy blando
- 3. ___ Mucoso, con restos de comida sin digerir
- 4. ___ Líquido
- 5. ___ Variable (el popó de mi hijo(a) no siempre es el mismo)

34c. Si el popó de su hijo(a), usualmente es mucoso, con restos de comida sin digerir o líquido, ¿desde hace cuánto tiempo es mucoso/líquido?

- 0. ___ Menos de 2 meses
- 1. ___ 3 a 5 meses
- 2. ___ 6 a 12 meses
- 3. ___ 13 a 24 meses
- 4. ___ 2 a 3 años
- 5. ___ 4 a 5 años

35c. ¿Su hijo(a) hace popó mientras duerme?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

36c. En el último mes, ¿a su hijo(a) le duele al hacer popó?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí
- 2. ___ No sé

37c. En el último mes, el popó de su hijo(a) era tan grande que le preocupa que le duela?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

38c. ¿Algún médico o enfermera al examinar a su hijo(a) le ha dicho que tiene mucho popó?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

39c. En ocasiones los niños aguantan y no quieren hacer popó. Cuando los niños aguantan, se tensionan y estiran su cuerpo. Cuando los niños pequeños aguantan, se ponen de puntillas, ponen rígidas las piernas, se balancean hacia adelante y hacia atrás, se agarran de los muebles o de sus familiares, se esconden o se van a otro lado, poniéndose en cuclillas o rígidos de pie. En el último mes, su hijo(a) ¿ha aguantado y no quiere hacer popó?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces al mes
2. ___ Una vez a la semana
3. ___ Varias veces a la semana
4. ___ Todos los días

Las siguientes preguntas son solo para los niños que ya están entrenados para ir al baño y que usan ropa interior durante el día. Si su hijo(a) no está entrenado aún para ir al baño, puede omitir las preguntas 40c, 41c y 42c, y ha finalizado el cuestionario. Muchas gracias

40c. En el último mes, su hijo(a) ¿con qué frecuencia manchó o ensució la ropa interior con popó?

0. ___ Nunca
1. ___ Menos de una vez al mes
2. ___ 1 a 3 veces al mes
3. ___ Una vez por semana
4. ___ Varias veces a la semana
5. ___ A diario

41c. Cuando su hijo(a) mancha o ensucia la ropa interior, ¿qué tanto la mancha?

1. ___ Con pintas de popó (nocon popó)
2. ___ Con poca cantidad de popó (menos de un popó)
3. ___ Con mucha cantidad de popó (un popó completo)

42c. En el último mes, su hijo (a) ¿ha tenido el popó tan grande que tapa el baño?

0. ___ No
1. ___ Sí

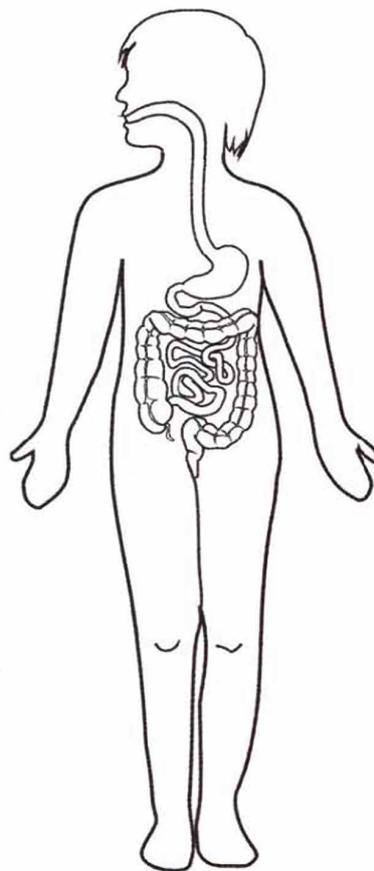
Muchas gracias

Anexo 2

Cuestionario para síntomas digestivos pediátricos, versión roma IV (QPGS-RIV)

(Adaptado del Cuestionario de Síntomas Digestivos Pediátricos, Walker, Caplan-Dover y Rasquin-Weber, 2000)

Formato para niños, niñas y escolares
(entre 4 y 10 años de edad)



INSTRUCCIONES

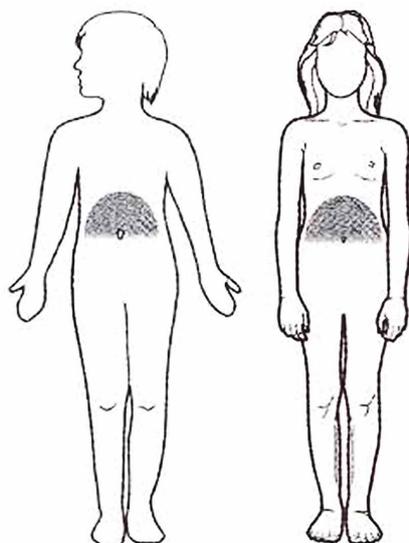
Este cuestionario es sobre el sistema digestivo (esófago, estómago, intestino delgado y colon) y problemas que su hijo/a puede tener con ellos. Algunos problemas pueden existir en su hijo/a y otros no.

Por favor conteste todas las preguntas lo mejor que pueda.

Si tiene alguna pregunta, el asistente de investigación le contestará con gusto.

Sección A**Dolor y molestia por encima del ombligo**

El área sombreada en el dibujo de abajo muestra el área por encima del ombligo donde algunos niños pueden sentir dolor o molestia. Algunos términos utilizados para describir la molestia son: "dolor de barriga", "náuseas", "barriga inflada", "barriga llena" o "no tener hambre luego de haber comido poca cantidad".



Encima del ombligo

Las preguntas de esta sección son acerca del dolor o molestia por encima del ombligo que su hijo/a haya tenido en el mes pasado. Los niños pueden tener dolor y molestia en más de un área de la barriga. En otras secciones del cuestionario, le preguntaremos por las áreas alrededor o por debajo del ombligo.

A1. En el mes pasado, ¿cuántos días su hijo/a ha sentido dolor o molestia por encima del ombligo? (Así haya durado poco).

0. ___ Nunca
1. ___ 1 día
2. ___ 2 días
3. ___ 3 días
4. ___ 4 días
5. ___ 5 o más días

A2. En el mes pasado, ¿cuántos días su hijo/a ha sentido ardor en el pecho? (Así haya durado poco).

0. ___ Nunca
1. ___ 1 día
2. ___ 2 días
3. ___ 3 días
4. ___ 4 días
5. ___ 5 o más días

A3. En el mes pasado, luego de una comida normal, ¿cuántos días su hijo/a se ha sentido muy lleno o con náuseas o con la barriga más inflada que de costumbre?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ 1 día
- 2. ___ 2 días
- 3. ___ 3 días
- 4. ___ 4 días
- 5. ___ 5 o más días

A4. En el mes pasado, ¿cuántos días su hijo/a no fue capaz de terminar su comida porque se sentía muy lleno?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ 1 día
- 2. ___ 2 días
- 3. ___ 3 días
- 4. ___ 4 días
- 5. ___ 5 o más días

Si la respuesta es **nunca** en las preguntas 1, 2, 3 o 4, por favor pase a la Sección B.

A5. Cuando su hijo/a siente incomodidad o molestia por encima del ombligo (dolor, molestia, quemazón, llenura, etc.) ha tenido alguna de las siguientes molestias? (Puede elegir más de una opción):

- | | | |
|-------------------------------------------|-----------|-----------|
| A5a. Barriga más inflada que de costumbre | 0. ___ No | 1. ___ Sí |
| A5b. Náuseas (ganas de vomitar) | 0. ___ No | 1. ___ Sí |
| A5c. Eructos | 0. ___ No | 1. ___ Sí |

A6. Cuando su hijo/a siente incomodidad o molestia por encima del ombligo:

- | | | |
|-------------------------|-----------|-----------|
| A6a. ¿Empeora al comer? | 0. ___ No | 1. ___ Sí |
| A6b. ¿Mejora al comer? | 0. ___ No | 1. ___ Sí |

A7. ¿Desde hace cuánto tiempo su hijo/a ha tenido incomodidad o molestia por encima del ombligo (dolor, molestia, quemazón, llenura, etc.)?

- 1. ___ Un mes o menos
- 2. ___ 2 meses
- 3. ___ 3 meses
- 4. ___ 4 a 11 meses
- 5. ___ Un año o más

A8. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente lo tuvo al mismo tiempo de hacer popó?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ De vez en cuando
- 2. ___ A veces
- 3. ___ La mayoría de las veces
- 4. ___ Siempre

A9. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente su popó fue más blando, o más líquido que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

A10. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente su popó fue más duro o en trozos que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

A11. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hizo popó más veces que lo usual?

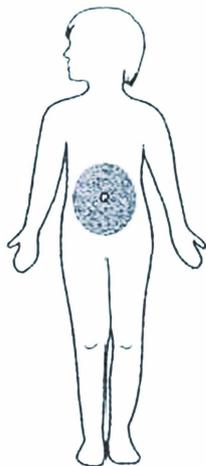
0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

A12. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hizo popó menos veces que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

Sección B**Dolor y molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo**

El área sombreada en el dibujo inferior muestra el área del ombligo, alrededor del ombligo y por debajo del ombligo donde algunos niños pueden sentir dolor o molestia. A veces esta molestia es de menor intensidad que un verdadero dolor. Algunos términos utilizados son: "dolor de estómago" o "dolor de barriga".



Alrededor del ombligo



Por debajo del ombligo

B1. En el mes pasado, ¿cuántos días su hijo/a sintió dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 día
2. ___ 2 días
3. ___ 3 días
4. ___ 4 días
5. ___ 5 o más días

Si la respuesta es **nunca**, por favor pase a la Sección C.

B2a. ¿Su hijo/a siente dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo **solo** cuando come o luego de comer?

0. ___ No
1. ___ Sí

B2b. Solo para niñas: ¿Su hija siente dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo **solo** cuando tiene la menstruación?

0. ___ No
1. ___ Sí
2. ___ Aún no le llega la primera menstruación

B3. ¿Desde hace cuánto tiempo su hijo/a ha tenido dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo?

1. ___ Un mes o menos
2. ___ 2 meses
3. ___ 3 meses
4. ___ 4 a 11 meses
5. ___ Un año o más

B4. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente lo tuvo al mismo tiempo de hacer popó?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B5. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente su popó fue más blando o más líquido que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B6. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente su popó fue más duro o en trozos que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B7. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hizo popó más veces que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B8. En el mes pasado, cuando su hijo/a tuvo dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hizo menos popó que lo usual?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ De vez en cuando
- 2. ___ A veces
- 3. ___ La mayoría de las veces
- 4. ___ Siempre

B9. Su hijo/a está tomando medicamentos para el estreñimiento o popó duro?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí
- 2. ___ No sé

B9a. Si su respuesta es Sí, ¿qué tan frecuentemente mejora su dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, cuando toma los medicamentos?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ De vez en cuando
- 2. ___ A veces
- 3. ___ La mayoría de las veces
- 4. ___ Siempre

B10. ¿Alguna vez, debido a dolor abdominal intenso alrededor del ombligo, su hijo/a tuvo que suspender las actividades que estaba haciendo?

- 0. ___ No (si esta es su respuesta, por favor pase a la Sección C)
- 1. ___ Sí

B10a. ¿Cuánto tiempo le dura a su hijo/a este dolor abdominal intenso por el que suspendió las actividades que estaba haciendo?

- 0. ___ Menos de 1 hora
- 1. ___ 1-2 horas
- 2. ___ 3-4 horas
- 3. ___ La mayor parte del día
- 4. ___ Todo el día

B10b. En los últimos 6 meses: ¿Con qué frecuencia su hijo/a presenta ese dolor abdominal intenso por el que suspende las actividades que está haciendo?

- 1. ___ 1 vez
- 2. ___ 2 veces
- 3. ___ 3 a 5 veces
- 4. ___ 6 a más veces

B10c. Durante ese episodio de dolor abdominal intenso, ¿su hijo/a tuvo algo de lo siguiente?

B10c 1. Falta de apetito

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c 2. Náusea (ganas de vomitar)

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c 3. Vómito

0. ___ No 1. ___ Sí

B10c 4. Palidez

0. ___ No 1. ___ Sí

B10c 5. Dolor de cabeza

0. ___ No 1. ___ Sí

B10c 6. Molestia con la luz

0. ___ No 1. ___ Sí

B10d. Cuando el dolor intenso alrededor del ombligo le pasa a su hijo/a, ¿cuánto tiempo pasa antes de que se repita ese dolor abdominal intenso?

0. ___ Varios minutos

1. ___ Varias horas

2. ___ Varios días

3. ___ Varias semanas

4. ___ Varios meses

Sección C

Movimientos intestinales (“popó”, “caca”, “hacer del 2”)

En esta sección preguntaremos acerca de los movimientos intestinales. Hay muchas palabras para definir movimientos intestinales: “popó”, “caca”, “hacer del 2”. Su familia puede utilizar otras palabras para hablar del popó.

C1. En el mes pasado, ¿cada cuánto su hijo/a hace popó?

1. ___ 2 veces a la semana o menos

2. ___ 3 a 6 veces por semana

3. ___ Una vez al día

4. ___ 2 a 3 veces al día

5. ___ Más de 3 veces al día

<p>Tipo 1</p>		<p>Como popó de chivo o conejo. Trozos duros y separados, como bolitas que pasan con dificultad.</p>
<p>Tipo 2</p>		<p>Se parece a un racimo de uvas unido, duro y alargado.</p>
<p>Tipo 3</p>		<p>Parece una mazorca de maíz. Como una salchicha con grietas.</p>
<p>Tipo 4</p>		<p>Como una salchicha o serpiente lisa y blanda.</p>
<p>Tipo 5</p>		<p>Trozos blandos, separados, que pasan fácilmente.</p>
<p>Tipo 6</p>		<p>Fragmentos blandos sin forma, como montoncitos de avena.</p>
<p>Tipo 7</p>		<p>Completamente líquida.</p>

C2. Mire la escala de la figura y responda: ¿Cómo era el popó de su hijo/a en el mes pasado?

1. ___ Tipo 1
2. ___ Tipo 2
3. ___ Tipo 3
4. ___ Tipo 4
5. ___ Tipo 5
6. ___ Tipo 6
7. ___ Tipo 7
8. ___ Variable: no siempre es igual

C2a. Si según la escala de la página anterior, el popó de su hijo/a es tipo 1 o tipo 2, ¿desde hace cuánto tiempo es tipo 1 o tipo 2?

0. ___ Menos de un mes
1. ___ 1 mes
2. ___ 2 o más meses

C3. En el mes pasado, ¿a su hijo/a le dolió al hacer popó?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

C4. En el mes pasado, ¿su hijo/a ha tenido el popó tan grande que haya tapado el baño?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

C5. Algunos niños aguantan el popó a pesar de tener un baño disponible. Ellos hacen esto tensionando sus cuerpos o cruzando las piernas. En el mes pasado, estando en tu casa, ¿Con qué frecuencia su hijo/a trató de aguantar el popó?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ 1 a 3 veces en el mes
- 2. ___ Una vez por semana
- 3. ___ Varias veces a la semana
- 4. ___ Todos los días

C6. ¿Algún médico o enfermera al examinar a su hijo/a le ha dicho que tiene mucho popó adentro?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

C7. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente su hijo/a ha manchado su ropa interior con popó?

- 0. ___ Nunca (si contesta nunca, por favor pase a la Sección D)
- 1. ___ Menos de una vez por mes
- 2. ___ 1 a 3 veces en el mes
- 3. ___ Una vez por semana
- 4. ___ Muchas veces por semana
- 5. ___ Todos los días

C7a. Cuando su hijo/a ha manchado su ropa interior, ¿qué tanto la ha manchado?

- 1. ___ Con pintas de popó (no con popó)
- 2. ___ Con poca cantidad de popó (menos de un popó)
- 3. ___ Con mucha cantidad de popó (un popó completo)

C7b. ¿Desde hace cuánto su hijo/a mancha su ropa interior?

- 1. ___ Menos de 1 mes
- 2. ___ 1 mes
- 3. ___ 2 meses
- 4. ___ 3 a 11 meses
- 5. ___ Un año o más

Sección D**Náuseas y vomito**

D1. En el mes pasado, ¿qué tanto su hijo/a tuvo náuseas o ganas de vomitar?

- 0. ___ Nunca (si contesta nunca, por favor pase a la pregunta D5)
- 1. ___ 1 a 3 veces en el mes
- 2. ___ Una vez por semana
- 3. ___ Dos veces por semana
- 4. ___ Tres o más veces por semana
- 5. ___ Todos los días

D2. ¿Desde cuándo su hijo/a tiene náuseas o ganas de vomitar?

- 1. ___ Un mes o menos
- 2. ___ 2 meses
- 3. ___ 3 meses
- 4. ___ 4 a 11 meses
- 5. ___ Un año o más

D3. Las náuseas de su hijo/a comienzan luego de comer?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

D4. Cuando su hijo/a tiene náuseas, presenta:

D41. Vómito 0. ___ No 1. ___ Sí

D42. Dolor de barriga 0. ___ No 1. ___ Sí

D4a. Si su hijo/a presenta náuseas y dolor de barriga al mismo tiempo, ¿cuál le molesta más?

- 1. ___ Náuseas
- 2. ___ Dolor de barriga

Las preguntas siguientes son sobre **vómito**. Vómito es cuando la comida vuelve a la boca desde el estómago y sale por la boca. Puede haber otras formas de llamar al vómito y su familia puede llamarle distinto.

D5. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente su hijo/a vomitó?

- 0. ___ Nunca (si contesta nunca, por favor pase a la pregunta D8)
- 1. ___ 1 a 3 veces en el mes
- 2. ___ Una vez por semana
- 3. ___ Varias veces por semana
- 4. ___ Todos los días

D6. ¿Desde cuándo su hijo/a tiene vómito?

- 1. ___ Un mes o menos
- 2. ___ 2 meses
- 3. ___ 3 meses
- 4. ___ 4 a 11 meses
- 5. ___ Un año o más

D7. En los últimos 6 meses, ¿cuántas veces su hijo/a tuvo vómito seguido ("que no para") por 2 o más horas?

- 0. ___ Nunca (si contesta **nunca**, por favor pase a la pregunta D8)
- 1. ___ Una vez
- 2. ___ 2 veces
- 3. ___ 3 veces
- 4. ___ 4 o más veces

D7a. ¿Desde hace cuánto tiempo su hijo/a tiene estos episodios de vómito seguido ("que no para")?

- 1. ___ Un mes o menos
- 2. ___ 2-3 meses
- 3. ___ 4-5 meses
- 4. ___ 6 o más meses

D7b. Cuando su hijo/a tiene vómito seguido ("que no para"), ¿presenta náuseas o ganas de vomitar?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

D7c. Cuando ese episodio de vómito seguido le para a su hijo/a, ¿cuánto tiempo pasa antes que se repita este vómito seguido ("que no para")?

- 0. ___ Varios minutos
- 1. ___ Varios días
- 2. ___ Varias semanas
- 3. ___ Varios meses

D8. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente a su hijo/a se le regresa la comida a la boca después de haber comido?

- 0. ___ Nunca (si contesta nunca, por favor pase a la Sección E)
- 1. ___ 1 a 3 veces en el mes
- 2. ___ Una vez por semana
- 3. ___ Varias veces por semana
- 4. ___ Todos los días

D8a. Si la comida se le regresa a la boca de su hijo/a, ¿esto generalmente ocurre dentro de la primera hora luego de haber comido?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

D8b. ¿Se le devuelve a su hijo/a la comida a la boca cuando está durmiendo?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

D8c. Usualmente, ¿su hijo/a tiene náuseas o vómito cuando se le devuelve la comida a la boca?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

D8d. ¿Qué es lo que usualmente su hijo/a hace cuando se le devuelve la comida a la boca?

- 0. ___ La traga
- 1. ___ La escupe

D9. ¿Alguna vez su hijo/a se fuerza a vomitar (por ejemplo, metiendo los dedos en la boca para provocar el vómito)?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ Algunas veces
3. ___ Muchas veces
4. ___ Siempre

Sección E

Otros síntomas

E1. En el mes pasado, sin intentarlo adrede, ¿qué tan frecuentemente su hijo/a presenta eructos una y otra vez?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

E2. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente su hijo/a presenta muchos pedos?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

E3. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente su hijo/a presenta la barriga más inflada que lo usual durante el día?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

E4. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente su hijo/a traga más aire de lo usual? (Puede que escuche ruido al tragarlo o no).

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

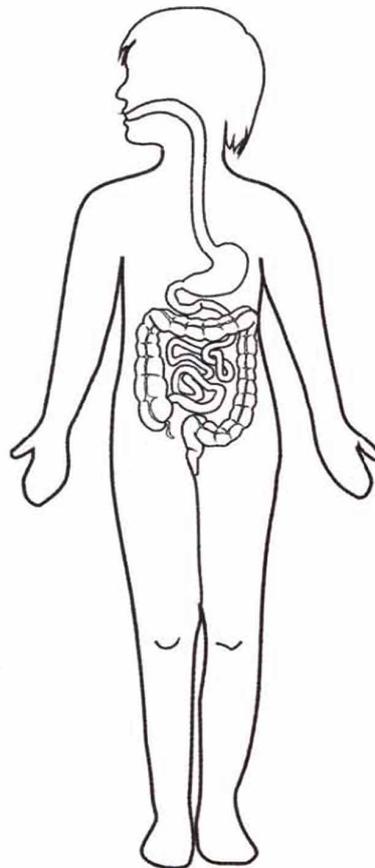
Muchas gracias

Anexo 3

CUESTIONARIO PARA SÍNTOMAS DIGESTIVOS PEDIÁTRICOS,
VERSIÓN ROMA IV (QPGS-RIV)

(Adaptado del Cuestionario de Síntomas Digestivos Pediátricos, Walker, Caplan-Dover y Rasquin-Weber, 2000)

Formato para niños, niñas y adolescentes
(Entre 10 y 18 años de edad)



INSTRUCCIONES

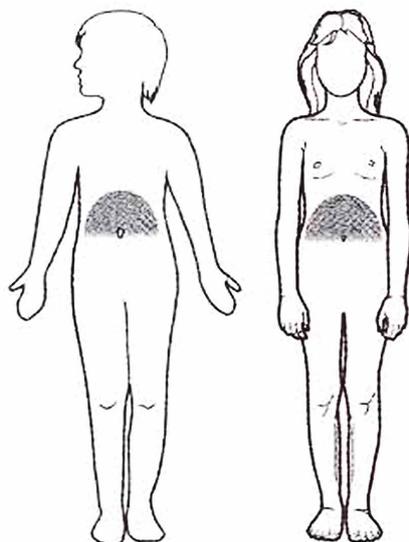
Este cuestionario es sobre el sistema digestivo (esófago, estómago, intestino delgado y colon) y problemas que puedes tener con ellos. Algunos problemas pueden existir en ti y otros no.

Por favor contesta todas las preguntas lo mejor que puedas.

Si tienes alguna pregunta, el asistente de investigación le contestará con gusto.

Sección A**Dolor y molestia por encima del ombligo**

El área sombreada en el dibujo de abajo muestra el área por encima del ombligo donde algunas personas pueden sentir dolor o molestia. Algunos términos utilizados para describir la molestia son: "dolor de barriga", "náuseas", "barriga inflada", "barriga llena" o "no tener hambre luego de haber comido en poca cantidad".



Encima del ombligo

Las preguntas de esta sección son acerca del dolor y la molestia por encima del ombligo que hayas tenido en el mes pasado. Las personas pueden tener dolor y molestia en más de un área de la barriga. En otras secciones del cuestionario, te preguntaremos por las áreas alrededor o por debajo del ombligo.

A1. En el mes pasado, ¿cuántos días has sentido dolor o molestia por encima del ombligo? (Así haya durado poco).

0. ___ Nunca
1. ___ 1 día
2. ___ 2 días
3. ___ 3 días
4. ___ 4 días
5. ___ 5 o más días

A2. En el mes pasado, ¿cuántos días has sentido ardor en el pecho? (Así haya durado poco).

0. ___ Nunca
1. ___ 1 día
2. ___ 2 días
3. ___ 3 días
4. ___ 4 días
5. ___ 5 o más días

A3. En el mes pasado, luego de una comida normal, ¿cuántos días te has sentido muy lleno o con náuseas o con la barriga más inflada que de costumbre?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ 1 día
- 2. ___ 2 días
- 3. ___ 3 días
- 4. ___ 4 días
- 5. ___ 5 o más días

A4. En el mes pasado, ¿cuántos días no fuiste capaz de terminar tu comida porque te sentiste muy lleno?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ 1 día
- 2. ___ 2 días
- 3. ___ 3 días
- 4. ___ 4 días
- 5. ___ 5 o más días

Si respondiste **nunca** en las preguntas 1, 2, 3 o 4, por favor pasa a la Sección B.

A5. ¿Cuándo sientes incomodidad o molestia por encima del ombligo (dolor, molestia, quemazón, llenura, etc.), has tenido alguna de las siguientes molestias? (Puedes elegir más de una opción):

- | | | |
|-------------------------------------------|-----------|-----------|
| A5a. Barriga más inflada que de costumbre | 0. ___ No | 1. ___ Sí |
| A5b. Náuseas (ganas de vomitar) | 0. ___ No | 1. ___ Sí |
| A5c. Eructos | 0. ___ No | 1. ___ Sí |

A6. Cuando sientes incomodidad o molestia por encima del ombligo:

- | | | |
|--------------------------|-----------|-----------|
| A6a. ¿Empeoras al comer? | 0. ___ No | 1. ___ Sí |
| A6b. ¿Mejoras al comer? | 0. ___ No | 1. ___ Sí |

A7. ¿Desde hace cuánto tiempo has tenido incomodidad o molestia por encima del ombligo (dolor, molestia, quemazón, llenura, etc.)?

- 1. ___ Un mes o menos
- 2. ___ 2 meses
- 3. ___ 3 meses
- 4. ___ 4 a 11 meses
- 5. ___ Un año o más

A8. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente lo tuviste al mismo tiempo de hacer popó?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ De vez en cuando
- 2. ___ A veces
- 3. ___ La mayoría de las veces
- 4. ___ Siempre

A9. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente tu popó fue más blando o más líquido que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

A10. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente tu popó fue más duro o en trozos que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

A11. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hiciste popó más veces que lo usual?

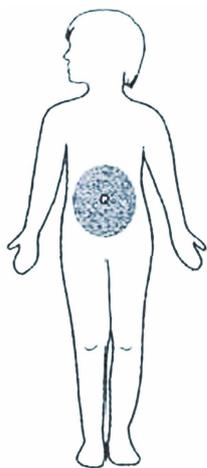
0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

A12. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia por encima del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hiciste popó menos veces que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

Sección B**Dolor y molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo**

El área sombreada en el dibujo inferior muestra el área del ombligo, alrededor del ombligo y por debajo del ombligo donde algunas personas pueden sentir dolor o molestia. A veces esta molestia es de menor intensidad que un verdadero dolor. Algunos términos utilizados son: "dolor de estómago" o "dolor de barriga".



Alrededor del ombligo



Por debajo del ombligo

B1. En el mes pasado, ¿cuántos días sentiste dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ 1 día
- 2. ___ 2 días
- 3. ___ 3 días
- 4. ___ 4 días
- 5. ___ 5 o más días

Si la respuesta es **nunca**, por favor pasa a la Sección C.

B2a. ¿Sientes dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo **solo** cuando comes o luego de comer?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B2b. Solo para mujeres: ¿Sientes dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo **solo** cuando tienes la menstruación?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí
- 2. ___ Aún no me llega la primera menstruación

B3. ¿Desde hace cuánto tiempo has tenido dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo?

1. ___ Un mes o menos
2. ___ 2 meses
3. ___ 3 meses
4. ___ 4 a 11 meses
5. ___ Un año o más

B4. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente lo tuviste al mismo tiempo de hacer popó?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B5. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente tu popó fue más blando o más líquido que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B6. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente tu popó fue más duro o en trozos que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B7. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hiciste popó más veces que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B8. En el mes pasado, cuando tuviste dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, ¿qué tan frecuentemente hiciste menos popó que lo usual?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ A veces
3. ___ La mayoría de las veces
4. ___ Siempre

B9. ¿Estás tomando medicamentos para el estreñimiento o popó duro?

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí
- 2. ___ No sé

B9a. Si tu respuesta es **sí**, ¿qué tan frecuentemente mejora tu dolor o molestia en el ombligo, alrededor del ombligo o por debajo del ombligo, cuando tomas los medicamentos?

- 0. ___ Nunca
- 1. ___ De vez en cuando
- 2. ___ A veces
- 3. ___ La mayoría de las veces
- 4. ___ Siempre

B10. ¿Alguna vez, debido a dolor abdominal intenso alrededor del ombligo, tuviste que suspender las actividades que estabas haciendo?

- 0. ___ No (si esta es tu respuesta, por favor pasa a la Sección C)
- 1. ___ Sí

B10a. ¿Cuánto tiempo dura este dolor abdominal intenso por el que suspendiste las actividades que estabas haciendo?

- 0. ___ Menos de 1 hora
- 1. ___ 1-2 horas
- 2. ___ 3-4 horas
- 3. ___ La mayor parte del día
- 4. ___ Todo el día

B10b. En los últimos 6 meses: ¿Con qué frecuencia se presenta ese dolor abdominal intenso por el que suspendiste las actividades que estabas haciendo?

- 1. ___ 1 vez
- 2. ___ 2 veces
- 3. ___ 3 a 5 veces
- 4. ___ 6 a más veces

B10c. Durante ese episodio de dolor abdominal intenso, ¿tuviste algo de lo siguiente?

B10c1. Falta de apetito

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c2. Náusea (ganas de vomitar)

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c3. Vómito

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c4. Palidez

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c5. Dolor de cabeza

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10c6. Molestia con la luz

- 0. ___ No
- 1. ___ Sí

B10d. Cuando el dolor intenso alrededor del ombligo pasa, ¿cuánto tiempo pasa antes de que se repita ese dolor abdominal intenso?

- 0. ___ Varios minutos
- 1. ___ Varias horas
- 2. ___ Varios días
- 3. ___ Varias semanas
- 4. ___ Varios meses

Sección C

Movimientos intestinales (“popó”, “caca”, “hacer del 2”)

En esta sección preguntaremos acerca de los movimientos intestinales. Hay muchas palabras para definir movimientos intestinales: “popó”, “caca”, “hacer del 2”. Tu familia puede utilizar otras palabras para hablar del popó.

C1. En el mes pasado, ¿cada cuánto haces popó?

- 1. ___ 2 veces a la semana o menos
- 2. ___ 3 a 6 veces por semana
- 3. ___ Una vez al día
- 4. ___ 2 a 3 veces al día
- 5. ___ Más de 3 veces al día

Tipo 1		<p>Como popó de chivo o conejo. Trozos duros y separados, como bolitas que pasan con dificultad.</p>
Tipo 2		<p>Se parece a un racimo de uvas unido, duro y alargado.</p>
Tipo 3		<p>Parece una mazorca de maíz. Como una salchicha con grietas.</p>
Tipo 4		<p>Como una salchicha o serpiente lisa y blanda.</p>
Tipo 5		<p>Trozos blandos, separados, que pasan fácilmente.</p>
Tipo 6		<p>Fragmentos blandos sin forma, como montoncitos de avena.</p>
Tipo 7		<p>Completamente líquida.</p>

C2. Mira la escala de la página anterior y responde: ¿Cómo era tu popó en el mes pasado?

1. ___ Tipo 1
2. ___ Tipo 2
3. ___ Tipo 3
4. ___ Tipo 4
5. ___ Tipo 5
6. ___ Tipo 6
7. ___ Tipo 7
8. ___ Variable: no siempre es igual

C2a. Si según la escala de la página anterior, el popó de su hijo/a es tipo 1 o tipo 2, ¿desde hace cuánto tiempo es tipo 1 o tipo 2?

0. ___ Menos de un mes
1. ___ 1 mes
2. ___ 2 o más meses

C3. En el mes pasado, ¿te dolió al hacer popó?

0. ___ No
1. ___ Sí

C4. En el mes pasado, ¿has tenido el popó tan grande que haya tapado el baño?

0. ___ No
1. ___ Sí

C5. Algunas personas aguantan el popó a pesar de tener un baño disponible. Ellos hacen esto tensionando sus cuerpos o cruzando las piernas. En el mes pasado, estando en tu casa, ¿qué tan frecuentemente trataste de aguantar el popó?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces a la semana
4. ___ Todos los días

C6. ¿Algún médico o enfermera al examinarte ha dicho que tiene mucho popó adentro?

0. ___ No
1. ___ Sí

C7. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente has manchado tu ropa interior con popó?

0. ___ Nunca (si contestaste **nunca**, por favor pasa a la Sección D)
1. ___ Menos de una vez por mes
2. ___ 1 a 3 veces en el mes
3. ___ Una vez por semana
4. ___ Muchas veces por semana
5. ___ Todos los días

C7a. Cuando has manchado tu ropa interior, ¿qué tanto la has manchado?

1. ___ Con pintas de popó (no con popó)
2. ___ Con poca cantidad de popó (menos de un popó)
3. ___ Con mucha cantidad de popó (un popó completo)

C7b. ¿Desde hace cuánto manchas tu ropa interior?

1. ___ Menos de 1 mes
2. ___ 1 mes
3. ___ 2 meses
4. ___ 3 a 11 meses
5. ___ Un año o más

Sección D

Náuseas y vómito

D1. En el mes pasado, ¿qué tanto tuviste náuseas o ganas de vomitar?

0. ___ Nunca (si contestaste **nunca**, por favor sigue a la pregunta D5)
1. ___ Menos de una vez por mes
2. ___ 1 a 3 veces en el mes
3. ___ Una vez por semana
4. ___ Muchas veces por semana
5. ___ Todos los días

D2. ¿Desde cuándo tienes náuseas o ganas de vomitar?

1. ___ Un mes o menos
2. ___ 2 meses
3. ___ 3 meses
4. ___ 4 a 11 meses
5. ___ Un año o más

D3. ¿Las náuseas comienzan luego de comer?

0. ___ No
1. ___ Sí

D4. Cuando tienes náuseas, presentas:

D41. Vómito 0. ___ No 1. ___ Sí

D42. Dolor de barriga 0. ___ No 1. ___ Sí

D4a. Si presentas náuseas y dolor de barriga al mismo tiempo, ¿cuál te molesta más?

1. ___ Náuseas
2. ___ Dolor de barriga

Las preguntas siguientes son sobre **vómito**. Vómito es cuando la comida vuelve a la boca desde tu estómago y sale por tu boca. Puede haber otras formas de llamar al vómito y tu familia puede llamarle distinto.

D5. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente vomitaste?

0. ___ Nunca (si contestaste nunca, por favor sigue a la pregunta D8)
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

D6. ¿Desde cuándo tienes vómito?

1. ___ Un mes o menos
2. ___ 2 meses
3. ___ 3 meses
4. ___ 4 a 11 meses
5. ___ Un año o más

D7. En los últimos 6 meses: ¿Cuántas veces tuviste vómito seguido ("que no para") por 2 o más horas?

0. ___ Nunca (si contestaste **nunca**, por favor pasa a la pregunta D8)
1. ___ Una vez
2. ___ 2 veces
3. ___ 3 veces
4. ___ 4 o más veces

D7a. Desde hace cuánto tiempo tienes estos episodios de vómito seguido ("que no para")?

1. ___ Un mes o menos
2. ___ 2-3 meses
3. ___ 4-5 meses
4. ___ 6 o más meses

D7b. Cuando tienes vómito seguido ("que no para"), ¿presentas náuseas o ganas de vomitar?

0. ___ No
1. ___ Sí

D7c. Cuando ese episodio de vómito seguido para, ¿cuánto tiempo pasa antes de que se repita este vómito seguido ("que no para")?

0. ___ Varios minutos
1. ___ Varios días
2. ___ Varias semanas
3. ___ Varios meses

D8. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente se te regresa la comida a la boca después de haber comido?

0. ___ Nunca (si contestaste **nunca**, por favor sigue a la Sección E)
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

D8a. ¿Si la comida se te regresa a la boca, esto generalmente ocurre dentro de la primera hora luego de haber comido?

0. ___ No
1. ___ Sí

D8b. ¿Se te devuelve la comida a la boca cuando estás durmiendo?

0. ___ No
1. ___ Sí

D8c. Usualmente, ¿tienes náuseas o vómito cuando se te devuelve la comida a la boca?

0. ___ No
1. ___ Sí

D8d. ¿Qué es lo que usualmente haces cuando se te devuelve la comida a la boca?

0. ___ La tragas 1. ___ La escupes

D9. ¿Alguna vez te fuerzas a vomitar (por ejemplo, metiendo los dedos en la boca para provocar vómito)?

0. ___ Nunca
1. ___ De vez en cuando
2. ___ Algunas veces
3. ___ Muchas veces
4. ___ Siempre

Sección E

Otros síntomas

E1. En el mes pasado, sin intentarlo adrede, ¿qué tan frecuentemente presentas eructos una y otra vez?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

E2. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente presentas muchos pedos?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

E3. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente presentas la barriga más inflada que lo usual durante el día?

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

E4. En el mes pasado, ¿qué tan frecuentemente tragas más aire de lo usual? (Puede que escuches ruido al tragarlo o no).

0. ___ Nunca
1. ___ 1 a 3 veces en el mes
2. ___ Una vez por semana
3. ___ Varias veces por semana
4. ___ Todos los días

Muchas gracias

Solución del caso: Inusual causa de abdomen agudo quirúrgico

Viene de la página 190

Las imágenes tomográficas evidencian múltiples niveles hidroaéreos en la pared del intestino delgado, predominantemente del lado izquierdo, asociado a líquido en la fascia lateroconal ipsilateral, engrosamiento de la pared de asas yeyunales, rarefacción de la grasa local y neumoperitoneo; se llegó al diagnóstico de diverticulitis yeyunal perforada, que se confirmó mediante la vía quirúrgica y el posterior estudio anatomopatológico.

Los divertículos pueden estar presentes en cualquier localización a lo largo del tracto gastrointestinal. Las más habituales son: colon, duodeno, esófago, estómago, yeyuno e íleon. La diverticulosis del intestino delgado es menos frecuente que la colónica; aun así se calcula que está presente hasta en el 2-4% de la población general.¹

Los divertículos del intestino delgado son dilataciones saculares adquiridas de las capas mucosa y submucosa de la pared intestinal, llamándose pseudodivertículos o divertículos “falsos” a diferencia de los congénitos “verdaderos” que poseen la totalidad de las capas, como por ejemplo el divertículo de Meckel, el que a su vez se presenta en el borde antimesentérico. Por el contrario, los divertículos de intestino delgado se originan en el margen mesentérico en proximidad a la entrada de los vasos sanguíneos.²

Se trata de una entidad infrecuente e infradiagnosticada; debido a la escasez de síntomas, o a causa de que estas son de carácter inespecífico, no puede definirse la etiología del cuadro clínico. Se arriba a un diagnóstico principalmente a partir de sus complicaciones: diverticulitis, obstrucción intestinal aguda, hemorragia y princi-

palmente perforación con absceso mesentérico, peritonitis localizada o generalizada. La TC multicorte es ahora la mejor imagen diagnóstica.³

Aunque el manejo no quirúrgico puede ser exitoso, la mayoría de los pacientes deben someterse a una intervención quirúrgica. La administración tradicional dicta laparotomía y resección yeyunal segmentaria. La diverticulectomía no se recomienda por el riesgo de la ruptura de la línea de la grapa. Toda la porción involucrada de yeyuno debe resecarse cuando la longitud intestinal lo permita.⁴

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

Sostén financiero. No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Referencias

1. Transue DL, Hanna TN, Shekhani H, Rohatgi S, Khosa F, Johnson JO. Small bowel diverticulitis: an imaging review of an uncommon entity. *Emerg Radiol* 2017; 24: 195-205.
2. Bach AG, Lubbert C, Behrmann C, Surov A. Small bowel diverticula - diagnosis and complications. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 140-144.
3. Harbi H, Kardoun N, Fendri S, Dammak N, Toumi N, Guirat A, Mzali R. Jejunal diverticulitis. Review and treatment algorithm. *Presse Med* 2017; 46: 1139-1143.
4. Johnson KN, Fankhauser GT, Chapital AB, Merritt MV, Johnson DJ. Emergency management of complicated jejunal diverticulosis. *Am Surg* 2014; 80: 600-603.

Solución del caso: Lesión plana antral

Viene de la página 191

El informe de la histología fue un Brunneroma (Figura 2).

Las glándulas de Brunner son glándulas tubuloacinares, secretoras de mucina y fueron descritas por Brunner en 1688.¹

Están ubicadas en la submucosa del duodeno proximal, en ocasiones en el píloro, y van disminuyendo en cantidad hacia distal.

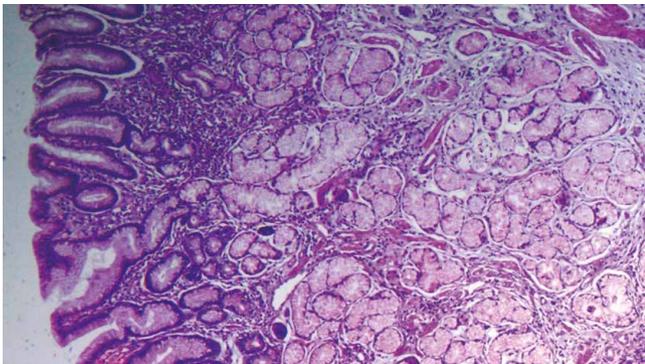
El hamartoma de glándulas de Brunner es una lesión que representa del 5 al 10% de las lesiones elevadas del duodeno y se desconoce su patogénesis (se la asocia a hiperclorhidria, pancreatitis crónica e infección por *Helicobacter pylori*).² Generalmente es pediculado y puede

medir hasta 5 cm, pero raramente supera los 2 cm de diámetro.³ La distribución de los hamartomas de Brunner es la siguiente: bulbo duodenal 57%, segunda porción 27%, tercera porción 5%, píloro 5%, yeyuno-íleon 4% y es infrecuente en el antro gástrico.⁴ Por lo general son asintomáticos y el hallazgo es incidental. No se la considera una lesión premaligna pero hay reportes de casos con atipia.⁵

Conflicto de intereses. Los autores no tienen conflictos de intereses.

Sostén financiero. No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Figura 2. Mucosa pilórica con exudado fibrinoleucocitario y por debajo glándulas de Brunner heterotópicas, dispuestas en lóbulos separados por fibras musculares y colágeno. La búsqueda de *Helicobacter pylori* fue negativa.



Referencias

1. Gao YP, Zhu JS, Zheng WJ. Brunner gland adenoma of duodenum: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2616-2617.
2. Kovacevi I, Ljubici N, Cupi H, Doko M, Zovak M, Troskot B, Kujundzi M, Bani M. *Helicobacter pylori* infection in patients with Brunner gland adenoma. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 157-160.
3. Petersen JM, Felger TS, Goldstein JD. Gastroduodenal intussusception secondary to a giant brunner gland hamartoma. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2008; 4: 471-473.
4. Walden DT, Marcon NE. Endoscopic injection and polypectomy for bleeding Brunner's gland hamartoma: case report and expanded literature review. *Gastrointest Endosc* 1998; 46: 403-407.
5. Arai M, Ushimaru H, Imai Y, Furuta K, Terashima M, Furukawa K, Kumazawa S, Ishizaka K, Nakamura M, Nakafuji H, Katsuyama T. A case of early duodenal carcinoma arising from brunner's glands. *Gastroenterological Endoscopy* 1998; 40: 1872-1878.

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 49 N°3 año 2019