

# AOTTA

## GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 50 N°1 año 2020

ISSN: 2469-1119

### EDITORIAL

- 6** Comité Editorial 2020  
*Jorge A Olmos, Julieta Argüero, María Marta Piskorz, Juan Pablo Stefanolo*

### IMÁGENES DEL NÚMERO

- 7** Traumatismo abdominal cerrado  
*Miriam Alcaide Lucena, Ana Patricia Martínez Domínguez, Carlos Garde Lecumberri, Estefanía García Fernández, Benito Mirón Pozo*
- 8** Dolor abdominal y tumoración pancreática  
*Victor César Polanco Amesquita, Nebil Larrañaga, Carol Natalia Clavijo González, Shigeru Kozima*

### MANUSCRITOS ORIGINALES

- 9** Impacto de la afectación hepatobiliopancreática y el estatus nutricional en la sobrevida de adultos con fibrosis quística  
*María Virginia D'Ascenzo, José Daniel Bosia, Silvia Mabel Borzi, Ezequiel Barán, Gabriel Ricardo García, María Cecilia Calzona*
- 20** Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana  
*Alejandro Mayorga Garcés, Vilma Rodríguez Vélez, Santiago Dávila Bedoya, David Andrade Zamora, Javier Carrillo Ubidia, Marjorie Ordoñez Arce*
- 28** Anticoagulación luego de una hemorragia por úlcera péptica: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente  
*Natalia Causada Calo, Federico Angriman, Manuel A Mahler-Spinelli, Sebastian Durán, Dante Manazzoni, Ramiro González-Sueyro, Diego H Giunta, Juan A De Paula, María L González, Mariano M Marcolongo*
- 40** Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica  
*Oscar Laudanno, Gabriel Ahumarán, Marcelo Thomé, Pablo Gollo, Marina Khoury*

### CASOS CLÍNICOS

- 45** Hipertensión portal secundaria a sarcoidosis hepática  
*Sofía G Rivarola, Mariano N Veltri, Ignacio Saguier Padilla, Alejandra Avagnina, Mariano Biagioni, Alejo A Pérez De La Hoz, Patricia Vega, Andrea A Pisarevsky*
- 50** Cápsula endoscópica para el diagnóstico de metástasis de melanoma en intestino delgado, reporte de dos casos y revisión de la literatura  
*Hugo Cedron Cheng, Josué Aliaga Ramos*
- 57** Manometría esofágica de alta resolución en el diagnóstico y clasificación de acalasia en niños  
*Erick Toro-Monjaraz, Rubén Peña-Vélez, María José Carrillo-Quan, David Avelar-Rodríguez, Martha Cecilia Martínez-Soto, Karen Ignorosa-Arellano, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans*
- 62** Cierre de perforación de intestino delgado posterior a polipectomía de pólipo hamartomatoso  
*Victor Abecia Soria, Juan Eduardo Pizzala, Manuel Alejandro Mahler, Dante Manazzoni, Sebastián Duran, Santiago Rinaudo, María Laura González, Mariano Marcolongo*
- 65** Tuberculosis de la vía biliar  
*Ángel Pierini, Leandro Pierini, Guillermo Ruiz, Alejandro García Hevia, Rodrigo Meneghini*
- 69** Esplenosis abdominal: un diagnóstico infrecuente  
*Irene Andaluz García, Joaquín Poza Córdón, Rubén Fernández Martos*
- REVISIÓN**
- 72** El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV  
*José Tawil, Ronnie Fass*





## Órgano oficial



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

ISSN 2469-1119

**EDITOR EN JEFE****Jorge A. Olmos**

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

**COMITÉ EDITORIAL****Julieta Argüero**

Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

**María Marta Piskorz**

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

**Juan Pablo Stefanolo**

Hospital de Gastroenterología  
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

**SECRETARIA****Mariela García Muñoz****PRODUCCIÓN Y EDICIÓN****Raúl Groizard****DISEÑO Y ARMADO DIGITAL****Alejandro Javier Sfich****CORRECTOR****María Nochteff Avendaño****PUBLICIDAD**

Establecer contacto con: Secretaría Revista Acta:  
actasage@gmail.com o Sociedad Argentina de  
Gastroenterología: sagesecretaria@gmail.com  
Tel.: 4816-9396/9391

**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

Ramiro González Sueyro

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

Analia Verónica Pasqua

Silvia Pedreira

Ramiro Perea

María Marta Piskorz

Margarita Ramonet

Judith Cohen 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 Lanas

Xavier Llor

Natalie Nabon

Carolina Olano

Julio Carlos Pereira Lima

Mario Reis Alvares da Silva

José M. Remes-Troche

Roque Saenz

Asadur Jorge Tchekmedyan

Marcelo Vela

Elena Verdú

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA


**COMISIÓN DIRECTIVA  
SAGE - PERÍODO 2020**
**PRESIDENTE**

Edgardo Smecuol

**VICEPRESIDENTE**

Fabio Nachman

**SECRETARIO**

Juan Manuel Romeo

**PROSECRETARIA**

María Dolores Matoso

**TESORERA**

Claudia Fuxman

**PROTESORERA**

Maricel Bellicoso

**VOCALES TITULARES**

Ramiro Calcagno  
Federico Cassella  
Juan Pablo Stefanolo

**VOCALES SUPLENTES**

María Eugenia Oregui  
Josefina Etchevers  
Claudia Bestani

**CONSULTOR EX-PRESIDENTE**

Jorge Olmos

**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 N° 231736.

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

Para la evaluación y preparación de los manuscritos, se siguen los requerimientos del *Committee on Publication Ethics* (COPE) disponibles en <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>.



<b>EDITORIAL</b>	<b>Comité Editorial 2020</b> <i>Jorge A Olmos, Julieta Argüero, María Marta Piskorz, Juan Pablo Stefanolo</i>	<b>6</b>
<hr/>		
<b>IMÁGENES DEL NÚMERO</b>	<b>Traumatismo abdominal cerrado</b> <i>Miriam Alcaide Lucena, Ana Patricia Martínez Domínguez, Carlos Garde Lecumberri, Estefanía García Fernández, Benito Mirón Pozo</i>	<b>7</b>
<hr/>		
	<b>Dolor abdominal y tumoración pancreática</b> <i>Victor César Polanco Amesquita, Nebil Larrañaga, Carol Natalia Clavijo González, Shigeru Kozima</i>	<b>8</b>
<hr/>		
<b>MANUSCRITOS ORIGINALES</b>	<b>Impacto de la afectación hepatobiliopancreática y el estatus nutricional en la sobrevida de adultos con fibrosis quística</b> <i>María Virginia D'Ascenzo, José Daniel Bosia, Silvia Mabel Borzi, Ezequiel Barán, Gabriel Ricardo García, María Cecilia Calzona</i>	<b>9</b>
<hr/>		
	<b>Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana</b> <i>Alejandro Mayorga Garcés, Vilma Rodríguez Vélez, Santiago Dávila Bedoya, David Andrade Zamora, Javier Carrillo Ubidia, Marjorie Ordoñez Arce</i>	<b>20</b>
<hr/>		
	<b>Anticoagulación luego de una hemorragia por úlcera péptica: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente</b> <i>Natalia Causada Calo, Federico Angriman, Manuel A Mahler-Spinelli, Sebastian Durán, Dante Manazzoni, Ramiro González-Sueyro, Diego H Giunta, Juan A De Paula, María L González, Mariano M Marcolongo</i>	<b>28</b>
<hr/>		
	<b>Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica</b> <i>Oscar Laudanno, Gabriel Abumarán, Marcelo Thomé, Pablo Gollo, Marina Khoury</i>	<b>40</b>
<hr/>		
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<b>Hipertensión portal secundaria a sarcoidosis hepática</b> <i>Sofía G Rivarola, Mariano N Veltri, Ignacio Saguier Padilla, Alejandra Avagnina, Mariano Biagioni, Alejo A Pérez De La Hoz, Patricia Vega, Andrea A Pisarevsky</i>	<b>45</b>
<hr/>		
	<b>Cápsula endoscópica para el diagnóstico de metástasis de melanoma en intestino delgado, reporte de dos casos y revisión de la literatura</b> <i>Hugo Cedron Cheng, Josué Aliaga Ramos</i>	<b>50</b>
<hr/>		



<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<b>Manometría esofágica de alta resolución en el diagnóstico y clasificación de acalasia en niños</b>	<b>57</b>
	<i>Erick Toro-Monjaraz, Rubén Peña-Vélez, María José Carrillo-Quan, David Avelar-Rodríguez, Martha Cecilia Martínez-Soto, Karen Ignorosa-Arellano, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans</i>	
	<b>Cierre de perforación de intestino delgado posterior a polipectomía de pólipo hamartomatoso</b>	<b>62</b>
	<i>Victor Abecia Soria, Juan Eduardo Pizzala, Manuel Alejandro Mahler, Dante Manazzoni, Sebastián Duran, Santiago Rinaudo, María Laura González, Mariano Marcolongo</i>	
	<b>Tuberculosis de la vía biliar</b>	<b>65</b>
	<i>Ángel Pierini, Leandro Pierini, Guillermo Ruiz, Alejandro García Hevia, Rodrigo Meneghini</i>	
	<b>Esplenosis abdominal: un diagnóstico infrecuente</b>	<b>69</b>
	<i>Irene Andaluz García, Joaquín Poza Cordón, Rubén Fernández Martos</i>	
<b>REVISIÓN</b>	<b>El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV</b>	<b>72</b>
	<i>José Tawil, Ronnie Fias</i>	
<b>SOLUCIÓN DEL CASO</b>	<b>Traumatismo abdominal cerrado</b>	<b>82</b>
	<i>Miriam Alcaide Lucena, Ana Patricia Martínez Domínguez, Carlos Garde Lecumberri, Estefanía García Fernández, Benito Mirón Pozo</i>	
	<b>Dolor abdominal y tumoración pancreática</b>	<b>83</b>
	<i>Victor César Polanco Amesquita, Nebil Larrañaga, Carol Natalia Clavijo González, Shigeru Kozima</i>	

◆ INDEX

<b>EDITORIAL</b>	<b>Editorial Committee 2020</b>	<b>6</b>
	<i>Jorge A Olmos, Julieta Argüero, María Marta Piskorz, Juan Pablo Stefanolo</i>	
<b>IMAGES OF THE NUMBER</b>	<b>Closed Abdominal Trauma</b>	<b>7</b>
	<i>Miriam Alcaide Lucena, Ana Patricia Martínez Domínguez, Carlos Garde Lecumberri, Estefanía García Fernández, Benito Mirón Pozo</i>	
	<b>Abdominal Pain and Pancreatic Tumor</b>	<b>8</b>
	<i>Victor César Polanco Amesquita, Nebil Larrañaga, Carol Natalia Clavijo González, Shigeru Kozima</i>	
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	<b>Impact of Hepatobiliopancreatic Affection Nutritional Status on the Survival of Adults with Cystic Fibrosis</b>	<b>9</b>
	<i>María Virginia D'Ascenzo, José Daniel Bosia, Silvia Mabel Borzi, Ezequiel Barán, Gabriel Ricardo García, María Cecilia Calzona</i>	



ORIGINAL ARTICLES	<b>Epidemiology and Behavior of Inflammatory Bowel Disease in Ecuadorian Population</b>	<b>20</b>
	<i>Alejandro Mayorga Garcés, Vilma Rodríguez Vélez, Santiago Dávila Bedoya, David Andrade Zamora, Javier Carrillo Ubidia, Marjorie Ordoñez Arce</i>	
	<hr/>	
	<b>Anticoagulation After Peptic Ulcer Bleeding: Risks of Thrombosis, Death and Re-Bleeding</b>	<b>28</b>
	<i>Natalia Causada Calo, Federico Angriman, Manuel A Mahler-Spinelli, Sebastian Durán, Dante Manazzoni, Ramiro González-Sueyro, Diego H Giunta, Juan A De Paula, María L González, Mariano M Marcolongo</i>	
	<hr/>	
	<b>Eradication of <i>Helicobacter Pylori</i> Obese Pre-Bariatric Surgery Patients</b>	<b>40</b>
	<i>Oscar Laudanno, Gabriel Ahumarán, Marcelo Thomé, Pablo Gollo, Marina Khoury</i>	
	<hr/>	
CASE REPORTS	<b>Portal Hypertension Secondary to Hepatic Sarcoidosis</b>	<b>45</b>
	<i>Sofía G Rivarola, Mariano N Veltri, Ignacio Saguier Padilla, Alejandra Avagnina, Mariano Biagioni, Alejo A Pérez De La Hoz, Patricia Vega, Andrea A Pisarevsky</i>	
	<hr/>	
	<b>Capsule Endoscopy in the Diagnosis of Melanoma Metastasis in the Small Bowel. Two Cases Report and Literature Review</b>	<b>50</b>
	<i>Hugo Cedron Cheng, Josué Aliaga Ramos</i>	
	<hr/>	
	<b>High-Resolution Manometry in the Diagnosis and Classification of Achalasia in Children</b>	<b>57</b>
	<i>Erick Toro-Monjaraz, Rubén Peña-Vélez, María José Carrillo-Quan, David Avelar-Rodríguez, Martha Cecilia Martínez-Soto, Karen Ignorosa-Arellano, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans</i>	
	<hr/>	
	<b>Endoscopic Closure of Small Bowel Perforation Following Endoscopic Resection of a Hamartomatous Polyp</b>	<b>62</b>
	<i>Victor Abecia Soria, Juan Eduardo Pizzala, Manuel Alejandro Mahler, Dante Manazzoni, Sebastián Duran, Santiago Rinaudo, María Laura González, Mariano Marcolongo</i>	
	<hr/>	
	<b>Tuberculosis of the Bile Duct</b>	<b>65</b>
	<i>Ángel Pierini, Leandro Pierini, Guillermo Ruiz, Alejandro García Hevia, Rodrigo Meneghini</i>	
	<hr/>	
	<b>Abdominal Splenosis: an Infrequent Diagnosis</b>	<b>69</b>
	<i>Irene Andaluz García, Joaquín Poza Cordón, Rubén Fernández Martos</i>	
	<hr/>	
REVIEW	<b>The Most Sensitive Side of the Esophagus Related to Gastroesophageal Reflux. Teachings from Rome IV</b>	<b>72</b>
<i>José Tawil, Ronnie Fass</i>		
<hr/>		
CASE SOLUTION	<b>Closed Abdominal Trauma</b>	<b>82</b>
	<i>Miriam Alcaide Lucena, Ana Patricia Martínez Domínguez, Carlos Garde Lecumberri, Estefanía García Fernández, Benito Mirón Pozo</i>	
	<hr/>	
	<b>Abdominal Pain and Pancreatic Tumor</b>	<b>83</b>
	<i>Victor César Polanco Amesquita, Nebil Larrañaga, Carol Natalia Clavijo González, Shigeru Kozima</i>	

## Comité Editorial 2020

Jorge A Olmos,<sup>1</sup> Julieta Argüero,<sup>2</sup> María Marta Piskorz,<sup>1</sup> Juan Pablo Stefanolo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Clínicas General San Martín, Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>3</sup> Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(1):6*



Jorge A Olmos



Julieta Argüero



María Marta Piskorz



Juan Pablo Stefanolo

Estimado lector:

Esperamos que haya tenido un excelente comienzo de año y lo invitamos a compartir el primer número de nuestra revista en este 2020, aprovechando para informarle los cambios producidos en el comité editorial.

En este período se han duplicado la cantidad de trabajos recibidos, lo que implica una mejora significativa en la calidad del material a compartir.

Actualmente nuestra revista se encuentra indexada en Lilacs, BIREME, Current Contents, INTRAMED, Periódica (Índice Latinoamericano, México), Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA), Sistema de Información Científica Redalyc y la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), lo que nos brinda presencia en búsquedas realizadas en países de Latinoamérica, Islas del Caribe, España y Portugal.

Deseamos comunicarles también que ya no contamos con la indexación en el motor de búsquedas de Pubmed debido a que en la última verificación no se logró, por escaso margen, alcanzar los estrictos lineamientos necesarios para formar parte. Asumimos esto como uno de nuestros principales desafíos.

Por último, estaremos convocando a aquellos interesados en formar parte de ACTA como revisores para continuar mejorando la dinámica de nuestra revista.

¡Gracias por acompañarnos, una vez más, en nuestra tarea de difundir conocimientos!

Cordialmente.

Comité Editorial 2020

---

Correspondencia: Jorge A Olmos

Correo electrónico: [jorge.a.olmos@gmail.com](mailto:jorge.a.olmos@gmail.com)



## Traumatismo abdominal cerrado

Miriam Alcaide Lucena, Ana Patricia Martínez Domínguez, Carlos Garde Lecumberri, Estefanía García Fernández, Benito Mirón Pozo

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(1):7

Recibido: 05/12/2018 / Aceptado: 24/01/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/ydgf7056>

Presentamos el caso de un paciente que sufre un traumatismo abdominal cerrado por coz de caballo observándose en pruebas de imagen engrosamiento de la pared de la vesícula biliar con contenido hemorrágico como único hallazgo, sin otras lesiones asociadas intraabdominales.

### Abreviaturas

TAC: Tomografía axial computarizada.

### Caso clínico

Paciente de 38 años sin antecedentes personales de interés que acude a Urgencias por traumatismo abdominal cerrado por coz de caballo. A su llegada a nuestro Centro se encuentra estable hemodinamicamente. A la exploración destaca dolor a la palpación en hipocostado derecho sin signos de irritación peritoneal. Se solicita analítica en la que destaca cifra de hemoglobina de 11,9 g/dL y transaminasas levemente elevadas, no constaban analíticas previas.

Ante la estabilidad del paciente se solicita ecografía (Figuras 1 y 2) que se completa con TAC (Figura 3).

**Figura 1.** Imagen ecográfica dónde visualizamos vesícula biliar con contenido hemorrágico en su interior con dimensiones de 5,4 x 2,9 cm.



**Figura 2.** Imagen ecográfica de corte transversal de vesícula biliar con engrosamiento de la pared (6,9 mm).



**Figura 3.** Corte axial de TAC con vesícula de paredes engrosadas y contenido hemorrágico.



**Correspondencia:** Miriam Alcaide Lucena  
Avda. de la Investigación 2, 18016. Hospital Universitario San Cecilio,  
Granada, España  
Tel.: 958 021 840  
Correo electrónico: [miriam.alcaide.lucena@gmail.com](mailto:miriam.alcaide.lucena@gmail.com)

¿Cuál es su diagnóstico?

**Resolución del caso en la página 82**

## Dolor abdominal y tumoración pancreática

Víctor César Polanco Amesquita, Nebil Larrañaga, Carol Natalia Clavijo González, Shigeru Kozima

*Servicio de diagnóstico por imágenes, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

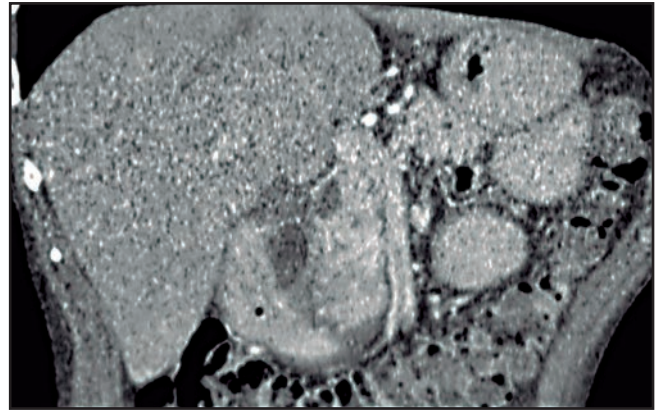
*Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(1):8*

*Recibido: 14/12/2018 / Aceptado: 23/01/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/bkel7000>*

### Caso clínico

Paciente masculino de 60 años, quien acudió a la consulta por dolor abdominal en epigastrio e hipogastrio de dos días de evolución. Al ingreso presentaba leucocitosis de  $15.000/\text{mm}^3$  con desviación a la izquierda, amilaseemia 290 U/l, fosfatasa alcalina 308 U/l, TGO 51 U/l, TGP 72 U/l, y GGT 490 U/l, por lo que se decide realizar una tomografía computada multidetector (TCMD) de abdomen con contraste EV (Figura 1).

*Figura 1. Tomografía Computada Multidetector (TCMD)*



**Correspondencia:** Víctor César Polanco Amesquita  
Pi y Margall 750 (C.P.: 1155). Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
Argentina  
Correo electrónico: [vcpolanco@gmail.com](mailto:vcpolanco@gmail.com)

¿Cuál es su diagnóstico?

**Resolución del caso en la página 83**

# Impacto de la afectación hepatobiliopancreática y el estatus nutricional en la sobrevida de adultos con fibrosis quística

María Virginia D'Ascenzo,<sup>1</sup> José Daniel Bosia,<sup>1</sup> Silvia Mabel Borzi,<sup>1</sup> Ezequiel Barán,<sup>2</sup> Gabriel Ricardo García,<sup>2</sup> María Cecilia Calzona<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Servicio de Neumonología.

Unidad de Fibrosis Quística de Adultos. Hospital Profesor Rodolfo Rossi. Ciudad de La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(1):9-19

Recibido: 26/11/2018 / Aceptado: 16/05/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/vipw2810>

## Resumen

**Introducción.** El incremento en la sobrevida de pacientes adultos con fibrosis quística (FQ) ha generado una mayor relevancia de la enfermedad extrapulmonar. **Objetivo.** Determinar el compromiso digestivo, nutricional y el impacto en la sobrevida de pacientes adultos con FQ. **Métodos.** Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de 100 pacientes adultos con diagnóstico de FQ, asistidos entre 2003 y 2017. Se valoraron parámetros clínicos, genéticos, índice de masa corporal (IMC), pruebas de función respiratoria, estudio bacteriológico de esputo, insuficiencia pancreática (IP), diabetes relacionada con FQ (DRFQ), pancreatitis aguda (PA), cirrosis hepática y litiasis biliar. **Resultados.** Se evaluaron 100 pacientes [edad mediana: 26 años (rango: 16-65)]. Mediana de edad al diagnóstico: 2 años. Media IMC  $21,5 \pm 2,6$  DS  $\text{kg/m}^2$ . IP 69/100 (69%), DRFQ 29 pacientes (29%), PA 4 pacientes (4%). Cirrosis hepática 6 pacientes (6%) y litiasis biliar 21 pacientes

(21%). Mediana  $\text{VEF}_1$  50%. Mutación más frecuente  $\Delta\text{F508}$  (54%). Catorce pacientes (14%) desnutridos. La *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo colonizador más frecuente (67%). Se reportó una mediana de sobrevida global de 160 meses (IC 95% 131-160). Se halló menor sobrevida en aquellos pacientes que presentaban IP [(media 124,2 vs. 136 meses ( $p = 0,4$ )), desnutrición [mediana 60 vs. 160 meses ( $p = 0,001$ )] y cirrosis [mediana 36 vs. 160 meses ( $p = 0,003$ )]. **Conclusión.** Las enfermedades digestivas y la desnutrición influyen negativamente en la sobrevida de los pacientes adultos con FQ.

**Palabras claves.** Fibrosis quística, páncreas, hígado, adultos, sobrevida.

## Impact of Hepatobiliopancreatic Affectation Nutritional Status on the Survival of Adults with Cystic Fibrosis

### Summary

**Introduction.** The increase survival of adult patients with Cystic Fibrosis (CF) has generated a greater relevance of extra pulmonary disease. **Objective.** Determine digestive, nutritional commitment and its impact on the survival of adult patients with CF. **Methods.** Retrospective, descriptive and comparative study of 100 adult patients with CF, assisted between 2003 and 2017. It was evalu-

**Correspondencia:** José Daniel Bosia  
Calle 158 N° 610, Berisso (C.P. 1923). Argentina  
Tel.: 54 221 4612553 / Cel: 221154091506  
Correo electrónico: bosia@intramed.net

ated: clinical parameters, genetic, body mass index (BMI), respiratory function tests, bacteriological sputum, pancreatic insufficiency (PI), CF-related diabetes (CFRD), acute pancreatitis (AP), liver cirrhosis and biliary lithiasis. **Results.** 100 patients were evaluated [median age: 26 years (range: 16-65)]. Median age at diagnosis: 2 years. Mean BMI  $21.5 \pm 2.6$  SD kg/m<sup>2</sup>. PI 69/100 (69%), CFRD 29 patients (29%), AP 4 patients (4%). Liver cirrhosis 6 patients (6%) and biliary lithiasis 21 patients (21%). Median Forced Expiratory Volume in first second (FEV<sub>1</sub>) 50%. Most frequent mutation  $\Delta F508$  (54%). Fourteen patients (14%) malnourished. *Pseudomonas aeruginosa* was the most frequent colonizing microorganism (67%), with a median overall survival of 160 months (95% CI 131-160). We found lower survival in those patients who had PI [(mean 124.2 vs. 136 months ( $p = 0.4$ )), malnutrition [median 60 vs. 160 months ( $p = 0.001$ )] and cirrhosis [median 36 vs. 160 months ( $p = 0.003$ )]. **Conclusion.** Digestive diseases and malnutrition influence negatively in the survival of adult patients with CF.

**Keywords.** Cystic fibrosis, pancreas, liver, adults, survival.

### Abreviaturas

FQ: Fibrosis quística.

IMC: Índice de masa corporal.

IP: Insuficiencia pancreática.

DRFQ: Diabetes relacionada con FQ.

PA: Pancreatitis aguda.

VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

CFTR: Regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística.

EHAFAQ: Enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística.

TAC: Tomografía axial computada.

USG: Ultrasonografía.

RMI: Imágenes por resonancia magnética.

CVF: Capacidad vital forzada.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

CFF: Cystic Fibrosis Foundation.

### Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad multisistémica hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la raza blanca. Se caracteriza por la presencia de mutaciones

en un gen llamado CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), afecta pulmones, páncreas, hígado y otros órganos, y promueve a una disfunción de las glándulas exocrinas, ocasionando secreciones anormalmente espesas.<sup>1,2</sup>

La incidencia mundial es de aproximadamente uno de cada 2500-3000 recién nacidos,<sup>3</sup> y en nuestro país se estima en uno de cada 6100, según datos del programa de pesquisa neonatal.<sup>4</sup>

Aproximadamente el 9,9% de los casos se diagnostica recién en la edad adulta.<sup>5</sup> En estos pacientes el compromiso pulmonar inicial es más leve y generalmente tienen un páncreas exocrino suficiente, a diferencia de aquellos en los que se diagnostica precozmente.

En los últimos años se halló un notable incremento en la sobrevida de la enfermedad, que dio lugar a una población creciente de adultos que viven con FQ como una enfermedad crónica. En los Estados Unidos, ha llegado a representar el 53% de toda la población afectada por esta enfermedad en el año 2016.<sup>6</sup>

La FQ presenta grandes variaciones fenotípicas, siendo sus manifestaciones más prevalentes la enfermedad pulmonar y la insuficiencia pancreática exócrina. Entre las manifestaciones gastrointestinales, se destacan las del tubo digestivo (íleo meconial, obstrucción intestinal),<sup>7,8</sup> vías biliares e hígado (colecistitis, cirrosis biliar)<sup>9,11</sup> y páncreas (pancreatitis aguda, insuficiencia pancreática exocrina y endócrina).<sup>11,14</sup>

La enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística (EHAFAQ) constituye la causa de muerte no pulmonar más importante, representando entre 2,5 a 3,3% de la mortalidad.<sup>6,15</sup> La afectación hepática puede manifestarse desde una colestasis (neonatal), enfermedad del tracto biliar, a cambios histológicos tales como esteatosis, cirrosis y complicaciones como hipertensión portal.<sup>16</sup> Aproximadamente un 20-25% de los pacientes con FQ desarrollarán enfermedad hepática, pero solo el 3-7% de estos progresarán a cirrosis.<sup>17,18</sup> Su patogenia comprende un complejo proceso de inflamación, fibrosis, remodelación, apoptosis y colestasis, como resultado de un mal funcionamiento de la proteína CFTR, de reacciones inmunológicas y estrés oxidativo.<sup>19,20</sup> El resultado sería la obstrucción de los pequeños conductos biliares, que conduce a una cirrosis biliar focal, pudiendo progresar en algunos casos a cirrosis multilobular.<sup>16</sup>

Existen algunos factores de riesgo asociados a EHAFAQ, incluyendo el sexo masculino, la IP,<sup>10,15</sup> el antecedente de íleo meconial<sup>21</sup> o la mutación severa.<sup>22</sup>

El objetivo del presente trabajo es determinar el compromiso digestivo (cirrosis hepática, afectación pancreática y biliar), la valoración nutricional y evaluar la sobre-

vida en pacientes adultos con FQ asistidos en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Interzonal General de Agudos R. Rossi de la ciudad de La Plata (Argentina).

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de pacientes adultos ( $\geq 16$  años) con diagnóstico de FQ, asistidos en la unidad de FQ del Hospital Rodolfo Rossi de la ciudad de La Plata, desde enero de 2003 hasta junio de 2017. El diagnóstico de FQ se basó en criterios clínicos, test del sudor y/o detección de dos mutaciones del gen CFTR.

Se analizaron las características genéticas, clínicas, antropométricas, bacteriológicas, imágenes ecográficas y pruebas de función respiratoria de cada paciente. Se estableció la concentración de elastasa fecal  $< 200 \mu\text{gr/g}$  para diagnóstico de insuficiencia pancreática (IP).

El estudio genético incluyó la búsqueda de mutaciones mediante la metodología PCR ASO reversa; inno-lipa CFTR 19 y 17, innogenetics.

El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) fue establecido por la presencia de dos de tres de los siguientes criterios: dolor abdominal consistente con la enfermedad, amilasa sérica elevada más de tres veces del límite superior normal e imágenes fuertemente sugestivas (tomografía axial computarizada (TAC) contrastada, ultrasonografía (USG) o resonancia magnética (RMI)).<sup>23</sup> El diagnóstico de diabetes relacionada con FQ (DRFQ) se estableció con glucemia en ayunas superior a  $126 \text{ mg/dl}$  y a las 2 h superior a  $200 \text{ mg/dl}$  con una prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 gramos.

El diagnóstico de cirrosis subyacente fue realizado por el hallazgo de cambios histológicos compatibles en tejido hepático, por las características macroscópicas del hígado en el acto operatorio o por las evidencias clínicas y paraclínicas de la enfermedad.<sup>24</sup>

Se consideró como diagnóstico de litiasis biliar la presencia de material sólido, cálculo o barro, en el tracto biliar y vesícula biliar.<sup>25</sup> Los estudios ecográficos se realizaron con un ecógrafo Phillips HD7.

El estatus nutricional se evaluó utilizando el índice de masa corporal (IMC) con la fórmula  $\text{peso}/\text{altura}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Según su estado nutricional, los pacientes se dividieron en tres grupos: desnutrición:  $\text{IMC} < 19 \text{ kg}/\text{m}^2$ , en riesgo nutricional:  $\text{IMC} 19\text{-}22 \text{ kg}/\text{m}^2$  para las mujeres y  $19\text{-}23 \text{ kg}/\text{m}^2$  para los varones, y óptimo:  $\text{IMC} > 22 \text{ kg}/\text{m}^2$  para las mujeres y  $> 23 \text{ kg}/\text{m}^2$  para los varones.<sup>26</sup> La función respiratoria fue evaluada por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $\text{VEF}_1$ ) y capacidad vital forzada (CVF).

Se confeccionó una planilla de recolección de datos con el software Microsoft Excel 2010. Estos fueron procesados mediante el programa EPI Info versión 7 y MedCalc versión 18,9. Los resultados fueron agrupados en tablas para facilitar su interpretación y los valores se expresan en media  $\pm 1$  DS o mediana y rango. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi<sup>2</sup> o Fisher y T de Student para las cuantitativas. Se consideró diferencia significativa a una  $p < 0,05$ . Las estimaciones de la supervivencia se efectuaron mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparar curvas de supervivencia se empleó el test logrank.

## Resultados

Se incluyeron un total de 100 pacientes adultos ( $\geq 16$  años) con diagnóstico de FQ asistidos por un equipo interdisciplinario de un centro de adultos de la ciudad de La Plata, Argentina. De ellos, 43 mujeres (43%) y 57 varones (57%), con una edad mediana de 26 años (rango: 16-65). La mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años (rango: 4 meses-26 años). En 18 pacientes (18%) el diagnóstico de FQ fue realizado en la edad adulta.

Las características referidas al estado pancreático muestran que 69 pacientes (69%) presentaban IP, 4 pacientes (4%) PA y 29 pacientes (29%) DRFQ.

Se halló IP en 6/18 (33,3%) de los pacientes diagnosticados en la edad adulta y en 63/82 (76,8%) de aquellos diagnosticados en la infancia, hallándose una diferencia significativa ( $p = 0,00007$ ).

La media del IMC fue  $21,5 \pm 2,6 \text{ kg}/\text{m}^2$ . El 14% del total de la serie presentaba un IMC por debajo de  $19 \text{ kg}/\text{m}^2$ , mientras que 29 pacientes (29%) alcanzaron las metas del IMC presentando niveles óptimos (Tabla 1).

La mediana del  $\text{VEF}_1$  fue 50 % (rango: 11-124). En la Tabla 2 se describe mediana y rango de los principales parámetros de función respiratoria hallados en la totalidad de los pacientes estudiados.

La cirrosis hepática fue diagnosticada en 6 pacientes (6%) de nuestra serie. Todos con diagnóstico asociado de insuficiencia pancreática. Entre los 6 pacientes con cirrosis, solo 1 presentó antecedente de íleo meconial. La media de edad fue de  $23,5 \pm 4,59$  años. La mediana de edad al diagnóstico fue de 11 años (rango: 9-15). Solo en 2 pacientes se llegó al diagnóstico de cirrosis mediante biopsia hepática. Al compararse la asociación entre los pacientes con antecedentes de íleo meconial y cirrosis, no se halló diferencia significativa ( $p = 0,4$ ).

Se diagnosticó litiasis biliar a nivel vesicular en 21/100 (21%) (13 varones y 8 mujeres), hallándose una media de edad de  $28,5 \pm 9,7$  (DS) años. Cuatro pacientes estaban colecistectomizados al ingreso a la unidad.

**Tabla 1.** Distribución según IMC de la totalidad de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística incluidos en el estudio

IMC	Total (n = 100) n (%)
< 19 kg/m <sup>2</sup>	14 (14)
19-22 kg/m <sup>2</sup> (mujer)	21 (21)
19-23 kg/m <sup>2</sup> (varón)	36 (36)
> 22 kg/m <sup>2</sup> (mujer)	11 (11)
> 23 kg/m <sup>2</sup> (varón)	18 (18)

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2.** Principales parámetros de función respiratoria en la totalidad de los pacientes con FQ

Parámetros de función respiratoria	Valor hallado en nuestra serie
VEF <sub>1</sub> (%) mediana (Rango)	50 (11-124)
VEF <sub>1</sub> (litros) mediana (Rango)	1,69 (0,32-5,22)
CVF (litros) mediana (Rango)	2,5 (0,33-6,57)
CVF (%) mediana (Rango)	65 (17-125)

VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada.

Valor normal del VEF<sub>1</sub> y CVF iguales o superiores al 80% de sus valores teóricos. Estos valores se obtienen estudiando una población de referencia a partir de lo cual se elaboran las tablas de referencia.

El estudio genético se realizó en 92 pacientes. La mutación más frecuente fue  $\Delta$ F508 hallada en 100/184 alelos estudiados (54%). Las mutaciones del gen CFTR agrupadas en los pacientes con IP, suficiencia pancreática (SP), DRFQ y cirrosis hepática se detallan en la Tabla 3.

Entre los microorganismos colonizadores hallados, la *Pseudomonas aeruginosa* fue la más frecuente (67%), siguiendo el *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (34%), el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (30%) y la *Burkholderiacepacia* (19%). En 45/100 (45%) se observó la asociación de dos o más gérmenes.

**Tabla 3.** Mutaciones del gen CFTR distribuidos entre IP, SP, DRFQ y cirrosis, detectadas en los 92 pacientes adultos con fibrosis quística

Mutaciones	IP (n = 65)	SP (n = 27)	DRFQ (n = 29)	Cirrosis (n = 6)
Homocigota $\Delta$ F508	29 (44,6)	1 (3,7)	11 (38)	2 (33,3)
Heterocigota $\Delta$ F508	26 (40)	17 (63)	17 (58,6)	3 (50)
Otras no $\Delta$ F508	10 (15,4)	9 (33,3)	1 (3,4)	1 (16,7)

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística; IP: insuficientes pancreáticos; SP: suficientes pancreáticos; DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

Los datos se expresan como número con el porcentaje entre paréntesis.

### Estimación de sobrevida

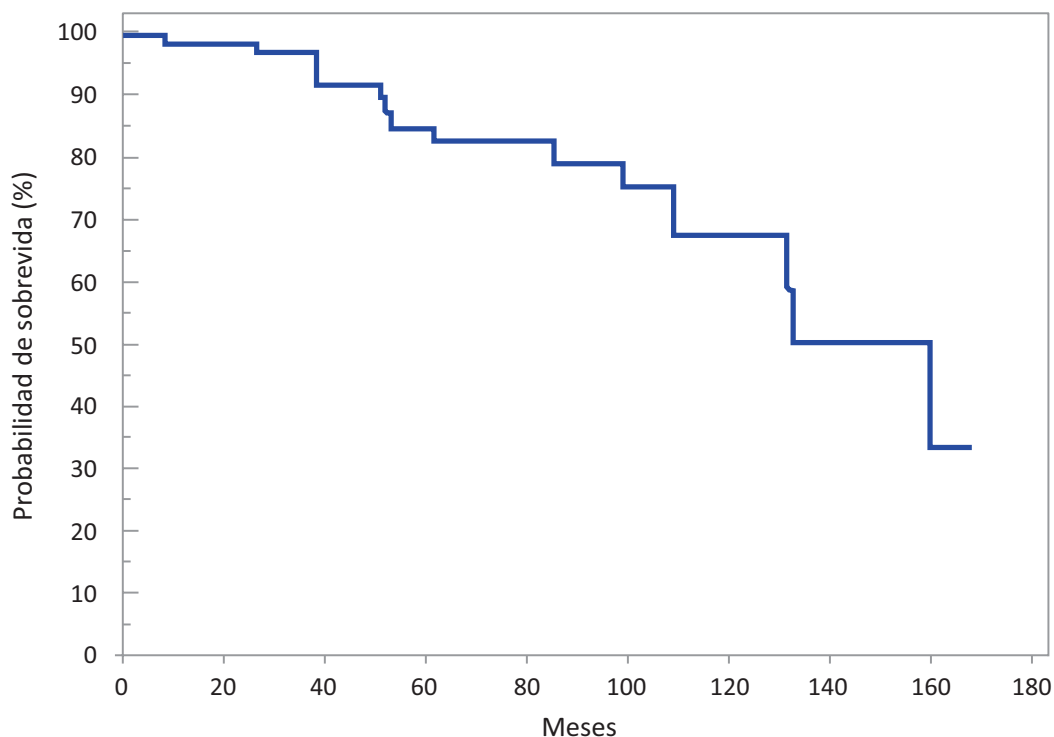
Se reportó una media de sobrevida de 128,6 meses (IC 95% 113,5-143,7) y una mediana de 160 meses (IC 95% 131-160) (Figura 1).

La sobrevida global estimada según el método de Kaplan-Meier fue de 83% a 5 años y 68% a los 10 años. Para el final del período de estudio (30 de junio de 2017), aproximadamente el 67% del total de los pacientes permanecían vivos. La media de sobrevida de los pacientes con insuficiencia pancreática fue de 124,2 meses (IC 95% 107,2-141,1), mientras que en los suficientes pancreáticos se halló una media de sobrevida de 136 meses (IC 95% 107,5-164,4), no hallándose diferencia significativa ( $p = 0,4$ ) (Figura 2).

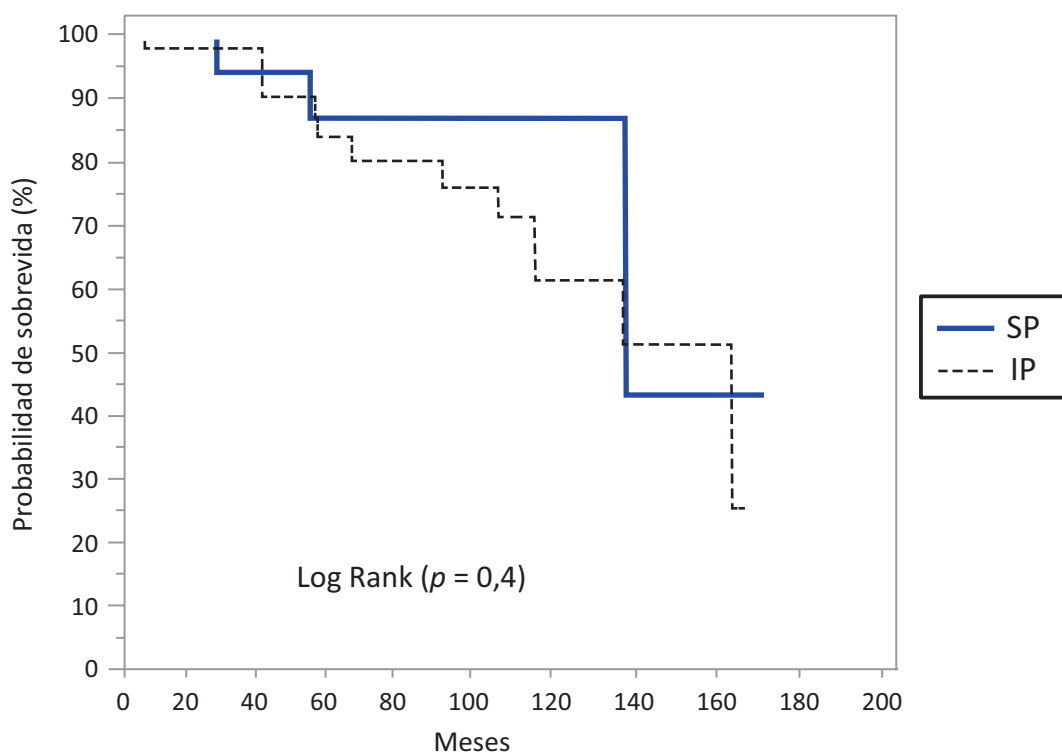
Los pacientes con cirrosis hepática presentaron una media de sobrevida de 67 meses (IC 95% 29,7-104,2), mediana de 36 meses (IC 95% 36-98), mientras que en aquellos que no presentaban cirrosis hepática, la media de sobrevida hallada fue de 133,4 meses (IC 95% 118,3-148,5), mediana de 160 meses (IC 95% 131-160), hallándose una diferencia significativa ( $p = 0,003$ ) (Figura 3).

Se halló una media de sobrevida mayor en los pacientes que presentaban un estado de nutrición en riesgo/óptimo (IMC  $\geq$ 19 kg/m<sup>2</sup>) que resultó en 135,9 meses (IC95% 120,3-151,5), mediana de 160 meses (IC95%131-160), con respecto a aquellos que presentaban parámetros de desnutrición (IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>) (media de 78,9 meses (IC95% 52,1-105,6), mediana de 60 meses (IC95% 36-108), hallándose diferencia significativa ( $p = 0,001$ ) (Figura 4).

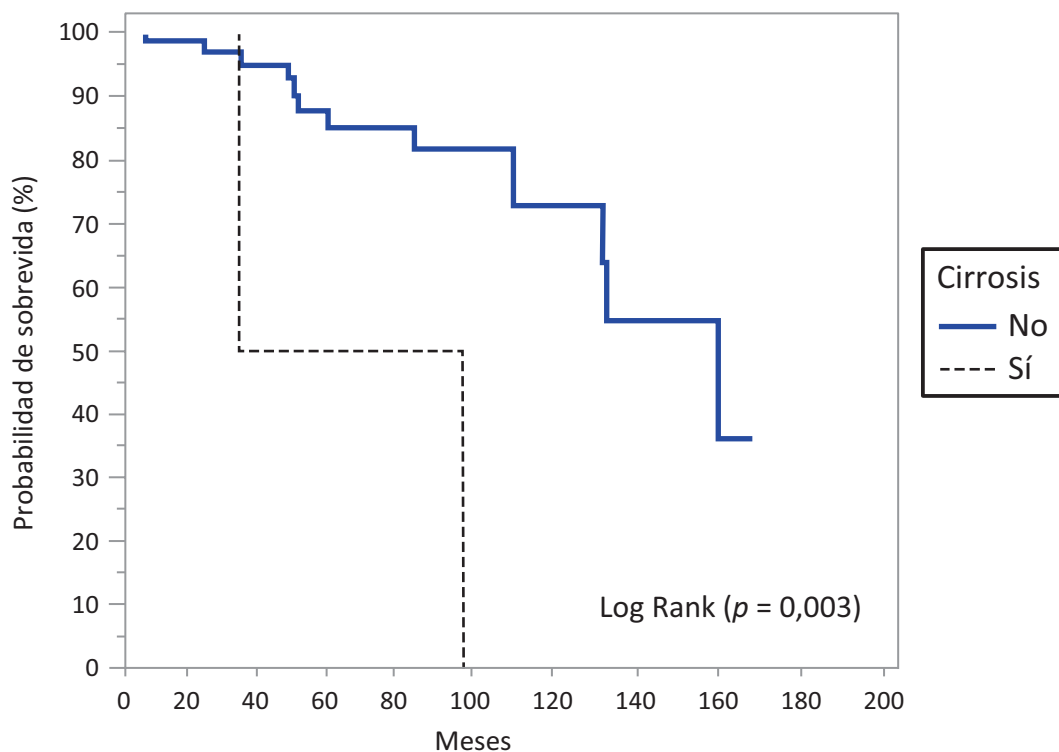
**Figura 1.** Distribución según probabilidad de sobrevida global en meses en la totalidad de los pacientes adultos con FQ



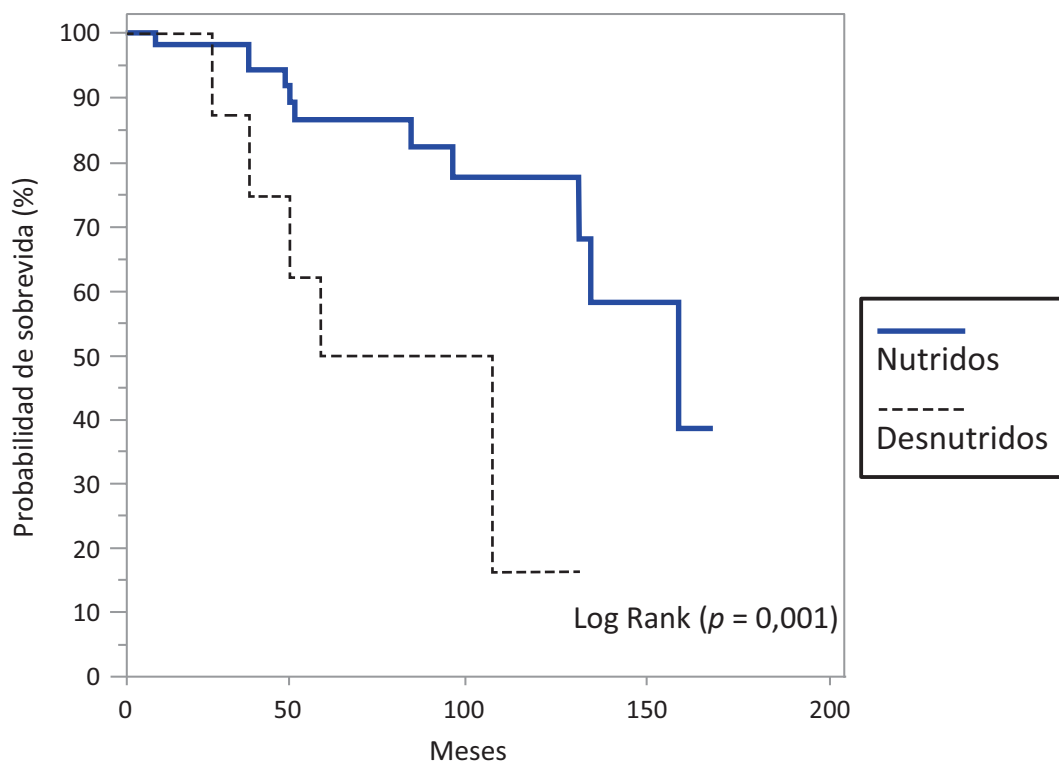
**Figura 2.** Caracterización de la supervivencia según suficientes (SP) e insuficientes pancreáticos (IP) en la totalidad de la muestra de los pacientes con FQ



**Figura 3.** Probabilidad de sobrevida en meses en los pacientes estudiados con FQ según se trate de cirróticos y no cirróticos



**Figura 4.** Probabilidad de sobrevida en meses en los pacientes estudiados con FQ según parámetros de nutrición y desnutrición





## Discusión

Si bien la fibrosis quística del páncreas es reconocida como una entidad vinculada estrechamente a la pediatría y a la neumonología, ya en los primeros reportes del pediatra Guido Fanconi en 1936<sup>27</sup> y, luego, de Dorothy Andersen en 1938,<sup>28</sup> se reconoció la asociación entre la fibrosis y la formación de quistes dentro del páncreas con las bronquiectasias, abscesos pulmonares e insuficiencia pulmonar crónica y progresiva.

Del sistema digestivo, el páncreas es el órgano más afectado en la FQ y las células que producen las secreciones exocrinas (páncreas exocrino) son las más frecuentemente dañadas. La función endocrina también puede alterarse. Además puede desarrollarse el daño parenquimatoso inflamatorio como pancreatitis.<sup>29</sup> En nuestro centro, en relación con el cuadro clínico y aspectos genéticos relacionados con la afectación pancreática hallamos una prevalencia de IP del 69%, que resulta inferior a la publicada (85%-90%).<sup>4</sup> Se halló una mayor prevalencia de IP entre los pacientes diagnosticados de FQ en la infancia (76,8%) en comparación con los diagnosticados en la edad adulta (33,3%), diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,00007$ ). La presencia de pacientes diagnosticados recién en la edad adulta y con preservación de la función pancreática exocrina podría explicar la menor prevalencia encontrada de IP, en relación con la publicada en otros estudios, la mayor parte de los cuales se llevaron a cabo principalmente en centros pediátricos.

Acerca de la correlación entre genotipo y fenotipo en nuestra serie de pacientes adultos, el genotipo predominante entre los pacientes con IP fue homocigota para la mutación  $\Delta F508$ , en oposición con los pacientes suficientes pancreáticos en los que predominó el patrón heterocigota u otras mutaciones no  $\Delta F508$ , diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0003$ ).

En concordancia con nuestros resultados, se observa que en estudios de correlación genotipo-fenotipo,<sup>30,31</sup> se ha establecido que los pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos por dos mutaciones severas (clases I, II o III) como la mutación  $\Delta F508$  y G542X manifiestan insuficiencia pancreática, mientras que otras mutaciones como R334W y R117H (clases IV o V) en uno de sus alelos determinan un fenotipo pancreático suficiente.

La pancreatitis es una complicación poco frecuente en la población con FQ. Ocurre en el 20% de los pacientes suficientes pancreáticos.<sup>32</sup> Se ha comunicado también en pacientes insuficientes pancreáticos.<sup>33,34</sup> A pesar de que en nuestra serie, el diagnóstico de FQ fue realizado con anterioridad al episodio de pancreatitis, resulta importante destacar que autores como Foruny Olcina<sup>35</sup> señalan que la misma puede ser la manifestación inicial

y única de la enfermedad. En el presente trabajo, la prevalencia de pancreatitis fue 4%, superior a la descrita en las tres series más importantes publicadas en la literatura (1,76%, 1,84% y 1,76%),<sup>33,34,36</sup> y similar a la hallada por Sojo Aguirre (3,3%),<sup>12</sup> presentándose solamente en los pacientes suficientes pancreáticos. Aunque es muy difícil establecer comparaciones entre las mencionadas series, por las diferencias tan evidentes en la población de pacientes (De Boeck,<sup>33</sup> 10071 pacientes con FQ publicados vs. 100 pacientes de nuestra serie), consideramos que dado que la pancreatitis se observa preferentemente en la adolescencia o en el adulto joven,<sup>34</sup> la mayor prevalencia encontrada en nuestra serie puede deberse a que nuestro centro es de atención exclusiva de adultos.

La diabetes ha evolucionado como una complicación también debido al aumento de la longevidad de los pacientes con FQ. Se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, por lo tanto, el diagnóstico rápido y el manejo agresivo son importantes.<sup>37</sup> La Guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2018 clasifica a la DRFQ en la categoría 4, Diabetes por otras causas.<sup>38</sup>

En lo que respecta a la histopatología en el páncreas de los adultos con FQ, existe una fibrosis progresiva que lleva a atrofia acinar asociada a una infiltración progresiva de células grasas. Se ha encontrado que el número de células beta están reducidas en los pacientes con FQ tanto con diabetes como sin ella,<sup>39</sup> y su disfunción es uno de los principales factores fisiopatogénicos en el desarrollo de DRFQ.<sup>37</sup>

La DRFQ puede aparecer a cualquier edad, siendo la prevalencia de un 9% a los 5-9 años, un 26% a los 10-20 años y aproximadamente hasta un 50% a los 30 años.<sup>14,40</sup> A pesar de que en la mayoría de los centros de atención de adultos, la DRFQ constituye una comorbilidad muy frecuente, la prevalencia en nuestra población fue inferior a la reportada por Moran y col.<sup>14</sup> (29% vs. 40-50%).

Como ya se dijo anteriormente, la DRFQ se manifiesta más comúnmente en la adolescencia y la adultez, hallándose un leve predominio en el sexo femenino, en relación con la mutación  $\Delta F508$  y en pacientes con insuficiencia pancreática.<sup>4</sup> Estos factores que predisponen DRFQ son coincidentes con las características epidemiológicas y clínicas de los 29 pacientes de nuestro centro. El genotipo predominante entre los pacientes con DRFQ fue heterocigota para la mutación  $\Delta F508$ , hallazgo que se contraponen con lo publicado por otros autores donde predominó el genotipo homocigota  $\Delta F508$ .<sup>41</sup>

La función pulmonar y el estado nutricional están estrechamente ligados y ambos son fuertes predictores de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ.<sup>42,43</sup> La desnutrición en FQ es el resultado de un desajuste entre

las necesidades energéticas y la ingesta calórica, agravada por malabsorción secundaria a insuficiencia pancreática exocrina crónica.

La European Cystic Fibrosis Society<sup>44</sup> establece que en pacientes mayores de 18 años, el valor adecuado del IMC debe mantenerse en 20 kg/m<sup>2</sup>, aunque idealmente y de acuerdo con el Consenso de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) de los Estados Unidos,<sup>6</sup> debe alcanzar 22 kg/m<sup>2</sup> en mujeres y 23 kg/m<sup>2</sup> en varones. El porcentaje de personas con FQ en los Estados Unidos que alcanzaron estas metas fue incrementándose progresivamente (40% en 2006, 46% en 2011 y 51% en 2016).<sup>6</sup> En nuestro estudio, solo el 29% de los pacientes mayores de 20 años registrados hasta 2017 alcanzaron dicha meta, porcentaje sensiblemente inferior al publicado en el Registro de la Fundación Americana de Fibrosis Quística de 2016 (51%)<sup>6</sup> y por Barni (43,8%).<sup>45</sup>

En nuestro centro el IMC promedio fue 21,5 ± 2,6 kg/m<sup>2</sup>, resultado similar al publicado por Barni<sup>45</sup> en una serie de 73 pacientes en Brasil que dan una cifra promedio de 21,0 ± 3,0 kg/m<sup>2</sup> y una serie de 58 pacientes en Chile publicado por Fernández,<sup>46</sup> con un valor de IMC promedio de 22 ± 3,4 kg/m<sup>2</sup>.

La expresión de CFTR en la vesícula biliar es uno de los más altos de todos los tejidos humanos.<sup>47</sup> Por lo tanto, al ser el árbol biliar un sitio importante para la actividad de CFTR, su ausencia puede resultar en enfermedad clínica como resultado de disminución de la secreción de bicarbonato biliar, susceptibilidad a toxinas provenientes de la mucosa intestinal y la interrupción de la circulación enterohepática.<sup>16</sup> Dentro de las manifestaciones gastrointestinales en FQ, la litiasis biliar es frecuente, y ocurre en entre el 12% y 24% de los pacientes, dependiendo del criterio de selección.<sup>48, 49</sup> En la mayoría de los casos se manifiesta en forma asintomática,<sup>50</sup> y se detecta mediante la evaluación ecográfica abdominal anual como método de screening según recomendación del Consenso Nacional de FQ.<sup>4</sup> La ecografía tiene una sensibilidad y especificidad mayor al 95% en la identificación de litiasis vesicular.<sup>51</sup> Con respecto a la terapéutica, se sugiere la indicación de ácido ursodesoxicólico (20-30 mg/kg/día).<sup>4</sup> Stern y col.<sup>49</sup> sugieren la realización de colecistectomía en pacientes con FQ y colelitiasis sintomática, siempre y cuando la función pulmonar sea adecuada. La colecistectomía puede ocurrir en hasta 4% de los pacientes.<sup>52</sup> Los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes con respecto a la prevalencia de patología biliar (21%) fueron coincidentes con aquellos descriptos en la bibliografía.

La EHAFQ fue descrita por Andersen<sup>28</sup> en 1938. Es una afectación relativamente habitual y aparece como una complicación temprana. Constituye la tercera causa

de muerte en los pacientes con FQ,<sup>53</sup> aunque los signos y síntomas más elocuentes respiratorios y pancreáticos dejan en segundo plano la importancia que presenta la afectación hepática de la enfermedad. Se manifiesta en la mayoría de los casos con una discreta elevación de las pruebas bioquímicas hepáticas, mientras que solo una pequeña proporción (3-7%) desarrolla una cirrosis hepática. En nuestra serie, los 6 pacientes con cirrosis hepática ingresaron a la unidad de adultos con diagnóstico ya establecido en hospital pediátrico de referencia. Estos datos coinciden con lo aportado en la bibliografía, que sugiere que la enfermedad hepática crónica clínicamente evidente se desarrolla antes o durante la pubertad,<sup>54</sup> con una rápida disminución después de los 10 años<sup>15</sup> y rara presentación después de los 18 años.<sup>17</sup>

No se halló asociación estadística entre la presencia de íleo meconial y cirrosis ( $p = 0,4$ ), coincidiendo con algunos autores<sup>19, 22</sup> que sostienen que el rol jugado por este factor en el desarrollo de enfermedad hepática resulta controvertido. Otro factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis descrito por algunos autores<sup>15</sup> es el género masculino, lo que no fue confirmado en nuestro estudio, ya que se halló en la mitad de los pacientes afectados.

La cirrosis ocurre predominantemente en aquellos individuos con mutaciones severas e insuficiencia pancreática,<sup>10, 15</sup> sin existir una correlación genotipo-fenotipo específica, como se observa en la enfermedad pancreática.<sup>53</sup> En nuestro estudio de los 6 pacientes con cirrosis, 2 eran homocigotos para la mutación más frecuente  $\Delta F508$ , 3 eran heterocigotos y el restante presentaba otras mutaciones.

En la actualidad es creciente el número de pacientes adultos debido a una mayor sobrevida en respuesta a una mejor eficacia de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Asimismo, otro factor importante que contribuyó a mejorar la sobrevida de los pacientes con FQ fue la atención desde la etapa pediátrica en centros especializados asistidos por equipos interdisciplinarios, y es aconsejable continuar también con esta modalidad en la edad adulta.

En los Estados Unidos, según el reporte de la Fundación de Fibrosis Quística,<sup>6</sup> la mediana de edad de sobrevida prevista para los nacidos en 2016 fue de 47,7 años, observándose año a año mejoras sustanciales en la sobrevida de las personas con FQ. De acuerdo a datos del Registro de Fibrosis Quística del Reino Unido, Keogh y col.,<sup>55</sup> sobre 10428 pacientes estudiados durante el período 2011-2015, concluyen que la mitad de los recién nacidos y adultos de 30 años o más en la actualidad alcanzarían una sobrevida hasta los 50 años. En la Argentina no se hallaron publicados datos epidemiológicos de sobrevida

en pacientes con FQ hasta el año 1991, cuando Macri y col.<sup>56</sup> publicaron un estudio latinoamericano multicéntrico que incluye a un total de 743 pacientes con diagnóstico de FQ, de los cuales 414 fueron asistidos en un centro pediátrico de la Argentina. Sobre un seguimiento a 21 años, se halló que el 39,2% sobrevivió a los 10 años y el 18% a los 15 años después del diagnóstico. Otro estudio publicado por Lentini y col.<sup>57</sup> en el año 2014, sobre 106 pacientes divididos en 4 cohortes, halló que en el año 2008 la sobrevida a los 17 años fue del 80%. En nuestro centro exclusivo de adultos, se halló una sobrevida global de 83% a los 5 años y 68% a los 10 años.

Si bien cada vez es más abundante la bibliografía científica sobre FQ en adultos, la creación de unidades exclusivas de atención de adultos es creciente pero reciente en la Argentina, lo que ocasiona que existan pocas publicaciones que evalúen sobrevida en adultos en nuestra región, y resulte difícil establecer una comparación con nuestros resultados.

En nuestro estudio se observó que los pacientes que presentaban IP mostraron una sobrevida inferior frente a los suficientes pancreáticos (124,2 meses vs. 136 meses), aunque la diferencia entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,4$ ) (Figura 2). En relación con los factores asociados a la sobrevida Kerem y col.<sup>58</sup> hallaron en su estudio de 673 pacientes con FQ que si bien el predictor más significativo fue el VEF<sub>1</sub>, la sobrevida puede estar influenciada también por la función pancreática, dado que la IP se asocia a maldigestión, malabsorción y desnutrición. Por ello, la prescripción de una terapia de sustitución enzimática pancreática en pacientes con IP ajustada en base al peso del individuo y/o el contenido de lípidos de la dieta es esencial para lograr, alcanzar y mantener un buen estado nutricional.<sup>59</sup>

En cuanto al estado nutricional, nuestro estudio mostró la influencia negativa de la desnutrición en la sobrevida de los pacientes con FQ (mediana de 160 meses en los pacientes bien nutridos vs. mediana de 60 meses en aquellos que presentaban parámetros de desnutrición) ( $p = 0,001$ ) (Figura 4), en concordancia con lo ampliamente publicado en la bibliografía.<sup>43, 50, 60</sup>

Con la mejora en la supervivencia, las manifestaciones hepáticas de la enfermedad emergen como un problema médico cada vez más significativo. Por lo tanto resulta importante su diagnóstico temprano a los efectos de evitar la aparición de complicaciones.<sup>61</sup> En nuestro estudio, al compararse la sobrevida entre los pacientes cirróticos y aquellos que no presentaban cirrosis, se halló una diferencia significativa (mediana 36 meses vs. mediana de 160 meses, respectivamente) ( $p = 0,003$ ) (Figura 3).

En conclusión, las personas con FQ en la Argentina,

en consonancia con la tendencia mundial, han prolongado su sobrevida y cada año más pacientes alcanzan la vida adulta. Las enfermedades digestivas junto con la desnutrición influyen negativamente en la sobrevida de los pacientes con FQ, por consiguiente es aconsejable su diagnóstico y terapéutica oportuna.

#### Aviso de derechos de autor



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** D'Ascenzo MV, Bosia JD, Borzi SM y col. Impacto de la afectación hepatobiliopancreática y el estatus nutricional en la sobrevida de adultos con fibrosis quística. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):9-19. <https://doi.org/10.52787/vipw2810>

#### Referencias

- Gregory R, Cheng S, Rich D, Marshall J, Paul S, Hehir K, Ostedgaard L, Klinger K, Welsh M, Smith A. Expression and characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nature* 1990; 347: 382-386.
- Riordan J, Rommens J, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou J. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
- Rowe S, Miller S, Sorscher E. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
- Castaños C, Rentería F. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 01-52.
- Nick J, Rodman D. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 513-518.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016. Annual data report [Internet] [cited 2017 sept 21]. Disponible en: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Reports/>
- Hanly J, Fitzgerald M. Meconium Ileus equivalent in older patients with cystic fibrosis. *BMJ* 1983; 286: 1411-1413.
- Heine C, Parada M, Gil R, López F, Lizana C, Fernández M, Quera R. Síndrome de obstrucción intestinal distal en pacientes adultos con fibrosis quística. *Casos clínicos Rev med Chile* 2010; 138: 68-72.
- Wilschanski M, Durie P. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56(8): 1153-1163.

10. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6): 529-536.
11. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1903-1913.
12. Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerro N, Bousoño García C, García Novo M, Heredia González S, López-Manzanares J, Baranda García F, Vázquez Cordero C. Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 401-408.
13. Brennan A, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 236-250.
14. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626-1631.
15. Colombo C, Battezzati P, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, Giunta A. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374-1382.
16. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10 (Suppl 2): S29-S36.
17. Nash K, Allison M, McKeon D, Lomas D, Haworth C, Bilton D, Alexander G. A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995-2006. *J Cystic Fibros* 2008; 7: 252-257.
18. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte J, Winnock M, Álvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: A longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920-925.
19. Corbett K, Kelleher S, Rowland M, Daly L, Drumm B, Canny G, Grealley P, Hayes R, Rourke B. Cystic fibrosis-associated liver disease: A population-based study. *J Pediatr* 2004; 145: 327-332.
20. Więcek S, Woś H, Grzybowska-Chlebowczyk U. Aetiopathogenesis of liver changes in the course of cystic fibrosis, considering disturbances of the bile acid profile as well as genetic and immunological factors. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 290-294.
21. Maurice C, Lenaerts C, Weber A, Brochu P, Yousef I, Roy C. Meconium ileus and its equivalent as a risk factor for the development of cirrhosis: an autopsy study in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 17-20.
22. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, Bentur L, Springer C, Vila Y, Branski D, Kerem B, Kerem E. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis related liver disease. *Pediatrics* 1999; 103: 52-57.
23. Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M, Tsiotos G, Vege S. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
24. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet M, Bedossa P, Aubé C, Gallois Y, Rifflet H, Maiga M, Penneau-Fontbonne D, Cales P. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1609-1616.
25. Horton J, Bilhartz L. Litiasis biliar y sus complicaciones. En: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M. Eds. *Sleisenger & Fordtran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*, 7ª ed. Editorial Médica Panamericana 2004: 1126-1152.
26. Milla C. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 319-330.
27. Fanconi G, Kehlinger E, Knauer C. Das Zöliakie-Syndrom bei angeborener cystischer Pankreasfibrose and Bronchiektasien. *Wien Med Wochenschrift* 86: 753-756.
28. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-399.
29. Ozen Alahdab Y, Duman D. Pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Minerva Medica* 2016; 107: 427-436.
30. Zielenski J, Tsui Lap-Chee. Cystic fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations. *Annu. Rev. Genetics* 1995; 29: 777-807.
31. Kere M, Corey M, Kerem B, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, Tsui LC, Durie P. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis: analysis of the common mutation ( $\Delta F508$ ). *N Engl J Med* 1990; 323: 1517-1522.
32. Ooi C, Durie P. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 355-362.
33. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115: 463-469.
34. Gooding E, Bradley J, Puleston K, Gyi K, Hodson M, Westaby D. Symptomatic pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1519-1523.
35. Foruny Olcina J, Moreira Vicente V, Maiz Caro L, Carrera Alonso E, Casals T. Pancreatitis aguda recidivante como forma de presentación de fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 20-22.
36. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui L, Durie P. Genotype and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-1864.
37. Lang S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatric respiratory reviews*. 2001; 2: 253-259.
38. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S3-S3.
39. Lohr M, Goertchem P, Nizze H, Gould N, GBould V, Oberholzer M, Heitz P, Klöppel G. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Arch Pathol Anat* 1989; 414: 179-185.
40. O'Riordan S, Dattani M, Hindmarsh P. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 15-24.
41. Street M, Spaggiari C, Ziveri M, Rossi M, Volta C, Viani I, Grzincich G, Sartori C, Zanzucchi M, Raia V, Terzi C, Pisi G, Zanetti E, Boguszewski M, Kamoi T, Bernasconi S. Insulin production and resistance in cystic fibrosis: effect of age, disease activity, and genotype. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 246-253.
42. Borowitz D. The interrelationship of nutrition and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 457-461.
43. Corey M, McLaughlin F, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583-591.

44. Smyth A, Bell S, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirs-kaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg S, Sermet-Gaudelus I, Southern K, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines J Cyst Fibros 2014; 13 (Suppl 1): S23-S42.
45. Barni G, Forte G, Forgiarini L, Lacerda de Oliveira Abrahão C, Dalcin P. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. J. bras. Pneumol 2017; 43(5): 337-343.
46. Fernández P, Labarca G. Fibrosis quística en el adulto: experiencia de un centro de referencia nacional. Rev Med Chile 2012; 140: 841-846.
47. Boehm K, Collins F. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in the human gastrointestinal tract by in situ hybridization. J Clin Invest 1994; 93: 347-354.
48. Zentber-Munro P. Cystic fibrosis: a gastroenterological cornucopia. Gut 1987; 28: 1531-1547.
49. Stern R, Rothstein F, Doershuk C. Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5: 35-40.
50. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp 2008; 23 (Suppl 2): 71-86.
51. Bennett G, Balthazar E. Ultrasound and CT evaluation of emergent gallbladder pathology. Radiol Clin North Am 2003; 41: 1203-1216.
52. Curry M, Hegarty J. The gallbladder and biliary tract in cystic fibrosis. Curr Gastroenterol Rep 2005; 7: 147-153.
53. Flass T, Narkewicz M. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2013; 12: 116-124.
54. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2001; 2: 340-349.
55. Keogh R, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. Journal of Cystic Fibrosis 2018; 17: 218-227.
56. Macri C, De Gentile A, Manterola A, Lezana Fernández J, Tommezzoli S, Caldeira Reis F, Largo García I. Epidemiology of Cystic Fibrosis in Latin America: Preliminary Communication. Pediatric Pulmonology 1991; 10: 249-253.
57. Lentini E, López-Millan A, Lores I, Pesciullesi M, Ituarte L, Viera T. Fibrosis quística: aumento de la sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. Rev Chil Pediatr 2014; 85: 281-287.
58. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny G, Levison H. Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis N Engl J Med 1992; 326: 1187-1191.
59. Garriga M, Horrisberger A, Ruiz de las Heras A, Catalán N, Fernández G, Suárez M, Porras N, Monje L. Guía de Práctica Clínica para el manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística (GPC-FQ). Rev Esp Nutr Hum Diet 2017; 21: 74-97.
60. Stephenson A, Tom M, Berthiaume Y, Singer L, Aaron S, Whitmore G, Stanojevic S. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. Eur Respir J. 2015; 45: 670-679.
61. Parisi G, Di Dio G, Franzonello Ch, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, Leonardi S. Liver Disease in Cystic Fibrosis: an Update. Hepat Mon 2013; 13: e11215.

# Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana

Alejandro Mayorga Garcés,<sup>1</sup> Vilma Rodríguez Vélez,<sup>2</sup> Santiago Dávila Bedoya,<sup>3</sup> David Andrade Zamora,<sup>4</sup> Javier Carrillo Ubidia,<sup>5</sup> Marjorie Ordoñez Arce<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital General Docente Ambato. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital General Martín Icaza. Babahoyo, Ecuador.

<sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

<sup>4</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, Ecuador.

<sup>5</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador.

<sup>6</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital de las Fuerzas Armadas N° 1. Quito, Ecuador.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):20-27

Recibido: 18/12/2018 / Aceptado: 20/11/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/smti9811>

## Resumen

**Introducción.** En Ecuador no existen datos epidemiológicos sobre enfermedad inflamatoria intestinal. Buscamos determinar la epidemiología y el comportamiento de EII en la población ecuatoriana. **Metodología.** Estudio descriptivo observacional, utilizando las historias clínicas de pacientes diagnosticados con EII, provenientes de los tres centros de referencia para EII del seguro social ecuatoriano, en el período 1990 a 2018. **Resultados.** El estudio incluyó a un total de 206 pacientes con diagnóstico de EII. De estos, 148 con colitis ulcerativa y 58 con enfermedad de Crohn. La edad promedio de diagnóstico tanto para CU como EC fue 42 años. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 7,5 meses para CU y 11,6 meses para EC. El síntoma más frecuente en CU

fue sangrado digestivo (62,2%) y en EC fue diarrea crónica (37,2%). La extensión más frecuente en CU fue colitis extensa (41%). La localización más frecuente en EC fue la ileocolónica (36%). La manifestación extradiigestiva predominante fue la articular, tanto para CU (64%) como para EC (70%). El tratamiento predominante en CU y EC fue 5ASA en el 40% y 54% respectivamente. En EC, el tiempo al diagnóstico mayor a 12 meses se asoció a necesidad de cirugía ( $p = 0,03$ ). La prevalencia de EII en Ecuador es de 5,2/100.000 habitantes, correspondiendo 3,7 a CU y 1,5 a EC. **Conclusiones.** La EII en Ecuador presenta un incremento equiparable al reportado en otros países considerados de bajo riesgo.

**Palabras claves.** Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, epidemiología, Ecuador.

## Epidemiology and Behavior of Inflammatory Bowel Disease in Ecuadorian Population

### Summary

**Introduction.** In Ecuador, there are no epidemiological data on inflammatory bowel disease (IBD). We seek to determine the epidemiology and behavior of IBD in the Ec-

**Correspondencia:** Alejandro Mayorga Garcés  
Av. Luis Pasteur y Unidad Nacional, Hospital General Docente Ambato. Ambato, Ecuador  
Tel.: 593 999766562  
Correo electrónico: alejomg2488@gmail.com

cuadorian population. **Methods.** Descriptive observational study, using the clinical records of patients diagnosed with IBD, from the three referral centers for IBD of Ecuadorian social insurance, from 1990 to 2018. **Results.** This study included a total of 206 patients diagnosed with IBD, of these, 148 with ulcerative colitis (UC) and 58 with Crohn's disease (CD). The average age of diagnosis for both UC and CD was 42 years. The average time from the onset of symptoms to the diagnosis was 7.5 months for UC and 11.6 months for CD. The most frequent symptom in UC was digestive bleeding (62.2%) and chronic diarrhea in CD (37.2%). The most frequent extension in UC was extensive colitis (41%). The most frequent location in CD was ileocolonic (36%). The predominant extra digestive manifestation for both was articular, UC (64%) and CD (70%). The predominant treatment in UC and CD was 5ASA in 40% and 54% respectively. In CD, the diagnostic time longer than 12 months was associated with the need for surgery ( $p = 0.03$ ). The prevalence of IBD in Ecuador is 5.2 per 100,000 inhabitants, corresponding 3.7 to CU and 1.5 to CD. **Conclusions.** IBD in Ecuador presents a comparable increase to that reported in other countries that were also considered low risk.

**Keywords.** Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, epidemiology, Ecuador.

### Abreviaturas

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

CU: Colitis ulcerativa.

EC: Enfermedad de Crohn.

DE: Desviación estándar.

$\chi^2$ : Chi-cuadrado.

### Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso crónico intestinal de etiología no determinada, pero con influencia genética, inmunológica y ambiental. Actualmente, debido a la mejor comprensión de su etiología, se considera como un proceso autoinflamatorio.<sup>1</sup>

Cursa con períodos de remisión y exacerbación siendo sus dos principales variedades la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).

Además de su afectación al tracto digestivo, tiene la capacidad de producir una amplia variedad de manifestaciones extradigestivas.

Anteriormente, se consideraba como exclusiva de países industrializados, pero en los últimos años se ha observado el incremento en zonas consideradas de bajo riesgo

como Asia, África y Sudamérica, donde los casos son cada vez más frecuentes y se presenta a edades más tempranas.<sup>2</sup> En Ecuador no existen datos diagnósticos, epidemiológicos, clínicos, o farmacológicos sobre EII.

### Materiales y métodos

Fuente de los datos: se recolectó la información de la base de datos e historias clínicas de los tres centros de referencia para EII del seguro social ecuatoriano, ubicados en las tres ciudades más grandes del país: Quito, Guayaquil y Cuenca.

Diseño del estudio: estudio descriptivo observacional, retrospectivo, en el que se incluyen los registros de los pacientes con EII desde el año 1990 hasta junio de 2018. Se obtiene la aprobación del Comité de Bioética del Seguro Social Ecuatoriano para acceder a las historias clínicas de cada paciente.

Criterios de inclusión:

1. Todo paciente mayor de 18 años, con diagnóstico confirmado de enfermedad inflamatoria intestinal.

Criterios de exclusión:

1. Quienes presentaron diagnóstico de colitis inespecífica, colitis isquémica, infecciosa o microscópica.
2. Abandono de la consulta médica por más de 6 meses.
3. Diagnóstico de neoplasia intestinal, tratamiento con radioterapia o quimioterapia.

Análisis estadístico: se utilizó el programa SPSS V24. Se realizó análisis descriptivo, calculando medidas de tendencia central y dispersión. El análisis comparativo se realizó mediante pruebas de  $\chi^2$ .

### Resultados

Se evaluaron un total de 206 pacientes, de los cuales 148 (72%) correspondieron a CU y 58 (28%) a EC. Relación CU:EC 2,5:1.

De acuerdo al hospital de procedencia, se dividieron de la siguiente manera:

Hospital Carlos Andrade Marín (Quito): 67 pacientes con EII, de estos 42 con CU y 25 con EC.

Hospital José Carrasco Arteaga (Cuenca): 40 pacientes con EII, de estos 27 con CU y 13 con EC.

Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Guayaquil): 99 pacientes con EII, de estos 79 con CU y 20 con EC.

De acuerdo con la provincia de procedencia, se estimó que la provincia con más casos de CU fue Guayas y la provincia con más casos de EC fue Pichincha (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de colitis ulcerativa y Enfermedad de Crohn por provincias

CU Provincia	n	Porcentaje
Azuay	18	12,2
Cañar	3	2,0
Cotopaxi	1	0,7
El Oro	4	2,7
Esmeraldas	3	2,0
Guayas	71	47,9
Loja	1	0,7
Los Ríos	1	0,7
Manabi	9	6,1
Morona	2	1,4
Pichincha	36	24,3
<b>Total</b>	<b>148</b>	<b>100</b>

EC Provincia	n	Porcentaje
Azuay	7	12,1
El Oro	4	6,9
Guayas	18	31,0
Loja	1	1,7
Imbabura	1	1,7
Manabi	1	1,7
Tungurahua	1	1,7
Pichincha	25	43,1
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn.

Datos obtenidos de la base de datos del Seguro Social Ecuatoriano desde 1990 a junio 2018.

### Distribución de EII según género y edad de diagnóstico

La relación hombre-mujer para CU fue de 1,1:1. De estos, 79 casos eran hombres (53,4%) y 69 casos mujeres (46,6%).

La relación hombre-mujer en EC fue de 1,08:1. De estos, 30 casos correspondían a hombres (52%) y 28 casos a mujeres (48%).

El tiempo promedio de diagnóstico para CU fue de 7,5 meses (DE: +/- 18,00) y para EC fue de 11,6 meses (DE: +/- 38,05).

Del grupo de CU, 63 pacientes (42,5%) fueron diagnosticados después de 12 meses de iniciados los síntomas y del grupo de EC, 37 pacientes (63,7%) fueron diagnosticados luego del mismo período. El tiempo más largo de diagnóstico fue de 15 años para EC.

La edad promedio de diagnóstico para CU fue de 42 ± 15 años, siendo el grupo etario más frecuente el comprendido entre los 30 y 39 años.

La edad promedio de diagnóstico para EC fue de 42 ± 16 años y el grupo etario más frecuente aquel entre 50 y 59 años.

En la Figura 1 se detalla el número de casos diagnosticados por año.

### Comportamiento y localización al momento del diagnóstico

La distribución anatómica para CU fue: proctitis 24%, colitis izquierda 36% y colitis extensa 41%.

La localización anatómica para la EC fue: ileocolónica 36%, ileal 33% y colónica 31%.

El comportamiento de la EC fue: patrón inflamatorio 60,6%, patrón estenosante 23%, patrón fistulizante 11,4% y afectación perianal en el 4,9% (Tabla 2).

### Sintomatología inicial de la enfermedad

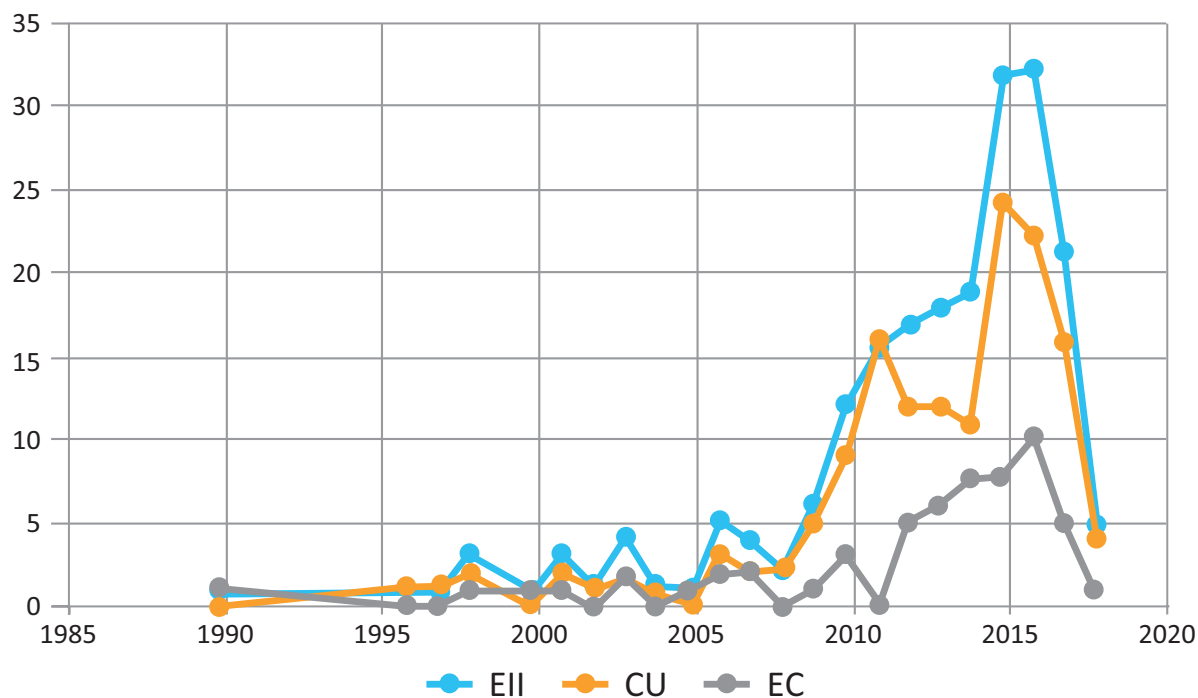
Los síntomas con los que debutaron los pacientes con CU fueron: sangrado digestivo (62,2 %), dolor abdominal (24,3%), diarrea crónica (12,8%) y derrame pleural (0,7%).

En EC, los síntomas iniciales fueron: diarrea crónica (37,2 %), dolor abdominal y sangrado digestivo (15,5% cada uno), perforación intestinal (8,6%) y anemia (6,9%). Otros síntomas menos frecuentes correspondieron a: fisura anal, fístula anal, obstrucción abdominal y neumaturia. (Tabla 3).

### Manifestaciones extradigestivas

Las manifestaciones extradigestivas se presentaron en 25 pacientes con CU, lo que representa el 17%. Estas se distribuyeron de la siguiente manera: articulares (64%), renales (14%), hepáticas (14%), dermatológicas (4%) y oftalmológicas (4%).



**Figura 1.** Frecuencia de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal distribuidos por año de diagnóstico

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn.

**Tabla 2.** Extensión, localización y comportamiento de EII según la escala de Montreal

	CU	EC
<b>CU Extensión</b>		
E1 Proctitis	35 (24%)	
E2 Colitis izquierda	53 (36%)	
E3 Colitis extensa	60 (41%)	
<b>EC Localización</b>		
L1 Ileal		19 (33%)
L2 Colónica		18 (31%)
L3 Ileocolónica		21 (36%)
<b>EC Comportamiento</b>		
B1: No estenosante /no penetrante		35 (60,6%)
B2: Estenosante		13 (23%)
B3: Penetrante		7 (11,4%)
P: Enfermedad perianal		3 (4,9%)

CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn.

Datos obtenidos de la base de datos del Seguro Social Ecuatoriano desde 1990 a junio 2018.

Las manifestaciones extradiagéticas se presentaron en 10 pacientes con (EC), lo que representa el 17%. Las manifestaciones se distribuyeron de la siguiente manera: articulares en el 70%, seguida de las dermatológicas 20% y oftalmológicas 10% (Tabla 3).

**Tabla 3.** Síntomas iniciales y manifestaciones extradiagéticas

Síntomas	CU	EC	Manifestaciones extradiagéticas	CU	EC
Sangrado digestivo	62,2%	15,5%	Articulares	64%	70%
Dolor abdominal	24,3%	15,5%	Renales	14%	
Diarrea crónica	12,8%	37,2%	Hepáticas	14%	
Derrame pleural	0,7%		Dermatológicas	4%	20%
Perforación intestinal		8,6%	Oftalmológicas	4%	10%
Anemia		6,9%			

CU: colitis ulcerativa; EC: enfermedad de Crohn.

Datos obtenidos de la base de datos del Seguro Social Ecuatoriano desde 1990 a junio 2018.

### Tratamiento médico y cirugía

Con respecto al tratamiento, el más utilizado por los pacientes con UC fue 5ASA (40%), seguido por terapia biológica (31%), y azatioprina (2,7%). Los pacientes con UC que no estaban recibiendo ningún tratamiento representaron el 9,4%.

El tratamiento más utilizado en EC también fue 5ASA (54%), seguido de terapia biológica (45%), y azatioprina (10,3%). El 15,5% de los pacientes con EC no estaban recibiendo ningún tratamiento (Figura 2).

Los tipos de terapia biológica utilizada fueron los siguientes: para CU, 30 pacientes (71,5%) utilizaban infliximab, 11 pacientes (26%) adalimumab y 1 paciente (2,5%) golimumab. Para EC: 16 pacientes (61,5%) utilizaban infliximab y 10 pacientes (38,5%) adalimumab.

La corticodependencia se presentó en 34 de 148 pacientes con CU, lo que representa el 23%, y en 10 pacientes de 58 pacientes con EC, lo que constituye el 17%.

El 7% de los pacientes con CU (11 casos) requirió cirugía por su patología y las causas fueron: sangrado digestivo (3 casos), estenosis (3 casos), displasia (2 casos), cáncer (2 casos) y perforación (1 caso).

El 38% de los pacientes con EC (22 casos) necesitó cirugía por su patología y las causas fueron: perforación (12 casos), fistulas (3 casos), plastrón (3 casos), estenosis (2 casos), hemoperitoneo (1 caso) y displasia (1 caso). El 67% de los pacientes con EC sometidos a cirugía fueron

diagnosticados después de un año de iniciada su sintomatología.

La necesidad de cirugía en UC vs. EC fue estadísticamente significativa a favor de EC ( $p = 0,04$ ). Cuando se evaluó la necesidad de cirugía con relación al tiempo de diagnóstico en pacientes con EC, se encontró que esta es mayor en los pacientes que habían sido diagnosticados después de un año de iniciados sus síntomas; esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ) (Tabla 4).

Con los datos obtenidos, se estimó una prevalencia para EII de 5,2/100.000 habitantes, para CU de 3,7/100.000 habitantes, y 1,5/100.000 para EC.

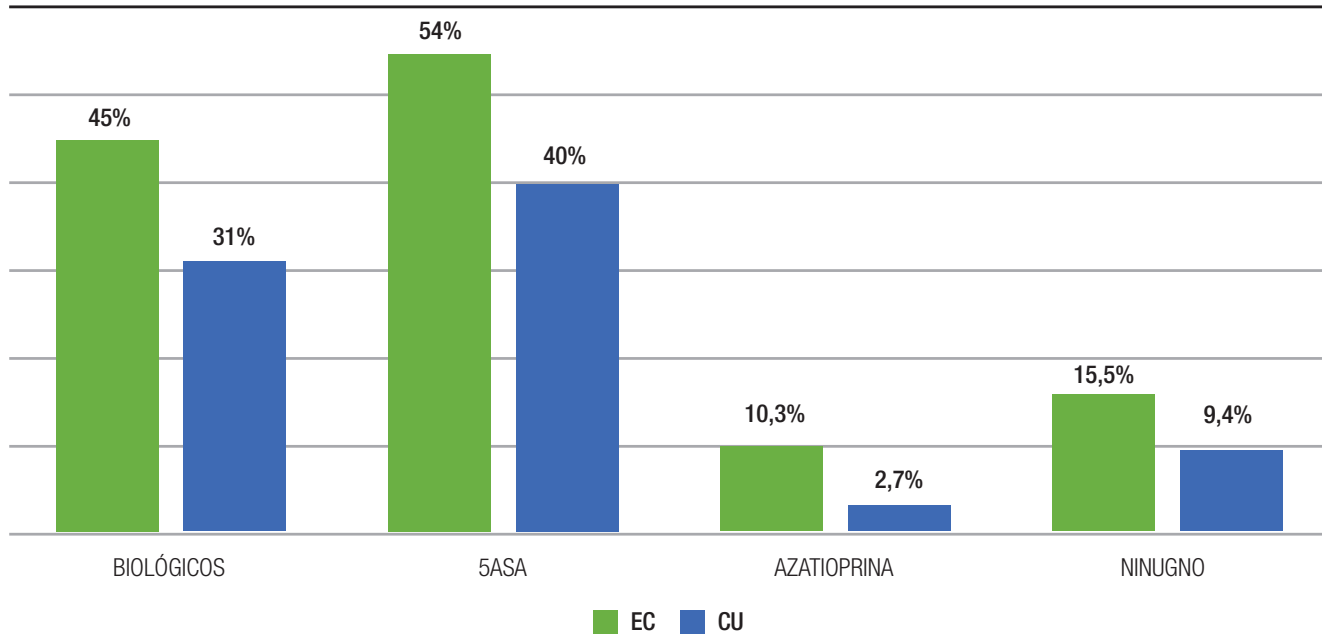
**Tabla 4.** Necesidad de cirugía

Variables	$p$ valor
Cirugía CU (11)	Cirugía EC (22) $p = 0,04$
Cirugía EC Dg. < 12 meses (7)	Cirugía EC Dg. > 12 meses (15) $p = 0,03$

**CU:** colitis ulcerativa; **EC:** enfermedad de Crohn; **Dg:** diagnóstico, test utilizado:  $\chi^2$

Datos obtenidos de la base de datos del Seguro Social Ecuatoriano desde 1990 a junio 2018.

**Figura 2.** Tipos y porcentaje de terapia farmacológica utilizada en EII



EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerativa.

## Discusión

La EII presenta un constante incremento a nivel mundial, incluso en zonas consideradas de baja prevalencia como Asia, África y Sudamérica; en esta última, los datos son escasos,<sup>1-3</sup> pero aquellos existentes demuestran que el comportamiento de esta patología se aproxima al de aquellos países considerados de alta prevalencia, lo que implica que esta inequidad se acorta cada vez más.

En este estudio, se demostró un predominio de hombres sobre mujeres, tanto en CU como en EC, siendo esto similar a otros estudios realizados en Colombia, Perú, Brasil y Corea del Sur.<sup>4-6</sup> Estos datos contrastan con los obtenidos en la población caucásica, en la que el predominio de EII es en mujeres.

La relación CU:EC fue de 2,5:1; esto es similar a los datos reportados en otras series, donde a pesar de existir un incremento de ambas variedades, este es mayor para EC.<sup>5,6</sup>

Respecto del tiempo de diagnóstico, desde el inicio de los síntomas, se determinó 7,5 meses para CU y 11,6 meses para EC; esto concuerda con datos obtenidos en Corea del Sur y los Estados Unidos.<sup>6,7</sup> Actualmente los esfuerzos se han centrado en disminuir el tiempo diagnóstico. Nguyen y col. en 2017, en un estudio realizado en los Estados Unidos, consiguieron tiempos de diagnóstico de 3,1 meses para CU y 9,5 meses para EC.<sup>8</sup>

Es importante resaltar el gran porcentaje de casos (42,5% para CU y 63,7% para EC) diagnosticados tardíamente. Esta situación puede estar asociada a la gran variedad de síntomas que se presentan al inicio de la enfermedad y al desconocimiento de esta por parte del personal médico. El hecho de diagnosticar tardíamente repercute directamente en la edad promedio de presentación de la enfermedad. Nuestros datos reportaron: 42 ± 15 años para CU y 42 ± 16 años para EC; datos que contrastan con otros reportados en América Latina y Europa.<sup>2-9</sup> Lo anterior indica la necesidad de fomentar el conocimiento de esta patología y la formación de más centros de referencia.

Burisch y col. y Ungaro y col. reportan la proctitis como el tipo de extensión más frecuente en CU.<sup>10,11</sup> En nuestra serie, la variedad más frecuente fue la colitis extensa en el 41% de los casos; esto se podría explicar por el retraso en el diagnóstico, y que muchos pacientes recibieron tratamientos incorrectos, los cuales solo empeoraron su cuadro inicial.

Cuando se evaluó la EC y su localización, la variedad ileocolónica fue ligeramente superior a la variedad colónica, semejante a lo reportado por Burish y col.<sup>12</sup> El comportamiento de la EC concordó con lo reportado en otras series, donde la variedad de tipo inflamatorio es la más

común.<sup>13-14</sup> En este estudio, 60,6% de los casos fueron de tipo inflamatorio.

La sintomatología inicial de EII es inespecífica, principalmente en EC.<sup>15,16</sup> Cuando se evaluaron en la población ecuatoriana, se determinó que en EC el principal síntoma fue diarrea crónica, seguido de dolor abdominal y sangrado; mientras que para CU, el primer lugar correspondió a sangrado digestivo, seguido de dolor abdominal y diarrea. Esto resalta la gran variedad de síntomas que presenta la EII, aunque se presente en diferentes porcentajes es compartida por ambas variedades de EII; por no ser específicos, requieren un alto índice de sospecha.

Se estima que, en promedio, las manifestaciones extradigestivas están presentes hasta en el 40% de los casos de EII.<sup>17</sup> En este estudio, encontramos en un porcentaje algo inferior: 17% para ambas variedades y la más frecuente fue la articular.

En el estudio de Vavricka y col., las manifestaciones articulares estuvieron presentes en el 5-10% de casos de CU y en el 10-20% de EC.<sup>18</sup> En nuestra investigación, la afectación articular fue de 9% para CU y 12% en EC. Otros estudios en Asia, Europa y Norteamérica presentaron rangos similares.<sup>19-21</sup> Cuando se evaluó el tratamiento utilizado, se encontró que el uso de 5 ASA para CU y EC fue de 40% y 54% respectivamente. Es importante resaltar el alto uso de 5 ASA en EC de manera errónea, pues no existen guías que respalden su uso en esta variedad.<sup>22-24</sup>

El uso de terapia biológica fue del 31% en CU y 45% en EC, siendo similar al porcentaje informado en otras publicaciones, donde también existió mayor uso en EC.<sup>25-28</sup> El tipo de terapia biológica más empleada, tanto para CU como EC, fue infliximab, seguido de adalimumab, y en menor medida golimumab. Cabe destacar, que estos son los únicos medicamentos de tipo biológico disponibles en Ecuador, y que no se dispone aún de otras variedades como las antiintegrinas.

Estudios realizados en el Reino Unido y los Estados Unidos determinaron corticodependencia en el 17% y 22% de los casos de CU y en el 24% y 28% de los casos de EC respectivamente.<sup>29,30</sup> Los datos obtenidos en Ecuador fueron equiparables: 17% en CU y 23% en EC.

Se calcula que entre el 4% y 9% de pacientes requieren cirugía durante el primer año, luego de diagnosticárseles CU; y de aquí, el riesgo aumenta 1% cada año, pudiendo ser las indicaciones emergentes, o electivas.<sup>31,32</sup> En nuestra serie, se determinó un porcentaje de cirugía de 7% en CU, siendo la causa más frecuente el sangrado digestivo, el cual no logró ser controlado con terapia farmacológica ni endoscópica.

Se conoce que aproximadamente el 70% de los pacientes con EC requerirán cirugía en algún período de su

vida, sin llegar a ser curativa.<sup>33</sup> El porcentaje de cirugía en EC fue mayor que en CU 38% (22 casos) vs. 7% (11 casos); la principal causa fue perforación; de estos casos, el 67% se presentó en aquellos pacientes en quienes el diagnóstico fue realizado de manera tardía. Se demostró que la necesidad de cirugía en EC vs. CU es más alta de manera estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ). El tiempo al diagnóstico mayor a 12 meses se relacionó de manera estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ) como predictor de necesidad de cirugía en EC.

Actualmente, los datos sobre EII en Latinoamérica indican una prevalencia de 0,99 a 44,3/100.000 habitantes para CU y 0,24 a 16,7/100.000 habitantes para EC.<sup>34, 35</sup> En Ecuador no existían datos de prevalencia de EII, por lo que, con los datos obtenidos, se determinó por primera vez una prevalencia de 5,2/100.000 habitantes para EII, 3,7/100.000 habitantes para CU y 1,5/100.000 habitantes para EC. Estos datos concuerdan con los reportados en países de Sudamérica y Asia.<sup>36-37</sup> Y aunque no llegan a los rangos que tienen países de Europa o Norteamérica, la distancia cada vez se reduce más.<sup>38, 39</sup>

## Conclusión

La EII en Ecuador se comporta de manera similar a como lo hace en otros países, que también fueron considerados de bajo riesgo. Se requieren implementar mejores planes de diagnóstico, guías de tratamiento y centros de referencia.

## Limitaciones

A pesar de que el estudio engloba a gran parte de la población ecuatoriana (aproximadamente 65% de la población tiene acceso a la seguridad social), aún existe un porcentaje que no puede pagar seguridad social y por tanto recibe atención médica gratuita del Estado y no son atendidos en los centros de referencia para EII; esta población estuvo fuera del alcance de este estudio. Por la metodología de recolección de la información, no se pudieron determinar algunas variables, como infección por *Clostridium difficile*, el número de hospitalizaciones y aquellos pacientes en quienes se consiguió remisión endoscópica. Tampoco se pudo esclarecer por qué un porcentaje de pacientes se encuentra sin ningún tratamiento. Muchos pacientes habían recibido tratamiento médico de otros institutos, lo que podría haber empeorado su condición antes de llegar a alguno de los centros de referencia descritos. La prevalencia de EII incluida en este estudio no incluyó colitis inespecífica, debido a la falta de uniformidad de criterios diagnósticos entre los centros de referencia.

## Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Mayorga Garcés A, Rodríguez Vélez V, Dávila Bedoya S y col. *Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana*. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):20-7. <https://doi.org/10.52787/smti9811>

## Referencias

- Farrukh A, Mayberry JF. Inflammatory Bowel Disease in Central and South America an opportunity to identify the aetiology of these conditions. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; 44: 200-201.
- Yamamoto J, Bosques F, de-Paula J, Galiano MT, Ibáñez P, Juliao F, Kotze PG, Rocha JL, Steinwurz F, Veitia G, Zaltman C. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 46-84.
- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, Kronberg U, Acuña R, Moreno M, Quera R. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-5275.
- Juliao F, Ruiz MH, Flórez J, Donado J, Marín J, Arango C, Jiménez C, Agudelo Y, Velayos F. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia de Medellín-Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 240-251.
- Victoria CR, Sassak LY, Nunes H. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq. Gastroenterol* 2009; 46: 20-25.
- Song EM, Lee HS, Park SH, Kim GU, Seo M, Hwang SW, Yang DH, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Ye BD. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly onset ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 172-179.
- Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, Bright RM, Mallette M, Moniz H, Grabert SA, Bancroft B, Merrick M, Flowers NT, Samad Z, Lidofsky S, LeLeiko NS, Sands BE. Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Rhode Island: Report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1456-1461.
- Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, Guntaka S, Mays JL, Wang A, Gomes J, Sorrentino D. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1825-1831.
- Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, Vinding KK, Avnstrøm S, Olsen J, Nielsen KR, Katsanos KH, Tsianos EV, Lakatos L, Schwartz D, Odes S, D'Inca R, Beltrami M, Kiudelis G, Kupcinská L, Jucov A, Turcan S, Barros LF, Magro F, Lazar D, Goldis A, de Castro L, Hernández V, Niewiadomski O, Bell S, Langholz E, Munkholm P, Lakatos PL. Treatment Steps, Surgery, and Hospitalization Rates During the First Year of Follow-up in Patients with Inflammatory Bowel Diseases from the 2011 ECCO-Epicom Inception Cohort. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 747-753.

10. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, Kjeldsen J, Vegh Z, Lakatos PL, Eriksson C, Halfvarson J, Fumery M, Gower-Rousseau C, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Nikulina I, Belousova E, Myers S, Sebastian S, Kiudelis G, Kupcinskas L, Schwartz D, Odes S, Kaimakliotis IP, Valpiani D, D'Inca R, Salupere R, Chetcuti Zammit S, Ellul P, Duricova D, Bortlik M, Goldis A, Kievit HAL, Toca A, Turcan S, Midjord J, Nielsen KR, Andersen KW, Andersen V, Misra R, Arebi N, Oksanen P, Collin P, de Castro L, Hernandez V, Langholz E, Munkholm P. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis* 2018; jyy154.
11. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin L, Colombel J. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770.
12. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, Salupere R, Pedersen N, Kjeldsen J, D'Inca R, Valpiani D, Schwartz D, Odes S, Olsen J, Nielsen KR, Vegh Z, Lakatos PL, Toca A, Turcan S, Katsanos KH, Christodoulou DK, Fumery M, Gower-Rousseau C, Chetcuti Zammit S, Ellul P, Eriksson C, Halfvarson J, Magro FJ, Duricova D, Bortlik M, Fernandez A, Hernández V, Myers S, Sebastian S, Oksanen P, Collin P, Goldis A, Misra R, Arebi N, Kaimakliotis IP, Nikulina I, Belousova E, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Langholz E, Munkholm P. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study *Gut*; 2018. pii: gutjnl-2017-315568.
13. Damas OM, Jahann DA, Reznik R, McCauley JL, Tamariz L, Deshpande AR, Abreu MT, Sussman DA. Phenotypic manifestations of inflammatory bowel disease differ between Hispanics and non-Hispanic whites: results of a large cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 231-239.
14. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Colombel J, Peyrin L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755.
15. Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis* 2009; 27: 269-277.
16. Taleban S. Challenges in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015; 13: 275-286.
17. Yang BR, Choi NK, Kim MS, Chun J, Joo S, Kim H, Lee J. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One* 2018; 13: e0200363.
18. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1982-1992.
19. Cui G, Yuan A. A Systematic Review of Epidemiology and Risk Factors Associated With Chinese Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 183.
20. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Arngol-Debeir L, Bouguen G, Ley D, Turck D, Templier C, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C, Fumery M. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2018; izy254.
21. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122.
22. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust* 2018; 209: 318-323.
23. Kruis W, Leifeld L, Morgenstern J, Pfitzer R, Reimers B, Cepelis-Kastner S; CARE study group. The effect of third-party reporting on adoption of evidence-based mesalazine regimens in ulcerative colitis: an observational study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e125-e132.
24. Sobrado CW, Leal RF, Sobrado LF. Therapies for crohn's disease: a clinical update. *Arq Gastroenterol* 2016; 53: 206-211.
25. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res* 2018; 11: 215-226.
26. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 419-428.
27. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 243-248.
28. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148: 344-354.
29. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-330.
30. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-260.
31. Bohl JL, Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1211-1232.
32. Lee-Kong S, Kiran RP. Ongoing challenges and controversies in ulcerative colitis surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 187-191.
33. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 707-719.
34. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Health Reg Issues* 2018; 17: 126-134.
35. Kotze PG. Research in inflammatory bowel diseases in Latin America: a challenge ahead. *Arq Gastroenterol* 2014; 51: 269-270.
36. Parente JM, Coy CS, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva R, Stephan C, Zeitune J. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1197-1206.
37. Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a "Western" disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 440-445.
38. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
39. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ledefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernández V, Martínez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; 63: 588-597.

# Anticoagulación luego de una hemorragia por úlcera péptica: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente

Natalia Causada Calo,<sup>1</sup> Federico Angriman,<sup>2</sup> Manuel A Mahler-Spinelli,<sup>1</sup> Sebastian Durán,<sup>1</sup> Dante Manazzoni,<sup>1</sup> Ramiro González-Sueyro,<sup>1</sup> Diego H Giunta,<sup>3</sup> Juan A De Paula,<sup>1</sup> María L González,<sup>1</sup> Mariano M Marcolongo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Sección de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):28-39

Recibido: 31/12/2018 / Aceptado: 18/06/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/bftf5275>

## Resumen

**Introducción.** La anticoagulación crónica es un factor de riesgo para hemorragia digestiva por úlcera péptica. En este contexto, existen controversias relacionadas con el balance riesgo-beneficio del reinicio de la anticoagulación. **Objetivos.** Comparar los riesgos de trombosis y mortalidad, como desenlace combinado, entre pacientes que reinician y no reinician la anticoagulación luego de un episodio índice de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica. El objetivo

secundario fue comparar el tiempo al sangrado recurrente entre los grupos. **Métodos.** Estudio de cohorte retrospectiva de adultos que sufrieron un episodio índice de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica mientras recibían anticoagulación crónica. Se conformaron dos grupos según se reinició o no la anticoagulación luego del sangrado; el seguimiento fue a un año. Los grupos fueron comparados con un análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox ajustado por puntaje de propensidad. Se construyeron las curvas de supervivencia ajustadas. **Resultados.** Se incluyeron 70 pacientes en el análisis; 64,3% eran hombres. La mediana de edad fue 79 años (rango intercuartil (RIC): 72-83). Cuarenta pacientes (57,1%) reiniciaron la anticoagulación luego de una mediana de 15 días (RIC 5,25-41,75). El reinicio de la anticoagulación se asoció a un menor riesgo de trombosis y mortalidad (hazard ratio [HR] 0,14; IC 95% 0,05-0,43) y no se asoció a un mayor riesgo de sangrado recurrente (HR 1,42; IC 95% 0,10-19,8). **Conclusión.** El reinicio de la anticoagulación luego de una hemorragia digestiva por úlcera péptica parecería disminuir el riesgo de trombosis y mortalidad y no se asociaría a un riesgo significativo de sangrado recurrente.

**Correspondencia:** Natalia Causada-Calo

Juan D. Perón 4190 (C1199ABD), Hospital Italiano de Buenos Aires. C.A.B.A., Argentina

**Filiación actual:** Advanced Therapeutic Endoscopy Unit, 16<sup>th</sup> floor - Cardinal Carter Wing, St. Michael's Hospital, 30 Bond St. Toronto, ON. M5B 1W8, Canadá. University of Toronto, Toronto, ON, Canadá  
Correo electrónico: [causadacalon@smh.ca](mailto:causadacalon@smh.ca)

**Palabras claves.** Hemorragia gastrointestinal, anticoagulantes, hemorragia por úlcera péptica, trombosis, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular.

## Anticoagulation After Peptic Ulcer Bleeding: Risks of Thrombosis, Death and Re-Bleeding

### Summary

**Background.** Patients on chronic anticoagulation face a higher risk of peptic ulcer bleeding. In this setting, the risk-benefit equation of anticoagulation resumption remains undefined.

**Aims.** To compare the risk of thrombosis and death between patients that resumed and did not resume anticoagulation after an index episode of peptic ulcer bleeding. The secondary objective was to compare time to re-bleeding between the groups. **Methods.** Retrospective cohort study of adult patients that suffered an index episode of peptic ulcer bleeding while on chronic anticoagulation. Patients were divided into two groups according to whether they resumed or not anticoagulation and were followed-up for one year. A multivariable, propensity score-adjusted Cox proportional hazards model was used to adjust for confounding. Adjusted survival curves were constructed. **Results.** 70 patients were included in the analysis; 64.3% were men. Median age at the time of PUB was 79 years (interquartile range (IQR): 72-83). Forty patients (57.1%) resumed anticoagulation after a median time of 15 days (IQR 5.25-41.75). Restarting anticoagulation was associated with a lower risk of thrombosis or death (hazard ratio [HR] 0.14; 95%CI 0.05-0.43) and did not increase the risk of recurrent bleeding significantly (HR 1.42; 95% CI 0.10-19.8). **Conclusions.** Resuming anticoagulation appears to reduce the hazard of thrombosis and death without increasing the risk of recurrent bleeding significantly.

**Keywords.** Gastrointestinal hemorrhage, anticoagulants, peptic ulcer hemorrhage, thrombosis, stroke, atrial fibrillation.

### Abreviaturas

HDA-UP: Hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

AVK: Antagonistas de la vitamina K.

DOAC: Anticoagulantes orales de acción directa.

FA: Fibrilación auricular.

ACV: Accidente cerebrovascular.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

HCE: Historia clínica electrónica.

RIN: Razón internacional normalizada.

TVP: Trombosis venosa profunda.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

PAS: Presión arterial sistólica.

RIC: Rango intercuartil.

HR: Hazard ratio.

IC: Intervalo de confianza.

## 1. Introducción

La hemorragia digestiva alta por úlcera péptica (HDA-UP) es una emergencia médica con una tasa de fatalidad que varía entre 5 y 10%.<sup>1</sup> En las últimas décadas, la incidencia de HDA-UP ha disminuido debido a las mayores tasas de erradicación del *Helicobacter pylori* y el amplio uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP).<sup>2, 3</sup> Sin embargo, la mortalidad asociada a la HDA-UP se ha mantenido relativamente estable.<sup>2, 4-6</sup> A diferencia de otras causas de hemorragia digestiva, los pacientes que presentan HDA-UP son usualmente mayores, presentan comorbilidades cardiovasculares y suelen recibir múltiples medicamentos.<sup>2, 5</sup> El balance entre los riesgos de trombosis y sangrado recurrente luego de una HDA-UP es un tema de discusión actual y los datos que guían la toma de decisiones son aún limitados.

La anticoagulación crónica con antagonistas de la vitamina K (AVK) o los anticoagulantes orales directos (DOAC) es un factor de riesgo conocido para hemorragia digestiva.<sup>7, 8</sup> Estudios observacionales demuestran que el reinicio de la anticoagulación con warfarina luego de un episodio de hemorragia digestiva disminuiría los riesgos de trombosis y mortalidad, mientras que el riesgo de resangrado parecería ser mínimo.<sup>9-11</sup> Asimismo, en un ensayo clínico aleatorizado, la discontinuación de la anticoagulación con warfarina o rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular (FA) no-valvular se asoció a un mayor riesgo anual, del 4,3-4,7%, de padecer un accidente cerebrovascular (ACV).<sup>12</sup> Por otra parte, datos indican que las úlceras pépticas de alto riesgo evolucionan a bajo riesgo luego de 72 horas.<sup>13</sup> Sin embargo, la tasa de sangrado recurrente en los casos de HDA-UP puede llegar al 20% y sería un factor pronóstico independiente de mortalidad.<sup>5, 14, 15</sup> Los factores que se asociarían a mayor riesgo de sangrado recurrente son el tamaño de la úlcera (> 1 cm), la presencia de sangrado activo al momento de la endoscopia, la insuficiencia renal crónica (IRC) y la cirrosis hepática.<sup>14, 16</sup>

Las directrices actuales ofrecen información limitada en lo que respecta al manejo de la anticoagulación post hemorragia digestiva. En particular, no especifican los riesgos y beneficios del reinicio de la anticoagulación ni cuál es el momento más seguro para indicarla.<sup>19</sup> Así, el objetivo de este estudio fue comparar los riesgos de trombosis y mortalidad –como desenlace combinado– y de sangrado recurrente durante un año de seguimiento entre pacientes que reiniciaron y no reiniciaron la anticoagulación luego de un episodio

índice de HDA-UP. El propósito de nuestro estudio es aportar datos que resulten útiles para mejorar el cuidado de los pacientes que sufren una HDA-UP y tienen indicación de recibir anticoagulación en forma crónica.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1 Diseño del estudio y participantes

Este fue un estudio observacional de una cohorte retrospectiva. Se incluyeron adultos (> 18 años) que sufrieron un primer episodio de HDA-UP mientras se encontraban recibiendo anticoagulación en forma crónica, entre enero de 2007 y enero de 2014 en un hospital de tercer nivel. Todos los pacientes pertenecían al sistema de cobertura de salud del hospital. Esto último permitió un seguimiento completo dado que los pacientes son atendidos dentro de la red de cuidado del hospital. Todos los datos clínicos, administrativos, de farmacia y relacionados con la endoscopia se encuentran integrados en bases de datos electrónicas. Así, los pacientes fueron identificados mediante la historia clínica electrónica (HCE) y las bases de datos de endoscopia utilizando los siguientes términos: “úlceras gástricas”; “úlceras duodenales”, “Forrest”, “sangrado digestivo”, “hemorragia digestiva”, “melena”, “hematemesis” y otros términos relacionados. Luego de esta búsqueda amplia, se consultaron bases de datos clínicas, de farmacia y administrativas para identificar aquellos que estaban recibiendo anticoagulación al momento de la HDA-UP. Se buscaron términos relacionados con la compra de cualquier fármaco anticoagulante durante al menos los tres meses anteriores a la HDA; “anticoagulación” como problema activo en la HCE; y dos o más valores de razón internacional normalizada (RIN) por encima de 2 en los resultados de laboratorio en quienes recibían anticoagulación con AVK y que no estuviese relacionado con otras causas (por ejemplo, cirrosis hepática). Una vez identificados estos pacientes, se revisó en forma manual la HCE para confirmar la indicación de anticoagulación crónica.

Se excluyeron aquellos pacientes que requirieron cirugía o embolización guiada por angiografía como tratamiento de la HDA-UP o que presentaban alguna contraindicación mayor para reiniciar la anticoagulación.<sup>17</sup> Los pacientes que murieron dentro de las primeras 72 horas también fueron excluidos para limitar el efecto de la severidad de la HDA-UP sobre la mortalidad y puesto que además no generarían un dilema de tratamiento.

### 2.2 Objetivos y desenlaces del estudio

El objetivo principal fue comparar la incidencia de trombosis (definido como como ACV, trombosis venosa profunda [TVP], tromboembolismo pulmonar [TEP] o cualquier otra forma de embolismo sistémico) y mortalidad (desenlace combinado) durante un año de seguimiento entre quienes reiniciaron y no reiniciaron la anticoagulación luego de un episodio de índice de HDA-UP. El objetivo secundario fue comparar la incidencia de sangrado recurrente entre ambos grupos.

Todos los desenlaces fueron identificados a través de la revisión manual de la HCE. De definió *a priori* contar con confirmación objetiva de los eventos de trombosis mediante los siguientes estudios: angiotomografía computada, angiografía pulmonar, centellograma ventilación-perfusión, ecografía de miembros inferiores. La causa de muerte fue determinada a través de la HCE. El sangrado recurrente<sup>18</sup> fue definido como:

- a) sangrado gastrointestinal evidente (hematemesis, melena) y evidencia de recurrencia del sangrado (presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg; frecuencia cardíaca > 100 lpm; caída de la hemoglobina > 2 g/dL);
- b) caída de la hemoglobina > 4 g/dL;
- c) requerimiento de transfusiones para mantener PAS o niveles de hemoglobina;
- d) endoscopia digestiva alta positiva;
- e) angiografía o centellograma positivo para sangrado digestivo.

El reinicio de la anticoagulación se determinó mediante la HCE y datos de farmacia. La cohorte fue dividida en dos períodos (2007-2010 y 2011-2014) para evaluar si el tiempo del reinicio de la anticoagulación se modificó entre estos dos períodos.

### 2.3 Recolección de los datos y análisis estadístico

Dos de los investigadores (N.C. y M.M.) recolectaron la información demográfica, clínica, de laboratorio y relacionada con la endoscopia. Los dos investigadores determinaron la presencia/ausencia de desenlaces en forma independiente. No hubo discordancias en el otorgamiento del desenlace.

Se dividió a los pacientes en dos grupos conforme reiniciaron o no la anticoagulación tras la HDA-UP. Aquellos que no interrumpieron en ningún momento la anticoagulación fueron asignados al grupo de “reinicio”.

Los datos categóricos fueron presentados como porcentajes y los continuos como medianas con rangos intercuartiles (RIC) luego de refutar normalidad con la prueba



de Shapiro-Wilk y métodos de inspección visual (gráficos de QQ). Las características basales fueron comparadas con Mann-Whitney en caso de las variables continuas, y con  $X^2$  o test exacto de Fisher en el de las proporciones.

Con el objetivo de controlar por variables confusoras, principalmente para lidiar con la confusión por indicación, construimos un modelo de puntaje de propensidad mediante regresión logística; se incluyeron variables que hayan podido influenciar la decisión de reiniciar o no la anticoagulación (Figura suplementaria 1). Luego, utilizamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por puntaje de propensidad como un término lineal, para evaluar la asociación entre el reinicio de la anticoagulación y los desenlaces de interés. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (*hazard ratios*, HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se construyeron también las curvas de supervivencia ajustada para el desenlace primario.

El análisis estadístico fue efectuado con STATA v.13.0. Se definió un  $p$ -valor  $< 0,05$  como significancia estadística. Todos los testeos de hipótesis fueron a dos colas.

## 2.4 Consideraciones éticas

Se obtuvo aprobación del Comité de Ética Institucional (número de protocolo: 2216). El presente estudio ha sido reportado siguiendo las directrices STROBE y se desarrolló en cumplimiento con la declaración de Helsinki.

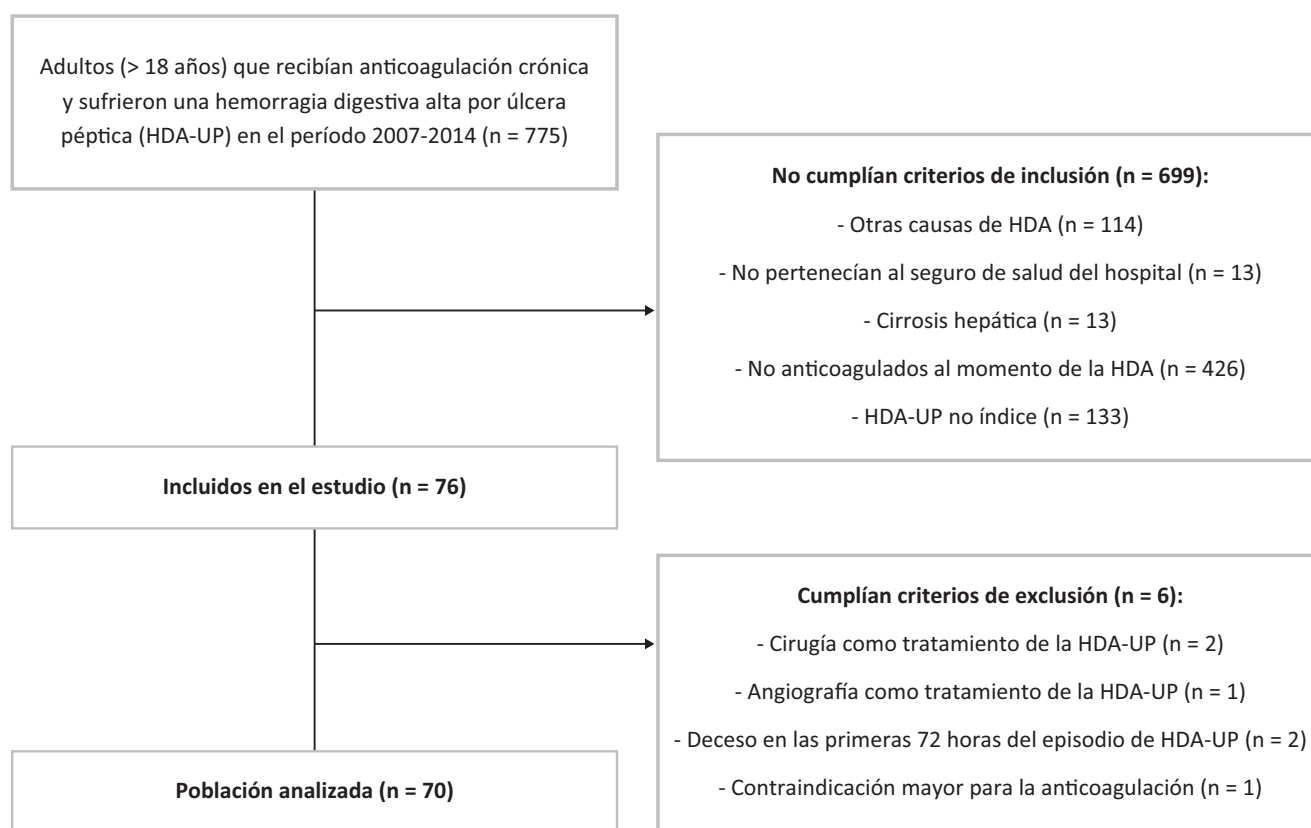
## 3. Resultados

### 3.1 Población

Se identificaron 76 sujetos que sufrieron una HDA-UP mientras recibían anticoagulación en forma crónica. Se excluyeron seis de ellos debido a cirugía ( $n = 2$ ) y angiografía ( $n = 1$ ) como tratamientos primarios de la HDA-UP; deceso en las primeras 72 horas ( $n = 2$ ) y contraindicación mayor para reiniciar la anticoagulación ( $n = 1$ ). Así, 70 pacientes fueron incluidos en el análisis (Figura 1).

La mediana de edad al momento de la HDA-UP fue 79 años (RIC 72-83) y 45 (64,3%) eran hombres (Tabla 1). Las principales indicaciones para la anticoagulación fueron: prevención de tromboembolismo asociado

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la población del estudio



**Tabla 1.** Características basales

Característica	Cohorte total (n = 70)	No reiniciaron la anticoagulación (n = 30)	Reiniciaron la anticoagulación (n = 40)	p-Valor <sup>(a)</sup>
Edad (años)	79	81	77	0,07
- mediana (RIC)	(72-83)	(73,5-85)	(72-82)	
Hombres - n° (%)	45 (64,30)	20 (66,70)	25 (62,50)	0,72
Hemoglobina	8,2	8,3	8	0,73
- mediana (RIC)	(7,20-9,20)	(7,75-8,95)	(7,10-9,30)	
Uso de Aspirina - n° (%)	17 (24,30)	7 (23,30)	10 (25)	0,87
Uso de AINE - n° (%)	15 (21,40)	5 (16,70)	10 (25)	0,60
<b>Comorbilidades - n° (%)</b>				
Insuficiencia cardíaca	25 (35,7)	12 (40)	13 (32,5)	0,52
Enfermedad cardiovascular	32 (45,70)	14 (46,70)	18 (45)	0,90
Insuficiencia renal crónica	21 (30)	8 (26,70)	13 (32,50)	0,60
Diabetes mellitus	18 (25,70)	7 (23,30)	11 (27,50)	0,70
Hipertensión	64 (91,40)	26 (86,70)	38 (95)	0,22
Tabaquismo	25 (35,70)	10 (33,30)	15 (37,50)	0,72
EPOC	12 (17,10)	5 (16,70)	7 (17,50)	0,93
Enfermedad oncológica	12 (17,10)	5 (16,70)	7 (17,50)	0,93
Índice de comorbilidad de Charlson - mediana (RIC)	4 (2-6,25)	3 (2-5)	4 (2-7)	0,40
<b>Indicación de la anticoagulación - n° (%)</b>				
FA no valvular	48 (68,60)	20 (66,70)	28 (70)	0,70
Tromboembolismo venoso	12 (17,10)	7 (23,30)	5 (12,50)	0,23
Válvula cardíaca mecánica	5 (7,10)	0	5 (12,50)	0,06
Otras	5 (7,10)	3 (10)	2 (5)	0,65
<b>Perfil de anticoagulación</b>				
RIN basal	3,53	4,07	3,25	0,30
- mediana (RIC)	(2,40-7,60)	(2,50-8)	(2,30-6,90)	
Acenocoumarol - n° (%)	60 (85,70)	26 (86,70)	34 (85)	0,84
Warfarina - n° (%)	4 (5,70)	2 (6,70)	2 (5)	0,76
Dabigatran - n° (%)	1 (1,50)	1 (3,30)	0	0,43
Otros anticoagulantes - n° (%)	5 (7,10)	1 (3,30)	4 (10)	0,40
Días de anticoagulación				
- mediana (RIC)	715 (300-1275)	700 (365-1168)	735 (210-1460)	0,80
Día de reinicio de la anticoagulación	-	15	-	NA
- mediana (RIC)		(5,25-41,75)		

**Tabla 1**

Característica	Cohorte total (n = 70)	No reiniciaron la anticoagulación (n = 30)	Reiniciaron la anticoagulación (n = 40)	p-Valor <sup>(a)</sup>
<b>Severidad de la HDA-UP</b>				
Sangrado activo - n° (%)	12 (17,10)	5 (16,70)	7 (17,50)	0,93
Tamaño de la úlcera (cm) - mediana (RIC)	0,80 (0,50-1,10)	0,80 (0,50-1,50)	0,70 (0,50-1,00)	0,70
Tratamiento endoscópico - n° (%)	29 (41,40)	17 (56,70)	12 (30)	0,03
Inestabilidad hemodinámica - n° (%)	25 (35,70)	11 (36,70)	14 (35)	0,89
Ingreso a la UCI - n° (%)	38 (54,30)	18 (60)	20 (50)	0,40
Requerimiento de transfusiones - n° (%)	54 (77,10)	24 (80)	30 (75)	0,62
Estadía hospitalaria (días) - mediana (RIC)	6 (3-13)	6 (3,50-12)	5,5 (3-13,80)	0,96
<b>Desenlaces</b>				
Trombosis y mortalidad - n° (%)	23 (32,86)	18 (60)	5 (12,50)	< 0,001
Sangrado recurrente - n° (%)	3 (4,28)	1 (3,33)	2 (5)	1,00

**Abreviaturas:** AINE: anti-inflamatorios no esteroides; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HDA-UP: hemorragia digestiva alta por úlcera péptica; RIN: razón internacional normalizada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

<sup>(a)</sup>Comparaciones entre los grupos "reinicio de la anticoagulación" y "no reinicio de la anticoagulación". Las variables continuas –todas de distribución asimétrica– fueron comparadas con la prueba de Mann-Whitney y las proporciones con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher.

a FA (68,6%), seguido de enfermedad tromboembólica venosa (17,1%), válvula cardíaca mecánica (7,1%) y disfunción sistólica severa (7,1%). Los anticoagulantes más utilizados fueron acenocoumarol (85,7%), warfarina (5,7%), dabigatran (1,5%) y otros (7,1%). La mediana de tiempo de anticoagulación al momento de la HDA-UP fue 715 días (RIC 300-1275). Para aquellos que recibían AVK, la mediana de RIN fue 3,53 (RIC 2,4-7,6).

La mediana de nivel de hemoglobina en la presentación de la HDA-UP fue 8,2 g/dl (RIC 7,2-9,2) y 12 pacientes (17,1%) presentaron sangrado activo en la endoscopia. Veinticinco (35,7%) presentaron inestabilidad hemodinámica al ingreso y 38 (54,3%) fueron ingresados a la UCI. Un total de 54 pacientes (77,1%) recibieron transfusión de glóbulos rojos y/o plasma fresco congelado. La mediana de estadía hospitalaria fue de 6 días (RIC

3-13). Cuarenta individuos (57,1%) reiniciaron la anticoagulación. La mediana de tiempo para el reinicio fue de 15 días (RIC 5,25-41,75). Finalmente, la cohorte fue subdividida en dos períodos (2007-2010 y 2011-2014) para evaluar si el tiempo de reinicio de la anticoagulación se modificó debido a la introducción de nuevos agentes en el mercado y la mayor información disponible en la bibliografía en los períodos más recientes. La mediana de tiempo de reinicio fue de 30 días (RIC 5-82,50) y 9,5 días (RIC 5,50-28,20) para el primer y segundo períodos, respectivamente ( $p = 0,16$ ). Además, encontramos que la mediana de tiempo para el reinicio de la anticoagulación fue significativamente diferente en relación con la indicación. Para la prevención de tromboembolismo relacionado con la FA, la mediana de tiempo de reinicio fue 30 días (RIC 8,25-82,50); para válvula cardíaca mecánica,

5 días (RIC 3-6,50); para enfermedad tromboembólica venosa, 7 días (RIC 3-9,50), y para otras indicaciones, 7 días (RIC 4-10), ( $p < 0,001$  para la comparación entre todos los grupos, Tabla suplementaria 1).

### 3.2 Desenlace primario: riesgo de trombosis y mortalidad

Se observaron 10 eventos de trombosis, 8 ACV y 2 tromboembolismos venosos (Tabla suplementaria 2). La mediana de tiempo para la ocurrencia de estos eventos fue de 33 días (RIC 11-120); cinco de ellos (50%) ocurrieron luego de los 90 días. La mayoría de estos pacientes ( $n = 6$ , 60%) recibían anticoagulación para la prevención de eventos tromboembólicos relacionados con la FA. Es interesante destacar que 7 de los 8 pacientes que sufrieron un ACV presentaron secuelas irreversibles.

Trece pacientes (14,3%) murieron luego de una mediana de tiempo de 39 días (RIC 11,75-128,3). Las prin-

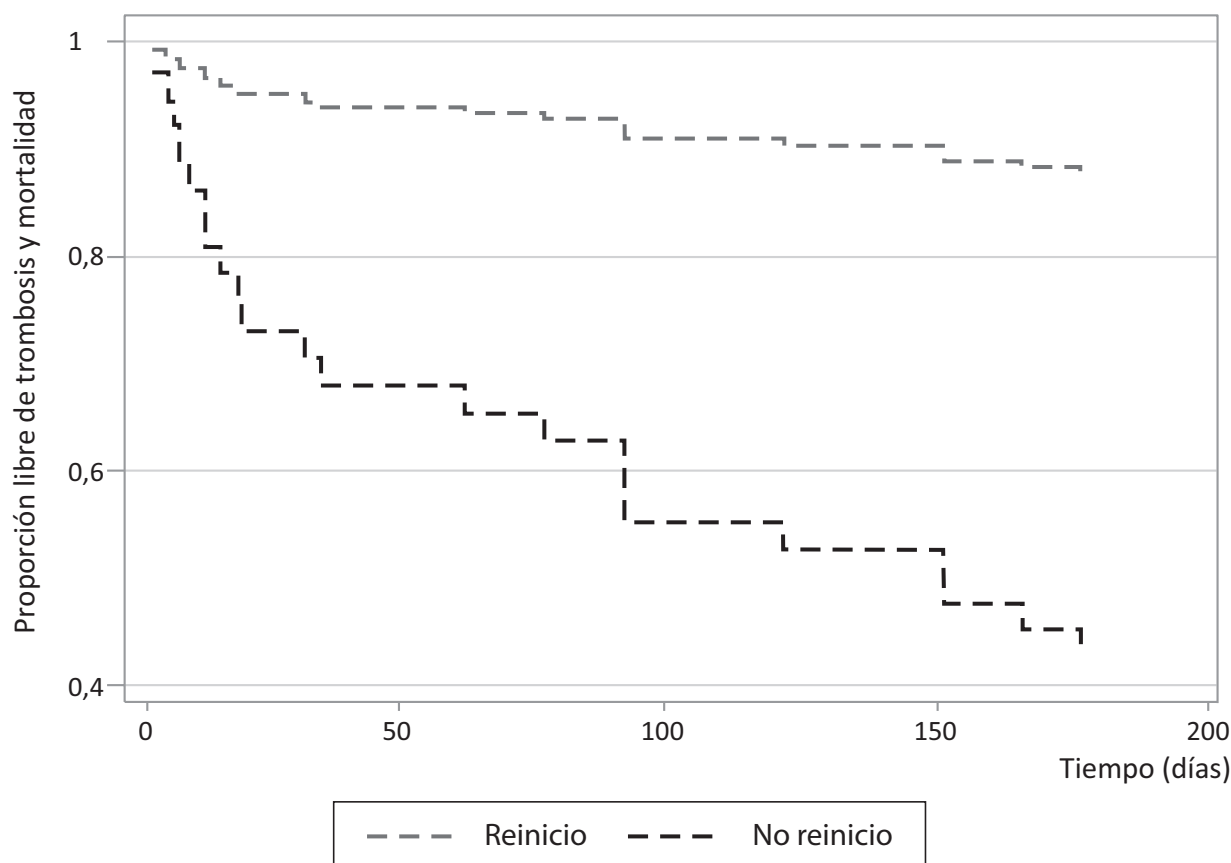
cipales causas de mortalidad fueron de tipo cardiovascular (57,1%), cáncer (21,4%) y complicaciones infecciosas (14,3%).

En el análisis ajustado, el riesgo del desenlace combinado de trombosis y mortalidad fue menor en quienes reiniciaron la anticoagulación (HR 0,14; IC 95% 0,05-0,43) (Tabla 2). El riesgo de quienes reiniciaron la anticoagulación fue casi 7 veces menor (IC 95% 0,05-0,43) durante el seguimiento (Figura 2, Tabla 2).

### 3.3 Desenlace secundario: incidencia de sangrado recurrente

Se observaron tres casos (4,3%) de sangrado recurrente en toda la cohorte; dos de ellos eran pacientes que reiniciaron la anticoagulación. En este último grupo, uno de los casos sufrió una úlcera gástrica Forrest IA, que fue tratada con inyección de adrenalina en cuatro cuadrantes (dilución 1:10.000) combinada con termocoagulación bipolar.

**Figura 2.** Curvas de supervivencia ajustadas<sup>(a)</sup> para el evento trombosis y muerte de los pacientes que reiniciaron y no reiniciaron la anticoagulación



<sup>(a)</sup>Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox.

**Tabla 2.** Análisis univariable y multivariable para la exposición principal

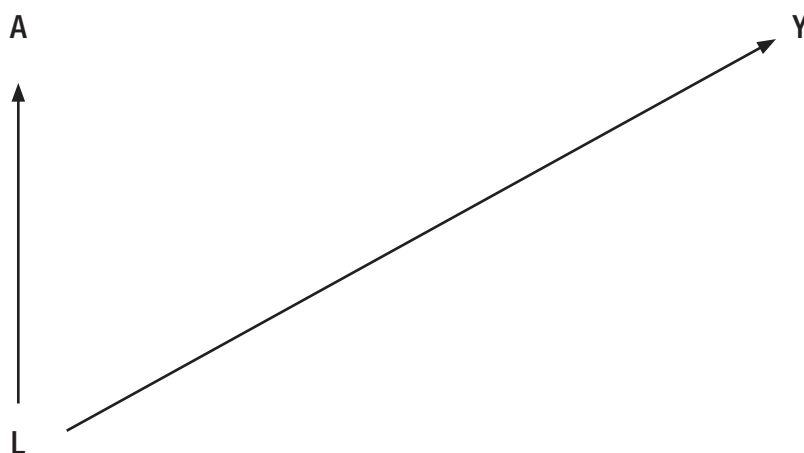
Desenlace	HR no ajustado (IC 95%)(a)	HR ajustado (IC 95%)(b)
Trombosis y muerte	0,14 (0,05-0,40)	0,15 (0,05-0,42)
Sangrado recurrente	1,39 (0,13-15,30)	1,42 (0,10-19,80)

(a)Análisis univariable; modelo de riesgos proporcionales de Cox.

(b)Análisis multivariable; modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluyó la exposición principal y el puntaje de propensidad como término lineal y cuadrático.

### Material suplementario

**Figura suplementaria 1.** Gráfico acíclico dirigido (bajo la hipótesis nula) de los potenciales confundidores incluidos en el modelo de regresión logística



Donde:

**A:** reinicio de la anticoagulación.

**Y:** trombosis y mortalidad.

**L:** vector de confundidores que incluye al género, edad, antecedente de IRC, FA, ACV previo, enfermedad tromboembólica venosa, sangrado activo en la endoscopia inicial, nivel de hemoglobina al ingreso, internación en UCI, neoplasia activa, índice de comorbilidad de Charlson.

**Tabla suplementaria 1.** Tiempo de reinicio de la anticoagulación según las diferentes indicaciones

Indicación para la anticoagulación	Tiempo de reinicio de la anticoagulación (mediana, RIC) (n = 40)	p-valor
		< 0,001 <sup>(a)</sup>
FA no valvular	30 (8,25-82,50)	
Válvula cardíaca mecánica	5 (3-6,50)	
Enfermedad tromboembólica	7 (3-9,50)	
Otras	7 (4- 10)	

(a)Prueba de Kruskal-Wallis.

**Tabla suplementaria 2.** Características de los pacientes que sufrieron un evento de trombosis durante el seguimiento

Paciente/ Género/ Edad (años)	Indicación de la anticoagulación	Reinicio de la anticoagulación	Tipo de evento	Fatal	Discapacidad permanente	CHADS <sup>2</sup> c	HAS BLED	ACV o AIT previo
1/M/85	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	2	2	No
2/H/70	Disfunción sistólica severa	No	ACV	Sí	Sí	NA	NA	Sí
3/H/77	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	2	4	No
4/M/71	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	1	4	No
5/M/77	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	4	3	No
6/H/78	TEP	No	TVP-TEP	No	No	NA	NA	No
7/H/88	FA no valvular	No	ACV	No	No	3	3	No
8/M/83	FA no valvular	No	ACV	No	Sí	4	4	No
9/M/84	FA no valvular	Sí (día 5)	ACV	No	Sí	3	4	No
10/H/87	TVP	No	TVP	No	No	NA	NA	No

**Abreviaturas:** ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; NA: no aplica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

El otro caso, presentó una úlcera gástrica Forrest III de 3 cm. Por otra parte, en el grupo de quienes no reiniciaron la anticoagulación, el paciente que presentó sangrado recurrente tenía una úlcera duodenal Forrest IIC de 1,5 cm. Este paciente falleció a los 12 días del episodio índice debido a shock hipovolémico atribuido al sangrado recurrente.

El riesgo de sangrado recurrente no fue significativamente diferente entre ambos grupos, tanto en el análisis univariable como en el ajustado (HR: 1,39, IC 95% 0,13-15,30 y HR: 1,42, IC 95% 0,10-19,80, respectivamente).

#### 4. Discusión

Los datos de nuestro estudio revelan que el riesgo de trombosis y mortalidad luego de un episodio índice de

HDA-UP parecería reducirse cuando se reinicia la anticoagulación, mientras que, al mismo tiempo, el riesgo de sangrado recurrente parecería ser mínimo.

Los pacientes que sufren una HDA-UP son generalmente añosos y presentan múltiples comorbilidades en comparación con quienes padecen otras causas de sangrado digestivo.<sup>19</sup> Así, tanto los eventos adversos de la anticoagulación como el riesgo de trombosis son comunes y difíciles de balancear. Esto se ve reflejado en la complejidad de la decisión de reiniciar o no la anticoagulación en el contexto de una HDA-UP. Pocos estudios han analizado esta disyuntiva y la mayoría incluyó pacientes con una gran variedad de etiologías de hemorragia digestiva y se focalizaron en los pacientes anticoagulados por FA.<sup>10,11</sup> Witt y col.<sup>10</sup> compararon la incidencia de los eventos trombosis,

muerte y resangrado a 90 días en pacientes que sufrieron una hemorragia digestiva mientras estaban anticoagulados con warfarina. En sintonía con nuestros hallazgos, reportaron un menor riesgo de trombosis (HR 0,05, IC 95%: 0,01-0,58) y mortalidad (HR 0,31, IC 95% 0,15-0,62), mientras que el riesgo de sangrado recurrente no fue significativo (HR 1,32, IC 95% 0,50-3,57). Sin embargo, la población del estudio fue muy heterogénea y las lesiones causantes del sangrado digestivo no fueron detalladas. En los pacientes que sufren una hemorragia digestiva, no solo la ubicación, sino también el tipo de lesión, la severidad endoscópica y la forma de tratamiento endoscópico son fundamentales para la toma de decisiones médicas y brindan también información pronóstica.<sup>13-15, 20</sup> Otro estudio similar por Sengupta y col.<sup>11</sup> demostró que la discontinuación de la anticoagulación en pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva aumenta los riesgos de trombosis pero, a diferencia de otros estudios, la incidencia de sangrado recurrente sería mayor cuando se reinicia la anticoagulación. Este último hallazgo podría relacionarse a la inclusión en el estudio de un gran porcentaje (37%) de pacientes con hemorragia digestiva de origen obscuro. En estos casos, por definición, el sitio de sangrado no es identificado y, por ende, no se puede realizar una terapéutica endoscópica dirigida.<sup>11</sup> Así, sería esperable que esta subpoblación tenga mayor riesgo de sangrado recurrente cuando se reinicia la anticoagulación.

Resulta interesante destacar que encontramos una mediana de tiempo mayor para el reinicio de la anticoagulación que la señalada en otros estudios.<sup>10, 11</sup> Creemos que esto puede deberse a que nuestro estudio incluyó solamente a pacientes con HDA-UP. Dado que estos pacientes difieren en severidad, comorbilidades basales y pronóstico a largo plazo, los médicos pueden haber elegido diferir el reinicio de la anticoagulación. Otra explicación puede relacionarse con el año en el que estos pacientes fueron hospitalizados; la evidencia sobre el manejo de la anticoagulación post hemorragia digestiva era muy limitada antes del 2010. Para explorar esta hipótesis, dividimos nuestra cohorte en dos períodos (2007 a 2010 y 2011 a 2014) y comparamos la mediana de reinicio de la anticoagulación. Así, encontramos que, en el último período, el tiempo fue menor (de 30 días a 9,5 días). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, quizás también en parte por no contar con un número adecuado de pacientes. De todas formas, podemos interpretar una tendencia de cambio en la actitud de los médicos en lo que respecta al reinicio de la anticoagulación en los períodos más recientes. También analizamos

si la indicación para la anticoagulación tenía algún tipo de influencia en el reinicio del tratamiento. Observamos que el tiempo promedio de reinicio fue menor para quienes presentaban válvula cardíaca mecánica, en comparación con los que presentaban FA no valvular, con mucha mayor dispersión de los datos en este último grupo. En términos generales, esta información sobre el manejo de la anticoagulación nos demuestra que el tiempo para su reinicio estaría influenciado por múltiples factores.

La mayoría de los eventos de trombosis que observamos fueron ACV. Esto probablemente se relacione con una mayoría de pacientes con antecedentes de FA en nuestra cohorte. También observamos que el tiempo para la ocurrencia de estos eventos fue mayor a 90 días en la mitad de los casos. Este hallazgo es de particular interés puesto que la mayoría de los estudios publicados a la fecha han realizado seguimientos a 90 días.<sup>10, 11</sup> Esto plantea la duda sobre el potencial efecto negativo a largo plazo de suspender la anticoagulación. Otro dato de interés es que la gran mayoría de los pacientes con ACV sufrió discapacidad permanente con necesidad de cuidados crónicos. Por otra parte, la tasa de mortalidad por HDA-UP en nuestra cohorte (18,3%) fue superior a la descrita en otros estudios.<sup>2, 5, 19</sup> Dado que nuestro hospital es un centro de tercer nivel, nuestros pacientes pueden presentar mayor severidad y comorbilidades que los incluidos en los reportes previos. Además, nuestro estudio se centró en pacientes con anticoagulación crónica que representan un subgrupo de pacientes con HDA-UP con un pronóstico basal más desfavorable.<sup>2, 3, 16</sup>

Nuestro estudio tiene limitaciones que hay que enumerar. Primero, nuestros datos no pueden ser extrapolados a los pacientes que reciben DOAC dado que se incluyó a un número limitado de pacientes que recibían estas drogas. Sin embargo, los hallazgos de un estudio poblacional<sup>21</sup> sugieren que, en comparación con los AVK, los DOAC presentan un riesgo de sangrado digestivo similar a los AVK.<sup>21, 22</sup> Segundo, no hemos podido registrar la totalidad de medicamentos que los pacientes pueden haber recibido sin prescripción médica durante el período de seguimiento y que puedan haber influenciado tanto el riesgo de sangrado como el de trombosis, como, por ejemplo, la aspirina. Tercero, la mayor parte de los pacientes en nuestro estudio recibían acenocumarol, un AVK oral que no es utilizado con igual frecuencia que la warfarina en otros países. Así, la validación externa de nuestros resultados puede verse limitada. Sin embargo, estudios observacionales han demostrado que ambas drogas presentan una eficacia y perfil de even-

tos adversos similares.<sup>23</sup> Finalmente, incluso luego de ajustar por puntaje de propensidad, existe un riesgo de confusión residual por falta de información o errores de clasificación en los potenciales confundidores, y riesgo de confusores no medidos.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Primero, según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evaluó el balance riesgo-beneficio del reinicio de la anticoagulación en el subgrupo de pacientes con HDA-UP que tienen indicación anticoagulación crónica. Más aún, es uno de los pocos trabajos que incluyó a pacientes con una amplia gama de indicaciones para la anticoagulación. Creemos que nuestra población es representativa de los pacientes que sufren una HDA-UP y, así, nuestros hallazgos pueden contribuir a la toma de decisiones médicas. Segundo, a diferencia de otros estudios, utilizamos un puntaje de propensidad para ajustar por confusión por indicación. Creemos que esta estrategia fue necesaria dado que la exposición no fue asignada en forma aleatoria entre los grupos y, por lo tanto, estos no hubiesen resultado comparables. Tercero, a diferencia de otros estudios,<sup>12-13</sup> extendimos el tiempo de seguimiento por encima de los 90 días para evaluar los efectos de la exposición a largo plazo. Finalmente, este es el primer reporte en Latinoamérica en referencia a esta temática, según nuestro conocimiento.

Para concluir, nuestros hallazgos indican que el reinicio de la anticoagulación luego de un episodio índice de HDA-UP se asociaría con una disminución en los riesgos de trombosis y mortalidad, mientras que el riesgo de sangrado recurrente sería mínimo. Consideramos que se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la seguridad de la anticoagulación en este grupo, principalmente de los DOAC, y determinar el tiempo óptimo de reinicio de la anticoagulación en pacientes con HDA-UP.

**Reconocimiento.** Los autores (NCC y FA) quieren agradecer la asistencia del Programa MECOR de la Sociedad Americana del Tórax (American Thoracic Society, ATS) en el desarrollo del protocolo de este estudio, en especial a la Dra. Cecilia Patino-Sutton por su tutoría y al Dr. Bruno L. Ferreyro por revisar el manuscrito.

**Sostén financiero.** El presente estudio fue financiado por los investigadores.

**Conflicto de intereses.** Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

### Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Causada Calo N, Angri-man F, Mahler-Spinelli MA y col. Anticoagulación luego de una hemorragia por úlcera péptica: riesgos de trombosis, mortalidad y sangrado recurrente. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):28-39. <https://doi.org/10.52787/bftf5275>

### Referencias

- Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-727.
- Åhsberg K, Höglund P, Staël Von Holstein C. Mortality from peptic ulcer bleeding: The impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 801-810.
- Lau JYW, Barkun A, Fan D, Kuipers EJ, Yang Y, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043.
- Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit Care Med* 2002; 30: 365-368.
- Lopérfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212-224.
- Post P, Kuipers E, Meijer G. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1587-1593.
- Chen W-C, Chen Y-H, Hsu P-I, Tsay F-W, Chan H-H, Cheng J-S, et al. Gastrointestinal Hemorrhage in Warfarin Anticoagulated Patients: Incidence, Risk Factor, Management, and Outcome. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1-7.
- Sam C, Massaro J, D'Agostino R. Warfarin and aspirin use and the predictors of major bleeding complications in atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 947-951.
- Lee JK, Kang HW, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 64-68.
- Witt DM, Delate T, Garcia D a, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1484-1491.



11. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, Tapper EB, Ketwaroo G a, Thaker a M, et al. The Risks of Thromboembolism vs. Recurrent Gastrointestinal Bleeding after Interruption of Systemic Anticoagulation in Hospitalized Inpatients With Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 110: 328-335.
12. Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
13. Lau JYW. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998; 30: 513-518.
14. Hsu P-I, Lin X-Z, Chan S-H, Lin C-Y, Chang T-T, Shin J-S, et al. Bleeding peptic ulcer--risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. *Gut* 1994; 35: 746-749.
15. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, Lanan A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-46.
16. Parasa S, Navaneethan U, Sridhar ARM, Venkatesh PGK, Olden K. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 609-616.
17. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, Lesley H, Benjamin EJ, Heckbert SR, et al. Contraindications to Anticoagulation Therapy and Eligibility for Novel Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Ther* 2016; 33: 177-183.
18. Barkun AN, Epidemiology C, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH. Annals of Internal Medicine Clinical Guidelines International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113.
19. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 209-224.
20. Cappell MS, Friedel D. Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Endoscopic Diagnosis and Therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 511-550.
21. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
22. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016: e003725.
23. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998; 80: 899-902.

# Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica

Oscar Laudanno,<sup>1</sup> Gabriel Ahumarán,<sup>2</sup> Marcelo Thomé,<sup>3</sup> Pablo Gollo,<sup>2</sup> Marina Khoury<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Sección Gastroenterología, Hospital Bocalandro. Tres de Febrero, prov. de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital Eva Perón. San Martín, prov. de Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Docencia e Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari". Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):40-44

Recibido: 25/02/2019 / Aceptado: 12/03/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/ksmb4439>

## Resumen

**Introducción.** Muchos grupos especializados en cirugía bariátrica recomiendan la búsqueda de rutina del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como parte de la evaluación pre-cirugía bariátrica. Algunos estudios sugieren que los pacientes obesos tienen una baja tasa de erradicación y que el Índice de Masa Corporal podría ser un factor de riesgo independiente. **Objetivo.** Evaluar diferencias en la tasa de erradicación del *H. pylori* con un esquema cuádruple concomitante por 14 días en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica comparado

con un grupo control. **Material y métodos.** Estudio prospectivo, que incluyó a 76 pacientes obesos pre-cirugía bariátrica y 75 pacientes controles con IMC normal y dispepsia. **Resultados.** La erradicación del *H. pylori* fue del 69% en el grupo de pacientes obesos mientras que en el grupo control fue del 88%.  $p < 0,05$ , Odds ratio de 3,18 (IC 1,35-7,45). La distribución de edad, género, fumadores, diabetes no difirió significativamente entre ambos grupos. **Conclusiones.** Los pacientes obesos pre-cirugía bariátrica tienen una significativa menor tasa de erradicación del *H. pylori* que pacientes con IMC normal con un esquema cuádruple concomitante de 14 días.

**Palabras claves.** *Helicobacter pylori*, obesidad, cirugía bariátrica, endoscopia preoperatoria.

## Eradication of *Helicobacter pylori* in Obese Pre-Bariatric Surgery Patients

### Summary

**Introduction.** Many bariatric surgeons recommend routine *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) screening as a part of the workup for bariatric surgery. Some studies suggested that obese patients have a lower eradication rate and the Body Mass Index could be independent risk factor for this fail-

**Correspondencia:** Oscar Miguel Oreste Laudanno  
Combatientes de Malvinas 3150 (C.P.: 1427). Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina / Tel.: +54(011) 52873849  
Correo electrónico: oscarlaudanno@gmail.com

ure. **Objective.** To evaluate the *H. pylori* eradication of a 14 days Quadruple Concomitant therapy in obese patients undergoing bariatric surgery compared against a control group. **Material and Methods.** Prospective study included 76 patients undergoing bariatric surgery and 75 control patients with a normal BMI and dyspepsia. **Results.** In the obese group, the eradication rate was 69% whereas in the control group was 89%.  $p < 0.05$ , Odds ratio 3.18 (CI 1.35-7.45). The distribution of age, gender, smoking and diabetes did not differ significantly between the two groups. **Conclusions.** Obese patients showed a significantly lower eradication of *H. pylori* than controls to a two weeks Quadruple Concomitant therapy.

**Keywords.** *Helicobacter pylori*, obesity, bariatric surgery, preoperative endoscopy.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la obesidad como el problema de salud crónico en adultos más grande del mundo, con proporciones epidémicas en los países industrializados. Es responsable de muchas enfermedades crónicas, como las cardiovasculares y la diabetes, y genera grandes gastos de salud así como aumenta la mortalidad.<sup>1-3</sup> La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo para la reducción de peso a largo plazo, con mejoría de las comorbilidades, incremento de la calidad de vida y disminución de la mortalidad. Los procedimientos más habituales incluyen la gastrectomía en manga (*Sleeve Gastrectomy*) y el *By pass en Y de Roux* (RYGB).<sup>4, 5</sup>

La prevalencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en pacientes derivados para cirugía bariátrica es variable, se ha reportado desde el 20 al 70%, y depende en gran medida de la prevalencia en cada región.<sup>6-9</sup> Los datos en cuanto a la relación entre el *H. pylori*, la obesidad y las complicaciones postoperatorias son controversiales.<sup>10-14</sup> La ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) y la ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) recomiendan el testeo y erradicación del *H. pylori* pre-cirugía bariátrica en forma individualizada.<sup>15</sup> Las guías europeas recomiendan el testeo de *H. pylori* previo a todas las cirugías bariátricas.<sup>16, 17</sup>

En la Argentina, la mayor parte de los grupos quirúrgicos recomiendan la realización de videoendoscopia alta con búsqueda de *H. pylori* de rutina previo a la cirugía bariátrica, y su erradicación de ser positivo.<sup>18, 19</sup> La justificación de esta recomendación se basa en la posibilidad de síntomas digestivos altos postoperatorios así como de úlceras marginales o cáncer de estómago en el estómago

remanente y la inaccesibilidad luego del *By pass* gástrico a la porción del estómago excluida.<sup>20-22</sup>

Las guías de tratamiento del *H. pylori*, como la de Maastricht V, recomiendan esquemas cuádruples concomitantes y sugieren prolongar el tiempo de tratamiento de erradicación a 14 días en regiones con alta resistencia a claritromicina como es la Argentina.<sup>23, 24</sup> Si bien hay estudios que sugieren que los pacientes obesos tienen una baja tasa de erradicación, hay autores que plantean que la tasa de erradicación es similar.<sup>25, 26</sup> No encontramos estudios comparativos, con grupo control, que evaluaran el efecto del Índice de Masa Corporal (IMC) sobre la erradicación del *H. pylori* con esquemas cuádruples concomitantes prolongados.

## Objetivo

Evaluar diferencias en la tasa de erradicación del *H. pylori* con un esquema cuádruple concomitante por 14 días en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica comparado con un grupo control.

## Material y métodos

Estudio prospectivo que incluyó a 76 pacientes consecutivos obesos pre-cirugía Bariátrica, y a 75 pacientes consecutivos con IMC normal y dispepsia. Todos los pacientes incluidos eran *H. pylori* positivos por examen histopatológico, las muestras fueron tomadas por videoendoscopia alta con sedación entre diciembre de 2014 y noviembre de 2016 en los hospitales C. Bocalandro y Eva Perón. Se excluyeron las pacientes embarazadas, en lactancia, con antecedente de alergia a alguna de las drogas utilizadas, con intento de erradicación previa del *H. pylori*, que recibieron tratamiento con antibióticos, inhibidores de bomba de protones o antagonistas H2 en las 4 semanas previas. Todos los pacientes fueron tratados con un esquema cuádruple concomitante con Pantoprazol 40 mgr, Amoxicilina 1gr, Claritromicina 500 mgr y Metronidazol 500 mgr, 2 veces al día, durante 14 días. El estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del hospital y seguido de acuerdo a la Declaración de Helsinki. La determinación de la erradicación del *H. pylori* fue realizada 6-8 semanas luego del tratamiento mediante el test del aire espirado con <sup>13</sup>C-Urea (Tau-Kit, Bacon). La adherencia y efectos adversos fueron evaluados al final del tratamiento mediante entrevista directa y autorreporte por el paciente. Los eventos adversos fueron categorizados como ausentes, leves cuando no interfirieron con la vida diaria, moderados cuando interfirieron con la vida diaria pero no impidieron el tratamiento y severos cuando llevaron a discontinuar el tratamiento.

Análisis estadístico: los datos fueron analizados estadísticamente con el software OpenEpi. Para la comparación se utilizó el Test de chi cuadrado con corrección de Yates. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa. Se calculó el Odds Ratio (OR) y su Intervalo de Confianza (IC) para el 95%.

## Resultados

En cuanto a las características demográficas y antecedentes, ambos grupos de pacientes fueron homogéneos en cuanto a sexo, edad, proporción de fumadores y diabéticos (Tabla 1).

La tasa de erradicación del *H. pylori* fue del 69,7% (53/76) en el grupo de pacientes pre-cirugía bariátrica con un IC 95% de 58-78 y del 88% (66/75) en el grupo control con un IC del 95% de 78-93 ( $p = 0,01088$ ). El Odds ratio fue de 3,182 (IC 1,359-7,454).

Un 16% (24/151) de los pacientes manifestaron eventos adversos, los cuales fueron considerados leves ya que no interfirieron con la vida diaria y no llevaron a una discontinuación temprana. Estos fueron en su mayoría: gusto metálico ( $n = 6$ ), diarreas ( $n = 4$ ), dolor abdominal ( $n = 4$ ) y cefaleas ( $n = 3$ ). Otros menos frecuentes fueron náuseas, vómitos, distensión. Estos desaparecieron una vez finalizado el tratamiento.

**Tabla 1.** Descripción demográfica y comparación de los grupos

Variable	Grupo control (n = 75)	Pacientes pre-cirugía bariátrica (n = 76)	Valor p
Sexo femenino n (%)	43 (57,3)	40 (52,6)	$p > 0,05$
Edad media (rango)	48,1(20-56)	42,8 (19-52)	$p > 0,05$
Fumadores n (%)	24 (32)	20 (26)	$p > 0,05$
Diabéticos n (%)	10 (13)	14 (18)	$p > 0,05$
IMC mediana (rango)	22 (19-24)	44 (35-52)	$p < 0,05$

## Discusión

En la Argentina, los pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica realizan una videoendoscopia alta con búsqueda de *H. pylori* como parte de su evaluación preoperatoria de rutina. Aquellos positivos se les recomienda la erradicación previa a la cirugía para disminuir las posibilidades de complicaciones post-operatorias, así como para prevenir el desarrollo de otras, esto cobra mucha relevancia en el *By pass* gástrico donde el estómago remanente queda excluido para su evaluación y es inaccesible por los métodos endoscópicos habituales. Es por ello que se considera importante que el paciente sea *H. pylori* negativo. Pero hay estudios que sugieren que los pacientes obesos tienen una menor tasa de erradicación y que el IMC es el factor de riesgo para no lograr la erradicación. La controversia persiste dado que hay pocos estudios que comparen la

erradicación del *H. pylori* entre obesos y no obesos. Para nuestro conocimiento, hay un solo estudio que compare la tasa de erradicación del *H. pylori* en pacientes obesos con pacientes con IMC normal, y fue realizado con un esquema triple y de 7 días de duración, e incluyó pacientes con sobrepeso. Sus conclusiones fueron que los pacientes con sobrepeso/obesos tienen una baja tasa de erradicación.<sup>25</sup> Por otro lado, hay autores como Pellicano<sup>27</sup> que plantean que la tasa de erradicación es similar con base en un estudio realizado por Cerqueira y col., prospectivo, observacional, donde los pacientes obesos pre-cirugía bariátrica alcanzaron tasas de erradicación comparable a no obesos luego de 2 regímenes de 1ª y 2ª línea de tratamiento de acuerdo con lo sugerido por el Consenso de Maastricht IV.<sup>28</sup> Pero este estudio adolece de un grupo de pacientes con IMC normal. Para Pellicano, el problema

es la resistencia a los antibióticos y esta no es distinta en pacientes con IMC normal. El aporte del presente estudio fue mostrar que, con un esquema cuádruple concomitante de 14 días de duración acorde a un área con alta resistencia a claritromicina, los pacientes obesos en plan de cirugía bariátrica tienen una tasa de erradicación de *H. pylori* significativamente menor que pacientes con un IMC normal. Es por ello que creemos que la obesidad es un factor importante para la no erradicación.

Aunque los motivos de la diferencia no resultan claros, algunas explicaciones a esta menor erradicación en obesos podrían estar relacionadas con cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos en individuos con incremento del tejido adiposo. La claritromicina y el metronidazol son drogas lipofílicas, pueden tener una baja concentración plasmática como resultado de un gran volumen de distribución. Las drogas hidrofílicas, como la amoxicilina, pueden tener afectada su concentración plasmática por cambios en el *clearance* renal con la hiperfiltración descrita en etapas iniciales, aunque puede haber disminución de la eliminación en etapas más avanzadas (glomerulopatía del paciente obeso). Es de remarcar que esta interacción entre la obesidad y la farmacocinética-farmacodinamia de las drogas es compleja y muchas veces difícil de predecir ya que la magnitud de estos cambios es variable y depende de las características de los pacientes obesos (grado de obesidad, disfunción de algún órgano) así como de las propiedades de los fármacos.<sup>29-31</sup>

La mayor parte de los fármacos que utilizamos han sido desarrollados y testeados en personas con normopeso; las personas con obesidad han sido excluidos de la mayor parte de los ensayos clínicos. Es posible que el paradigma actual basado en dosis fijas para todos deba ser reemplazado por dosis individualizadas según el peso del individuo.<sup>32-34</sup>

Por otro lado, hay estudios epidemiológicos que sugieren que los pacientes obesos tienen mayor incidencia y severidad de infecciones además de una pobre respuesta antígeno-anticuerpo. La respuesta inmune estaría alterada y en parte se debería a la resistencia a la leptina. La leptina interviene en la respuesta de los linfocitos T.<sup>35</sup>

Otro posible mecanismo podría ser el retardo en la evacuación gástrica secundario a la ingesta mayor en grasas y el estilo de vida sedentario y esto conllevaría a una absorción menor de las drogas.<sup>36</sup>

En conclusión, en pacientes pre-cirugía bariátrica, un esquema cuádruple concomitante sin bismuto presentó una menor tasa de erradicación de *H. pylori*. Para mejorar los resultados consideramos necesario un enfoque más individualizado de dosis de fármacos basados en el IMC o regímenes terapéuticos distintos.

**Sostén financiero.** Este manuscrito no ha recibido financiación para su realización.

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

#### Aviso de derechos de autor



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M y col. Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2020;50(1):40-4. <https://doi.org/10.52787/ksmb4439>

#### Referencias

- Frühbeck G, Toplack H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM; Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity. Obesity: the gateway to ill health—an EASO position statement on a rising public health, clinical, scientific challenge in Europe. Obesity Facts 2013; 6: 117-120.
- Brolin R. Update: NIH consensus conference. Gastrointestinal Surgery for severe obesity. Nutrition 1996; 12: 403-404.
- Calle E, Thun M, Petrelli J, Rodríguez C, Heath C. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097-1105.
- Klein S, Wadden T, Sugerman H. AGA Technical review on obesity. Gastroenterology 2002; 123: 882-932.
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obesity Facts 2015; 8: 402-424.
- Erim T, Cruz-Correa MR, Szomstein S, Velis E, Rosenthal R. Prevalence of *Helicobacter pylori* seropositivity among patients undergoing bariatric surgery: a preliminary study. World J Surg 2008; 32: 2021-2025.
- Verma S, Sharma D, Kanwar P, Sohn W, Mohanty S, Tortolani A, Gorecki P. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in bariatric patients: a histologic assessment. Surg Obes Relat Dis 2013; 9: 679-685.
- Hartin CW Jr, ReMine DS, Lucktong TA. Preoperative bariatric screening and treatment of *Helicobacter pylori*. Surg Endosc 2009; 23: 2531-2534.
- Papasayas P, Gagné D, Donnelly P, Salgado J, Urbandt J, Burton K, Caushaj P. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and value of preoperative testing and treatment in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2008; 4: 383-388.

10. Serin K, Akyüz Ü, Batman B, Uymaz D, Altun H. Does *Helicobacter pylori* infection influence the major postoperative complication rate after sleeve gastrectomy? A retrospective cohort study in an endemic region. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 379-383.
11. Danciu M, Simion L, Poroach V, Paduireanu S, Constantinescu R, Arhire L, Mihalache L. The role of histological evaluation of *Helicobacter pylori* infection in obese patients referred to laparoscopic sleeve gastrectomy. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57: 1303-1311.
12. Rasmussen JJ, Fuller W, Ali MR. Marginal ulceration after laparoscopic gastric bypass: an analysis of predisposing factors in 260 patients. *Surg Endosc* 2007; 21: 1090-1094.
13. Smelt H, Smulders J, Gilisen L, Said M, Ugale S, Pouwels S. Influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal symptoms and complications in bariatric surgery patients: a review and meta-analysis. *Surg for Obes and Relat Dis* 2018; 14: 1645-1657.
14. Peker K, Sabbaz N, Sevit H, Kopes O, Gumusogly A, Alis H. An alternative view on the necessity of EGD before sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1959-1964.
15. Evans J, Muthusamy V, Acosta D, Bruining D, Chandrasekhara V, Chathadi K, Eloubeidi M, Fanelli R, Faulk A, Fonkalsrud L, Khashab M, Lightdale J, Pasha S, Saltzman J, Shaikat A, Wang A, Stefanidis D, Richardson W, Kothari S, Cash B, American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the bariatric surgery patient. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81: 1063-1072.
16. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Greve J, Horber F, Mathus-Viegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K. Interdisciplinary European Guidelines on Surgery of Severe Obesity. *Obesity Facts* 2008; 1: 52-59.
17. De Palma G, Forestieri P. Role of endoscopy in the bariatric surgery of patients. *World J Gastroenterology* 2014; 20: 7777-7784.
18. Pampillón N, Reynoso C, Pagano C. Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica. Actualización en Nutrición 2012; 12: 98-141.
19. Pampillón N, Reynoso C, Solimano M. Actualización del Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica. Actualización en Nutrición 2016; 17: 19-32.
20. Batista Dantas C, Santo M, De Cleve R, Aissar Sallum R, Cecconello I. Influence of obesity and bariatric surgery on gastric cancer. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 269-276.
21. Schulman A, Abougergi M, Thompson C. *H. pylori* as Predictor of Marginal Ulceration: A Nationwide Analysis. *Obesity* 2017; 25: 522-526.
22. Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A, Corazziari E, Slecchia G, Severi C. *Helicobacter pylori* infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. *World J Gastroenterology* 2014; 20: 647-653.
23. Malfertheiner P, Megraud F, Morain C, Gisbert J, Kuipers E, Taxon A, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham D, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar E. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
24. Molina Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl A, Gisbert J. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017; 47: 75-85.
25. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, Tari R, Lahner E, Osborn J, Leonetti F, Severi C. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obesity Surgery* 2008; 18: 1450-1454.
26. Cuesta Hernández M, Pérez Peña C, Matía Martín P, Cabrerizo García L, Perz-Ferre N, Sánchez Pernaute A, Torres García A, Rubio Herrera M. *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection in obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass; efficacy of two different treatment regimens in *Hp* eradication. *Nutrición Hospitalaria* 2015; 32: 600-605.
27. Pellicano R. Similar *Helicobacter pylori* Eradication Rate in Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery and in General Population. *Obesity Surgery* 2018; 28: 553-554.
28. Cerqueira R, Correira M, Vilar H, Manso M. Cumulative *Helicobacter pylori* Eradication rates by Adopting First-and Second-Line Regimens Proposed by Maastricht IV Consensus in Obese Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery* 2017; 28: 743-747.
29. Hanrahan T, Lipman J, Roberts J. Antibiotic dosing in obesity: a BIG challenge. *Critical Care* 2016; 20: 240.
30. Anshika K, Adil M. Drug Dosing in Obese Patients: A dilemma. *International Journal of Advances in Pharmaceutics* 2014; 3: 59-65.
31. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Australian Prescriber* 2017; 40: 189-193.
32. Serra Soler G, Delgado Sánchez O, Martínez Lopez I, Pérez Rodríguez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2008; 130: 778-782.
33. Hanley M, Abernethy D, Greenblat D. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 71-87.
34. Pintar T, Kaliterna N, Carli T. The need for a patient-tailored *Helicobacter pylori* eradication protocol prior to bariatric surgery. *Journal of International Medical Research* 2018; 46: 2696-2707.
35. Marti M, Marcos A, Martínez J. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2011; 2: 131-140.
36. Jackson S, Leahy F, McGowan A, Bluck L, Coward W, Jebb S. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 264-270.

## Hipertensión portal secundaria a sarcoidosis hepática

Sofía G Rivarola,<sup>1</sup> Mariano N Veltri,<sup>1</sup> Ignacio Saguier Padilla,<sup>1</sup> Alejandra Avagnina,<sup>2</sup> Mariano Biagioni,<sup>3</sup> Alejo A Pérez De La Hoz,<sup>1</sup> Patricia Vega,<sup>1</sup> Andrea A Pisarevsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Clínica Médica VI, Cátedra del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

<sup>3</sup> Servicio de Hepatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):45-49

Recibido: 28/09/2017 / Aceptado: 10/07/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/tdlw1361>

### Resumen

La etiología de los granulomas hepáticos es variable dependiendo de la epidemiología. En países desarrollados la colangitis biliar primaria es la principal causa, seguida de la sarcoidosis, y en los países en desarrollo, es la tuberculosis. Presentamos el caso de una paciente con hepatopatía crónica, cuyo diagnóstico anatomopatológico fue compatible con sarcoidosis. Se trataba de una mujer de 55 años, con antecedentes de diabetes tipo 2 insulino requiriente y sobrepeso. Su enfermedad debutó con síndrome ascítico edematoso, presentando posteriormente hemorragia digestiva alta de origen variceal. Fue derivada a nuestra institución para estudio. En el examen físico presentaba hepatoesplenomegalia y en el laboratorio FAL y  $\gamma$ GT aumentadas con anti LKM y AMA no reactivos. La ecografía de abdomen evidenció hepatoesplenomegalia. La biopsia hepática in-

formó numerosos granulomas de ubicación portal. Enzima convertidora de angiotensina aumentada. Se diagnosticó sarcoidosis y se inició tratamiento con corticoides; se decidió iniciar deflazacort por presentar menor impacto en los niveles de glucemia. Evolucionó a los 12 meses con HDA que desencadenó su fallecimiento.

**Palabras claves.** Granuloma hepático, hipertensión portal, sarcoidosis.

### Portal Hypertension Secondary to Hepatic Sarcoidosis

#### Summary

The etiology of hepatic granulomas varies depending on the epidemiology. In developed countries, primary biliary cholangitis (PBC) is the main cause followed by sarcoidosis. In developing countries, it is tuberculosis. We present the case of a patient with chronic liver disease, whose anatomopathological diagnosis was compatible with sarcoidosis. It was a 55-year-old woman, with a history of type 2 diabetes (DBT), insulin-requiring and overweight. Her disease debuted with SAE, subsequently presenting HDA of variceal origin. She was referred to our institution for study. Physical examination has hepatosplenomegaly and in the laboratory FAL and  $\gamma$ GT augmented with non-reactive

**Correspondencia:** Sofía G Rivarola  
Avenida Córdoba 2351, piso 11 (sala 6), Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: [sofiarivarolacalderon@gmail.com](mailto:sofiarivarolacalderon@gmail.com)

*anti-LKM and AMA. Ultrasonography of the abdomen showed hepatosplenomegaly, without focal images. Hepatic biopsy puncture was performed, which reported numerous portal-site granulomas. The ECA dose was increased. The diagnosis of sarcoidosis was established and treatment with deflazacort was started. She presented an upper gastrointestinal bleeding causing her death.*

**Keywords.** *Hepatic granuloma, portal hypertension, sarcoidosis.*

### Abreviaturas

CBP: *Colangitis biliar primaria.*

DBT: *Diabetes.*

IMC: *Índice de masa corporal.*

SAE: *Síndrome ascítico edematoso.*

HDA: *Hemorragia digestiva alta.*

FAL: *Fosfatasa alcalina.*

$\gamma$ GT: *Gamma glutamiltranspeptidasa.*

LKM: *Anticuerpos microsomales de hígado y riñón.*

AMA: *Anticuerpo antimitocondrial.*

ECA / ACE: *Enzima convertidora de angiotensina /Angiotensin-converting enzyme.*

TBC: *Tuberculosis.*

HTP: *Hipertensión portal.*

GASA: *Gradiente de albúmina séricas-ascítico.*

FAN: *Anticuerpos antinucleares.*

TAM: *Tensión arterial media.*

LPM: *Latidos por minutos.*

AST: *Aspartato amino transferasa.*

ALT: *Alanina amino transferasa.*

UI: *Unidades internacionales.*

VN: *Valor normal.*

LDH: *Lactato deshidrogenasa.*

HbA1c: *Hemoglobina glicosilada.*

PAS: *Tinción de ácido peryódico, reactivo de Schiff.*

PPD: *Prueba cutánea de derivado proteico purificado-reacción de Mantoux.*

HIV: *Virus de inmunodeficiencia humana.*

### Introducción

La incidencia de granulomas en las biopsias hepáticas representa el 2 al 15%. Su etiología es variable. En los países desarrollados, las causas más frecuentes son las no infecciosas, entre ellas la primera es la colangitis biliar primaria (CBP) y la segunda la sarcoidosis. En los países no desarrollados la tuberculosis es la principal causa, seguida

de leishmaniasis visceral.<sup>1,2</sup> Presentamos a continuación el caso de una paciente de mediana edad con hepatopatía crónica asociada a hipertensión portal, a la cual, mediante una biopsia hepática, se le diagnosticó sarcoidosis.

### Caso clínico

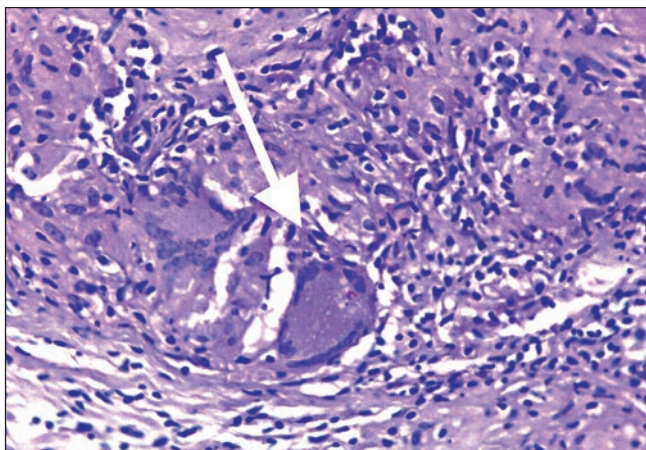
Mujer de 55 años, con antecedentes de DBT tipo 2 insulino requiriente, hipertensión arterial, hipotiroidismo, colecistectomía en el año 1996 y sobrepeso. En febrero de 2015 presentó síndrome ascítico edematoso (SAE) con un gradiente albúmina sérica-líquido ascítico (GASA) compatible con hipertensión portal (HTP). Negaba consumo de alcohol o medicamentos. Las serologías virales para hepatitis B y C resultaron negativas. Los resultados de los autoanticuerpos fueron: FAN 1/160 moteado, ASMA 1/80, anti LKM y AMA no reactivo. A los 6 meses presentó hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a várices esofágicas, requiriendo reiteradas colocaciones de bandas. Fue derivada a nuestra institución para estudio.

A su ingreso la paciente se encontraba normotensa, TAM: 70 mmHg, frecuencia cardíaca de 60 LPM, temperatura corporal: 36°C, saturando a 98% al aire ambiente. Lúcida, no presentaba flapping, reflejos osteotendinosos y pares craneales conservados. Sin signos de foco motor, sensitivo ni meníngeos. Refería prurito generalizado. Presentaba palidez cutánea mucosa, sin ictericia, con lesiones de rascado en región dorsal y en miembros inferiores. Ruidos cardíacos normofonéticos con silencios libres, pulsos periféricos conservados. Buena mecánica ventilatoria, murmullo vesicular conservado. Se palpaba tensión abdominal superficial aumentada, sin defensa ni reacción peritoneal, hígado palpable a 5 cm del reborde costal, no descendido, de consistencia firme, bazo palpable a 2 cm del reborde costal. En el laboratorio presentaba hematocrito de 31%, leucocitos de 4.370/mm<sup>3</sup>, plaquetas de 83.000/mm<sup>3</sup>, uremia de 30 mg/dl, creatinina de 0,78 mg/dl, TP: 82%, proteínas totales de 7,6 g/dl, albúmina de 3,2 g/dl, bilirrubina total de 0,8 mg/dl, bilirrubina directa de 0,5 mg/dl, AST de 22 UI/L (VN: hasta 37 UI/L), ALT de 21 UI/L (VN: hasta 40 UI/L), FAL de 336 UI/L (VN: 40-129 UI/L), GT 187 UI/L (VN: hasta 37 UI/L), LDH 308 UI/L, gammaglobulinas 2,46 g/dl (de tipo policlonal), HbA1c de 13,5%. Ecografía de abdomen: hígado de forma conservada, tamaño aumentado, eco estructura heterogénea difusa de bordes lobulados, sin imágenes focales, con escasa cantidad de líquido libre, adenopatías en hilio hepático, esplénico, peripancreáticas y retroperitoneales, recanalización de la vena umbilical secundario a hipertensión portal. Se decidió realizar una

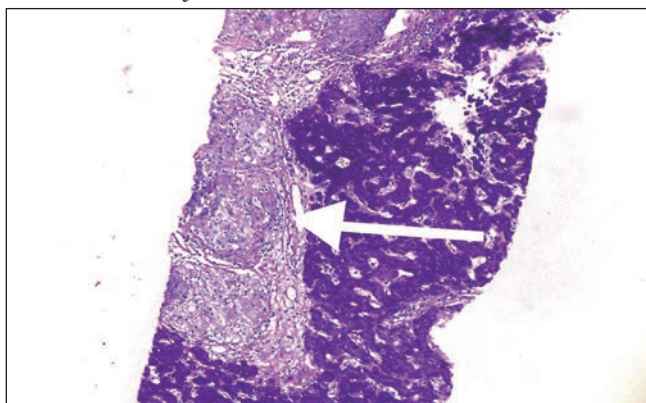


punción biopsia hepática. La anatomía patológica mostró el parénquima hepático con numerosos granulomas de ubicación portal, compuestos por hepatocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas sin necrosis central y con marcada hialinosis peri-granulomatosa. Se identificó, además, en el extremo de la biopsia, una extensa playa de fibrosis sin infiltrado inflamatorio. Se realizaron técnicas de PAS, Ziehl Neelsen y Grocott, que resultaron negativas para parásitos, bacterias y hongos. La inflamación granulomatosa fue vinculada en primer lugar a sarcoidosis (Figuras 1, 2 y 3). Se solicitó prueba de PPD, que resultó no reactiva, y una tomografía de tórax que mostró múltiples adenopatías mediastinales e hiliares bilaterales (22 mm), imágenes ganglionares en ambas regiones axilares, sin infiltrados patológicos pulmonares. El dosaje de enzima convertidora de angiotensina (ECA) fue de 95,4 UI/L (VN: 8-52 UI/L). Con los resultados obtenidos se estableció el diagnóstico de sarcoidosis y se inició tratamiento con deflazacort 50 mg por día, ya que la paciente presentaba hiperglucemias y este corticoide tendría

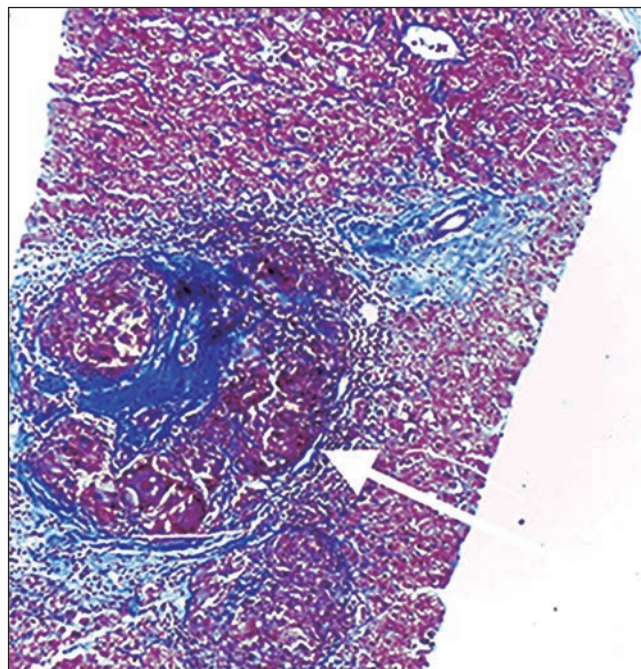
**Figura 1.** *Granulomas portales con necrosis caseosa (tinción con hematoxilina eosina 250X).*



**Figura 2.** *Marcada expansión portal por la presencia de granulomas no caseificantes (tinción con PAS, 100X).*



**Figura 3.** *Fibrosis portal asociada a la presencia de granulomas sarcoidales (tinción con Tricrómico de Masson, 100X).*



menor impacto en los niveles de glucemia. Para evaluar el compromiso de esta enfermedad en diferentes órganos se realizó evaluación oftalmológica y cardiológica, que fueron normales. El ecocardiograma Doppler no mostró alteraciones. En la endoscopia digestiva alta se evidenció en esófago, tercio inferior, dos cordones tortuosos mayores a 5 mm, y en estómago gastropatía hipertensiva leve. La paciente continuó en tratamiento con deflazacort 50 mg diarios y controles en su lugar de origen. A los 12 meses presentó HDA con descompensación hemodinámica y falleció.

## Discusión

La etiología de los granulomas hepáticos puede ser de origen infeccioso, inmunológico, neoplásico o secundario a drogas. En los países desarrollados predominan las causas no infecciosas, aunque actualmente con la identificación del virus de la hepatitis C como potencial causa de granulomas y la formación de granulomas por agentes oportunistas en pacientes con diagnóstico de HIV está aumentando el diagnóstico de causas infecciosas a nivel mundial. Sin embargo, se mantiene la tendencia a favor de las patologías inmunológicas en países desarrollados, a diferencia de los países no desarrollados donde predomina la tuberculosis como principal responsable. En el 11% de los casos no se logra identificar la etiología.<sup>1-4</sup>

Dentro de las causas inmunológicas, la más frecuente es la CBP con una prevalencia de 48,64%, y en segundo

lugar la sarcoidosis hepática con 8,37%.<sup>5</sup> En nuestra paciente se descartaron causas infecciosas, tales como TBC, hepatitis C, B y HIV. No refería consumir drogas ni había datos clínicos que sugirieran patología tumoral. No presentaba anticuerpos reactivos para CBP. Teniendo en cuenta el género de la paciente y habiendo descartado otras etiologías probables, se arribó al diagnóstico de sarcoidosis hepática, apoyados por la anatomía patológica y el dosaje de ECA.

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica. El compromiso intra y extratorácico simultáneos ocurren en un 40-50%, mientras que su afectación extratorácica única ocurre en menos del 10%. El compromiso hepático es frecuente, pero su incidencia en la práctica clínica está desestimada ya que suele presentarse de manera asintomática.<sup>6,7</sup> Su porcentaje de presentación en autopsias viene en aumento y oscila entre 50-80%.<sup>3</sup> Solo un 5% a 15% presentan dolor abdominal, 5% presentan signos de síndrome constitucional tales como pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre, de 15 a 40% presentan hepatoesplenomegalia, y un 20 a 40% presentan alteración de las enzimas hepáticas.<sup>8</sup>

El compromiso hepático de la enfermedad ha sido reportado con mayor frecuencia en personas de origen europeo. El primer reporte de sarcoidosis hepática asociado a hipertensión portal fue publicado en el año 1949 por Mino.<sup>9</sup> El 3 a 18% de los casos con evolución natural de la enfermedad por un período largo presentan HTP secundaria. La fisiopatología es discutida. Algunas teorías sugieren pequeños shunts arterio-venosos en la región de los granulomas o secundario a la compresión de la vena porta por parte de estos.<sup>3,6</sup> La forma clásica de presentación es una lesión granulomatosa, pero no es la única lesión histológica. En algunos casos, sobre todo en pacientes afroamericanos y jamaquinos, se presenta como una colestasis intrahepática, también llamada colangitis granulomatosa, y que se asemeja a una CBP excepto por los granulomas. También se han encontrados casos de cirrosis, secundario a patologías hepáticas sobreagregadas o secundario a la larga evolución de la colestasis.<sup>8</sup> Sin embargo, la presentación con hipertensión portal y cirrosis es rara; es menor al 1% y conlleva un peor pronóstico.<sup>6</sup>

En nuestra paciente esta fue la forma de presentación de la enfermedad.

Por laboratorio, la ECA, que es producida por las células en el granuloma, se encuentra elevada en el 60% de los casos, y es significativamente más elevada en los casos de la enfermedad con compromiso extratorácico. Tiene una sensibilidad de 70,6% y especificidad de 80%. Por presentar baja sensibilidad, un valor negativo de la misma no descarta la enfermedad.<sup>10</sup> En nuestra paciente la enzi-

ma se encontraba elevada, apoyando nuestro diagnóstico, y en concordancia con el 60% reportado en la literatura.

Si bien no se cuenta con un método por imágenes con una alta sensibilidad para la detección de granulomas hepáticos, la ecografía, la tomografía y la resonancia con y sin gadolinio son los métodos de mayor uso, siendo esta última una herramienta recomendada para el estudio de la sarcoidosis con compromiso abdominal.<sup>6</sup> No se recomienda el uso del PET Scan en forma rutinaria para evaluar el compromiso hepático de esta patología, ya que el hepatocito normal capta el FDG-glucosa.<sup>7</sup>

El tratamiento de la sarcoidosis hepática es actualmente un tema de debate, y aún no existe una terapéutica específica. Está basado en el estatus del paciente y en el grado de compromiso de la enfermedad. En los casos leves asintomáticos, se cree que estos recuperan su función espontáneamente, mientras que en aquellos que presentan alteraciones basadas en parámetros bioquímicos, tales como colestasis o sintomatología clínica, se han probado múltiples tratamientos. Dado el efecto antiinflamatorio de los corticoides, se han realizado estudios con monoterapia en pacientes con alteraciones de las enzimas hepáticas, que han evidenciado respuesta completa en un tercio de los pacientes, 50% de respuesta en otro tercio y un tercio que no obtiene respuesta.<sup>5</sup> Considerando los efectos adversos de la corticoterapia sistémica y la falta de evidencia de que cambien el curso natural de la enfermedad, se recomienda su uso únicamente ante grandes elevaciones de las enzimas hepáticas, HTP o descompensación hepática en estadios avanzados. El uso de budesonide vía oral es una terapéutica atractiva dado su efecto antiinflamatorio, metabolismo y gran concentración hepática y pocos efectos sistémicos, aunque no hay estudios publicados sobre su uso en sarcoidosis hepática.<sup>7</sup> El tratamiento con ácido ursodesoxicólico mejora los síntomas de colestasis y en algunos reportes de caso demostró evitar la progresión de la enfermedad.<sup>11-13</sup> Sin embargo, el uso de grandes dosis de esta droga se vio asociada a mayor mortalidad en pacientes con colestasis secundaria a CBP, por lo que no se recomienda su uso de forma rutinaria.<sup>7</sup> Existen algunos trabajos con azatioprina, metotrexato y talidomida en los que se evidencia mejoría de los síntomas y de los valores de las enzimas hepáticas, pero aún hay poca evidencia e indicación precisa para su uso.<sup>7</sup> Se ha estudiado el uso de anticuerpos monoclonales, principalmente infliximab, en la sarcoidosis extratorácica, que ha mostrado buenos resultados en asociación con prednisona para los casos con compromiso hepático refractario.<sup>7,14,15</sup> Son raros los casos en los que existe insuficiencia hepática severa, por lo que la experiencia con el trasplante hepático es limitada. En un trabajo retrospectivo de un mismo centro, se lleva-

ron a cabo 13 casos de trasplante hepático a pacientes con sarcoidosis hepática. De estos, cuatro (30,76%) tuvieron recaída de la enfermedad de base. En este estudio se hallaron peores resultados en el período postrasplante, tanto en el injerto como en la sobrevida de los pacientes, en comparación con otras enfermedades colestásicas que requirieron trasplante, como CBP, con una supervivencia de 84,6%, 76,9%, 61,1% y 51,3% al primer, tercer, quinto y décimo año.<sup>16-18</sup> La explicación de estos resultados podría deberse a que la enfermedad es multisistémica. En cuanto al régimen de inmunosupresión postrasplante en este estudio, se utilizaron corticoides, junto con micofenolato y tacrolimus al principio, suspendiendo luego los corticoides. En estos pacientes no se objetivó descompensación de la enfermedad en un plazo a 10 años.<sup>18</sup>

En nuestro caso, decidimos iniciar monoterapia corticoide, con deflazacort 1 mg por kg de peso por día y evaluar la respuesta terapéutica. La paciente continuó su seguimiento en su ciudad natal y falleció a causa de HDA al año de la internación.

## Conclusión

La sarcoidosis sistémica con compromiso hepático, por lo general, se presenta de manera asintomática, por lo que una alta sospecha clínica nos permitirá realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, tratando de evitar así las complicaciones que esta enfermedad desarrolla durante su evolución.

**Sostén financiero.** *No obtuvimos soporte financiero.*

## Aviso de derechos de autor



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Rivarola SG, Veltri MN, Saguier Padilla I y col. Hipertensión portal secundaria a sarcoidosis hepática. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2020;50(1):45-9. <https://doi.org/10.52787/tdlw1361>

## Referencias

1. Geramizadeh B, Jahangiri R, Moradi E. Causes of hepatic granuloma: A 12-year single center experience from southern Iran. *Arch Iran Med* 2011; 14 (4): 288-289.
2. Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, Morris AJ, Stanley AJ. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol* 2003; 56 (11): 850-853.
3. Almadi MA, Aljebreen AM, Sanai FM, Marcus V, Almeghaiseb ES, Ghosh S. New insights into gastrointestinal and hepatic granulomatous disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8 (8): 455-466.
4. Wainwright H. Hepatic granulomas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (2): 93-95.
5. Denk H, Scheuer PJ, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, et al. Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. *Histopathology* 1994; 25 (3): 209-218.
6. Tan CB, Rashid S, Dhyani R, Gebre W, Mustacchia P. Hepatic Sarcoidosis Presenting as Portal Hypertension and Liver Cirrhosis: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 183-189.
7. Jamak M, Esfeh D, Culver T, Plesec BJ. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2015; 9: 349-358.
8. Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A, Ed VC. Artemisa Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol* 2006; 5 (4): 4-9.
9. Mino RA, Murphy AI Jr, Livingstone RG. Sarcoidosis Producing Portal Hypertension: Treatment by Splenectomy and Splenohepatic Shunt. *Ann Surg* 1949; 130 (5): 951-957.
10. Yasar Z, Özgül MA, Cetinkaya E, Kargi A, Gül, Talay F, Tanriverdi E, Dincer HE. Angiotensin-converting Enzyme as a Predictor of Extrathoracic Involvement of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 2016; 32 (4): 318-324.
11. Tan CB, Rashid S, Rajan D, Gebre W, Mustacchia P. Hepatic Sarcoidosis Presenting as Portal Hypertension and Liver Cirrhosis: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastroenterol.* 2012; 6 (1): 183-189.
12. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54 (5): 1011-1019.
13. Cremers JP, Drent M, Baughman RP, Wijnen PA, Koek GH. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18 (5): 472-482.
14. Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, Ortego-Centeno N. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for sarcoidosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (6): 1305-1313.
15. Kennedy PTF, Zakaria N, Modawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18 (7): 721-726.
16. Maddrey WC, Johns CJ, Boitnott JK, Iber FL. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathologic study of 20 patients. *Medicine (Baltimore).* 1970; 49 (5): 375-395.
17. Vanatta JM, Modanlou KA, Dean AG, Nezakatgoo N, Campos L, Nair S, et al. Outcomes of orthotopic liver transplantation for hepatic sarcoidosis: an analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network data files for a comparative study with cholestatic liver diseases. *Liver Transpl.* 2011; 17 (9): 1027-1034.
18. Muhammad B, Sanjaya K, Satapathy Y, Mohammad KI, Jason MV. Long-Term Outcomes of Liver Transplantation for Hepatic Sarcoidosis: A Single Center Experience *Journal of Clinical and Experimental. Hepatology* 2016; 6: 94-99.

# Cápsula endoscópica para el diagnóstico de metástasis de melanoma en intestino delgado, reporte de dos casos y revisión de la literatura

Hugo Cedron Cheng,<sup>1</sup> Josué Aliaga Ramos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gastroenterólogo Titular de la Clínica Anglo Americana. Unidad de Intestino Delgado.

<sup>2</sup> Gastroenterólogo-endoscopista. Servicio de Gastroenterología, Clínica San Pablo-Surco. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):50-56

Recibido: 20/05/2018 / Aceptado: 02/10/2018 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/llbj9802>

## Resumen

El melanoma es la neoplasia que produce con mayor frecuencia metástasis a nivel del tracto gastrointestinal. Se pueden encontrar metástasis en intestino delgado hasta en un 50-60% de las necropsias de pacientes que fallecen por melanoma. Sin embargo, el diagnóstico de metástasis a nivel de intestino delgado in vivo se logra en menos del 10% de los pacientes. La cápsula endoscópica es considerada un excelente método diagnóstico para la evaluación del intestino delgado en este grupo de pacientes. Por tal motivo se debe considerar realizar este estudio para descartar compromiso a nivel de intestino delgado en todo paciente con melanoma, actual o previo, más aún si desarrolla hemorragia digestiva, anemia ferropénica, dolor abdominal y/o pérdida ponderal importante inexplicable. En el presente trabajo se presentan dos pacientes, previamente tratados por melanoma cutáneo, en aparente remisión, que desarrollaron anemia ferropénica, sin historia de pérdidas gastrointestinales evidentes, con exámenes endoscópicos convencionales negativos y con hallazgos compatibles en la cápsula endoscópica de metástasis intestinal.

**Palabras claves.** Cápsula endoscópica, melanoma maligno, intestino delgado, anemia ferropénica.

## Capsule Endoscopy in the Diagnosis of Melanoma Metastasis in the Small Bowel. Two Cases Report and Literature Review

### Summary

Malignant melanoma is the neoplasm that most frequently produces metastasis at the gastrointestinal tract. Metastatic lesions can be found in the small bowel in 50 to 60% of the necropsies of patients who die due to malignant melanoma; however, the diagnosis of metastasis in vivo is achieved in less than 10% of patients with this clinical entity. The capsule endoscopy is considered an excellent non-invasive diagnostic method for the evaluation of the small bowel in this group of patients. All patients with melanoma history and gastrointestinal tract hemorrhage, iron deficiency anemia, abdominal pain and / or unexplained weight loss should perform an capsule endoscopy to rule out small bowel involvement. We present two patients with cutaneous melanoma with apparent remission who develop iron-deficiency anemia, without a history of evident gastrointestinal bleeding with negative endoscopic examinations and capsule endoscopy findings of intestinal metastasis due to melanoma.

**Keywords.** Capsule endoscopy, malignant melanoma, small bowel, iron deficiency anemia.

## Introducción

El melanoma cutáneo es una neoplasia común y de comportamiento sumamente agresivo. Constituye

**Correspondencia:** Josué Aliaga Ramos

Av. Honorio Delgado, San Martín de Porres. Lima, Perú

Tel. Cel.: 961-100-593

Correo electrónico: arjosue3000@gmail.com

1-3% de todas las neoplasias y puede producir metástasis a diversos órganos, ya sea por vía hematogena o linfática, siendo los principales lugares de afectación el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Además se sabe que el 50% de los pacientes que tienen compromiso del tracto gastrointestinal por melanoma maligno ya tienen compromiso de otros órganos.<sup>1,2</sup>

La ubicación más frecuente de las metástasis, a nivel del tracto digestivo, es el intestino delgado, con predilección por la zona yeyuno-ileal. Seguida por la afectación gástrica, en un 30% de los casos, y con una prevalencia menor a nivel colónico y esofágico. El tipo histológico que genera metástasis con mayor frecuencia a intestino delgado es el superficial, aunque cualquier tipo de melanoma cutáneo podría hacerlo.<sup>3</sup>

Así mismo el melanoma metastásico intestinal tiene 4 formas de presentación: polipoidea, cavitaria, infiltrante y exoentérica, siendo la forma polipoidea la que con mayor frecuencia genera intususcepción intestinal. Sin embargo, la gran mayoría de pacientes son asintomáticos o presentan un cuadro clínico inespecífico que conlleva a un diagnóstico tardío y a un mal pronóstico a mediano-largo plazo.<sup>4,5</sup>

Presentamos dos casos con anemia ferropénica, asociada a síntomas gastrointestinales inespecíficos, sin pérdidas sanguíneas evidentes, con endoscopías alta y baja normales, y en cuyo estudio de cápsula endoscópica se logró identificar datos compatibles con melanoma metastásico intestinal, confirmados por vía quirúrgica.

## Casos clínicos

### Caso N° 1

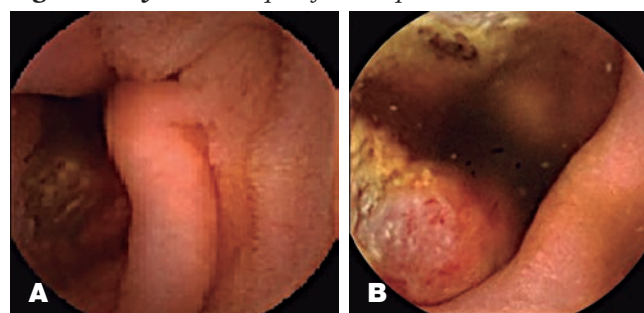
Paciente varón de 73 años, con un tiempo de enfermedad de 5 meses, caracterizado por presentar descenso de la hemoglobina de 13,7 a 11,8 g/dl, que no mejoró con la administración de hierro oral, sin historia de pérdidas gastrointestinales manifiestas. El paciente presentaba el antecedente de que 14 años antes había sido operado de un melanoma en el brazo derecho, así mismo 4 años antes se le había extraído un ganglio de la región axilar que fue informado como melanoma, para el cual recibió tratamiento, y cuyos controles anuales posteriores fueron negativos. Al examen clínico se evidenció palidez en piel y mucosas, así como también las cicatrices previas a nivel axilar y en brazo derecho; el resto del examen físico fue normal. Se realizaron endoscopia digestiva alta y colonoscopia

completa, que fueron normales. El laboratorio confirmó niveles de ferritina y saturación de transferrina por debajo de lo normal. Se realizó una cápsula endoscópica, que mostró, aproximadamente a nivel de yeyuno, una lesión de aspecto proliferativo, parcialmente estenosante, ulcerada y friable con escaso sangrado activo (Figura 1 A-D). Con la sospecha de neoplasia de intestino delgado, se decidió realizar una enterotomografía que reveló un engrosamiento de aspecto tumoral a nivel de las paredes de yeyuno proximal presentando un área de 53 x 38 mm de ancho, paredes con un espesor de 14 - 17 mm y con una pequeña luz en medio de la masa parietal yeyunal (Figura 2 A y B).

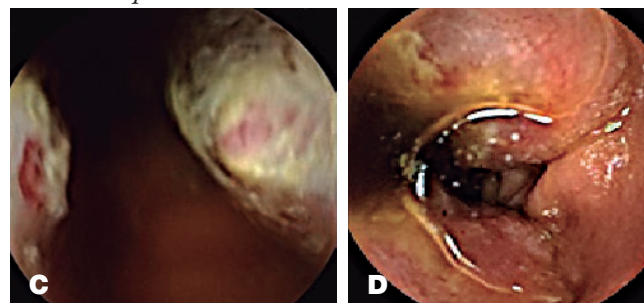
El paciente fue sometido a laparotomía exploratoria, en la que se encontró una obstrucción intestinal por múltiples tumoraciones de aspecto metastásico asociado a intususcepción en dos puntos por fuera de la zona de metástasis (Figura 3).

Finalmente el estudio anatomopatológico reveló una neoformación sólida ulcerada de 7 x 5 x 2,5 cm de color pardo con hallazgos microscópicos compatibles con melanoma. El estudio de inmunohistoquímica mostró S100 y Melan A positivos, lo que concluyó como lesiones metastásicas de origen melanótico (Figura 4 A y B).

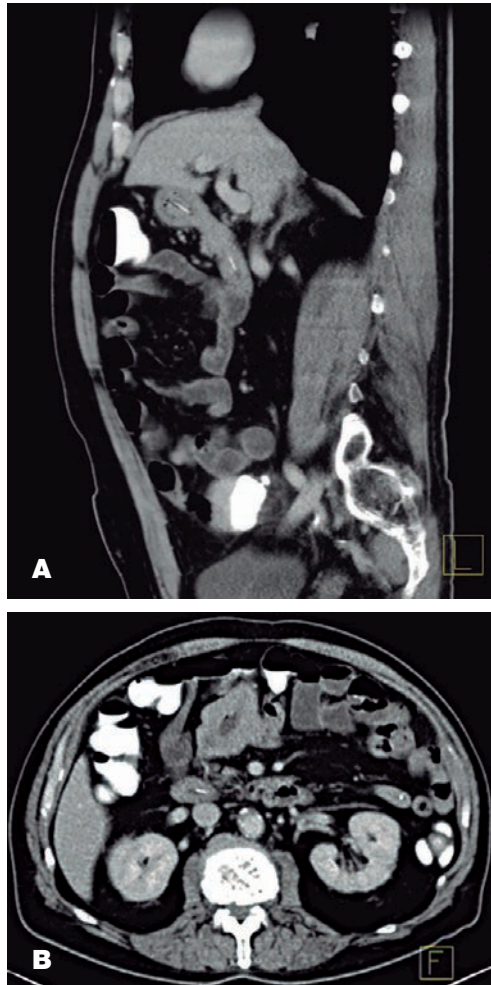
**Figura 1. A y B) Lesión proliferativa parcialmente estenosante.**



**Figura 1. C y D) Presencia de ulceraciones con escaso sangrado activo en napa.**



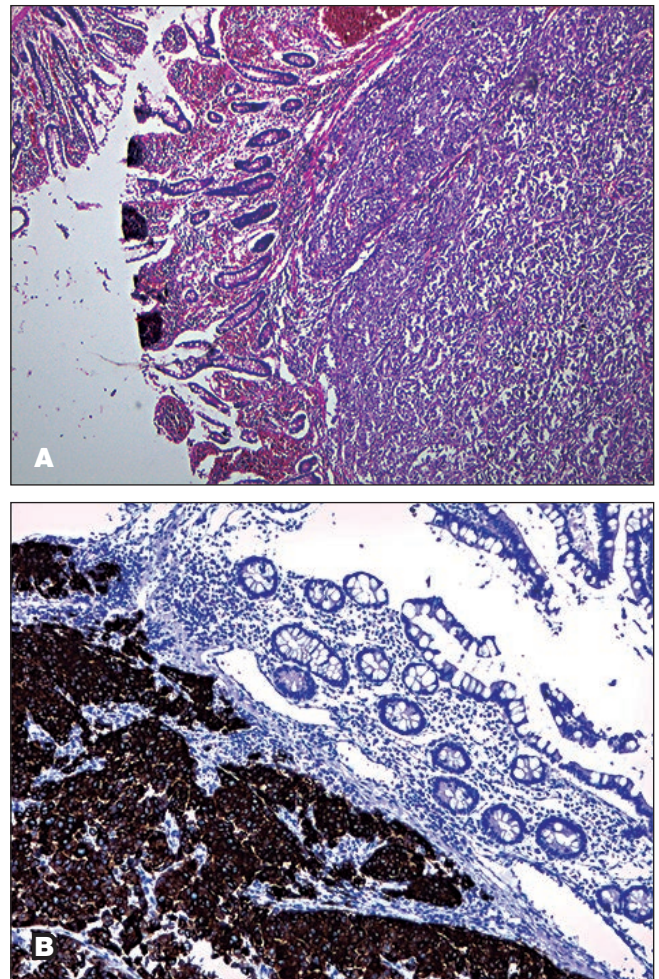
**Tabla 2.** *A) Engrosamiento de aspecto tumoral a nivel de las paredes de yeyuno proximal. B) Presencia de pequeña luz en medio de la masa parietal yeyunal.*



**Figura 3.** *Múltiples tumoraciones de aspecto metastásico asociado a intususcepción en dos puntos por fuera del áreas de metástasis.*



**Figura 4.** *A) Tinción H-E (40X): infiltrado intestinal por células atípicas de aspecto melanocítico. B) Tinción Melan A: positivo para melanoma maligno.*



**Caso N° 2**

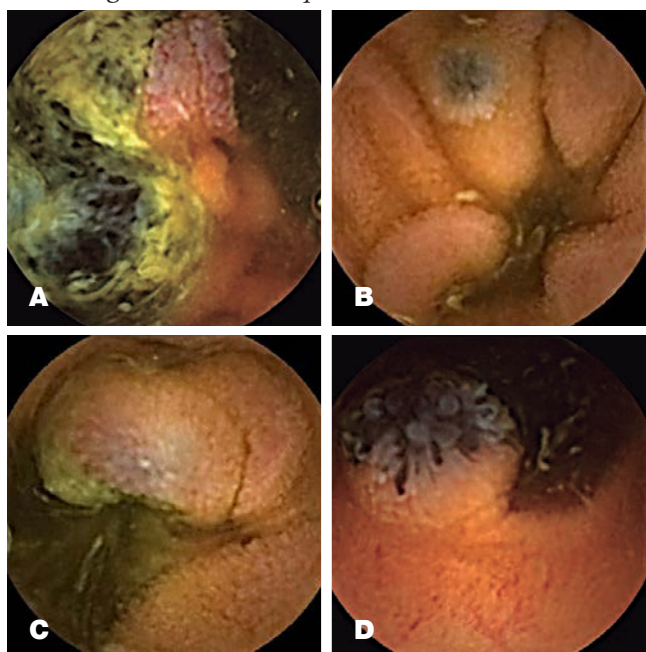
Paciente varón de 67 años con tiempo de enfermedad de 2 meses, con dolor abdominal esporádico, además de debilidad y astenia asociado a náuseas, vómitos, dolor abdominal intenso y distensión abdominal. Hemoglobina de 7,9 gr/dl. Como antecedente de importancia se le había realizado hacía 3 años una resección de melanoma ubicado en la región facial izquierda asociado a tratamiento coadyuvante con quimio y radioterapia. Un mes antes del ingreso había sido hospitalizado por anemia severa sin pérdidas gastrointestinales manifiestas con requerimiento transfusional. Se le realizó endoscopia digestiva alta y colonoscopia, ambas normales. Al examen clínico se evidenció palidez en piel y mucosas, abdomen distendido, ruidos hidroaéreos disminuidos y dolor a la palpación profunda en mesogastrio. Se realizó

una cápsula endoscópica que mostró aproximadamente entre duodeno distal y yeyuno múltiples lesiones elevadas, algunas de ellas ulceradas con sangrado en napa, de aspecto proliferativo que, considerando el antecedente previo, fueron sugestivas de lesiones metastásicas a nivel de intestino delgado. (Figura 5 A-D). Posteriormente se le realizó un estudio de enterotomografía donde se evidenció engrosamiento difuso e irregular de la pared intestinal aproximadamente a nivel yeyunal, las cuales fueron informadas como lesiones de aspecto metastásico infiltrantes (Figura 6 A y B).

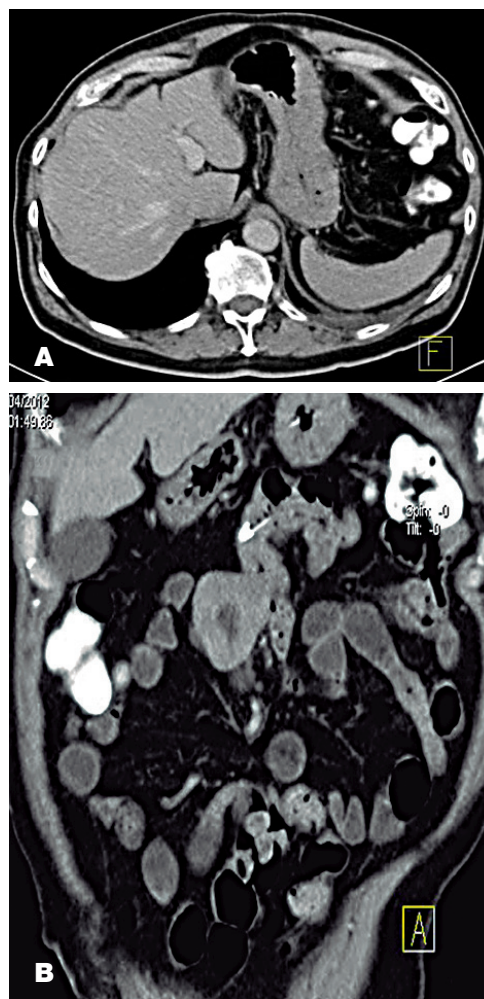
Durante su hospitalización cursó con mayor distensión abdominal y persistencia de vómitos por lo que fue sometido a laparotomía exploratoria en donde se encontraron múltiples tumoraciones hiperpigmentadas y de consistencia pétrea de aproximadamente 5 cm de diámetro dependientes de yeyuno (Figura 7).

El estudio anatomopatológico reveló un segmento de 74 x 10 cm, con presencia de 15 tumoraciones de color pardo negruzco que medían entre 1,3 a 6 cm de diámetro con hallazgos compatibles con melanoma maligno que comprometía la pared intestinal de forma multifocal con bordes quirúrgicos libres de neoplasia (Figura 8 A y B).

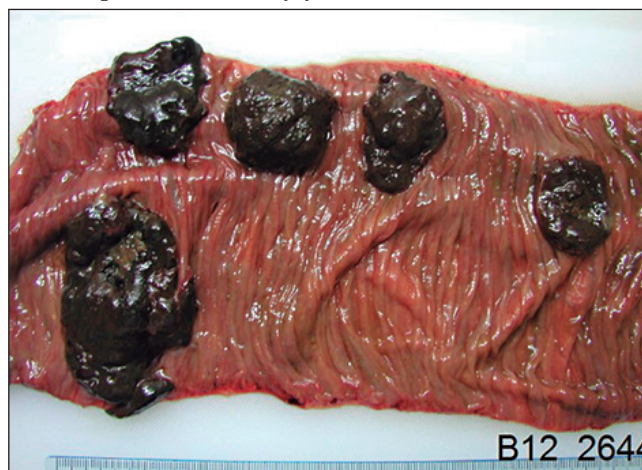
**Figura 5. A y B) Lesiones elevadas hiperpigmentadas de aspecto proliferativo. C y D) Presencia de ulceraciones con escaso sangrado activo en napa.**



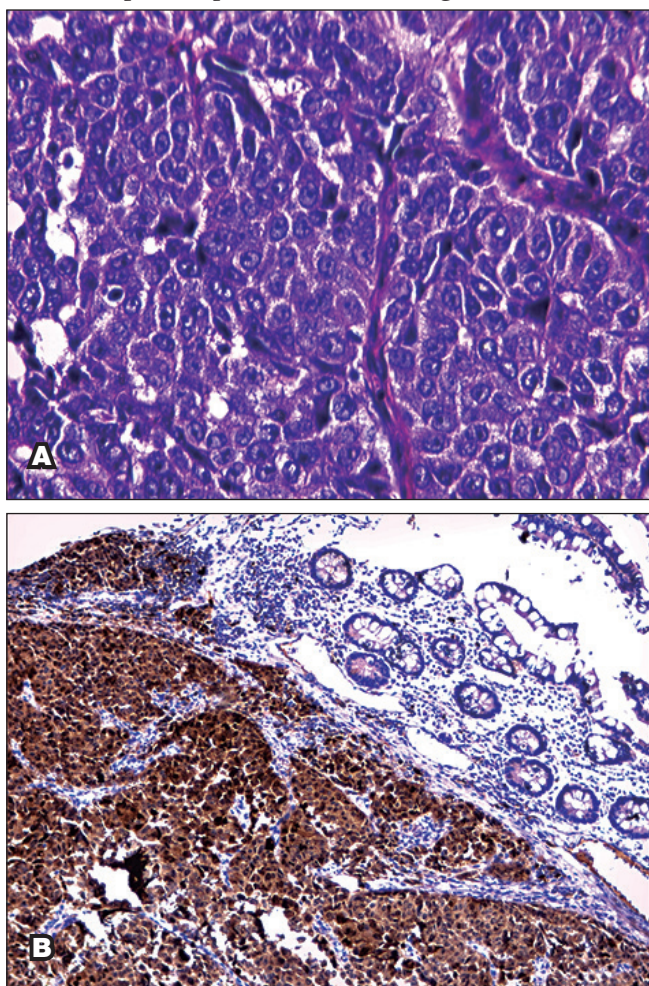
**Figura 6. A) Engrosamiento difuso e irregular de paredes yeyunales de aspecto infiltrativo. B) Estrechamiento de luz yeyunal circundante a la lesión proliferativa.**



**Figura 7. Múltiples tumoraciones hiperpigmentadas de consistencia pétrea a nivel de yeyuno.**



**Figura 8.** *A) Tinción H-E (40X): iInfiltración intestinal por células atípicas de aspecto melanotico. B) Tinción especial S-100 positivo para melanoma maligno.*



## Discusión

El intervalo entre el diagnóstico del melanoma maligno primario y la detección de enfermedad metastásica es variable, entre 2 a 180 meses.<sup>1</sup> El tiempo promedio, según las últimas series, entre el diagnóstico de melanoma maligno cutáneo y el desarrollo de metástasis a intestino delgado es de aproximadamente 3,2 años.<sup>2</sup>

Algunos de estos compromisos gastrointestinales han sido diagnosticados con técnicas endoscópicas convencionales, como el realizado por Bercholz-Urinowsky y col.<sup>3</sup> en México, donde se presenta a un paciente varón de 67 años con antecedente de escisión local amplia de un melanoma ulcerado invasivo en espalda (Clark III- Breslow 1,8 mm) hacía 2 años, que debutó con hemorragia digestiva baja indolora con colonoscopia normal y endoscopia digestiva alta que reveló múltiples lesiones melanó-

licas ulceradas de diferente tamaño con histología compatible con metástasis gástrica por melanoma cutáneo. Antecedente de importancia que también presentaron nuestros pacientes.

Cabe resaltar que la presencia de melanomas intestinales no solo tiene un origen extra-gastrointestinal, ya que se han reportado casos de melanomas intestinales primarios. Mc.Quade y col.<sup>4</sup> en Irlanda mostraron al realizar una colonoscopia a un paciente varón de 85 años, sin antecedentes de importancia, con historia de baja ponderal marcada asociado a trastornos en el hábito defecatorio, una lesión hiperpigmentada en cara anterior de la unión recto-sigmoidea con histopatología compatible con melanoma maligno, con lo que se concluyó como primario. Esto confirma que la localización más frecuente de estas lesiones melanóticas malignas primarias son a nivel anorectal y esófago proximal.

Diferentes grupos de investigación han diagnosticado casos de melanomas metastásicos intestinales inaccesibles a las técnicas endoscópicas convencionales por imágenes, como el estudio contrastado baritado, la tomografía abdominal computarizada, enterotomografía o enterorresonancia magnética nuclear,<sup>5</sup> cuando por lo general el paciente presenta alguna manifestación clínica evidente, siendo confirmados por vía quirúrgica.<sup>6</sup>

Las series que hacen referencia a las manifestaciones clínicas del melanoma maligno metastásico en intestino delgado son escasas. En el estudio de Bender de 32 pacientes con melanoma maligno, 18 (60%) presentaron dolor abdominal como síntoma predominante, 15 (47%) obstrucción intestinal, 13 (41%) náuseas y/o vómitos, 30% sangrado gastrointestinal y solo 3 (10%) masa abdominal palpable.<sup>7</sup> Cabe resaltar que en este estudio la anemia ferropénica no fue un hallazgo estadísticamente significativo, sin embargo fue el problema cardinal en nuestros pacientes.

La tomografía abdominal computarizada tiene una sensibilidad diagnóstica entre 50%-70% para la detección de este tipo de lesiones metastásicas, pero esta ha sido superada por la tomografía con emisión de positrones, por lo que algunos estudios la proponen como una técnica adecuada para la detección temprana de melanomas intestinales metastásicos.<sup>8</sup> Sin embargo, actualmente múltiples trabajos de investigación han demostrado que el estudio por cápsula endoscópica es una herramienta fundamental en la evaluación inicial de intestino medio para diversas patologías a este nivel, entre ellas las tumores de intestino delgado, como son los melanomas metastásicos intestinales.<sup>9,10</sup> Tal y como se demostró en el estudio publicado este año por Flemming y col.,<sup>11</sup> en el cual de 203 pacientes sometidos a estudio de cápsula



endoscópica por diversas indicaciones, entre ellas las más frecuentes hemorragia digestiva media y anemia ferropénica, se evidenció lesión en 85% de ellos (173 pacientes), siendo el hallazgo más común la presencia de erosiones y ulceraciones (75%) seguidos de alteraciones vasculares tipo angiodisplasias (43%). Así mismo se observó que del total de pacientes a los que se les realizó este procedimiento endoscópico, se tomaron medidas terapéuticas en 73% (149) y se modificó el tratamiento instaurado en 66% (133), lo cual demuestra el rol trascendental de la cápsula endoscópica en la evaluación del intestino delgado, que logra mejoras diagnóstico-terapéuticas en la mayoría de los casos. Se sabe además que la frecuencia de tumores de intestino delgado desde la aparición de la cápsula endoscópica fluctúa entre 2,4%-9,6% de los casos examinados.<sup>12</sup> Uno de los estudios más representativos sobre este punto fue el elaborado por Prakoso y col.<sup>13</sup> en Australia, en el que encuentran que el rendimiento diagnóstico para la detección de melanomas intestinales metastásicos por cápsula endoscópica es superior al generado por la tomografía con emisión de positrones, concluyendo que este examen endoscópico es una opción atractiva tanto para la investigación como para el seguimiento cercano e inicio de programas de detección temprana en pacientes de alto riesgo de metástasis a intestino medio por melanoma maligno. Sin embargo, algunas publicaciones actuales sugieren el uso complementario de ambas técnicas para un diagnóstico más certero.<sup>14</sup>

Uno de los parámetros más importantes que incrementan el riesgo de desarrollo de metástasis intestinal por melanoma maligno cutáneo es el nivel de invasión tumoral en profundidad expresado por el estadio clínico. Es con base en este criterio y la necesidad de identificación temprana de estas lesiones metastásicas en pacientes de alto riesgo que J. Albert y col.<sup>15</sup> elaboraron un algoritmo diagnóstico a partir de un estudio multicéntrico, en donde se demostró que todo paciente con un melanoma maligno cutáneo en estadio clínico III y IV (según la American Joint Committee on Cancer) debe ser sometido inmediatamente después del diagnóstico a un seguimiento cercano en búsqueda de compromiso intestinal por este tipo de metástasis, poniendo énfasis en la gran utilidad de la cápsula endoscópica para este fin, incluso en pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica o remisión espontánea del foco primario dérmico, ya que se ha observado que aun con esta condición, este grupo de pacientes son susceptibles a la aparición de estas lesiones metastásicas intestinales en un tiempo promedio de a 4 a 6 años desde la resolución.<sup>16, 17</sup> Tal y como se presentó en cada uno de los 2 pacientes de nuestro reporte.

El impacto clínico de la detección temprana de este tipo de lesiones metastásicas intestinales es la posibilidad de una resección quirúrgica que mejore el pronóstico y la supervivencia a corto y mediano plazo, ya que en estadios avanzados la cirugía no ha demostrado ningún tipo de beneficio estadísticamente significativo en estos pacientes. Además se sabe que la sola afectación visceral por melanoma maligno cutáneo acorta la sobrevida a los 5 años a menos del 10%.<sup>18</sup>

La investigación óptima para la detección de metástasis de intestino delgado en pacientes con melanoma aún no se ha determinado. Sin embargo, los resultados obtenidos en diferentes estudios sugieren que la cápsula endoscópica es el método ideal para hacerlo. A pesar de esto se necesitan estudios a mayor escala y con cohortes prospectivas que propongan un mayor tiempo de seguimiento para extrapolar esta conducta diagnóstico-terapéutica en todo paciente que presente o que tenga el antecedente de melanoma maligno, resaltando la importancia de la utilización de la cápsula endoscópica como método diagnóstico de primera línea para la detección temprana de este tipo de lesiones en intestino medio, para generar oportunidades terapéuticas que mejoren el pronóstico y la sobrevida en estos pacientes.

**Agradecimientos.** *Se agradece a todo el servicio de Gastroenterología de la Clínica Anglo-Americana por la amplia colaboración en la realización del presente estudio.*

**Conflicto de intereses.** *Los autores declaran que en el presente trabajo de investigación no se presentaron conflictos de intereses.*

**Sostén financiero.** *El presente estudio no contó con ningún aporte financiero por parte de ninguna institución en particular.*

#### **Aviso de derechos de autor**



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Cedron Cheng H, Aliaga Ramos J. Cápsula endoscópica para el diagnóstico de metástasis de melanoma en intestino delgado, reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2020;50(1):50-6. <https://doi.org/10.52787/llbj9802>

## Referencias

1. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol* 2009; 10 (1): 516-521.
2. Liang K, Sanderson S, Nowakowski G, et al. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (4): 511-516.
3. Bercholz-Urinowsky I, Aristi-Urista G, Shueke-Esses M. Diagnóstico endoscópico incidental de metástasis gástrica por melanoma cutáneo. *Revista de Gastroenterología de México* 2017; 82 (4): 337-338.
4. Mc Quade C, Peadar S, O'Brien C, et al. Colorectal intussusception secondary to primary rectal melanoma: A novel case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 2018; 44 (2): 78-81.
5. Giakoustidis A, Gouloupoulos T, Boutis A y col. Jejunojunal Intussusception due to Metastatic Melanoma Seven Years after the Primer: Case Reports in Surgery 2017; 3 (1): 131-135.
6. Franco-Herrera R, Burneo-Esteves M, Fabregues-Olea A, et al. Invaginación intestinal en el adulto. Una causa infrecuente de obstrucción mecánica. *Revista de Gastroenterología de México* 2012; 77 (3): 153-156.
7. Bender G, Maglinte D, Mc. Larney J, et al. Malignant melanoma: Patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging studies, and clinical relevance. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (2): 2392-2400.
8. Swetter S, Carroll L, Johnson D, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (2): 646-653.
9. Bailey A, Debinski H, Appleyard M, et al. Diagnosis and Outcome of Small Bowel Tumors Found by Capsule Endoscopy: A Three-Center Australian Experience. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101 (2): 2237-2243.
10. Shyung L, Lin S, Shih S, et al. Proposed Scoring System to Determine Small Bowel Mass Lesions Using Capsule Endoscopy. *J. Formos Med Assoc* 2009; 108 (7): 533-538.
11. Flemming J, Cameron S. Small bowel capsule endoscopy. Indications, results and clinical benefit in a University environment. *Journal Medicine* 2018; 97 (14): 1-9.
12. Cedron H. Cápsula Endoscópica del Intestino Delgado. *Rev Gastroenterol Perú* 2010; 30 (4): 341-349.
13. Prakoso E, Fulham M, Thompson J, et al. Capsule endoscopy versus positron emission tomography for detection of small bowel metastatic melanoma: a pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 73 (4): 750-756.
14. Tatlidil R, Mandelkern M. FDG-PET in the detection of gastrointestinal metastases in melanoma. *Melanoma Res* 2001; 11 (2): 297-301.
15. Albert J, Fechner M, Fiedler E, et al. Algoritmo for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. *Endoscopy* 2011; 43 (3): 490-498.
16. Prakoso E, Selby W. Review: Capsule Endoscopy for Management of Small Bowel Melanoma Is It Time Yet? *Gastroenterology & Hepatology* 2012; 10 (8): 694-695.
17. Issa H, Poovathumkadavil A, Almousa F, et al. Metastatic Malignant Melanoma of the Small Intestines Diagnosed by Capsule Endoscopy. *Journal compilation Gastroenterology Research: Case Report* 2011; 4 (5): 236-239.
18. Hodgson R, Fink M, Jones R. The role of abdominal resectional surgery in metastatic melanoma. *Journal compilation* 2007; 77 (2): 855-859.

## High-Resolution Manometry in the Diagnosis and Classification of Achalasia in Children

Erick Toro-Monjaraz, Rubén Peña-Vélez, María José Carrillo-Quan, David Avelar-Rodríguez, Martha Cecilia Martínez-Soto, Karen Ignorosa-Arellano, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans

*Departamento de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.*

*Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(1):57-61*

*Received: 23/05/2018 / Accepted: 18/06/2018 / Published online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/ggus4980>*

### Summary

*Esophageal achalasia is a primary motor disorder that presents with dysphagia secondary to esophageal body dysfunction and functional obstruction of the lower esophageal sphincter. High-resolution manometry is considered the gold standard for the diagnosis of achalasia and, according to the Chicago classification v3.0; it can be further divided into three different subtypes based on the pressurization patterns. Herein, we present the case series of 6 pediatric patients in whom high-resolution manometry was performed for the diagnosis and classification of esophageal achalasia.*

**Keywords.** *Dysphagia, achalasia, esophageal manometry.*

### Manometría esofágica de alta resolución en el diagnóstico y clasificación de acalasia en niños

#### Resumen

*La acalasia esofágica es un trastorno motor primario que se presenta con disfagia secundaria a la disfunción del cuerpo del esófago y a la obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior. La manometría de alta resolución se considera el estándar de oro para el diagnóstico de acalasia, y según la clasificación de Chicago V3.0 puede dividirse en tres subtipos diferenciados por los patrones de presurización. Presentamos una serie de casos de 6 pacientes pediátricos en quienes se realizó manometría esofágica de alta resolución para el diagnóstico y clasificación de acalasia.*

**Palabras claves.** *Disfagia, acalasia, manometría esofágica.*

#### Abbreviations

*HREM: High-resolution esophageal manometry.*

*EA: Esophageal achalasia.*

*GERD: Gastroesophageal reflux disease.*

*LES: Lower esophageal sphincter.*

#### Introduction

Esophageal Achalasia (EA) is a primary motor disorder of the esophagus, characterized by the progressive decrease of peristalsis and lack of relaxation of the Lower Esophageal Sphincter (LES). EA in pediatrics is uncommon, with an annual incidence of 0.18 cases per 100,000 children.<sup>1</sup>

**Correspondence:** *Rubén Peña-Vélez*  
*Insurgentes Sur 3700, Coyoacán (C.P.: 04300). Ciudad de México,*  
*México / Tel.: 5510840900 (extensión 1884)*  
*Email: [rubenpevelez@hotmail.com](mailto:rubenpevelez@hotmail.com)*

The clinical presentation is diverse and includes vomiting, progressive dysphagia to liquids, caught and weight loss.<sup>1,2</sup> The diagnostic workup includes contrasting imaging studies, upper endoscopy and High-Resolution Esophageal Manometry (HREM), with the last one being able to classify the different subtypes of EA based on the pressurization pattern and is considered the gold standard.<sup>3</sup>

In this case series, we included pediatric patients who were referred to the Gastroenterology Physiology and Motility Unit at the Instituto Nacional de Pediatría for the evaluation of symptoms suggestive of EA. Also, patients already diagnosed with EA, but in whom classification had not been established were included. All the patients consented to the performance of the HREM. The software and equipment Sandhill Scientific ZVU 2.1 (Highlands Ranch, CO) were used.

We describe the clinical and manometric features of the 6 patients diagnosed with EA based on the Chicago 3.0 classification.

**Case series**

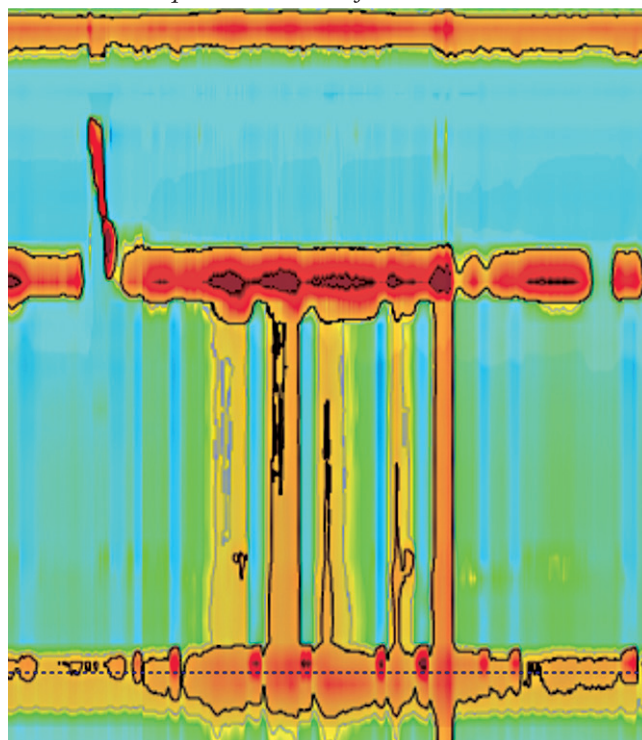
Manometric findings are described in Table 1.

**Case 1**

6-year-old male with chronic under nutrition (Body Mass Index [BMI]: 12.37, Standard Deviation [SD]: +/- 3.91). He presented with vomiting, caught and progressive dysphagia to liquids. He underwent a barium swallow, which revealed esophageal stenosis at the esophagogastric junction,

and showed the “bird beak” sign. Upper endoscopy showed esophageal dilatation in its entirety, as well as a central and punctiform sphincter. HREM was consistent with type II EA (Figure 1). The patient underwent Heller myotomy, but the

*Figure 1. HREM plot showing esophageal panpressurization and incomplete relaxation of the LES*



**Table 1. Manometric findings in pediatric patients with achalasia**

Case	Age (years)	Type	IRP (mmHg)	DCI (mmHg/cm/s)	LES pressure	LES length	GEJ	Peristalsis
1	6	II	34	60	21	2.3	1	Panesophageal pressurization
2	2	II	20	548	26	2.1	1	Panesophageal pressurization
3	16	II	20	5026	50	3.8	1	Panesophageal pressurization
4	1	II	28	321	20	2.9	1	Panesophageal pressurization
5	1	I	22	160	49	2	1	Aperistalsis
6	17	III	30	10413	30	2.4	1	Spastic

RP: Integrated relaxation pressure; DCI: Distal contractile integral; LES: Lower esophageal sphincter; GEJ: Gastroesophageal junction.

improvement of symptoms was not satisfactory, so he was treated with botulinum toxin (100 IU) showing a good response.

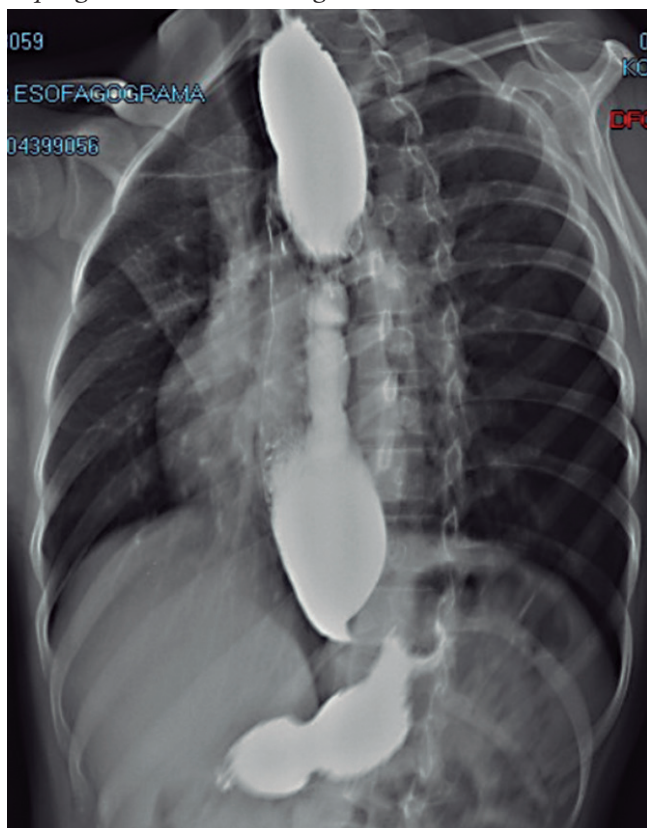
### Case 2

2-year 4-month-old female with chronic under nutrition (BMI: 13.98, SD: +/- 2.35) and a history of global neurodevelopmental delay. At 2 months of age, she began having vomiting and dyschezia, as well as multiple episodes of pneumonia. A diagnosis of Gastroesophageal reflux disease (GERD) was made and she received many medical treatments. Upper endoscopy showed suggestive signs of achalasia, and HREM confirmed the diagnosis of type II EA. She underwent fundoplication and Heller myotomy.

### Case 3

A 16-year-old female with normal weight and height (BMI: 19.34, SD: +/- 0.33). She had a history of progressive dysphagia, vomiting, and nocturnal regurgitation. Upper endoscopy showed esophageal stenosis and barium swallow showed the "bird beak" sign (Figure 2). HREM was consistent with type II EA.

**Figure 2.** Barium swallows showing tapering of the distal esophagus (the "bird beak" sign)



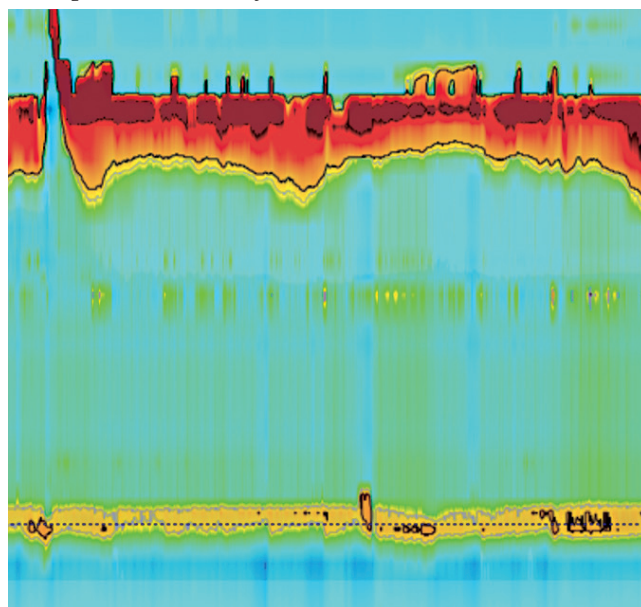
### Case 4

A 1-year-old male with chronic malnutrition (BMI: 13.30, SD: +/- 3.05). He was referred to us to perform a follow-up HERM. At 15 days of age, he presented with vomiting, irritability, and constipation. After an exhaustive workup, at 4 months of age, he was diagnosed with EA and was treated with esophageal dilatations, followed by Heller myotomy. HREM was consistent with type II EA.

### Case 5

A 1-year 9-month old female with chronic under nutrition. She had a history of vomiting, dysphagia and poor weight gain. She was referred to us to perform an HREM, which was consistent with type I EA. (Figure 3).

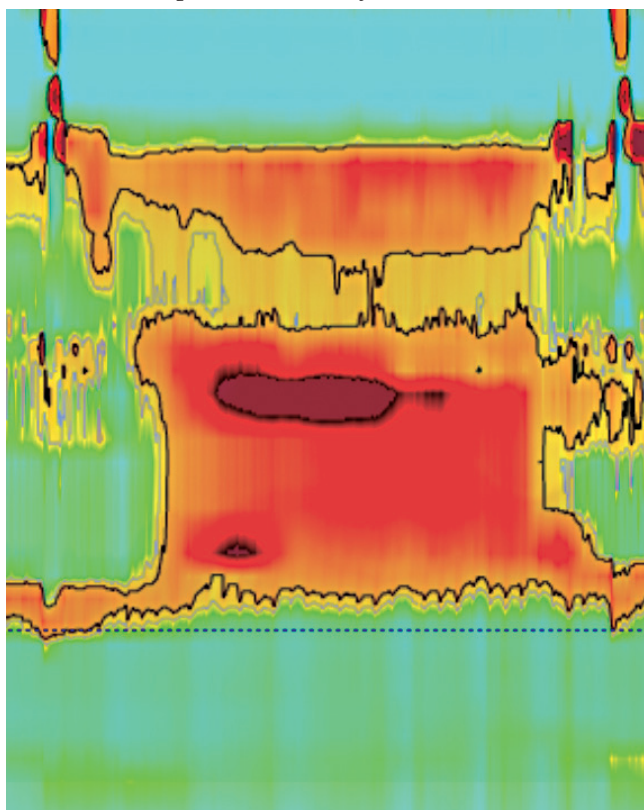
**Figure 3.** HREM plot showing esophageal aperistalsis and incomplete relaxation of the LES



### Case 6

An 18-year-old female with chronic under nutrition. She had a history of common variable immunodeficiency and autoimmune diseases (vitiligo and autoimmune thyroiditis). At 17 years of age, she began complaining of chest pain and rapidly progressive dysphagia; an HREM was performed, which was consistent with type III EA. (Figure 4).

**Figure 4.** HREM plot showing spastic esophageal contractions and incomplete relaxation of the LES



**Discussion**

EA is a neurodegenerative disorder with a low incidence in the pediatric population. The most common symptoms in our patients were vomiting, progressive

dysphagia to liquids and weight loss, which is concordant with the medical literature.<sup>4</sup> These symptoms may also be suggestive of GERD and can delay the diagnosis, as in the case of some of our patients.<sup>5</sup>

Barium swallow typically shows the “bird beak” sign, in conjunction with aperistalsis and poor contrast emptying.<sup>1</sup> Upper endoscopy is not routinely indicated in children, especially if the clinical presentation is evident.<sup>3</sup> In fact, upper endoscopy and imaging studies were performed in some of our patients as part of the diagnostic workup before performing the HREM.

The introduction of the HREM has improved the characterization of esophageal motor function.<sup>6</sup> Although clinical and radiological findings can be suggestive of EA, HREM is considered the gold standard for its diagnosis and further classification.<sup>7</sup>

According to the Chicago classification v3.0 (CC), EA can be divided into three different subtypes based on the pressurization patterns. Type I EA (classic) exhibits 100% failed peristalsis; type II (with esophageal compression) exhibits panpressurizations in at least 20% of swallows; and type III (spastic) exhibits premature contractions in at least 20% of swallows<sup>7,8</sup> (Table 2).

Type II EA is the most common subtype and the one with the most favourable treatment response, followed by type I.<sup>9,10</sup> On the other hand, type III EA is the least common subtype and the one with the poorest treatment response. In the present study, we found 4 patients with type II EA, 1 patient with type I and 1 adolescent with type III, which is concordant with other cases series of pediatric patients with EA.<sup>11</sup>

**Table 2.** Chicago Classification based HREM subtypes of achalasia

Type	Description	HREM criteria			
		IRP	DCI	IBP	DL
I	Classic achalasia	> 15 mmHg	100% failed peristalsis (= DCI < 100 mmHg/cm/s)	NA	NA
II	Panesophageal pressurization	> 15 mmHg	100% failed peristalsis (= DCI < 100 mmHg/cm/s)	> 20% panesophageal pressurization (= IBP > 30 mmHg)	NA
III	Spastic achalasia	> 15 mmHg	DCI of premature contractions > 450 mmHg	NA	> 20% premature contractions (DL < 4.5s)

**HREM:** High resolution esophageal manometry; **IRP:** Integrated relaxation pressure; **DCI:** Distal contractile integral; **IBP:** Intrabolus pressure; **DL:** Distal latency; **NA:** Not applicable.

HREM is widely used in the adult population, and some studies in children suggest that esophageal motility disorders can be classified using the Chicago V3.0 classification.<sup>10</sup> The HREM in pediatrics has some limitations, some authors have observed that in children the length of the esophagus could influence some metrics.<sup>11</sup> However, HREM should be considered as a necessary study in the evaluation of children with dysphagia, vomiting, or characteristic symptoms of esophageal motility disorders.

## Conclusions

HREM is useful for the diagnosis and classification of EA in children. Though it is an invasive procedure, the risk of complications is low; thus, it should be performed in children who present symptoms suggestive of EA. These patients should be referred to specialized centres to make a prompt diagnosis and initiate treatment, and to improve quality of life.

**Financial support.** Not received.

## Copyright



© 2021 *Acta Gastroenterológica latinoamericana*. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

**Cite this article as:** Toro-Monjaraz E, Peña-Vélez R, Carrillo-Quan MJ, *et al.* High-Resolution Manometry in the Diagnosis and Classification of Achalasia in Children. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):57-61. <https://doi.org/10.52787/ggus4980>

## References

- Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6 (4): 105-111.
- Lasso CE, Garrido JI, Gómez OD, Castillo AL, Granero R, Paredes RM. La acalasia en la infancia y la adolescencia un reto terapéutico. *Cir Pediatr* 2014; 27: 6-10.
- Van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Benninga MA, Singendonk MMJ. Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12 (4): 391-404.
- Pastor AC, Mills J, Marcon MA, Himidan S, Kim PC. A single centre 26-year experience with treatment of esophageal achalasia: is there an optimal method? *J Pediatr Surg* 2009; 44 (7): 1349-1354.
- Eckardt VF, Köhne U, Junginger T, Westermeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci*. 1997; 42 (3): 580-585.
- Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical applications of esophageal impedance monitoring and high-resolution manometry. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14 (3): 197-205.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 (2): 160-174.
- Flández J, Monroy H, Morales E, Cisternas D. Clasificación de Chicago para trastornos de la motilidad esofágica versión 3.0. *Gastroenterol latinoam* 2016; 27 (1): 51-61.
- González-Rodríguez R, Ortiz-Olvera NX, González Martínez M, Flores-Calderón J. Achalasia in Pediatric Population: Use of High-Resolution Manometry in Children, Achalasia in Pediatric Population. *J Gastrointest Dig Syst* 5: 286.
- Edeani F, Malik A, Kaul A. Characterization of Esophageal Motility Disorders in Children Presenting With Dysphagia Using High-Resolution Manometry. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19 (3): 13.
- Singendonk MMJ, Ferris LF, McCall L, Seiboth G, Lowe K, Moore D, Hammond P, Couper R, Abu-Assi R, Cock C, Benninga MA, van Wijk MP, Omari T. High-resolution esophageal manometry in pediatrics: Effect of esophageal length on diagnostic measures. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32 (1): e13721.

## Cierre de perforación de intestino delgado posterior a polipectomía de pólipo hamartomatoso

Víctor Abecia Soria, Juan Eduardo Pizzala, Manuel Alejandro Mahler, Dante Manazzoni, Sebastián Duran, Santiago Rinaudo, María Laura González, Mariano Marcolongo

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(1):62-64

Recibido: 29/05/2018 / Aceptado: 28/05/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/dpra8893>

### Resumen

La enteroscopia asistida es un procedimiento terapéutico que permite un abordaje no quirúrgico en los pacientes con pólipos de intestino delgado. En los pacientes con síndrome de Peutz Jeghers, este método es efectivo y seguro para el tratamiento de los pólipos del intestino delgado. Aunque las complicaciones son poco frecuentes, cuando se presentan pueden manejarse endoscópicamente, como en nuestro caso. Presentamos un paciente de 16 años con antecedentes de SPJ al que se le realizó resección endoscópica por enteroscopia de un pólipo de yeyuno de aproximadamente 3 cm. Durante el procedimiento terapéutico presentó como complicación una perforación intestinal que pudo ser advertida y reparada por métodos endoscópicos con una buena evolución clínica.

**Palabras claves.** Enteroscopia simple balón, síndrome de Peutz Jaghers, complicaciones postoperatorias, intestino delgado, pediatría.

### Endoscopic Closure of Small Bowel Perforation Following Endoscopic Resection of a Hamartomatous Polyp

#### Summary

Single balloon enteroscopy allows a non-surgical therapeutic approach in patients with small bowel polyps. In patients with Peutz Jeghers Syndrome (SPJ) resection of hamartomatous polyps with this method is safe and effective. Although complications are rare, if they occur, they can be managed conservatively. We present a 16-year-old patient with a history of PJS who underwent an enteroscopy for small bowel polyps. Endoscopic resection of a 3 cm jejunum polyp was performed, and a full thickness intestinal perforation was immediately noticed after the resection. We were able to close the gap with hemo clips. The patient had an excellent clinical outcome.

**Keywords.** Single-balloon enteroscopy, Peutz-Jeghers Syndrome, postoperative complications, small intestine, pediatric.

#### Abreviaturas

SPJ: Síndrome de Putz Jeghers.

### Descripción del caso

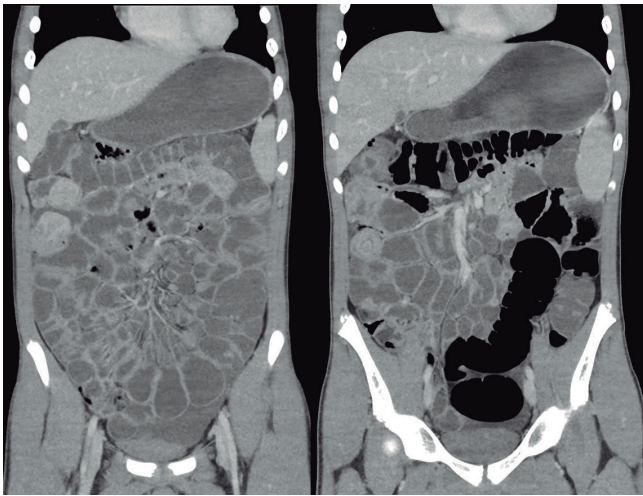
Presentamos el caso de un paciente de 16 años con antecedentes personales y familiares de SPJ que consulta por episodios de reiterados de suboclusión intestinal. En

**Correspondencia:** Víctor Abecia  
Pres. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 (C.P. 1199). Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: [victor.abecia@hospitalitaliano.org.ar](mailto:victor.abecia@hospitalitaliano.org.ar)



tomografía abdominopelviana con contraste EV y técnica de enteroclisia se observaron dos lesiones polipoideas, una de ellas, la más grande, impresionaba localizada en el íleon y presentaba el signo del halo o de la escarapela (Figura 1) sugestiva de intususcepción. Ante la presunción de que este pólipo localizado en el íleon era la causa más probable de los síntomas se indicó una enteroscopia asistida por balón en forma retrógrada. En el procedimiento se avanzó aproximadamente 150 centímetros desde válvula ileocecal, sin observarse lesiones. Se decide marcado con tinta china en la submucosa (tatuaje) del punto más proximal alcanzado en forma retrógrada.

**Figura 1**

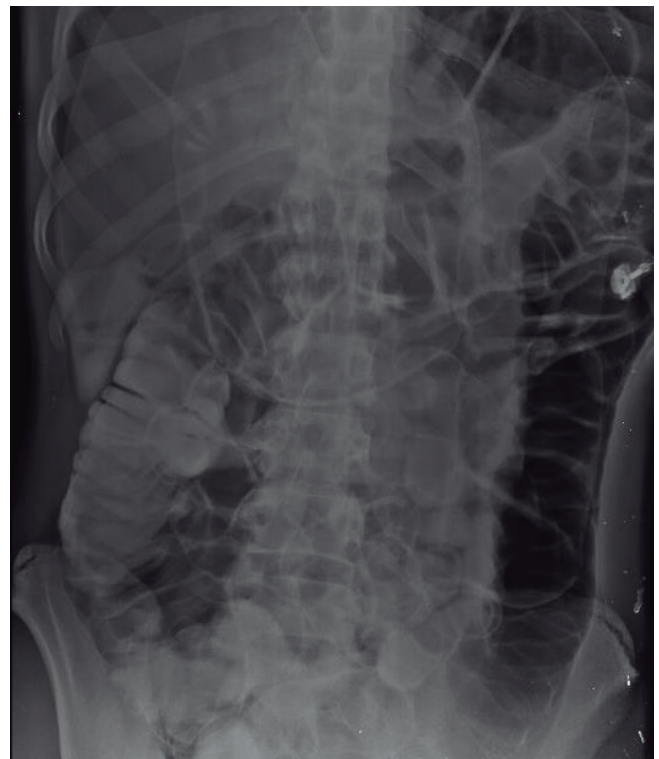


Se realiza cápsula endoscópica y se observan los dos pólipos descritos en enterotomografía pero ubicados a nivel de yeyuno proximal. En localización distal a ellos se observó el tatuaje realizado en la enteroscopia previa. Posteriormente se realizó una enteroscopia anterógrada y se observó pólipo sésil de aproximadamente 3 cm a nivel de yeyuno proximal. Se decide su resección endoscópica. En primera instancia se inyecta solución fisiológica con azul de metileno en la submucosa y se realiza la resección del primer fragmento, observándose en base de resección una solución de continuidad compatible con perforación. Se decide la administración de antibióticos endovenosos y continuar con la resección del resto de la lesión. Luego de completar la resección en fragmentos se procede al cierre de la perforación con clips metálicos "resolution" (Boston Scientific). Se realiza cierre por planos, cerrando inicialmente el plano muscular y posteriormente el plano mucoso hasta lograr el cierre definitivo de la solución de continuidad con siete clips. Antes de finalizar el procedimiento se realizó instilación de contraste en el sitio de la perforación, sin evidencia de fuga a la cavidad peritoneal (Video 1). En radiografía de abdomen se confirmó neu-

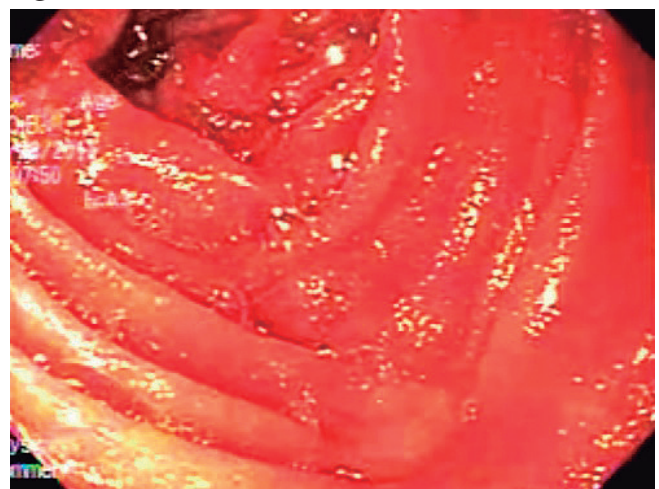
moperitoneo (Figura 2). El paciente fue monitorizado en unidad de cuidados intensivos pediátricos y continuó con antibioticoterapia. Posterior al procedimiento solo presentó dolor abdominal leve que cedió con analgésicos comunes sin requerir ninguna otra conducta activa. El paciente fue externado a las 72 horas. A los 8 meses se realizó una enteroscopia en la que se resecó el pólipo restante sin complicaciones y se observó cicatriz de resección previa sin lesión residual (Figura 3).

**Video 1.** Puede visualizarse en el siguiente enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=IV-BOojkTKo>

**Figura 2**



**Figura 3**



## Discusión

Los pólipos de intestino delgado son infrecuentes y habitualmente se manifiestan con síntomas inespecíficos. Sin embargo, en el síndrome de Peutz Jeghers, una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo y pigmentación cutáneo mucosa, los pólipos de intestino delgado son muy frecuentes.<sup>1</sup> La tomografía con técnica de enteroclisia es un procedimiento útil en la detección de tumores de intestino delgado, entre ellos los pólipos hamartomatosos.<sup>2</sup> No obstante, nuestro caso, aunque permitió la presunción etiológica de los síntomas, no fue certero en la localización anatómica de las lesiones descriptas. La enteroscopia en el manejo de los pólipos de intestino delgado no solo permite una mejor certeza diagnóstica en comparación con otros métodos, sino que además posibilita su abordaje terapéutico.<sup>3</sup> Esta opción terapéutica ha dejado en segundo plano a otros tratamientos más invasivos como la resección quirúrgica o la enteroscopia intraoperatoria. En los pacientes con SPJ, la resección endoscópica por enteroscopia de los pólipos de intestino delgado es segura y permite un abordaje no quirúrgico en la mayoría de los pacientes con este trastorno. Las complicaciones son infrecuentes y cuando se presentan pueden ser manejadas con tratamiento endoscópico, como en nuestro paciente.<sup>4</sup> La mayoría de los reportes al respecto están basados en enteroscopia asistida por sistema de doble balón. No obstante, existen datos que sugieren que la efectividad y la seguridad de ambos sistemas (simple balón o doble balón) serían equivalentes;<sup>5</sup> aunque en algunas series de casos se observa un beneficio del sistema de simple balón en la duración del procedimiento y en los costos.<sup>6</sup>

## Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Abecia Soria V, Pizzala JE, Mahlery MA y col. Cierre de perforación de intestino delgado posterior a polipectomía de pólipo hamartomatoso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):62-4. <https://doi.org/10.52787/dpra8893>

## Referencias

- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-986.
- Romano S, De Lutio E, Rollandi GA, Romano L, Grassi R, Maglente DD. Multidetector computed tomography enteroclysis (MDCT-E) with neutral enteral and IV contrast enhancement in tumor detection. *Eur Radiol* 2005; 15: 1178-1183.
- Ohmiya N, Nakamura M, Tahara T, et al. Management of small-bowel polyps at double-balloon enteroscopy. *Ann Transl Med* 2014; 2(3): 30.
- Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(2): 328-333.
- Aggarwal P, Kumaravel V, Upchurch BR, et al. Single-balloon enteroscopy in managing Peutz Jeghers syndrome polyps. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(6): 439-441.
- Upchurch BR, Sanaka MR, Lopez AR, Vargo JJ, et al. The clinical utility of single-balloon enteroscopy: a single-center experience of 172 procedures. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (7): 1218-1223.

## Tuberculosis de la vía biliar

Ángel Pierini,<sup>1</sup> Leandro Pierini,<sup>2</sup> Guillermo Ruiz,<sup>2</sup> Alejandro García Hevia,<sup>3</sup>  
Rodrigo Meneghini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jefe del Servicio (MAAC). Profesor Adjunto de Cirugía. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL).

<sup>2</sup>Cirujano de Planta (MAAC).

<sup>3</sup>Residente.

Servicio de Cirugía General Mixta, Hospital J. B. Iturraspe. Santa Fe, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):65-68

Recibido: 18/06/2018 / Aceptado: 17/09/2018 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/wwmj5524>

### Resumen

La TBC biliar es una entidad poco frecuente y posiblemente subdiagnosticada, por lo que es un desafío diagnóstico y terapéutico en la actualidad, debido al aumento de su incidencia en la población. No existen características patognomónicas del diagnóstico por imagen de la TBC biliar; por este motivo, se obtiene mediante el estudio histopatológico de la pieza. Presentamos el caso clínico de una paciente de sexo femenino de 29 años de edad que consulta por ictericia progresiva, coluria y prurito. Como único antecedente de jerarquía es veterinaria de grandes animales. La paciente es estudiada con laboratorio, ecografía y resonancia magnética, con sospecha de tumor de la vía biliar. Se decide la conducta quirúrgica con resección de vesícula y vía biliar y anastomosis biliodigestiva con anatomía patológica y PCR (proteína C reactiva) que informa TBC de la vía biliar.

**Palabras claves.** Tuberculosis, vía biliar, colestasis, ictericia, diagnóstico, tratamiento.

### Tuberculosis of the Bile Duct

#### Summary

Biliary TBC is a rare entity, possibly underdiagnosed and is, therefore, a diagnostic and therapeutic challenge today, due to the increase in its incidence in the population. There are no pathognomonic characteristics of imaging diagnosis of biliary TBC; for this reason, it is obtained by histopathological study of the piece. We present the clinical case of a 29-year-old female patient who consults for progressive jaundice, choloria, and pruritus. As the only antecedent of hierarchy, she is the veterinary of large animals. The patient is studied with laboratory, ultrasound and magnetic resonance, with suspected bile duct tumors. Surgical behavior is decided with gallbladder and bile duct resection and biliodigestive anastomosis with pathological anatomy and PCR (C-reactive protein) that reports TBC of the bile duct.

**Keywords.** Tuberculosis, biliary, cholestasis, jaundice, diagnosis, treatment.

### Introducción

La tuberculosis de la vía biliar es un desafío diagnóstico. La tuberculosis (TBC) está lejos de ser una enfermedad en remisión. Si bien es más frecuente en los países

**Correspondencia:** Rodrigo Meneghini

Bv. Pellegrini 3551 (3000). Servicio de Cirugía General, Hospital J. B. Iturraspe. Santa Fe, Argentina

Correo electrónico: roymeneghini@hotmail.com

en vías de desarrollo, en este último tiempo ha aumentado en países industrializados debido, en parte, a la migración poblacional y otros factores causales, tales como las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes y a un número creciente de pacientes inmunosuprimidos y diabéticos.<sup>1-8</sup>

La afectación del hígado y del sistema biliar se debe principalmente a la tuberculosis pulmonar miliar, aunque el sistema gastrointestinal también puede actuar como fuente del bacilo.<sup>2</sup>

Se cree que la tuberculosis biliar se produce por tres vías: más comúnmente como infección descendente de los conductos porta a los conductos biliares, de linfadenitis periportal tuberculosa, y de infección ascendente a través de la ampolla de Váter.<sup>3</sup>

La principal vía de propagación del bacilo al hígado es hematológica, desde los pulmones a través de la arteria hepática.<sup>4,7</sup>

Los síntomas y signos en la tuberculosis biliar pueden deberse a una tuberculosis primaria o secundaria que afecta al tracto biliar y causa: estenosis; colangitis por rotura de granulomas caseificantes en los conductos biliares; compresión extrínseca periportal, y pericoledoco por adenitis tuberculosa.<sup>9</sup>

### Caso

Paciente femenino de 29 años de edad que consulta por cuadro de 7 días de evolución de comienzo insidioso y evolución progresiva, caracterizado por ictericia, coluria y prurito.

Laboratorio: GR: 4.730.000/mm<sup>3</sup>; GB: 5.100/mm<sup>3</sup>; Hto: 43%; Hb: 13,5 gr/%; VSG: 30mm TP: 5 min.

Bilirrubina total: 49,2 mg/L; Bilirrubina directa: 15,6 mg/L; Bilirrubina indirecta: 33,6 mg/L; GOT: 88 U/L; GPT: 168 U/L; FAL: 580 U/L.

Colinesterasa: 10,559 U/L.

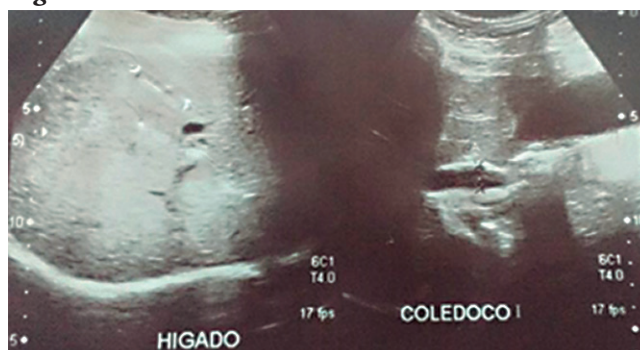
Hepatitis B: no reactivo; sífilis (VDRL): no reactivo; virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): no reactivo.

Marcadores tumorales: CA 19-9: 25 ng/ml y CEA: 3 ng/ml.

En ecografía de abdomen se observó hígado de forma, tamaño, contornos y ecoestructura conservados, sin imágenes focales. Vía biliar intrahepática dilatada. Hepatocolédoco de 11,2mm. Vesícula distendida, de paredes finas, alitiasica. Páncreas sin particularidades (Figura 1).

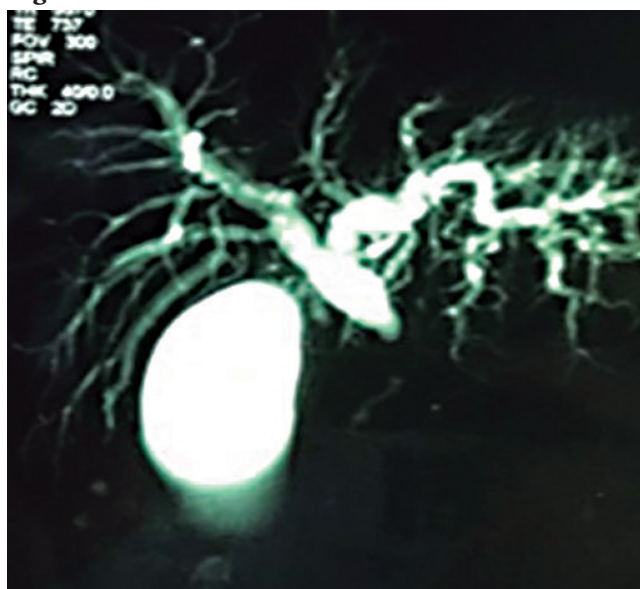
Se completó estudio con colangiografía, que informó marcada dilatación de la vía biliar intra y extra

**Figura 1**



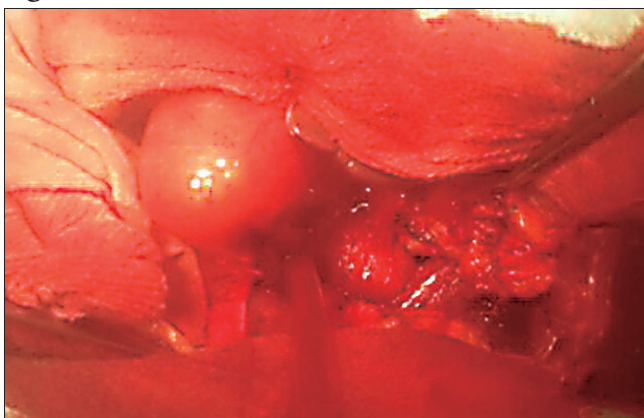
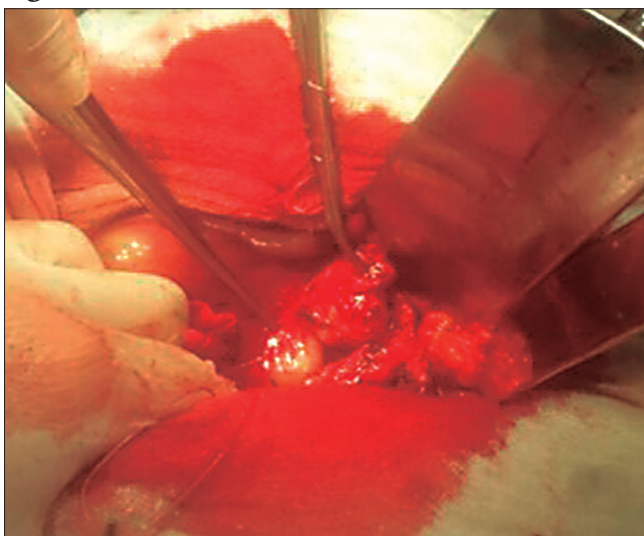
hepática proximal, identificándose hacia vía biliar intrahepática sutiles áreas de menor distensibilidad, con configuración de tipo arrosariada, frecuente en colangitis. Colédoco proximal de 10 mm. En proyección del colédoco medio se observó sobre su cara dorsal y hacia el hilio hepático formación de 2,9 x 2,6 cm de contornos finamente lobulados, hipointensa en T1, levemente hiperintensas en T2, y que luego de la inyección de contraste endovenoso presentó refuerzo periférico así como también sus septos internos (Figura 2).

**Figura 2**



Ante la sospecha de tumor de vía biliar se realizó tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis donde no se visualizaron lesiones a distancia.

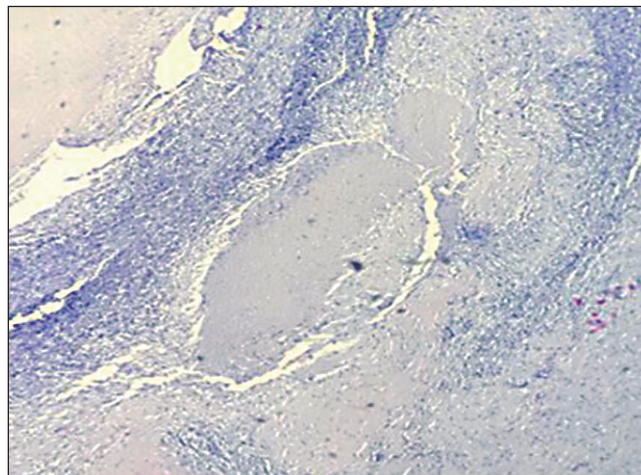
Se decidió el acceso quirúrgico mediante laparotomía subcostal derecha. Se realizó colecistectomía más resección de la vía biliar proximal más linfadenectomía del pedículo hepático más hepático yeyuno anastomosis en Y de Roux (Figura 3 y 4).

**Figura 3****Figura 4**

La anatomía patológica informó proceso granulomatoso necrotizante en conducto cístico y en vía biliar con colecistitis crónica y ganglios linfáticos reactivos. El examen microscópico mostró un proceso inflamatorio crónico granulomatoso con necrosis caseiforme central e histiocitos células gigantes de cuerpo extraño y presencia de linfocitos. La coloración de Fite Faraco es negativa para BAAR. Ante estos resultados se decidió realizar un estudio microbiológico, y se obtuvo una reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* positiva, a pesar de una tinción Ziehl-Neelsen y cultivo de Lowenstein negativos. Se comprobó mediante radiografía simple de tórax y TAC torácica la ausencia de afectación pulmonar y ganglionar torácica.

La evolución fue satisfactoria y la paciente recibió el alta al 7° día del postoperatorio. Posteriormente completó tratamiento antituberculoso con isoniacida, rifampicina y piracinamida durante seis meses (Figura 5).

**Figura 5.** Corte histológico representativo que exhibe una formación nodular constituida por un centro necrótico caseoso circunscripto por numerosos elementos linfoides y células epitelioideas que se disponen en empalizada. Proceso inflamatorio crónico granulomatoso vinculable a TBC de la vía biliar.



## Discusión

La afectación de la TB biliar puede presentar hallazgos de imagen confusos y hacer que el diagnóstico sea difícil. Los signos y síntomas atribuibles a la tuberculosis del conducto biliar no son exclusivos.<sup>5,8</sup>

Las pruebas complementarias suelen ser inespecíficas, presentando anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular, que junto con el bajo nivel de sospecha clínica favorece que el diagnóstico se realice frecuentemente con el estudio histológico en el postoperatorio.<sup>6</sup> Además de familiarizarse con los hallazgos de imágenes comunes, la historia clínica, los datos demográficos del paciente y su estado inmune también deben considerarse para alcanzar un diagnóstico correcto. El ultrasonido es generalmente la primera modalidad utilizada y puede ser útil para detectar obstrucción biliar, detección de lesiones hepáticas focales y ascitis.<sup>10</sup> La tomografía de tórax y abdomen puede proporcionar signos para el diagnóstico tanto pulmonar como abdominal. La resonancia magnética, como en nuestro caso, permite una mejor identificación de las lesiones en vías biliares y su repercusión hepática y pancreática.<sup>11</sup>

No obstante, puesto que la actitud terapéutica es muy diferente, un diagnóstico correcto es de gran importancia para evitar cirugías innecesarias de elevada morbimortalidad. Para ello, es fundamental la obtención de biopsias de la lesión mediante punción guiada por ecoendoscopiapia para efectuar un estudio microbiológico y citológico. La presencia de granulomas ca-

seos en la citología es altamente sospechosa de TBC, en cuyo caso para la confirmación microbiológica se requiere una tinción Ziehl-Neelsen y/o cultivo positivos.<sup>12</sup> No obstante, dado que las formas extrapulmonares de TBC son paucibacilares, la rentabilidad diagnóstica de estas técnicas puede ser baja y depende de la calidad de la muestra obtenida. Por ello, ante la sospecha de TBC y resultados negativos de las técnicas microbiológicas anteriores, podemos diagnosticar la TBC frente a resultados positivos de otros métodos más rápidos, como el adenosina deaminasa (ADA), interferón gamma (INF-g) y reacción en cadena de polimerasa (PCR) del bacilo tuberculoso, como en nuestro caso. Sin embargo, a pesar de la variedad disponible de técnicas diagnósticas, en caso de resultados no concluyentes de biopsias por punción-aspiración con aguja fina (PAAF), puede ser necesario recurrir a la cirugía para alcanzar un diagnóstico, como en nuestro caso.<sup>12, 13</sup>

En nuestra paciente, debido al diagnóstico presuntivo de tumor de vía biliar y a la destrucción coledociana hallada en la cirugía, se realizó resección de vía biliar media con anastomosis con asa yeyunal en Y de Roux.

## Conclusión

Se presenta un cuadro de colestasis secundario a proceso obstructivo con la sospecha clínica de tumor de vía biliar principal y la confirmación a posteriori de tratarse de un caso de tuberculosis de esa vía.

Se repasan estudios por imágenes (ecografía, tomografía, resonancia y ecoendoscopia), estudio histopatológico de la pieza, cultivo y PCR.

La terapéutica realizada fue la cirugía resectiva del sector comprometido de la vía biliar y el posterior tratamiento médico con tres drogas, con buena evolución de la paciente.

Debido a que la presentación clínica de la TBC es vaga e insidiosa, el diagnóstico a menudo se retrasa. La sospecha clínica es la clave para el diagnóstico temprano y la pronta gestión, así como la prevención de la diseminación de la enfermedad. Los hallazgos de la imagen hepática y de la vía biliar pueden simular los de enfermedades neoplásicas e infecciosas más comunes. Teniendo en cuenta la dificultad de cultivar bacilos de *M. tuberculosis*, las imágenes pueden desempeñar un papel crucial para el diagnóstico, la orientación del tratamiento y el seguimiento de estos pacientes.

## Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Pierini A, Pierini L, Ruiz G y col. *Tuberculosis de la vía biliar*. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):65-8. <https://doi.org/10.52787/wwmj5524>

## Referencias

- Daniel TM. The history of tuberculosis: past, present and challenges for the future. In: Schaaf S, Zumla A, eds. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference*. Philadelphia, PA: Saunders 2009: 1-7.
- Kumar V, Pandey D. Isolated hepatosplenic tuberculosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 328-330.
- Álvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 193-200.
- Álvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 833-839.
- Govindasamy M, Srinivasan T, Varma V, Mehta N, Yadav A, Kumaran V, Nundy S. Biliary tract tuberculosis — a diagnostic dilemma. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2172-2177.
- Xu XF, Yu RS, Qiu LL, Shen J, Dong F, Chen Y. Gallbladder tuberculosis: CT findings with histopathologic correlation *Korean J Radiol* 2011; 12: 196-202.
- Terry RB, Gunnar RM. Primary military tuberculosis of the liver. *JAMA* 1957; 164: 150-157.
- Stemmerman M. Bile duct tuberculosis. *Q Bull Sea View Hosp* 1941; 6: 316-324.
- Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD. Hepatobiliary tuberculosis in western India. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 175-181.
- Lamot JM. Guía de práctica clínica. Manejo de ictericia 25. O'Neill DE, Saunders MD. Ultrasonografía endoscópica obstructiva en el adulto, 2009. Neuquén: Enfermedades hospitalarias de la vesícula biliar. *Gastroenterol Clin N Am Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón*, 2009.
- Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57: 1004-1021.
- Chaudhary P, Bhadara U, Arora M, et al. Pancreatic tuberculosis. *Indian J Surg* 2015; 77 (6): 517-524.
- Yamada R, Inoue H, Yoshizawa N, et al. Peripancreatic tuberculous lymphadenitis with biliary obstruction diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Intern Med* 2016; 55: 919-923.

## Esplenosis abdominal: un diagnóstico infrecuente

Irene Andaluz García, Joaquín Poza Cordón, Rubén Fernández Martos

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):69-71

Recibido: 11/12/2019 / Aceptado: 16/03/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/oeyw6995>

### Resumen

La esplenosis es una entidad infrecuente, fruto de la diseminación de tejido esplénico a distintos compartimentos corporales. Aunque suele ser asintomática puede acarrear síntomas variados y debe sospecharse en pacientes con antecedentes traumáticos sobre el bazo, incluida la esplenectomía. La herramienta diagnóstica de elección es la gammagrafía con hematíes desnaturalizados marcados con Tc-99. Se presenta el caso de un varón de 18 años con antecedente de esplenectomía, que acude por un cuadro de astenia, ictericia y molestias abdominales. En la ecografía se identifican múltiples masas abdominales, predominantemente en flanco izquierdo. Finalmente, tras TAC y gammagrafía con hematíes marcados con Tc-99, se le diagnostica esplenosis.

**Palabras claves.** Hiperbilirrubinemia, esplenosis, hematíes, gammagrafía

### Abdominal Splenosis: an Infrequent Diagnosis

#### Summary

Splenosis is an uncommon entity resulting from the spread of splenic tissue to different body compartments. Although it is usually asymptomatic, it can cause a variety of symptoms and must be suspected in patients with a traumatic history of the spleen, including splenectomy. Nevertheless the diagnostic tool of choice to confirm it is the scintigraphy with denatured red blood cells marked with Tc-99. We report the case of an 18-year-old male with a personal history of splenectomy admitted for asthenia, jaundice and abdominal discomfort. An ultrasound identifies multiple abdominal masses predominantly on the left flank, being finally diagnosed of splenosis after CT and scintigraphy with red blood cells marked with Tc-99.

**Keywords.** Hyperbilirrubinemia, splenosis, red blood cells, scintigraphy.

#### Introducción

Una de las posibles consecuencias de las agresiones sobre el bazo, accidentales o iatrogénicas, es la diseminación y el posterior implante de focos de tejido esplénico en localizaciones heterotópicas, fenómeno conocido como esplenosis. Para ilustrar el término se presenta el siguiente caso clínico.<sup>1</sup>

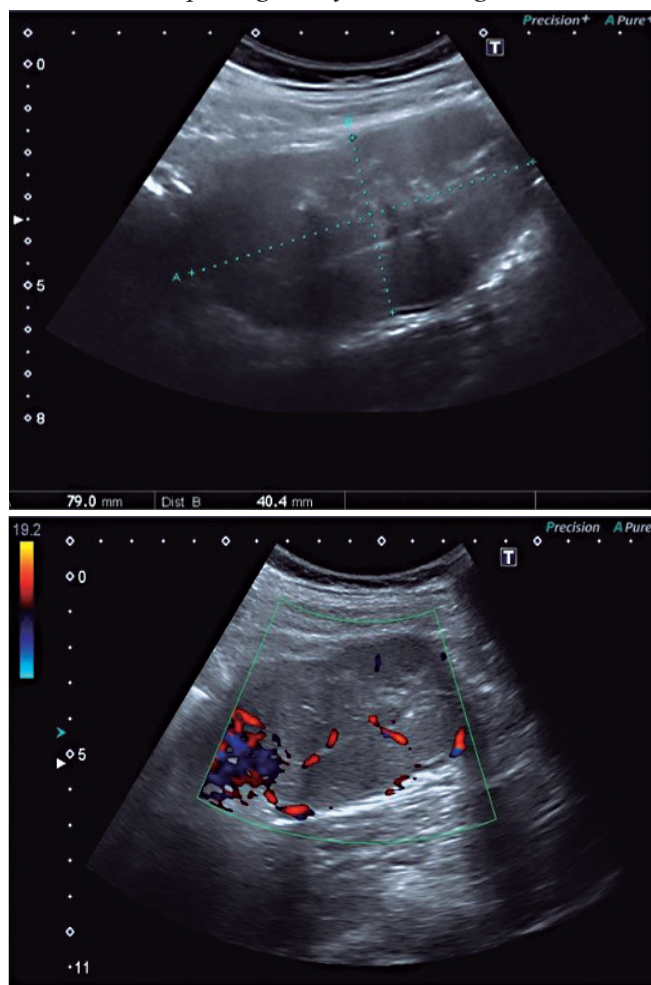
#### Caso Clínico

Varón de 18 años con anemia hemolítica (Hb basal 10 g/dl) por déficit de piruvato-kinasa, con esplenectomía en la infancia por elevados requerimientos transfu-

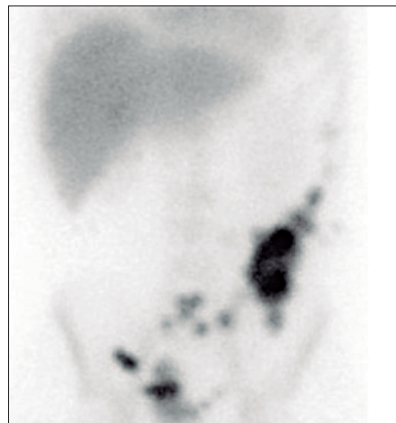
**Correspondencia:** Irene Andaluz García  
Paseo de la Castellana 261 (C.P.: 28046). Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España  
Tel.: 626563963  
Correo electrónico: irene.an.gar@gmail.com

sionales y colecistectomía posterior. Acude por astenia, ictericia cutáneo-mucosa y disconfort abdominal de tres días de evolución. Se realiza analítica con serologías negativas donde destaca hiperbilirrubinemia de 28 mg/dl mixta, sin otras alteraciones hepáticas y hemoglobina de 8-g/dl. La ecografía muestra varias masas abdominales de bordes irregulares, hipocogénicas con centro hiperecogénico, la mayor de 8 x 4 cm, vascularizada, localizada en fosa ilíaca izquierda, por lo que se decide completar estudio con TAC-abdomino-pélvica. Se observan múltiples lesiones nodulares sólidas, bien definidas en lecho de esplenectomía, pararrenales, infrarrenales, en mesenterio, flanco izquierdo y pelvis. Debido al antecedente del paciente, los hallazgos podrían sugerir esplenosis, por lo que se completa el estudio con gammagrafía con hematíes desnaturalizados marcados con Tecnecio-99, lo que confirma el diagnóstico.

**Figura 1.** Hallazgos ecográficos: masa de 8x4 cm vascularizada localizada en fosa ilíaca izquierda hipocogénica con centro hiperecogénico y bordes irregulares.



**Figura 2.** Hallazgos gammagráficos: captación de tejido esplénico en gammagrafía con hematíes marcados con Tc-99.



## Discusión

La esplenosis es la localización heterotópica de implantes de tejido esplénico en diferentes compartimentos anatómicos. Ocurre como consecuencia de una rotura esplénica traumática o durante una esplenectomía terapéutica.<sup>1</sup> Los implantes esplénicos suelen ser múltiples, pueden ser intra o extraperitoneales y, aunque tienen una estructura histológica ligeramente diferente a la del bazo, su función es similar: elimina células sanguíneas y participa en la inmunidad.<sup>2</sup> En general son asintomáticos, aunque pueden causar dolor abdominal, obstrucción intestinal, hemorragia digestiva o simular neoplasias.<sup>3</sup> Aunque los antecedentes médicos y el comportamiento dinámico en pruebas de imagen pueden orientar la sospecha, el diagnóstico definitivo se realiza con gammagrafía con hematíes desnaturalizados marcados con Tc-99.

## Conclusión

A pesar de que la esplenosis es un diagnóstico poco frecuente debido a la variedad de sus formas de presentación, es una posibilidad que debe estar en la mente del clínico y sospecharse en pacientes con síntomas compatibles y que hayan sufrido “agresiones” sobre el bazo. De esta forma puede confirmarse precozmente el diagnóstico, mediante la realización de una gammagrafía con hematíes marcados con Tc-99, y actuar en consecuencia según lo que la situación requiera: bien mediante cirugía eliminando los focos de esplenosis en casos graves o muy sintomáticos, como el que se presenta, o bien mediante tratamiento conservador/sintomático en aquellos más indolentes.

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



**Aviso de derechos de autor**

© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Andaluz García I, Poza Cordón J, Fernández Martos R. Esplenosis abdominal: un diagnóstico infrecuente. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):69-71. <https://doi.org/10.52787/oeyw6995>

**Referencias**

1. Livingston CD, Levine BA, Lecklitner ML, Sirinek KR. Incidence and function of residual splenic tissue following splenectomy for trauma in adults. *Arch Surg* 1983; 118: 617-620.
2. Vercher-Conejero JL, Bello-Arqués P, Pelegrí Martínez L, Hervás-Benito I, Loaiza-Góngora JL, Falgas-Lacueva M, Ruiz-Llorca C, Pérez Velasco R, Mateo-Navarro A. Esplenosis intraabdominal: una entidad frecuentemente infradiagnosticada. *Rev Esp Med Nuc* 2011; 30: 97-100.
3. Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumor-like lesions of the peritoneal cavity: Imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29: 347-373.

# El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV

José Tawil,<sup>1</sup> Ronnie Fass<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Esófago y Neurogastroenterología de Gedyt, Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Director del Departamento de Gastroenterología y Hepatología, jefe del Departamento de Esófago y Deglución, Metrohealth Medical Center. Cleveland, EE.UU.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(1):72-81

Recibido: 18/07/2019 / Aceptado: 04/10/2019 / Publicado online: 23/03/2020 / <https://doi.org/10.52787/pnzz8653>

## Resumen

Roma IV incorporó una nueva categoría diagnóstica dentro del grupo de los trastornos del esófago, denominada hipersensibilidad al reflujo. Este nuevo nombre reemplazó al término esófago hipersensible e incluye a pacientes con parámetros de reflujo normales pero con correlación sintomática con los eventos de reflujo gastroesofágico. En pacientes con pirosis sin respuesta a inhibidores de la bomba de protones es un diagnóstico a descartar junto con el de pirosis funcional, en la cual no existe correlación sintomática entre evento de reflujo y síntoma. La pirosis funcional, que denota falta de correlación entre síntomas y eventos de reflujo en el escenario de prueba de reflujo normal, y la hipersensibilidad al reflujo deben ser excluidas en pacientes que no responden al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes con hipersensibilidad al reflujo demuestran hipersensibilidad esofágica al reflujo (cualquier tipo) y tanto en aquellos con hipersensibilidad al reflujo como en los que tienen pirosis funcional, los síntomas son impulsados por sensibilización central y periférica. La correcta diferenciación permite un enfoque terapéutico con mayor chance de éxito. Los moduladores del dolor son el pilar del tratamiento de los pacientes con ambos trastornos, aunque aquellos con hipersensibilidad al reflujo pueden también mostrar respuesta al tratamiento antirreflujo.

**Palabras claves.** Reflujo gastroesofágico, hipersensibilidad al reflujo, pirosis funcional, desórdenes funcionales de esófago, desórdenes de la interacción cerebro-intestinal, Roma IV.

## The Most Sensitive Side of the Esophagus Related to Gastroesophageal Reflux. Teachings from Rome IV

### Summary

Rome IV incorporated a new diagnostic category into the functional esophageal disorders group called reflux hypersensitivity. This new name replaced the term hypersensitive esophagus and included patients with normal acid reflux parameters but with symptomatic correlation with reflux events. Functional heartburn, which denoted lack of correlation between symptoms and reflux events in the background of normal pH test, and reflux hypersensitivity, should be excluded in heartburn patients who failed proton pump inhibitor treatment. Reflux hypersensitivity patients demonstrates esophageal hypersensitivity to reflux (any type), and both, reflux hypersensitivity and functional heartburn's symptoms are driven by central and peripheral sensitization. The correct differentiation between these two esophageal disorders allows a therapeutic approach with greater chance of success. Neuromodulators are considered the mainstay of treatment for these patients even though patients with reflux hypersensitivity demonstrate response to anti-reflux treatment as well.

**Keywords.** Gastro esophageal reflux, reflux hypersensitivity, functional heartburn, functional esophageal disorders, brain-gut interaction disorders, Rome IV.

**Correspondencia:** José Tawil  
Correo electrónico: [drjosetawil@gmail.com](mailto:drjosetawil@gmail.com)

## Abreviaturas

*IBP: Inhibidores de la bomba de protones.*

*ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

*EB: Esófago de Barrett.*

*ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.*

*PF: Pirosis funcional.*

*HR: Hipersensibilidad al reflujo.*

## Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágica (ERGE) se caracteriza clínicamente por pirosis y regurgitación. Si bien la prueba a la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es hoy día el primer paso diagnóstico de la ERGE, es la endoscopia la que define el fenotipo en enfermedad por reflujo erosiva (ERE), esófago de Barrett (EB) y no erosiva (ERNE). Es este último grupo el que muestra la menor respuesta a los IBP y, en parte, esta menor respuesta se debe a que muchos de estos pacientes no tienen verdadera enfermedad por reflujo como causa de sus síntomas. La respuesta a los IBP dependerá de la relación causal entre el reflujo ácido y el síntoma. Sin embargo, en un porcentaje variable de pacientes, la pirosis puede ser generada por hipersensibilidad a un estímulo químico o mecánico que no siempre es ácido. La mejor categorización del paciente con pirosis permite mejorar la estrategia terapéutica y por ello es fundamental familiarizarse con los términos de hipersensibilidad al reflujo (HR) y de pirosis funcional (PF) que, junto con el globus, la disfagia funcional y el dolor torácico esofágico funcional son los trastornos esofágicos dentro de la nueva clasificación de los trastornos de la interacción intestino-cerebro de Roma IV.

## Como definen la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional y el porqué del cambio de criterios en ROMA IV

Basado en el entendimiento de la fisiopatogenia de los síntomas de los pacientes con trastornos funcionales del tracto gastrointestinal, Roma IV modificó este término por el de trastornos de la interacción intestino-cerebro. En esta nueva clasificación de Roma IV, los trastornos esofágicos son el dolor torácico esofágico funcional, el globus, la disfagia funcional, la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional.<sup>1</sup>

El término pirosis funcional (PF) fue introducido a fines de la década de 1980 para categorizar a aquellos pacientes con síntomas de reflujo gastro-esofágico pero sin la esperada respuesta sintomática al tratamiento convencio-

nal con inhibidores del ácido. En cambio, el término hipersensibilidad al reflujo es reciente, introducido en los criterios de Roma IV,<sup>1</sup> para reemplazar al antes denominado esófago hipersensible dentro de los criterios de Roma II.<sup>2</sup>

En Roma II, el comité de expertos sugirió que los pacientes con pirosis y endoscopia alta normal se dividieran en aquellos con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y con pirosis funcional.<sup>2</sup> El grupo de pirosis funcional incluía a pacientes con esófago hipersensible (aquellos cuyos síntomas se correlacionan con eventos de reflujo ácido) y a pacientes con pirosis no relacionada con eventos reflujo. En Roma III, en cambio, se dividió el grupo de ERNE en pacientes con exposición anormal al ácido esofágico, pacientes con esófago hipersensible y pacientes con síntomas no relacionados con el reflujo que respondían al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).<sup>3</sup>

Los criterios de trastornos funcionales esofágicos de Roma IV dividen a los pacientes con pirosis y endoscopia normal en tres grupos a partir del resultado del monitoreo de reflujo mediante pH impedanciometría realizado sin IBP.<sup>1</sup> Estos tres grupos son los de aquellos pacientes con verdadera ERNE (exposición ácida anormal con o sin asociación sintomática), hipersensibilidad al reflujo (aquellos con exposición ácida normal, asociación sintomática positiva) y pirosis funcional (pacientes con exposición ácida normal y sin asociación sintomática). Roma IV considera que la hipersensibilidad al reflujo debe ser un trastorno en sí, por separado del resto,<sup>1</sup> a diferencia de los criterios de Roma previos.

El principal motivo en la diferenciación de los tres grupos de ERNE radica en la conducta terapéutica, ya que en la verdadera ERNE el tratamiento estará especialmente dirigido a evitar los eventos de reflujo; en cambio, en los pacientes con HR el rol del ácido es menor y el de la sensorialidad y percepción es mayor, y en los pacientes con PF la supresión del ácido no juega ningún rol.

Si bien nunca dejó de cuestionarse la hipersensibilidad al reflujo, siempre se debatió si este grupo de pacientes tiene un trastorno esofágico funcional o una ERGE de baja intensidad, ya que todos los comités de Roma reconocieron las limitaciones de los índices de asociación de síntomas, pero al mismo tiempo entendieron que existe un subgrupo significativo de pacientes con pirosis que parecen desarrollar síntomas relacionados al reflujo en el rango fisiológico de la exposición ácida del esófago.<sup>1-3</sup>

Roma IV define la hipersensibilidad al reflujo como aquellos síntomas retro-externales que incluyen pirosis y dolor torácico, presentes al menos dos veces por semana, durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses previo al diagnóstico. Estos sínto-

mas deben darse en ausencia de hallazgos endoscópicos, incluida la esofagitis eosinofílica, ausencia de trastornos motores esofágicos mayores y evidencia de gatillo de síntomas por eventos de reflujo pese a la exposición ácida normal en pHmetría o pH impedanciometría.<sup>1</sup> Se acepta que la respuesta al IBP pueda ser parcial.

La pirosis funcional es definida por Roma IV como la sensación molesta o dolor quemante retro-esternal al menos dos veces por semana, que no mejora pese a dosis óptimas de inhibidores de bomba de protones y en ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico (exposición ácida anormal y asociación sintomática) y de trastornos motores mayores. Estos síntomas deben tener tres meses de duración y ser iniciados al menos seis meses previos al diagnóstico.<sup>1</sup>

Roma IV introdujo un nuevo concepto que no se mencionó en sus criterios anteriores, y es que los desórdenes funcionales del esófago, PF e HR, pueden solaparse con ERGE. Roma IV enfatizó que los pacientes con ERGE documentado que fallaron el tratamiento con IBP tienen probablemente una superposición con un trastorno esofágico funcional, que es probablemente el responsable de los síntomas de los pacientes. Este concepto es un progreso en nuestra comprensión de los mecanismos que conducen a los síntomas persistentes en pacientes con ERGE que están en tratamiento con IBP. También Roma IV vincula la hipersensibilidad esofágica y la comorbilidad psicológica como posibles mecanismos subyacentes para el fracaso del tratamiento con IBP en pacientes con ERGE. Un reciente estudio de Abdallah y col. ayudó a consolidar el concepto de superposición entre la ERGE y los trastornos esofágicos funcionales en pacientes con fracaso de IBP, al demostrar que el 75% de los pacientes con ERGE que continuaron con síntomas bajo una dosis de IBP diario tenía una superposición con pirosis funcional (62,5%) o con hipersensibilidad al reflujo (12,5%).<sup>4</sup> Los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes con ERGE que fallaron el tratamiento con IBP tienen una superposición con la pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo, que probablemente son responsables de la falta de respuesta al tratamiento.

### Prevalencia de HR y PF

Siendo que uno de los principales motivos de las actualizaciones de los criterios de Roma es la búsqueda de la mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, la prevalencia ha sufrido modificaciones con los cambios en los criterios. Estos cambios tuvieron que ver con los avances de la endoscopia, la manometría y la pH impedanciometría, que permitieron comprender cada vez más la fisiopatología del heterogéneo grupo que conforman los pacientes con pirosis y endoscopia normal.<sup>5-6</sup>

Del total de pacientes con pirosis y endoscopia normal, aproximadamente el 40% tienen verdadera ERNE, el 35% HR y 25% PF.<sup>5</sup>

Savarino y col. evaluaron con pH impedanciometría a 329 pacientes con pirosis y endoscopia normal y observaron que 36% tenían hipersensibilidad al reflujo y 24% pirosis funcional.<sup>6</sup> En un más reciente estudio de 351 pacientes con pirosis y endoscopia normal en los que se realizó pH impedanciometría, 41% de pacientes tuvieron pirosis funcional y 25,9%, hipersensibilidad al reflujo.<sup>7</sup>

En cambio, la prevalencias de estos trastornos funcionales esofágicos en pacientes refractarios a doble dosis de IBP es variable. En un estudio en pacientes con síntomas de reflujo pese a doble dosis de IBP, la prevalencia de pirosis funcional fue de alrededor del 54%,<sup>8</sup> y en otro fue del 55%.<sup>9</sup> Savarino y col. evaluaron a 219 pacientes tratados y observaron 39% de pirosis funcional y 28% de hipersensibilidad al reflujo.<sup>10</sup> En otro estudio, Patel y col. observaron 29% de hipersensibilidad al reflujo y que, de estos, el 6,5% era sensible al reflujo ácido, 50,6% al débilmente ácido y 42,8% a ambos.<sup>11</sup> Ribolsi y col. analizaron a 92 pacientes refractarios a IBP y estudiados con endoscopia alta y pH impedanciometría y observaron que 42% tenían hipersensibilidad al reflujo y 26% pirosis funcional.<sup>12</sup>

Así parece que en pacientes con pirosis y endoscopia normal que no mejoran con doble dosis de IBP, el porcentaje de pacientes con pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo es cercano al 90%.<sup>13</sup>

### Características clínicas

La falta de respuesta a una terapia de supresión ácida agresiva definida como una doble dosis de IBP debe hacer sospechar, entre otras causas, la posibilidad de pirosis funcional o de HR.

Las características clínicas de ambos trastornos esofágicos serían las mismas en cuanto a severidad, frecuencia o duración de la pirosis.<sup>14</sup> Shapiro y col. mostraron que en el género femenino (66,5%), la presencia de síndrome de intestino irritable (48,2%) y ansiedad (35,8%) se asociaban con hipersensibilidad al reflujo, al igual que la presencia de depresión (6%) y consumo de alcohol (39%). Este mismo grupo demostró que, comparados con pacientes con ERNE, los pacientes con pirosis funcional tienen el mismo predominio femenino y edad promedio de 46 años.<sup>15</sup> Ambos trastornos están asociados con otros trastornos del tracto gastrointestinal, como dolor torácico, dispepsia y síndrome de intestino irritable.<sup>16</sup> Los pacientes con PF son predominantemente mujeres, con larga historia de pirosis, y mayor comorbilidad psicológica<sup>17</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Diferencia clínica entre hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional

Hipersensibilidad al RGE	Pirosis funcional
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirosis o dolor retroesternal</li> <li>• Endoscopia con biopsias, normales</li> <li>• Ausencia de trastornos motores mayores</li> <li>• Gatillo de síntomas por eventos de reflujo pese estudio de monitoreo normal</li> <li>• No excluye si tiene respuesta a supresión ácida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molestia tipo quemazón o dolor retroesternal</li> <li>• Endoscopia normal</li> <li>• Sin evidencia de RGE en monitoreo ni de trastornos motores</li> <li>• Sin correlación sintomática</li> <li>• Sin respuesta a supresión ácida</li> </ul>
Al menos dos veces x semana, con inicio en últimos 6 meses	

### ¿Cuál es la patofisiología en estos trastornos esofágicos?

Como en otros trastornos funcionales gastrointestinales, denominados trastornos de la interacción intestino-cerebro, desde Roma IV, la hipersensibilidad visceral desempeña un papel importante en la generación de síntomas en pacientes con HR y PF. La hipersensibilidad visceral se define como la percepción de estímulos no dolorosos como dolorosos (alodinia) y estímulos dolorosos como más dolorosos (hiperalgesia).

Algunos mecanismos neuronales centrales, como las comorbilidades psicológicas (ansiedad y depresión), la privación del sueño, estrés o hipervigilancia, pueden modular la percepción esofágica y hacer que los pacientes perciban estímulos esofágicos de baja intensidad como dolorosos. Los estudios que utilizan potenciales evocados corticales o RMN funcional durante la distensión con globo del esófago o la perfusión ácida han demostrado que el procesamiento central de las señales del esófago varía entre los controles normales y los pacientes con ERGE, HR o PF.<sup>18</sup>

La HR se caracteriza por la hipersensibilidad con cantidades fisiológicas de reflujo gastroesofágico, tanto ácido como no ácido.

Los pacientes con HR muestran más alteraciones en el funcionamiento esofágico en comparación con aquellos con PF. Por ejemplo, la prevalencia de esofagitis microscópica, un marcador potencial de reducción de integridad de la mucosa, fue del 65% en pacientes con HR, comparado con 13% en pacientes con PF y 15% en voluntarios sanos. En cambio, la prevalencia de esofagitis microscópica en pacientes con PF resultó similar a la de voluntarios sanos.<sup>19</sup> En otro estudio, la integridad de la mucosa esofágica y la tasa de aclaramiento químico esofágico estaban reducidos en pacientes con HR comparado con pacientes con PF y voluntarios sanos.<sup>20</sup> Así como la esofagitis microscópica es más prevalente y la integridad

de la mucosa esofágica y el vaciamiento esofágico están más alterados en pacientes con ERGE comparado con los pacientes con HR, y en estos comparado con aquellos con PF, los pacientes con HR experimentan pirosis a pesar de una mayor protección mucosa de los receptores esofágicos al estímulo químico, invocando mecanismos de mayor sensibilidad de los receptores.<sup>21</sup> La HR puede involucrar alteración de la función de barrera mucosa esofágica, permitiendo una mayor exposición de los receptores periféricos a los distintos químicos del reflujo, sensibilización de estos receptores y también sensibilización central, la que puede ocurrir tras activaciones repetidas de los receptores periféricos, o generados a nivel central por estrés, en ambos casos incrementando la percepción del estímulo.<sup>21</sup>

En otro estudio se observó que los pacientes con HR muestran un mayor grado de eventos de reflujo proximales y eventos de reflujo débilmente ácidos comparados con pacientes con PF y voluntarios sanos.<sup>5</sup>

En pacientes con PF, el síntoma ocurre en presencia de niveles fisiológicos de reflujo, donde el mecanismo de generación del síntoma está más relacionado con el incremento de la percepción y no con el incremento del estímulo. Así, un paciente puede desarrollar pirosis funcional tras la activación repetitiva pero no actual de receptores periféricos por eventos de reflujo. Los pacientes con PF no muestran cambios en la mucosa en estudios con impedancia de mucosa ni histológicos. Más que un daño directo, parecería estar involucrada una inflamación de bajo grado con efectos neuroinmunológicos como principal mecanismo de sensibilización periférica.<sup>22</sup> Los pacientes con PF son más sensibles a la distensión con balón esofágico, comparados con voluntarios sanos.<sup>18</sup> La alodinia es la inapropiada respuesta al dolor a un estímulo que se encuentra dentro del rango fisiológico normal. Debido a que este es un mecanismo más relacionado con la sensibilización central que periférica podría ser un mecanismo contribuyente a la pirosis en pacientes con PF.<sup>23</sup> Esta

hipersensibilidad central puede ser gatillada por exposición previa al ácido, otras causas de inflamación leve o por factores emocionales, contribuyendo a la PF. Así, los factores psicológicos pueden incrementar la percepción del estímulo, y la presencia de comorbilidad psiquiátrica es elevada en pacientes con PF.<sup>24</sup>

En pacientes con ERGE que se encuentran bajo tratamiento con IBP, el reflujo pudo haber sido resuelto pero no necesariamente así la sensibilización central o periférica. Este concepto puede traer dificultades en su comprensión, pero es muy importante para entender la falta de respuesta sintomática a los IBP en pacientes con historia previa de ERGE. En este caso, la exposición ácida no es actual y por ello la posibilidad de respuesta al IBP es baja.

La distensión esofágica causada por un importante volumen refluído puede incrementar la sensibilidad de los receptores esofágicos periféricos al ácido. Así, la sensibilidad a la distensión está aumentada en pacientes con ERGE tras la perfusión esofágica con ácido<sup>25</sup> y la percepción del síntoma está aumentada en pacientes con ERGE cuando en el reflujo está presente gas.<sup>26</sup>

### ¿Cómo llegar al diagnóstico de HR y PF?

De acuerdo con los criterios de Roma IV para los trastornos esofágicos, la exposición ácida y no ácida y la asociación sintomática durante la pH-impedanciometría son fundamentales para el diagnóstico de HR (exposición esofágica ácida total normal pero correlación sintomática con los eventos de reflujo ácido o no ácido) y PF (exposición ácida normal, sin correlación sintomática).

Siendo que la primera medida ante un paciente con síntomas de reflujo es la prueba a la respuesta a inhibidores de la bomba de protones, los estudios diagnósticos como la endoscopia, la manometría esofágica y la pH impedanciometría se reservan para aquellos pacientes que no responden a la misma luego de dos meses.<sup>27</sup>

La endoscopia digestiva alta en pacientes con pirosis que no responden a IBP sirve para confirmar el diagnóstico de enfermedad por reflujo en caso de hallar esofagitis y esófago de Barrett. Lo cierto es que el porcentaje de pacientes con esofagitis bajo tratamiento con IBP es bajo.<sup>28</sup> En ausencia de signos de ERGE es necesario tomar biopsias para descartar signos histológicos de esofagitis<sup>29</sup> y esofagitis eosinofílica (EoE). Si bien la disfagia es el principal síntoma de la EoE, hasta el 30% de los pacientes reportan pirosis.<sup>30</sup> Las biopsias de esófago en pacientes con pirosis sin respuesta a los IBP incrementan el rendimiento en el diagnóstico de la EoE hasta en un 4%.<sup>31</sup> En estudios recientes, Ates y col. reportaron que la medición de la impedancia de la mucosa esofágica a través de un ca-

téter podría diferenciar pacientes con ERGE de aquellos con pirosis funcional con mayores niveles de especificidad y valores predictivos que el monitoreo inalámbrico.<sup>32</sup> Al mismo tiempo, la endoscopia permite descartar otras causas menos frecuentes de síntomas de reflujo, como acalasia y lesiones orgánicas.

Sin duda el método diagnóstico más importante en la evaluación del paciente con pirosis sin respuesta al tratamiento farmacológico es el monitoreo de reflujo gastroesofágico, cuyo fin es establecer o descartar si el reflujo es el causante de la pirosis y distinguir entre ERGE, HS y PF. La pH-impedanciometría de 24 horas es hoy el método de oro en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo y es fundamental para la categorización del paciente con pirosis sin respuesta a la supresión ácida.<sup>33</sup> La pH impedanciometría tiene ventajas sobre la pHmetría convencional. Al menos dos estudios demostraron que el 37-57% de los pacientes con síntomas persistentes bajo IBP correlacionan con episodios de reflujo no ácidos, y detectaron más pacientes con síntomas relacionados con reflujo que la pHmetría convencional.<sup>5-34</sup> En los últimos años se han agregado algunos parámetros que han colaborado con la detección de reflujo, como la medición de la impedancia basal, que refleja el daño de la integridad de la mucosa aun en ausencia de daño macroscópico.<sup>35</sup> El otro parámetro es el índice de la onda peristáltica de deglución inducida post reflujo. La combinación de estos dos nuevos parámetros logra incrementar la sensibilidad en la definición de los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva tanto sin o con IBP.<sup>35</sup> Los pacientes con HR muestran valores de índice de la onda peristáltica de deglución inducida post reflujo y de impedancia basal nocturna promedio significativamente menores comparado con voluntarios sanos y pacientes con pirosis funcional.<sup>5</sup>

La pH impedanciometría, como cualquier método en el cual la interpretación de los síntomas es fundamental para un diagnóstico certero, requiere la participación del paciente en el registro de cada evento sintomático. La correlación sintomática en un paciente con monitoreo ácido esofágico normal es decisiva para diferenciar HR de PF.

Uno de los métodos reconocidos como estadísticamente más sencillo es el SAP (Symptom Association Probability) o PAS (Probabilidad de Asociación Sintomática), sin embargo, ha demostrado no ser óptimo para predecir la respuesta al tratamiento (valor predictivo positivo 79%, sensibilidad 73% y especificidad 65%),<sup>36</sup> siendo la probabilidad de la positividad del PAS muy baja, de 4-33% (mejora en la medida en que el número de episodios de reflujo se incrementa) y muestra una variabilidad día a día en pacientes que se realizan el estudio sin IBP.<sup>37</sup> Otro de los principales inconvenientes es la dificultad que

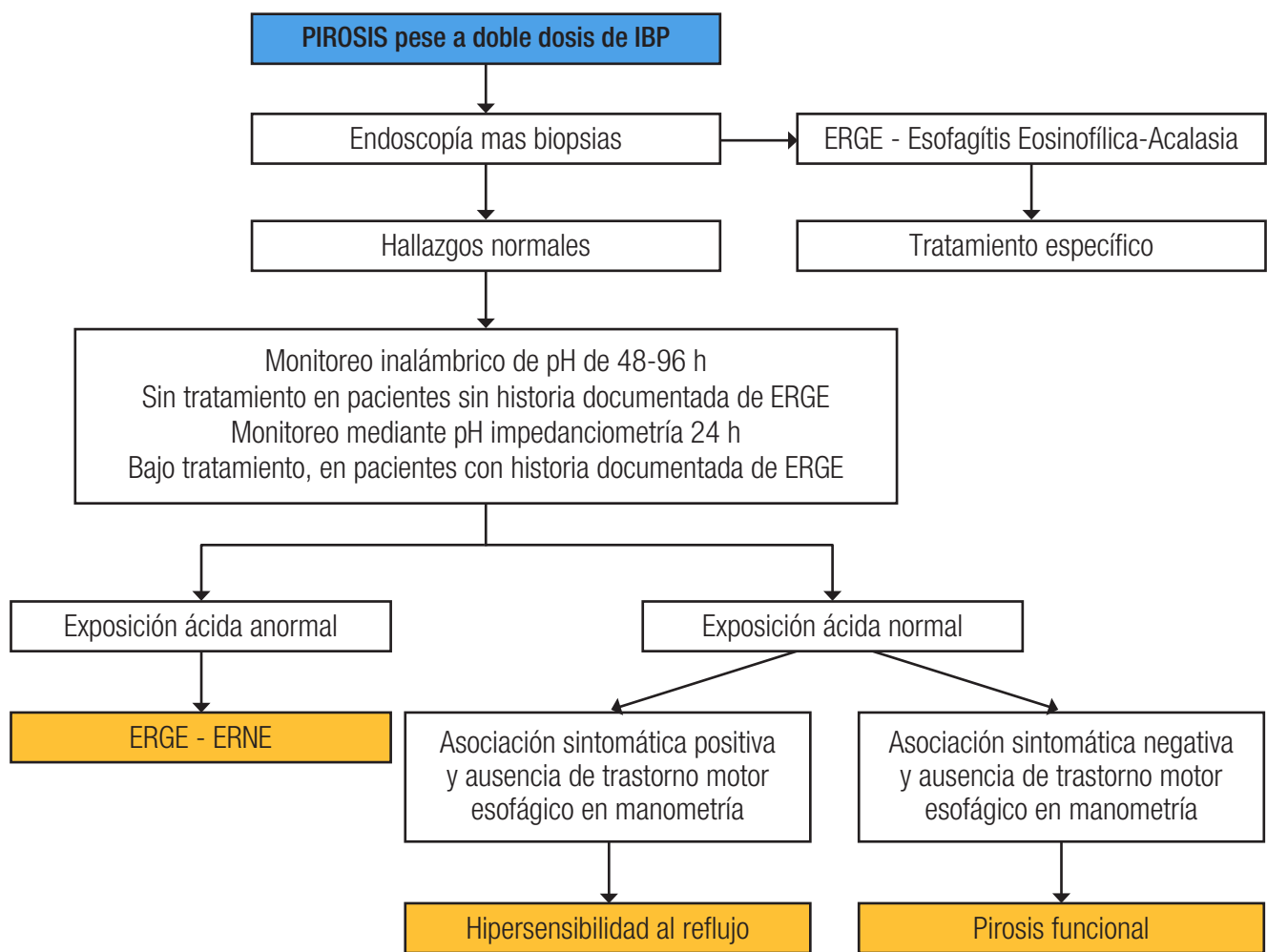
tienen los pacientes en marcar cada evento sintomático.<sup>38</sup> Choksi y col. confirmaron la variabilidad diaria, siendo los pacientes PAS positivo un día y negativo al otro, así como también observaron que las diferencias en la correlación síntoma-reflujo que crean la positividad del PAS son pequeñas, dejando la duda acerca del rol del PAS en el diagnóstico diferencial de la HR y la PF.<sup>39</sup>

Para poder contrarrestar la variabilidad diaria que ocurre aproximadamente en el 25% de los pacientes,<sup>40</sup> se puede evaluar la exposición ácida esofágica y su asociación sintomática mediante la colocación vía endoscópica de la cápsula inalámbrica, que permite registros de hasta 96 horas y se puede realizar en pacientes sin tratamiento y bajo tratamiento. Este es un método de medición de reflujo ideal para pacientes con síntomas de reflujo típicos o atípicos sin respuesta a IBP sin evidencia de reflujo en la endoscopia, en los cuales se intenta descartar la en-

fermedad por reflujo como responsable de los síntomas, aunque no permite la detección de eventos de reflujo débilmente ácidos o no ácidos.<sup>40</sup>

La manometría esofágica tiene la función de descartar trastornos motores esofágicos mayores como causa de los síntomas refractarios y se realiza en el instante previo a la pH o pH impedanciometría de 24 horas ya que además permite localizar el esfínter esofágico inferior. En el caso de haber monitoreado el reflujo con cápsula inalámbrica, puede realizarse luego de esta ante la ausencia de hallazgo de reflujo. Gao y col. compararon los hallazgos de la manometría en 36 voluntarios sanos, 147 pacientes con DF y 91 pacientes con HR y observaron que los pacientes con HR muestran mayor porcentaje de motilidad esofágica inefectiva y de peristalsis fragmentada.<sup>7</sup> En la Figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto



IBP: inhibidor de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágica; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva; pH: pHmetría.

## Tratamiento de la HR y PF

### 1. Cambios en estilo de vida

Siendo que los síntomas del paciente con hipersensibilidad al reflujo son desencadenados por un evento de reflujo, todas las medidas de cambios de hábito de vida que impactan sobre la ERGE deben ser implementadas. Según estudios recientes, el descenso de peso y dejar de fumar deben ser recomendados al igual que evitar las comidas tarde en la noche y elevar la cabecera de la cama en pacientes con síntomas nocturnos.<sup>41</sup>

### 2. Tratamiento farmacológico

a) Antirreflujo: en los pacientes con hipersensibilidad al reflujo, los IBP, tanto en dosis estándar como en doble dosis están indicados, ya que minimizan la exposición ácida esofágica, pero no queda en claro aún cuál es la dosis máxima para este grupo de pacientes. En pacientes aún refractarios a doble dosis de IBP, el agregado de baclofeno (reduce las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior), proquinéticos (incrementan el aclaramiento esofágico) y alginatos (especialmente el alginato de sodio) pueden ser beneficiosos en aquellos pacientes que aún demuestran presencia de HR al reflujo ácido o no ácido. El uso de ranitidina ha demostrado disminuir la secreción ácida y, a diferencia de los IBP, también ha demostrado reducir la sensibilidad esofágica al ácido,<sup>42</sup> por lo que los pacientes con HR podrían beneficiarse y de hecho podría sumarse al tratamiento con IBP, aunque algunos autores han observado una disminución de su efectividad a largo plazo. Siendo los pacientes con HR un grupo de pacientes en los cuales la fisiopatogenia va más allá de la presencia de material refluído en esófago, el tratamiento endoscópico o quirúrgico es solo reservado para un limitado número de pacientes.<sup>43</sup>

b) Neuromodulación: Bilgi y col. evaluaron las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con ERGE y observaron que aquellos con HR mostraron mayor ansiedad generalizada y que aquellos con PF tenían más depresión.<sup>44</sup>

Esta comorbilidad psicológica (ansiedad, estrés, depresión) puede modular la percepción esofágica y favorecer tanto la percepción de estímulos esofágicos de baja intensidad como de estímulos dolorosos.<sup>45</sup>

Debido a esta comorbilidad asociada a la hipersensibilidad visceral de estos trastornos funcionales, tanto en pacientes con pirosis funcional como en aquellos con hipersensibilidad al reflujo, se propone la utilización de neuromoduladores. El mecanismo de acción de estos incluye un efecto antidepresivo y también una acción anal-

gésica que mejora la percepción del dolor visceral a través del eje sistema nervioso central-intestino.<sup>46</sup>

Dentro de los neuromoduladores se encuentran los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), los inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina, paroxetina, citalopram, fluoxetina y trazodone) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina. Los estudios de estas drogas en patología funcional esofágica son pocos, incluyen a pocos pacientes y muchos de ellos tienen limitaciones.<sup>46</sup>

Los antidepresivos tricíclicos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de trastornos funcionales esofágicos como el dolor torácico funcional, el dolor torácico no cardiogénico y el globus faríngeo. Debido a sus efectos anticolinérgicos (palpitaciones, sed) y sedativos, su dosis inicial es baja, de 5-10mg, y suelen indicarse de noche.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina han sido utilizados en dolor torácico funcional, pirosis funcional, dolor torácico no cardiogénico e hipersensibilidad al reflujo.<sup>47</sup> Presentan menos efectos adversos que los tricíclicos.

En síntesis, en pacientes con HR es recomendable el agregado de neuromoduladores a la supresión ácida y en los pacientes con PF su utilización como primera opción, al mismo tiempo que suspender la supresión ácida.

### 3. Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones psicológicas, la medicina alternativa y complementaria, así como otros enfoques no tradicionales pueden tener un papel como única terapia o parte de un enfoque terapéutico orientado a la hipersensibilidad al reflujo. Sin embargo, actualmente todavía estamos desprovistos de estudios que evalúen su valor terapéutico en esta población de pacientes.

En cambio, las intervenciones psicológicas se han evaluado en pacientes con pirosis funcional. En un estudio prospectivo, los autores demostraron que la biorretroalimentación era eficaz en dolor torácico no cardiogénico pero no en pirosis funcional.<sup>48</sup> Por el contrario, la hipnoterapia se ha establecido como una intervención preferida para la pirosis funcional. En un estudio, los autores demostraron que había cambios constantes y significativos en los síntomas de la pirosis, la hipervigilancia esofágica, la calidad de vida y una tendencia a la mejora en la sensación de catástrofe en pacientes con pirosis funcional que recibieron siete semanas de hipnoterapia.<sup>49</sup>

El papel de la medicina alternativa y complementaria en la pirosis funcional ha sido apenas estudiado; se ha demostrado que la acupuntura mejora la pirosis diurna y nocturna como un agregado a la terapia en



pacientes con pirosis que han fallado al tratamiento con dosis estándar de IBP versus duplicar la dosis de IBP.<sup>50</sup> Sin embargo, el grupo de pacientes estudiado no fue bien caracterizado, pero es probable que la pirosis funcional sola o en superposición con ERGE representara la mayoría de estos pacientes.

En la Tabla 2 se resumen las alternativas terapéuticas para HR y PF.

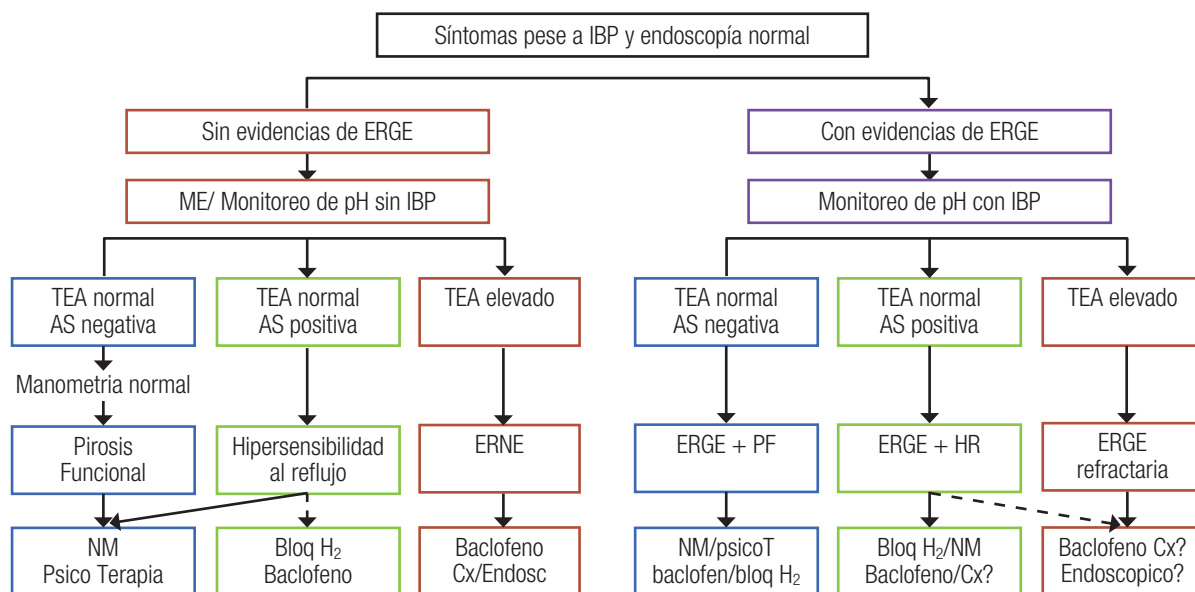
En la Figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico y terapéutico para pacientes con pirosis sin respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones según los distintos diagnósticos a partir del monitoreo de reflujo.

**Tabla 2.** Comparación de las opciones terapéuticas para HR y PF

Opciones	HR	PF
IBP	✓	⊖
Bloqueantes receptores H <sub>2</sub>	✓	✓
Baclofeno	✓	⊖
Alginatos	✓	⊖
Procinéticos	✓	⊖
Tratamiento endoscópico	✓	⊖
Cirugía	✓	⊖
IRS	✓	✓
ADTc	✓	✓
IRSyN	✓	✓
Intervenciones psicológicas	✓	✓
Hipnoterapia	✓	✓

IBP: inhibidores de la bomba de protones.  
 IRS: inhibidores de la recaptación de serotonina.  
 ADTc: antidepresivos tricíclicos.  
 IRSyN: inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina.

**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico en paciente con pirosis sin respuesta a IBP



IBP: inhibidor bomba protón; ERGE: enfermedad reflujo gastroesofágica; ME: manometría esofágica; pH: monitoreo reflujo; TEA: tiempo exposición ácido; AS: asociación sintomática; ERNE: enfermedad reflujo no erosiva; PF: pirosis funcional; HR: hipersensibilidad al reflujo; NM: neuromodulación; H<sub>2</sub>: histamina 2; Cx: cirugía.

## Conclusiones

En aquellos pacientes con pirosis sin respuesta al tratamiento convencional es fundamental descartar otros diagnósticos probables, y dentro de ellos, trastornos de la interacción intestino-cerebro como la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo, definidos a partir de Roma IV. El correcto abordaje permite hacer el diagnóstico más aproximado hacia cuál de los mecanismos fisiopatológicos es el responsable de la causa del síntoma y así realizar el tratamiento más apropiado.

## Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la *Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0)*, la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Tawil J, Fass R. El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):72-81. <https://doi.org/10.52787/pnzz8653>

## Referencias

- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1368-1379.
- Clouse RE, Richter JE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl II): II31-II36.
- Drossman DA. Editor. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3<sup>rd</sup> ed. McLean (VA): Degnon Associates; 2006.
- Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy also have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 18. [Epub ahead of print]
- Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 371-380.
- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012; 47(2): 159-168.
- Gao F, Gao Y, Chen X, Zhang J. Comparison of esophageal function tests in chinese patients with functional heartburn and reflux hypersensitivity. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 3596148.
- Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55 (10): 1398-1402.
- Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Mogni B, Eident K, Friesen L, Kahrilas PJ, Martinovic Z, Pandolfino JE. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 (11): 1667-1674.
- Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 542-547.
- Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1382-1390.
- Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, Efthymakis K, Petitti T, Mauro A, Savarino V, Penagini R. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48 (10): 1074-1081.
- Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 495-503.
- Park EY, Choi MG, Baeg M, Lim CH, Kim J, Cho Y, Park J, Lee I, Kim S, Choi K. The value of early wireless esophageal pH monitoring in diagnosing functional heartburn in refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58(10): 2933-2939.
- Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, Risner-Adler S, Tuchinsky I, Fass R. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (5): 1084-1091.
- de Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, Martinucci I, Jania A, Tolone S, Scagliarini M, Bellini M, Marabotto E, Furnari M, Bodini G, Russo S, Bertani L, Natali V, Fuccio L, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1711-1717.
- Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13 (12): 725-734.
- Yang M, Li ZS, Chen DF, Zou W, Xu XR, Fang DC, Xu GM, Stephens RL, Wang ZG. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010; 26: 326-331.
- Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, Dilbecco P, Marabotto E, Gemignani L, Bruzzone L, de Bortoli N, Frigo AC, Fiocca R, Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013; 48: 473-482.
- Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Fumari M, Martinucci I, Tolone S, Farioli A, Marchi S, Fuccio L, Savarino V, Savarino E. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol* 2017; 52: 444-451.
- Hungin A, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am J Gastroenterol* 2018 Oct 15. [Epub ahead of print]
- Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HI, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SM. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776-1784.

23. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukuli H, Tomita T, Watari J. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity – overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 353-362.
24. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, Mayer EA. The effect of auditory stress on perception of intra-esophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 696-705.
25. Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009; 79: 131-136.
26. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MP, Rizzi M, Caviglia R, Pattiti T, Cicala M. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 443-447.
27. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013.
28. Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, Silberg DG. Esophageal mucosal breaks in gastroesophageal reflux disease partially responsive to proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (4): 529-534.
29. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (5): 844-850.
30. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12.
31. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, Mar Ruiz MA, De León Valdez D, Jaquez Quintana JO, Maldonado Garza HJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 204-208.
32. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, Garrett CG, Francis D, Vaezi MF. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015; 148: 334-343.
33. Kline MM, Ewing M, Simpson N, Laine L. The utility of intraluminal impedance in patients with gastroesophageal reflux disease-like symptoms but normal endoscopy and 24 hour pH testing. *Clin Gastroenterology Hepatology* 2008; 6: 880-889.
34. Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 890-898.
35. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, Mirante VG, Bertani H, Marchi S, Conigliaro R, Savarino V. Analyses of the postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 40-46.
36. Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firoozi M, Alizadeh-Naeeni M, Bagheri-Lankarani K, Kaviani MJ, Hamidpour. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut* 2005; 54: 1067-1071.
37. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA, Oranu AC, Schneider JA, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 868-874.
38. Kavitt RT, Higginbotham T, Slaughter JC, Patel D, Yuksel ES, Lominadze Z, Abou-Ismaïl A, Pasricha T, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Symptom reports are not reliable during ambulatory monitoring. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1826-1832.
39. Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, Higginbotham, Lal P, Vaezi MF. Symptom-associated probability does not reliably distinguish functional heartburn from reflux hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018: 1-8.
40. Chae S, Richter J. Wireless 24, 48, and 96 hour or impedance or oropharyngeal prolonged pH monitoring: which test, when, and why for GERD? *Current Gastroenterology Reports* 2018; 20: 52.
41. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastro-esophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (2): 175-182.
42. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, Miner PB Jr. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 975-982.
43. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Goosen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut* 2011; 60: 435-441.
44. Bilgi MM, Vardar R, Yildirim E, Veznedaroglu B, Bor S. Prevalence of psychiatric comorbidity in symptomatic gastroesophageal reflux subgroups. *Dig Dis Sci* 2017; 62 (4): 984-993.
45. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: The stimulus, the pain and the brain. *Gut* 2002; 51: 885-892.
46. Drossman D, Tack J, Ford A, Szighethy E, Tornblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of brain gut interaction): a Rome foundation working team work. *Gastroenterology* 2018; 154: 1140-1178.
47. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, Ladas SD, Karamanolis DG. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1662-1667.
48. Shapiro M, Shanani R, Taback H, Abramowich D, Scapa E, Broide E. Functional chest pain responds to biofeedback treatment, but functional heartburn does not; what is the difference? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24 (6): 708-714.
49. Richl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus* 2016; 29 (5): 490-496.
50. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 26 (10): 1333-1344.

# Solución del caso. Traumatismo abdominal cerrado

Viene de la página 7

En la ecografía y TAC abdominal realizados se informa de engrosamiento de la pared vesicular en relación a hematoma mural y contenido hemorrágico intravesicular, con discreto hematoma subcutáneo en pared abdominal, sin líquido libre intraabdominal concluyendo como juicio clínico hemocolecisto traumático.

Ante la estabilidad clínica se decide ingreso en la sala de Cirugía General para tratamiento conservador, analgesia intravenosa y actitud expectante. El paciente evoluciona de forma favorable, con mejoría clínica, analítica y en prueba de imagen, siendo dado de alta a los 7 días con revisiones en consulta sin observarse eventos a destacar.

El término hemocolecisto fue introducido por primera vez en 1961 por Fitzpatrick. Pocos casos han sido descritos en la literatura desde entonces, ya que se trata de un hallazgo poco frecuente y difícil de sospechar. Su etiología es diversa, asociándose a diversas etiologías como neoplasias biliares, colecistitis, aneurisma de la arteria cística, hemobilia, coagulopatías, manipulación iatrogénica, isquemia y traumatismos abdominales.<sup>1,2</sup> Por esta última causa, los casos descritos son aún más escasos, y se deben normalmente a grandes politraumatismos, o traumatismos abiertos. Esta baja frecuencia se debe a la ubicación profunda de la vesícula en el abdomen, estando protegida por el hígado y la parrilla costal, aunque puede haber vesículas de localización más anteroinferior con mayor exposición.

El tratamiento puede ir desde la simple observación a la colecistectomía, según la situación hemodinámica del paciente, las lesiones asociadas y su evolución clínica.<sup>3</sup> Los hemocolecistos producidos por un traumatismo o por alteraciones de la coagulación pueden ser tratados de modo conservador siempre que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, tenga una mejoría clínica y no presente signos de resangrado.<sup>4,5</sup>

Concluimos que nos encontramos ante una rara entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en los

traumatismos abdominales que cursen con dolor abdominal en hipocondrio derecho, sobre todo si se trata de pacientes anticoagulados.

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

### Aviso de derechos de autor



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Lucena MA, Martínez Domínguez AP, Lecumberri CG y col. Traumatismo abdominal cerrado. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(1):7, 82. <https://doi.org/10.52787/ydggf7056>

### Referencias

1. Blouhos K, Boulas K, Tselios D, Hatzigeorgiadis A. Spontaneous Hemocholecyst in an End-Stage Renal Failure Patient on Low Molecular Weight Heparin Hemodialysis. *Case Reports in Surgery* 2012; 1-4.
2. Shin KY, Heo J, Kim JY, Lee SJ, Jang SY, Park SY, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO. A case of hemocholecyst associated with hemobilia following radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 148-151.
3. Barbon E, Martínez A, Alexandre E, Del Casar J, Díez M. Treatment of a Hemocholecyst. *Cir Esp (English Edition)* 2014; 92: 293-295.
4. Ramia JM, Puga R, Alonso MA, Quiñones JE, García-Parreño J. Hemocolecisto como complicación del tratamiento anticoagulante y antiplaquetario. *Cir Esp* 2011; 5: 322-332.
5. Fan Y, Wu S-D, Kong J. Obstructive jaundice and melena caused by hemocholecyst: A case report. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2126-2128.

## Solución del caso. Dolor abdominal y tumoración pancreática

Viene de la página 8

En la TCMD de abdomen con contraste endovenoso se observan imágenes quísticas parietales (Figura 2) y engrosamiento de la pared duodenal con estrechamiento de su luz (Figura 3). Además se logra visualizar a nivel del surco pancreaticoduodenal rarefacción de la grasa y dilatación del colédoco (Figuras 4 y 5).

El área del surco pancreático está comprendida entre la cabeza (medial), la serosa duodenal descendente (lateral), la tercera porción del duodeno / vena cava inferior (posterior), el colédoco en su segmento intrapancreático es parte del límite posterior, la primera porción duodenal y el antro gástrico (anterior) (Figura 6).<sup>1</sup>

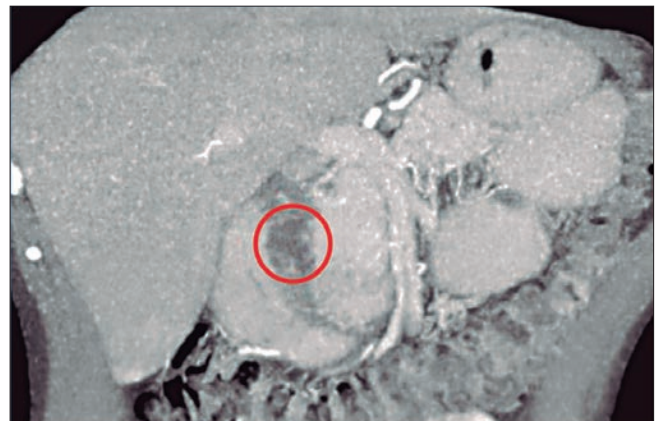
La pancreatitis del surco es una patología poco frecuente, que se presenta como causa de pancreatitis aguda a repetición con estenosis duodenal. El término fue acuñado en 1973 por Becker y Bauchspeichel.<sup>2</sup>

Afecta predominantemente a varones entre 40 y 50 años con historia de abuso de alcohol, aunque su etiología es incierta.<sup>3</sup> El diagnóstico representa un desafío para el médico radiólogo, que frente a una masa de morfología laminar entre la cabeza pancreática y la segunda porción duodenal, que se presenta en la TCMD como una formación hipodensa (Figura 4) acompañada de engrosamiento concéntrico de la pared duodenal con estenosis de su luz,<sup>4</sup> y presencia de formaciones quísticas en la pared del mismo<sup>5</sup> (Figuras 2 y 3), debe reconocer los múltiples diagnósticos diferenciales, como el carcinoma ductal pancreático y el carcinoma duodenal.

El tratamiento es principalmente conservador, con abstinencia alcohólica, analgésicos y reposo pancreático. Se espera una mejoría parcial de los síntomas ya que la alteración morfológica es permanente, siendo la ci-

rugía<sup>6-11</sup> (duodenopancreatectomía) el tratamiento de elección si los síntomas no mejoran y ante las eventuales complicaciones.<sup>5</sup>

**Figura 2.** TCMD con contraste oral y endovenoso: imagen oval, hipodensa, compatible con quiste de la pared duodenal (círculo).



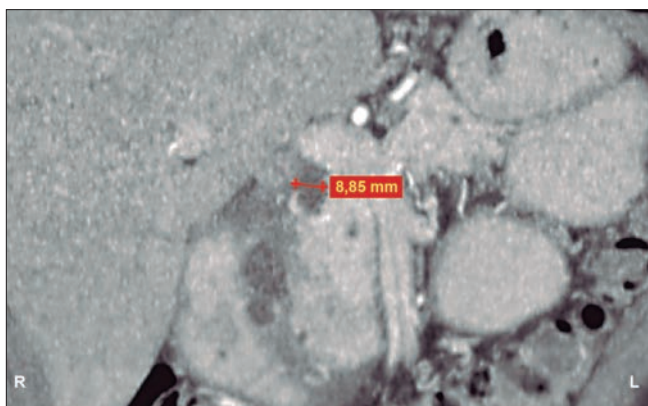
**Figura 3.** TCMD con contraste EV, corte axial, se marca el engrosamiento parietal del duodeno.



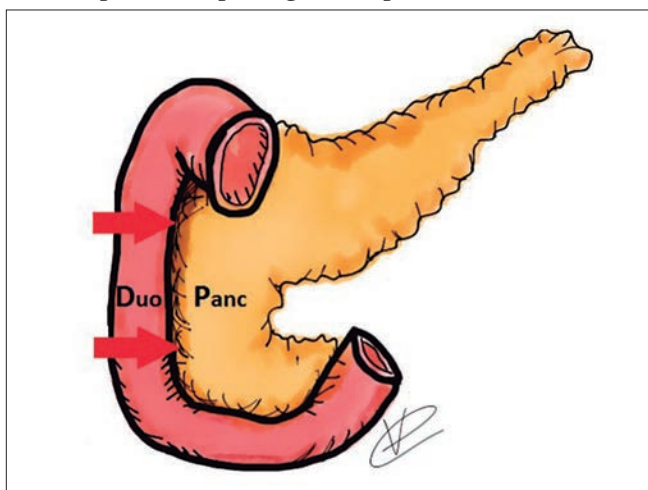
**Figura 4.** TCMD corte axial: se señala con flecha roja una zona con rarefacción de la grasa.



**Figura 5.** TCMD corte frontal: se marca la dilatación del colédoco.



**Figura 6.** En este dibujo esquemático se señala con flechas rojas el surco entre el duodeno (Duo) y el páncreas (Panc) donde se produce la patología descrita.



#### Aviso de derechos de autor



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Polanco Amesquita VC, Larrañaga N, Clavijo González CN y col. Dolor abdominal y tumoración pancreática. Acta Gastroenterol Latinoam. 2020;50(1):8, 83-4. <https://doi.org/10.52787/bkel7000>

#### Referencias

1. Normal anatomy and disease processes of the pancreatoduodenal groove: imaging features. *AJR* 2004; 183: 839-846.
2. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 173-182.
3. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying cystic dystrophy of heterotopic pancreas, para-duodenal wall cyst, and groove pancreatitis. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 247-254.
4. Groove pancreatic carcinomas: radiological and pathological findings. *Eur Radiol* 2003; 13: 1679-1684.
5. Cystic dystrophy of the duodenal wall in the heterotopic pancreas: radiopathological correlations. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 635-643.
6. A special form of segmental pancreatitis: groove pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1982; 29: 198-208.
7. Normal anatomy and disease processes of the pancreatoduodenal groove: imaging features. *AJR* 2004; 183: 839-846.
8. Groove pancreatitis: report of a case and review of the clinical and radiologic features of groove pancreatitis reported in Japan. *Intern Med* 2002; 41: 537-542.
9. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying cystic dystrophy of heterotopic pancreas, para-duodenal wall cyst, and groove pancreatitis. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 247-254.
10. MRI of groove pancreatitis. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 651-655.
11. Duodenopancreatectomy for cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 24-28.

ACTA  
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 50 N°1 año 2020