

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 50 N°4 año 2020

ISSN: 2469-1119

SECCIÓN HUMANIDADES

- 378** Arte y evolución personal: Un par de zapatos de Vincent Van Gogh
Carlos Guido Musso

SECCIÓN EVIDENCIAS

- 382** Estudios prospectivos poblacionales: las fortalezas de las cohortes históricas
Rodolfo Pizarro, Walter Masson

REVISIÓN

- 388** Abordaje diagnóstico de la diarrea crónica
María Laura Moreno

IMÁGENES DEL NÚMERO

- 415** SAGE Joven - Disfagia esofágica y múltiples impactaciones alimentarias
Jesús Rodríguez Barriga, Miriam Galich, Luis A Viola
- 417** Apendicitis del muñón apendicular. Reporte de un caso
Lizeth Guardo Pereira, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Iocco Grisel, Shigeru Kozima

MANUSCRITOS ORIGINALES

- 418** Prevalencia de esófago de Barrett en lengüetas menores a 1 cm
Mariana Martín Quirán, Leandro Manzotti, José Tawil, Carolina Bolino, Sandra Canseco, Christian Sanchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli
- 424** Rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica en el sangrado del intestino delgado manifiesto
María Alejandra Arriola, Diana Valencia, Carolina Olano
- 431** La insuficiencia pancreática exocrina: estado actual de su conocimiento entre los profesionales de Argentina
Hui Jer Hwang, María Lucila Petrucci, Silvia Gutiérrez, Claudia Fuxman, Fabio Nachman

- 439** Tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada
Ana Sánchez Gollarte, Ricardo Alvarado Hurtado, Cristina Vera Mansilla, Fernando Mendoza Moreno, Manuel Díez Alonso, Francisca García-Moreno Nisa

- 445** Síndrome de allgrove en niños. Reporte de 11 casos
María Carmen Álvarez López, Pedro Coello Ramírez, Elizabeth García Rodríguez, Mariana Ordoñez Cárdenas, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa

- 453** Enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades neurológicas en pediatría: complicaciones funcionales y motoras post funduplicatura de Nissen
María Alejandra Mortarini, Daniela Neder, Ana Rocca

CASOS CLÍNICOS

- 459** Necrosectomía endoscópica percutánea en el manejo step-up de walled-off necrosis
José Adí, Carolina Dutto, Romina Victoria, Alfredo Torres, Belén Bussetti, Mario Gutiérrez, Gastón Collaretti

- 463** Manejo y diagnóstico del colangiocarcinoma formador de masa a propósito de un caso
Rubén Muñoz Cedeño, Roberto Salazar Molina, Carlos Guachun Rocano, Gema Rodríguez Chica, Fabricio Vera Zapata

- 470** Fiebre mediterránea familiar, una causa poco frecuente de dolor abdominal
Leonardo Cuda, Federico Tielli, Daniela Orellana, Juan Pedro Díaz Vélez, Guadalupe Toledo, Humberto Mimura, Carlos Falbo

- 474** Manifestaciones gastrointestinales en neurofibromatosis tipo 1. Reporte de un caso
Daniela Méndez, Martín Oricchio, Yesica Pontet, Martha Otero, Felipe Muñoz, Santiago Cubas, Nicolas Gonzalez

- 479** Abdomen agudo en un adolescente con poliposis juvenil. A propósito de un caso
Rubén Muñoz Cedeño, Michelle Ricaurte Enriquez, Priscila Martínez Ballesteros, Viviana Paullán Sani, Gema Rodríguez Chica

- 485** Heterozygote triplets. A rare case of Wilkie's Syndrome
Rigoberto Vidal, Federico Cuenca-Abente, Diego Ferro



Creon®

Pancreatina

PRESENTACIONES

Creon® 10000
Pancreatina
150 mg Cáps. x 50 y 100

Creon® 25000
Pancreatina
300 mg Cáps. x 50 y 100

pami 50% IOMA

Creon® 5000
60,12 mg Pancreatina
60,12 mg/20 g

Dicetel®

Bromuro de Pinaverio

PRESENTACIONES

100 mg Comp. x 30

100 mg Comp. x 60

pami 50%



DUSPATALIN®

Clorhidrato de Mebeverina

PRESENTACIÓN

200 mg Cáps. de
liberación prolongada x 20



COMITÉ EDITORIAL



EDITOR EN JEFE

Jorge A. Olmos

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

EDITORES ASOCIADOS



Julieta Argüero

Hospital Italiano de Buenos Aires. Maestría en Investigación Clínica. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA



María Marta Piskorz

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA



Juan Pablo Stefanolo

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

Los integrantes del Comité Editorial acreditan formación en Edición y Corrección de Publicaciones Científicas. Universidad de Valencia, España

COORDINADORES DE SECCIONES



SECCIÓN HUMANIDADES

Coordinador: Carlos Guido Musso

Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca, España. Profesor de Humanidades Médicas. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA



SECCIÓN EVIDENCIAS

Coordinador: Rodolfo Pizarro

Jefe de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica, CABA



SECCIÓN PASE DE GUARDIA

Coordinadora: Cecilia Carraro

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA



REVISOR IMÁGENES DEL NÚMERO

Manuel Alejandro Mahler

Servicio de Gastroenterología Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

SECRETARIA

Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Alejandro Javier Sfich

CORRECTORES

María Nochteff Avendaño

Diana Evelin Person, Esperanza Janeiro

PUBLICIDAD

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

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



/actagastro



/ACTA_Gastro



/actagastro



**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

1er VICEPRESIDENTE

Adriana Raggio

2er 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

REVISORES NACIONALES

Ana Adet	Ramiro González Sueyro	Analia Verónica Pasqua
Valentina Araya	Estanislao Gómez	Margarita Ramonet
Fernando Barreyro	Verónica Gorodner	Ana Rocca
Sandra Basso	Ubaldo Gualdrini	Andrés Ruf
Maricel Bellicoso	Silvia Gutiérrez	Judith Cohen Sabban
Claudia Bestani	Mauricio Guzmán	José María Sanguinetti
Román Bigliardi	Hui Jer Hwang	Fran Schlottmann
Jorge Bosh	Nadia Kujta	Alberto Seehaus
Maximiliano Bun	Matías Lafage	Edgardo Smecuol
Fernando Cairo	Juan Lasas	Luis Soifer
Federico Cassella	Oscar Laudanno	Silvia Susana Soler
Juan Pablo Campana	Mariano Loureiro	Eduardo Sosa
María C. Cañero Velasco	Carlos Miguel Lumi	Juan Spina
Marcela Carballido	Mercedes Manresa	Leandro Steinberg
Cecilia Carraro	Eduardo Mauriño	Hugo Tanno
Mariano Cartier	Ezequiel Matías Mauro	Pablo Tirado
Karina Collia	Dolores Matoso	María del Carmen Toca
Luis Colombato	Lucas McCormack	Lucio Uranga
Mónica Contreras	Guillermo Mendez	Carlos Vaccaro
Florencia Costa	Daniela Milioto	María Inés Vaccaro
Andrea Curia	Alejandro Moreira	Amanda Varela
Cecilia Curvale	María Laura Moreno	Mariano Villarreal
Jorge Daruich	Fabio Nachman	Mariano Volpacchio
Juan Andrés De Paula	Adrián Narvaez	Marta Wagener
Judith Doweck	Alejandro Nieponice	Daniel Wainstein
Lucila Facio	Juan Manuel O'connor	Florencia Yamasato
José L. Fernández	Juan Ignacio Olmos	David Zagalsky
Andrea González	Agostina Pascual Russo	Hugo Zandalazini

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos	Natalie Nabon	Carlos Robles Medrana
Henry Cohen	Carolina Olano	Roque Saenz
Nicolás González	Julio Carlos Pereira Lima	Asadur Jorge Tchekmedyian
Angel Lanás	Mario Reis Alvares da Silva	Marcelo Vela
Xavier Llor	José M. Remes-Troche	Elena Verdú

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

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores.



SECCIÓN HUMANIDADES	Arte y evolución personal: <i>Un par de zapatos</i> de Vincent Van Gogh <i>Carlos Guido Musso</i>	378
SECCIÓN EVIDENCIAS	Estudios prospectivos poblacionales: las fortalezas de las cohortes históricas <i>Rodolfo Pizarro, Walter Masson</i>	382
REVISIÓN	Abordaje diagnóstico de la diarrea crónica <i>María Laura Moreno</i>	388
IMÁGEN DEL NÚMERO	SAGE Joven - Disfagia esofágica y múltiples impactaciones alimentarias <i>Jesús Rodríguez Barriga, Miriam Galich, Luis A Viola</i>	415
	Apendicitis del muñón apendicular. Reporte de un caso <i>Lizeth Guardo Pereira, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Iocco Grisel, Shigeru Kozima</i>	417
MANUSCRITOS ORIGINALES	Prevalencia de esófago de Barrett en lengüetas menores a 1 cm <i>Mariana Martín Quirán, Leandro Manzotti, José Tawil, Carolina Bolino, Sandra Canseco, Christian Sanchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli</i>	418
	Rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica en el sangrado del intestino delgado manifiesto <i>María Alejandra Arriola, Diana Valencia, Carolina Olano</i>	424
	La insuficiencia pancreática exocrina: estado actual de su conocimiento entre los profesionales de Argentina <i>Hui Jer Hwang, María Lucila Petruzzi, Silvia Gutiérrez, Claudia Fuxman, Fabio Nachman</i>	431
	Tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada <i>Ana Sánchez Gollarte, Ricardo Alvarado Hurtado, Cristina Vera Mansilla, Fernando Mendoza Moreno, Manuel Díez Alonso, Francisca García-Moreno Nisa</i>	439
	Síndrome de allgrove en niños. Reporte de 11 casos <i>María Carmen Álvarez López, Pedro Coello Ramírez, Elizabeth García Rodríguez, Mariana Ordoñez Cárdenas, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa</i>	445



MANUSCRITOS ORIGINALES	Enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades neurológicas en pediatría: complicaciones funcionales y motoras post funduplicatura de Nissen <i>María Alejandra Mortarini, Daniela Neder, Ana Rocca</i>	453
CASOS CLÍNICOS	Necrosectomía endoscópica percutánea en el manejo <i>step-up</i> de <i>walled-off</i> necrosis <i>José Adi, Carolina Dutto, Romina Victoria, Alfredo Torres, Belén Bussetti, Mario Gutiérrez, Gastón Collaretti</i>	459
	Manejo y diagnóstico del colangiocarcinoma formador de masa a propósito de un caso <i>Rubén Muñoz Cedeño, Roberto Salazar Molina, Carlos Guachun Rocano, Gema Rodríguez Chica, Fabricio Vera Zapata</i>	463
	Fiebre mediterránea familiar, una causa poco frecuente de dolor abdominal <i>Leonardo Cuda, Federico Tielli, Daniela Orellana, Juan Pedro Díaz Vélez, Guadalupe Toledo, Humberto Mimura, Carlos Falbo</i>	470
	Manifestaciones gastrointestinales en neurofibromatosis tipo 1. Reporte de un caso <i>Daniela Méndez, Martin Oricchio, Yesica Pontet, Martha Otero, Felipe Muñoz, Santiago Cubas, Nicolas Gonzalez</i>	474
	Abdomen agudo en un adolescente con poliposis juvenil. A propósito de un caso <i>Rubén Muñoz Cedeño, Michelle Ricaurte Enriquez, Priscila Martínez Ballesteros, Viviana Paullán Sani, Gema Rodríguez Chica</i>	479
	Trillizos heterocigotos. Un caso raro de síndrome de Wilkie <i>Rigoberto Vidal, Federico Cuenca-Abente, Diego Ferro</i>	485
IMÁGEN DEL NÚMERO	Solución del caso. Disfagia esofágica y múltiples impactaciones alimentarias <i>Jesús Rodríguez Barriga, Miriam Galich, Luis A Viola</i>	491
	Solución del caso. Apendicitis del muñón apendicular. Reporte de un caso <i>Lizeth Guardo Pereira, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Iocco Grisel, Shigeru Kozima</i>	493

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



HUMANITIES SECTION	Art and Personal Evolution: A <i>Pair of Shoes</i> of Vincent Van Gogh <i>Carlos Guido Musso</i>	380
EVIDENCE SECTION	Prospective Population-Based Study: The Strengths of Historical Cohort Studies <i>Rodolfo Pizarro, Walter Masson</i>	385
REVIEW	Diagnostic Approach to Chronic Diarrhea <i>María Laura Moreno</i>	388
IMAGES OF THE NUMBER	SAGE Joven - Esophageal Dysphagia and Multiple Food Impactions <i>Jesús Rodríguez Barriga, Miriam Galich, Luis A Viola</i>	415
	Appendicitis of the Appendicular Stump. A Case Report <i>Lizeth Guardo Pereira, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Iocco Grisel, Shigeru Kozima</i>	417
ORIGINAL ARTICLES	Prevalence of Barrett's Esophagus in Short Segments Less than 1 cm <i>Mariana Martín Quirán, Leandro Manzotti, José Tawil, Carolina Bolino, Sandra Canseco, Christian Sanchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli</i>	418
	Diagnostic Yield in Small Bowel Capsule Endoscopy in the Setting of Overt Small Bowel Bleeding <i>María Alejandra Arriola, Diana Valencia, Carolina Olano</i>	424
	Exocrine Pancreatic Insufficiency: Current State of Knowledge among Professionals in Argentina <i>Hui Jer Hwang, María Lucila Petruzzi, Silvia Gutiérrez, Claudia Fuxman, Fabio Nachman</i>	431
	Outpatient Treatment of Uncomplicated Acute Diverticulitis <i>Ana Sánchez Gollarte, Ricardo Alvarado Hurtado, Cristina Vera Mansilla, Fernando Mendoza Moreno, Manuel Díez Alonso, Francisca García-Moreno Nisa</i>	439
	Allgrove Syndrome in Children. 11 Cases Report <i>María Carmen Álvarez López, Pedro Coello Ramírez, Elizabeth García Rodríguez, Mariana Ordoñez Cárdenas, Fátima Azereth Reynoso Zarzosa</i>	445



ORIGINAL ARTICLES	Long Term Functional Outcome after Nissen Fundoplication in Pediatric Population with Gastroesophageal Reflux and Cerebral Palsy <i>María Alejandra Mortarini, Daniela Neder, Ana Rocca</i>	453
CASE REPORTS	Percutaneous Endoscopic Necrosectomy in the Step-up Management of Walled-off Necrosis <i>José Adi, Carolina Dutto, Romina Victoria, Alfredo Torres, Belén Bussetti, Mario Gutiérrez, Gastón Collaretti</i>	459
	Management and Diagnosis of Mass-forming Cholangiocarcinoma in a Case Report <i>Rubén Muñoz Cedeño, Roberto Salazar Molina, Carlos Guachun Rocano, Gema Rodríguez Chica, Fabricio Vera Zapata</i>	463
	Familial Mediterranean Fever: a Rare Cause of Abdominal Pain <i>Leonardo Cuda, Federico Tielli, Daniela Orellana, Juan Pedro Díaz Vélez, Guadalupe Toledo, Humberto Mimura, Carlos Falbo</i>	470
	Gastrointestinal Manifestations in Type 1 Neurofibromatosis. A Case Report <i>Daniela Méndez, Martín Oricchio, Yesica Pontet, Martha Otero, Felipe Muñoz, Santiago Cubas, Nicolas Gonzalez</i>	474
	Acute Abdomen in a Teenager with Juvenile Polyposis. About a Case <i>Rubén Muñoz Cedeño, Michelle Ricaurte Enriquez, Priscila Martínez Ballesteros, Viviana Paullán Sani, Gema Rodríguez Chica</i>	479
	Heterozygote Triplets. A Rare Case of Wilkie's Syndrome <i>Rigoberto Vidal, Federico Cuenca-Abente, Diego Ferro</i>	485
IMAGES OF THE NUMBER	Case Solution. SAGE Joven - Esophageal Dysphagia and Multiple Food Impactions <i>Jesús Rodríguez Barriga, Miriam Galich, Luis A Viola</i>	491
	Case Solution. Appendicitis of the Appendicular Stump. A Case Report <i>Lizeth Guardo Pereira, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Iocco Grisel, Shigeru Kozima</i>	493

Arte y evolución personal: *Un par de zapatos de Vincent Van Gogh*

Coordinador: Carlos Guido Musso

Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca, España.

Departamento de Ciencias Humanas. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.



Carlos Guido Musso

Introducción

En esta oportunidad, analizaremos la pintura *Un par de zapatos* de Vincent Van Gogh (1853-1890), siguiendo así con la serie dedicada al concepto de la **evolución personal**.

"Nadie echa vino nuevo en odres viejos,
pues el vino nuevo rompe los odres,
el vino se derrama y los odres se pierden;
mas el vino nuevo en odres nuevos se ha de echar".
(Mateo 2:18-20)



Descripción de la obra

Los zapatos gastados de un labriego expresan el arduo trabajo realizado por su dueño. Ellos llevan indeleblemente inscriptas las jornadas transcurridas en los múltiples dobleces, deformaciones y desgarros de su cuero (Cf. Heidegger). El color marrón y sus matices dominan la escena, mientras que los fragmentos de barro adheridos al calzado, le recuerdan su última pertenencia, origen y fin de todas las cosas: “de la tierra vienes y a la tierra volverás” (Cf. Rilke). Sin embargo, más allá de su evidente fatiga y la certeza de su sombrío destino, ellos aguardan estoicamente reguidos la llamada del alba.

Análisis de la obra

Una antigua tradición compara a los pies humanos con las raíces de un árbol al considerarlos un símbolo de aquello que conecta al ser humano con el mundo terrenal (*mundus*), en contraposición con la cabeza que lo conecta con lo trascendental (*alter mundus*). El término *alter mundus* no remite a un mundo de ultratumba, sino a un mundo que físicamente está aquí, pero en otro plano de la conciencia. Resulta entonces que desde esta lógica, el calzado representa el proceso de socialización; es decir: la pátina de normas, actitudes y prejuicios adquiridos por el individuo (“yo” psicológico) en su pasaje a través de los diversos úteros sociales (la familia, la escolaridad, el entorno laboral y social), proceso que termina conformándole una personalidad (calzado) que le permite transitar por el *mundus*.

El problema es que, frecuentemente, el “calzado” adquirido (falsa personalidad) no está diseñado para transitar por el verdadero camino: el camino trascendental (*alter mundus*). El camino del *mundus* se estructura en base a la marcada separación entre lo propio y lo ajeno, dando lugar a una ilusoria fragmentación de lo real (unicidad), que conduce indefectiblemente al conflicto destructivo.

El tránsito por el *mundus* es el sonambulismo, donde el ser humano meramente ejecuta la programación recibida, encerrado en su individualidad desde donde todo lo divide y a todo se confronta (lo diabólico es lo que divide). Sin embargo, a la mitad del andar (*nel mezzo dil cammin* de Dante) se debe renacer (cambiar de calzado), mudar de perspectiva (verdadera personalidad), si se quiere poder “caminar sobre las aguas”. Vale decir: vivir físicamente en el *mundus* (falsa personalidad), pero habitar psicológicamente en el *alter mundus* (verdadera personalidad); dado que la clave no está en abandonar el fango del mundo (escapismo), ni entregarse a su destrucción maquinal (sonambulismo), sino en evaluar a cada paso que tiene valor real y que tiene valor aparente (separar el trigo de la cizaña). Por eso, debe cuidarse muy bien el estado del calzado psicológico que se lleva (personalidad), procurando evitar que los zapatos utilizados, como los del labriego, se desgasten por la erosión de las emociones negativas, las cuales empiezan corrompiendo el espíritu y terminan consumiendo el cuerpo (como en *El retrato de Dorian Gray* de Oscar Wilde).

Concluimos con que la obra *Un par de zapatos* de Vincent Van Gogh constituye una excelente oportunidad para comprender la diferencia fundamental entre la falsa y la verdadera personalidad.

Referencias

1. Musso CG, Enz PA. Art as an educational tool in medicine. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (6): 494-495.
2. Satz M. El cuerpo y sus símbolos. Buenos Aires: Planeta, 1994.
3. Gauding M. La biblia de los signos y de los símbolos. Madrid: Gaia, 2009.
4. Heidegger M. Caminos de bosque. Madrid: Alianza, 2008.
5. Nicoll M. Psychological commentaries on the teaching of Gurdjieff and Ouspensky. London: Vincent Stuart Publishers, 1941.
6. Dalai Lama, Goleman D. Destructive emotions. How can we overcome them? New York: Bantam Books, 2003.

Art and Personal Evolution: *A Pair of Shoes of Vincent Van Gogh*

Coordinator: Carlos Guido Musso

Doctor of Medicine. University of Salamanca, Spain.

Department of Human Science. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.



Carlos Guido Musso

Introduction

In this opportunity we will analyze the painting *A Pair of Shoes* of Vincent Van Gogh (1853-1890), continuing with the ones dedicated to the concept of the **personal evolution**.

“Nobody pours new wine on old wineskins, well new wine breaks the old wineskins, wine spills and wineskins get lost, but the new wine on new wineskins should be poured”.
(Matthew 2:18-20)



Artwork Description

The laborer's worn out shoes express its owner's hard work, and each one of the folds, deformations and tears of its leather (*Cf.* Heidegger) indelibly carry all of the spent journeys. The brown colour and its nuances dominate the scene, while the mud fragments stuck to the footwear, remind them of their last property, origin and end of all things: "From the earth you come and to the earth you will return" (*Cf.* Rilke). Nevertheless, beyond their evident fatigue and certainty of the somber destiny ahead, they stoically and uprightly await until the call of the dawn.

Artwork Analysis

An ancient tradition compares the human feet with a tree's roots, when considering them a symbol of that which connects the human being to the earthly world (*mundus*), as opposed to the head which is the one that connects him/her with the transcendental thing (*alter mundus*). The term "*alter mundus*" does not refer to an afterlife world, but to a world that is physically present, but on another level of the consciousness. The result is that from this logic, the footwear represents the socialization process that is to say: the patina of rules, attitudes and prejudices acquired by the individual ("I" psychological) on its passage through the diverse social wombs (the family, the scholarship, the work space and social environment), a process that ends to shape a personality (footwear) which allows him/her to transit through the *mundus*.

The problem is that frequently, the acquired "footwear" (false personality) is not designed to transit through the real pathway, the transcendental pathway (*alter mundus*). The *mundus* pathway is structured based on the marked separation between what is ours, giving place to an illusory fragmentation of reality (uniqueness), which unfaithfully conducts to a destructive behavior.

The transit through the *mundus* is the somnambulism, where the human being merely executes the received programming, locked up on its own individuality, from where he/she divides everything and to everything he or she confronts (the diabolical is what divides). However, in the middle of the way (*nel mezzo dil cammin* of Dante) it must be reborn (changing shoes), change perspective (true personality), if it wants to be able to "walk on water", it means to live physically in the *mundus* (false personality) but live psychologically in the *alter mundus* (true personality); given that the key is not to abandon the mud of the world (escapism), nor handing itself to its mechanical destruction (somnambulism), but to evaluate on each step what has real value and what apparent value (separate wheat from ashes). For that reason, the psychological shoe's state (personality) must be taken care of, trying to avoid that the shoes, like those of the laborer, become worn out because of the negative emotional erosion, the one which begins to corrupt the spirit and end up consuming the body (as the Dorian Grey's portrait from Oscar Wilde).

We conclude that the art work *A Pair of Shoes* of Vincent Van Gogh, constitutes an excellent opportunity to understand the fundamental difference between the false and true personality.

References

1. Musso CG, Enz PA. Art as an educational tool in medicine. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (6): 494-495.
2. Satz M. El cuerpo y sus símbolos., Buenos Aires: Planeta 1994.
3. Gauding M. La biblia de los signos y de los símbolos. Madrid: Gaia 2009.
4. Heidegger M. Caminos de bosque. Madrid: Alianza 2008.
5. Nicoll M. Psychological commentaries on the teaching of Gurdjieff and Ouspensky. London: Vincent Stuart Publishers, London 1941.
6. Dalai Lama, Goleman D. Destructive emotions. How can we overcome them? New York: Bantam Books 2003.

Estudios prospectivos poblacionales: las fortalezas de las cohortes históricas

Rodolfo Pizarro,¹ Walter Masson²

¹ Jefe de Cardiología Hospital Italiano. Master en Efectividad Clínica.

² Jefe de Prevención Cardiovascular, Hospital Italiano.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Rodolfo Pizarro

Los estudios de cohortes se caracterizan por ser observacionales, longitudinales y analíticos. En todos ellos se debe considerar una exposición o “factor de exposición”, un período de seguimiento predeterminado (que debe ser completo para cada individuo que compone la cohorte, desde el momento de su enrolamiento hasta el fin del período considerado) y el desenlace de un resultado (que dependerá en gran medida del seguimiento de la cohorte).¹ El período de tiempo predeterminado debe ser suficiente para que todos los sujetos en estudio tengan la opción de desarrollar o no el evento de interés. Asimismo, las eventuales pérdidas del seguimiento no deben superar el 20%, pues esto podría invalidar los resultados.

En pocas palabras, podríamos decir que los estudios de cohorte deben tener una exposición, un periodo de seguimiento y un resultado.

Los estudios de cohorte pueden ser prospectivos (la

exposición ocurrió o no, pero el evento todavía no sucedió) o retrospectivos (ya ocurrieron la exposición y el evento). El diseño retrospectivo podría ser especialmente útil cuando el tiempo de latencia es muy largo. La limitación que tiene este tipo de cohorte es que debemos asegurarnos que los datos a recolectar estén registrados (exposiciones y potenciales confundidores). En el caso de los estudios de cohorte prospectivos, es más probable que el registro de los datos “hacia adelante” sea más efectivo.

Entre los objetivos de los estudios de cohorte se destacan: conocer los aspectos de la historia natural o el curso clínico de una enfermedad o de un evento de interés, determinar tasas de incidencia y riesgos, identificar factores protectores o de riesgo para el desarrollo de un evento de interés, estudiar la supervivencia, etc. Las ventajas y desventajas de los estudios de cohorte pueden observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los estudios de cohorte

Ventajas	Desventajas
Se pueden investigar múltiples resultados que pueden estar asociados con múltiples exposiciones.	Susceptibles a pérdidas durante el seguimiento.
Permiten estudiar el cambio en la exposición y el resultado a lo largo del tiempo.	No eliminan el riesgo de los factores de confusión no medidos o no registrados.
Útiles para examinar exposiciones raras.	Susceptibles al sesgo de información y al sesgo del recuerdo (cohorte retrospectiva).
Útiles para medir la incidencia del resultado.	Ineficientes para evaluar eventos raros.
Pueden inferir la causalidad.	Costosos en tiempo y recursos (mayor en las cohortes prospectivas).

Estudios de cohortes con base poblacional (estudio Framingham)

Son estudios de grandes cohortes basadas en una parte de la población definida o en su totalidad, constituyendo un valioso recurso para obtener evidencia científica orientada a la prevención y el tratamiento de las principales enfermedades de la población.

El primer estudio icónico en la patología cardiovascular fue el estudio Framingham de riesgo cardiovascular que se inició en 1948 e incluyó a 5209 hombres y mujeres, entre 30 y 62 años de edad, de la ciudad Framingham (cerca a Boston, de 60000 habitantes), que no padecían síntomas cardiovasculares o cerebrovasculares.² El estudio continuó reclutando a los descendientes de los primeros sujetos incluidos entre los años 1971 y 1975 (conocido como estudio Framingham Offspring).

El aporte de este gran estudio epidemiológico fue relevante. Gracias al seguimiento de la población durante un largo período de tiempo, se pudo determinar (entre otras cosas) que la edad era un factor de riesgo para la ocurrencia de los eventos vasculares. Además, se comprobó que la patología coronaria (en particular el infarto agudo de miocardio) era dos veces más frecuente en los hombres en comparación a las mujeres y que aparecía más precozmente en el sexo masculino. Asimismo, se estableció la asociación entre ciertos factores de riesgo cardiovasculares (en ese contexto histórico no estaba aún establecido) como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes o el colesterol elevado y el mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular. Gracias al seguimiento de la historia natural de la enfermedad aterosclerótica, se formularon nuevos criterios de normalidad y se establecieron conductas activas dirigidas a la prevención cardiovascular.

Finalmente, la construcción de modelos es frecuente en el contexto de los estudios de cohorte. Los investigadores pueden necesitar construir modelos explicativos o predictivos. En el modelo explicativo, el interés se centra en identificar variables que tengan una asociación clínicamente posible y estadísticamente significativa con el resultado o el evento clínico. En cambio, en el predictivo, el objetivo es predecir la probabilidad o el riesgo de presentar en el futuro (pronóstico) el resultado de interés.

A partir de este gran estudio epidemiológico, se desarrollaron funciones o puntajes para predecir el riesgo cardiovascular (modelos predictivos). Estas funciones permiten, en forma práctica y sencilla, la estimación multifactorial del riesgo, considerando el impacto de varios factores de riesgo en forma conjunta.

Los puntajes de riesgo son herramientas muy útiles en la práctica clínica, ya que permiten "clasificar" a las personas en distintos grupos de riesgo y, de esa forma, poder priorizar las intervenciones con fármacos útiles en prevención cardiovascular en aquellos sujetos con un riesgo cardiovascular más elevado.

El primer y clásico puntaje de riesgo cardiovascular surgido de la cohorte de Framingham utiliza un método de puntuación para calcular el riesgo coronario (infarto agudo de miocardio y muerte de origen coronaria) a los 10 años en base a las siguientes variables: edad (35-74 años), sexo, HDL-C, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo (sí/no) y medicación para la presión arterial (sí/no). Posteriormente, y basándose en los datos de la cohorte original, otras funciones de riesgo fueron creadas con el objetivo de predecir otros eventos vasculares (o una combinación de ellos). Inclusive, algunos puntajes elaborados estiman el riesgo con un horizonte temporal más prolongado (30 años).³ Esto fue posible porque el seguimiento de la cohorte original pudo ser prolongado y la pérdida de información durante el seguimiento (recolección de los datos en el tiempo) no fue relevante.

Sin embargo, los puntajes de riesgo tienen limitaciones relacionadas con la calibración y la capacidad de discriminación.⁴ Esto es así porque las características de la cohorte (tipo de población, momento histórico), de las cuales surge el puntaje de riesgo, no necesariamente son las mismas a las observadas en otras poblaciones donde se quiere aplicar el puntaje.

Idealmente, si queremos utilizar en nuestra población puntajes de riesgo surgidos a partir de otras cohortes, debemos previamente validarlos. La validez es el grado en que un instrumento mide lo que realmente pretende o quiere medir. Para ello, se suele comparar con un estándar de referencia (*gold standard*). En el caso de las funciones de riesgo, el *gold standard* será la verdadera proporción de eventos cardiovasculares ocurridos durante un período de tiempo. La validación analiza hasta qué punto lo predicho por el puntaje de riesgo se corresponde con la realidad. En este proceso de validación, se verifica la calibración (compara lo predicho por la función de riesgo con lo observado en la realidad) y la discriminación (capacidad de las funciones de riesgo para distinguir a los pacientes que tendrán o no el evento cardiovascular). En ese sentido, algunos países han adaptado las funciones originales de Framingham luego de validarlas en su población.⁵ Muchas otras cohortes prospectivas en varios países han sido utilizadas para diseñar puntajes de riesgo. Así, por ejemplo, tenemos el

puntaje PROCAM (Alemania), el QRISK (Reino Unido) o el proyecto SCORE (Europa).⁶⁻⁸

En conclusión, los estudios de cohorte constituyen uno de los tipos de estudios observacionales en los que se hace un seguimiento a lo largo del tiempo de un grupo de personas que comparte o no alguna característica (exposición), registrando los resultados (eventos) en uno o más puntos temporales. Como todo tipo de estudio, tiene ventajas y desventajas. La generación de los modelos explicativos y predictivos a partir de este tipo de estudios posee un gran valor científico: el icónico estudio de Framingham es un ejemplo de ello.

Referencias

1. Wang X, Kattan MW. Cohort Studies: Design, Analysis and Reporting. *Chest* 2020; 158 (1S): S72-S78.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97 (18): 1837-1847.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation* 2009; 119 (24): 3078-3084.
4. Baena-Díez JM, Ramos R, Marrugat J. Capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular: limitaciones y oportunidades. *Rev Esp Cardiol Supl* 2009; 9: 4B-13B.
5. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57 (8): 634-638.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105 (3): 310-315.
7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24 (11): 987-1003.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335 (7611): 136.

Prospective Population-Based Study: The Strengths of Historical Cohort Studies



Rodolfo Pizarro

Rodolfo Pizarro,¹ Walter Masson²

¹ Head of Cardiology, Hospital Italiano Master in Clinical Effectiveness.

² Head of Cardiovascular Prevention. Hospital Italiano.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Cohort studies are characterized by being observational, longitudinal and analytical. In all of them, an exposure or “exposure factor” must be considered, a predetermined follow-up period (which must be complete for each individual that makes up the cohort, from the moment of enrollment to the end of the period considered) and the outcome of a result, (which will largely depend on the follow-up of the cohort).¹ The predetermined period of time should be sufficient for all study subjects to have the option of developing the event of interest or not. Likewise, eventual losses to the follow-up should not exceed 20%, as this could invalidate the results.

In short words, we could say that cohort studies must have an exposure, a follow-up period and an outcome.

Cohort studies can be prospective (the exposure oc-

curred or not, but the event has not yet occurred) or retrospective (the exposure and the event have already occurred). The retrospective design could be especially useful when the latency time is very long. The limitation of this type of cohort is that we must ensure that the data to be collected are recorded (exposures and potential confounders). In the case of prospective cohort studies, recording the data “forward” is more likely to be more effective.

The objectives of the cohort studies include: knowing the aspects of the natural history or the clinical course of a disease or an event of interest, determining incidence rates and risks, identifying protective or risk factors for the development of a disease event. interest, study the survival, etc. The advantages and disadvantages of cohort studies can be seen in table 1.

Table 1. Advantages and Disadvantages of Cohort Studies

Advantages	Disadvantages
You can investigate multiple outcomes that may be associated with multiple exposures.	Susceptible to losses during the follow up.
It allows to study the change in the exposure and the result over time.	It does not eliminate the risk of unmeasured or no recorded confounders.
Useful for examining rare exposures.	Susceptible to information bias and recall bias (retrospective cohort).
Useful to measure the incidence of the result.	Inefficient to evaluate rare events.
You can infer causality.	Costly in time and resources (higher in prospective cohorts).

Population-Based Cohort Studies (Framingham Study)

They are studies of large cohorts based on a defined part of the population or in its entirety, constituting a valuable resource to obtain scientific evidence oriented to the prevention and treatment of the main diseases of the population.

The first iconic study in cardiovascular disease was the Framingham study of cardiovascular risk that began in 1948 and included to 5209 men and women between 30 and 62 years of age from the city of Framingham (near Boston, of 60,000 inhabitants) who did not suffer from symptoms cardiovascular or cerebrovascular.² The study continued to recruit the descendants of the first subjects included between the years 1971 and 1975 (known as the Framingham Offspring Study).

The contribution of this large epidemiological study was relevant. Thanks to the monitoring of the population over a long period of time, it was possible to determine, (among other things), that age was a risk factor for the occurrence of the vascular events. In addition, it was found that coronary disease, and (in particular acute myocardial infarction), was twice as frequent in men compared to women and that it appeared earlier in the male sex. Likewise, the association between certain cardiovascular risk factors was established (in that historical context it was not yet established) such as arterial hypertension, smoking, diabetes or high cholesterol and the increased risk of presenting a cardiovascular event.

Thanks to the follow-up of the natural history of atherosclerotic disease new normality criteria were formulated and active behaviors aimed at cardiovascular prevention were established.

Finally, model building is common in the context of cohort studies. Researchers may need to build explanatory models or predictive models. In the explanatory model, the interest is focused on identifying variables that have a clinically possible and statistically significant association with the clinical outcome or event. Instead in the predictive modeling, the goal is to predict the probability or risk of presenting the outcome of interest in the future (prognosis).

From this large epidemiological study, functions or scores were developed to predict cardiovascular risk (predictive models). These functions allow in a practical and simple way the multifactorial estimation of risk, considering the impact of several risk factors together.

Risk scores are very useful tools in clinical practice, since they allow "classifying" people into different risk

groups and thus, to prioritize interventions with useful drugs in cardiovascular prevention in those subjects with a risk higher cardiovascular.

The first and classic cardiovascular risk score emerged from the Framingham cohort uses a scoring method to calculate coronary risk (acute myocardial infarction and death of coronary origin) at 10 years based on the following variables: age (35-74 years), sex, HDL-C, total cholesterol, systolic blood pressure, smoking (yes / no) and blood pressure medication (yes / no). Subsequently, and based on the data from the original cohort, other risk functions were created with the objective of predicting other vascular events (or a combination of them). Even some elaborated scores estimate risk with a longer time horizon (30 years).³ This was possible because the follow-up of the original cohort could be long, and the loss of information during follow-up (data collection over time) was not relevant. However, risk scores have limitations related to calibration and discrimination ability.⁴ This is so because the characteristics of the cohort (type of population, historical moment) from which the risk score arises are not necessarily the same as those observed in other populations where the score is to be applied. Ideally, if we want to use in our population risk scores arising from other cohorts, we must first validate it. Validity is the degree to which an instrument measures what it really intends or wants to measure. For this, it is usually compared with a reference standard (*gold standard*). In the case of risk functions, the *gold standard* will be the true proportion of cardiovascular events that occurred during a period of time. The validation analyzes to what extent the prediction of the risk score corresponds to reality. In this validation process, calibration (compares what is predicted by the risk function with what is actually observed) and discrimination (ability of risk functions to distinguish patients who will or will not have a cardiovascular event). In this sense, some countries have adapted the original Framingham functions, after validating them in their population.⁵

Many other prospective cohorts in various countries have been used to design risk scores. Thus, as an example, we have the PROCAM score (Germany), the QRISK (United Kingdom), or the SCORE project (Europe).⁶⁻⁸

In conclusion, cohort studies constitute one of the types of observational studies in which a group of people

who share or not share some characteristic (exposure) is followed over time, recording the results (events) in one or more time points. Like all types of studies, it has advantages and disadvantages. The generation of the explanatory and predictive models from these types of studies have great scientific value the iconic Framingham study is one such example of it.

References

1. Wang X, Kattan MW. Cohort Studies: Design, Analysis, and Reporting. *Chest* 2020; 158 (1S): S72-S78.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor-categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-1847.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation* 2009; 119 (24): 3078-3084.
4. Baena-Díez JM, Ramos R, Marrugat J. Predictive capacity of cardiovascular risk functions: limitations and opportunities. *Rev Esp Cardiol Supl* 2009; 9: 4B-13B.
5. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to southern European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(8): 634-638.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-315.
7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335(7611): 136.

Abordaje diagnóstico de la diarrea crónica

María Laura Moreno

Médica gastroenteróloga. Sección Intestino Delgado. Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):388-414

Recibido: 09/11/2020 / Aceptado: 27/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

La diarrea crónica constituye un motivo frecuente de la derivación al especialista y su prevalencia se estima en alrededor del 4 al 5%. Llegar a un diagnóstico etiológico es un verdadero desafío clínico. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su génesis son múltiples y, a veces, coexisten en un mismo individuo. Una anamnesis correctamente orientada y el examen físico permitirán identificar datos claves, principalmente la presencia de síntomas o signos de alarma con la intención de discriminar entre las causas funcionales y las orgánicas. El médico debe saber utilizar su criterio clínico, evaluar las probabilidades y utilizar los métodos diagnósticos disponibles con la orientación precisa para adecuarlos a cada caso en particular. La categorización de la diarrea en

acuosa, malabsortiva o inflamatoria intenta simplificar el proceso diagnóstico, si bien es solo orientativa. Es importante conocer las distintas patologías que se presentan con diarrea crónica, cuándo sospecharlas y cómo llevar adelante el proceso diagnóstico de manera costo-efectiva así como también los posibles desencadenantes (medicamentos, alimentos, trastornos endocrinológicos, tumores, radiación, etc.). El objetivo de la siguiente revisión es dar a conocer los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados en la diarrea crónica, así como las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles que nos permitan realizar un enfoque adecuado para su estudio.

Palabras claves. Diarrea crónica, diarrea funcional, síndrome del intestino irritable, malabsorción, esteatorrea, diarrea secretora, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, pruebas diagnósticas.

Diagnostic Approach to Chronic Diarrhea

Summary

Chronic diarrhea is a frequent reason for the referral to the specialist and its prevalence is estimated at around from 4 to 5%. Reaching an etiological diagnosis is a real clinical challenge. The pathophysiological mechanisms involved in its genesis are multiple and sometimes coexist in the same individual. A correctly oriented anamnesis and physical examination will allow to identify key data, mainly the presence of symptoms or alarm signs with the intention of discriminating between the functional and the organic causes. The doctor must know how to use his clinical judgment, evaluate the

Correspondencia: María Laura Moreno
Correo electrónico: marialaura_moreno@yahoo.com.ar

probabilities and use the diagnostic methods available with the precise orientation to adapt them to each particular case. The categorization of diarrhea as watery, malabsorptive or inflammatory attempts to simplify the diagnostic process, although it is only indicative. The objective of the following review is to present the different pathophysiological mechanisms involved in chronic diarrhea, as well as the available diagnostic and therapeutic tools that allow us to carry out an adequate approach for its study.

Key words. Chronic diarrhea; functional diarrhea; irritable bowel syndrome; malabsorption, steatorrhea, secretory diarrhea, coeliac disease, inflammatory bowel disease, diagnostic testing.

Abreviaturas

HC: Historia clínica.

CCR: Cáncer colorrectal.

EII: Enfermedades inflamatorias intestinales.

EC: Enfermedad celíaca.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

ATB: Antibióticos.

DBT: Diabetes.

FODMAPS: Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

STROKE: Accidente cerebro vascular.

VIC: Válvula ileocecal.

SB: Sales biliares.

SBID: Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

ESD: Eritrosedimentación.

PCR: Proteína C reactiva.

AG: Anión gap.

CPF: Calprotectina fecal.

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta.

SGNC: Sensibilidad al gluten no celíaca.

SII-D: Síndrome del intestino irritable variedad diarrea.

DF: Diarrea funcional.

TSOMF: Test de sangre oculta en materia fecal.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

EIA: Enzimoanálisis.

GDH: Glutamato deshidrogenasa.

EA: Enteritis actínica.

MAB: Malabsorción de los ácidos biliares.

DCL: Deficiencia congénita de lactasa.

IL: Intolerancia a la lactosa.

TAE: Test del aire espirado.

ID: Intestino delgado.

JMAF: Jarabe de maíz de alta fructosa.

CM: Colitis microscópica.

CC: Colitis colágena.

CL: Colitis linfocítica.

TNE: Tumores neuroendocrinos.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

AR: Artritis reumatoidea.

VCC: Videocolonoscopia.

RSC: Rectosigmoideoscopia.

LIEs: Linfocitos intraepiteliales.

RM: Resonancia magnética.

TC: Tomografía computada.

TNE-GEP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

PET/TC: Tomografía por emisión de positrones.

CgA: Cromogranina A.

VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

SST: Somatostatina.

SZE: Síndrome de Zollinger Ellison.

G: Gastrinemia.

5-HIAA: Ácido 5 hidroxindolacético.

SS: Somatostatina.

MTS: Metástasis.

T: Tumor.

HTA: Hipertensión arterial.

NEM: Neoplasia endócrina múltiple.

IPE: Insuficiencia pancreática exocrina.

H: Hidrógeno.

CH₄: Metano.

CA: Ácido cólico.

CDCA: Ácido quenodesoxicólico.

ADC: Ácido desoxicólico.

5-HT: Serotonina.

ALC: Ácido litocólico.

TBC: Tuberculosis.

RT: Radioterapia.

PC: Pancreatitis crónica.

FXR: Receptor farsenoide X.

IDCV: Inmunodeficiencia común variable.

EW: Enfermedad de Whipple.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

EAI: Enteropatía autoinmune.

T1DM: Diabetes mellitus tipo 1.
TG2: Transglutaminasa 2.
E: Especificidad.
S: Sensibilidad.
NBI: Narrow-band imaging.
FICE: Fujinon intelligent chromo endoscopy system.
AV: Atrofia vellositaria.
EC: Enfermedad de Crohn.
CU: Colitis ulcerosa.
LES: Lupus eritematoso sistémico.
PTI: Púrpura trombótica idiopática.
LNH: Linfoma no Hodgkin.
GVHD: Enfermedad de injerto contra huésped aguda.
GE Eo: Gastroenteritis eosinofílica.
HPF: Campos de gran aumento.
IFN: Interferón gamma.
SNC: Sistema nervioso central.
ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción.
SC: Esprúe colágeno.
CMV: Citomegalovirus.
CD: Clostridium difficile.
ICD: Infección por Clostridium difficile.
ICC: Células intersticiales de Cajal.
SNE: Sistema nervioso entérico.
NANC: No adrenérgica no colinérgica.
ON: Óxido nítrico.
CL a1 AT: Clearance de alfa 1 antitripsina.
VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.
VCE: Videocápsula endoscópica.
MF: Materia fecal.
TSH: Tirotrófina.
VPN: Valor predictivo negativo.
CTNA: Ensayo de neutralización de citotoxina.
NAAT: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.
IGIV: Inmunoglobulina endovenosa.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
SIRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina.
ADEK: Vitaminas liposolubles A, D, E y K.
ACG: Sigla American College of Gastroenterology.
CT: Cultivo toxigenico.
CCNA: Cell Cytotoxicity Neutralization Assay Prueba de neutralización de citotoxicidad.

Introducción

Se define a la diarrea crónica como a la alteración persistente de la forma de las heces, consideradas las consistencias entre los tipos 5 a 7 de la Escala de Bristol y al aumento en la frecuencia de las deposiciones de una duración mayor a 4 semanas. Su prevalencia es difícil de estimar, pero se la considera aproximadamente entre el 4 al 5% y es una causa frecuente de derivación a los médicos especialistas gastroenterólogos. Las alteraciones en la secreción gástrica, biliar y pancreática, así como los defectos en los mecanismos de la absorción mucosa, bien por la alteración en los transportadores específicos o por una lesión inflamatoria con lesión epitelial, mucosa, transmural, patología linfática o incluso por aumento de presión vascular, producirán diarrea. Conocer los mecanismos fisiopatológicos y las distintas patologías que causan diarrea es necesario para llevar adelante el proceso diagnóstico con un adecuado balance costo-efectividad.

Para el abordaje diagnóstico de los pacientes con diarrea crónica, el primer paso es realizar una detallada **historia clínica (HC)** que deberá incluir los siguientes datos:

- **edad;**
- **antecedentes familiares:** cáncer colorrectal (CCR), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o enfermedad celíaca (EC);
- **antecedentes quirúrgicos:** gastrectomía, resección intestinal, intestino corto, bypass gástrico, colecistectomía, etc.;
- **medicación crónica:** magnesio, antihipertensivos, hipoglucemiantes, antibióticos, antiarrítmicos, inmunosupresores, AINEs, antineoplásicos, etcétera;
- **medicación en los últimos meses:** ATB, inmunosupresores;
- **pérdida de peso:** peso habitual, peso actual y porcentaje de pérdida de peso;
- **presencia de dolor abdominal;**
- **características de las deposiciones:** presencia de moco, pus, sangre o esteatorrea;
- **relación de la diarrea con la ingesta, el ayuno y el sueño;**
- **presencia de incontinencia;**
- **condiciones clínicas asociadas:** DBT, hipo/hipertiroidismo, esclerodermia o radioterapia;
- **alimentos desencadenantes de los síntomas:** caféina, alcohol, FODMAP, edulcorantes, lactosa, fructosa, etc.;
- **viajes recientes a zonas endémicas.**

Todos estos datos nos ayudarán a orientarnos hacia la sospecha de una **diarrea “funcional”** vs. una **diarrea**

de causa “orgánica” (Tabla 1) y también diferenciar la **diarrea de colon vs. del intestino delgado** (Tabla 2). El siguiente paso será solicitar **laboratorio general, específico o biomarcadores**. Más adelante analizaremos la utilidad de las distintas herramientas diagnósticas disponibles. Todos estos datos nos permiten clasificar la diarrea como **acuosa, malabsortiva o inflamatoria** (Figura 1). Siempre debemos **considerar la diarrea ficticia o por uso de laxantes y descartar la incontinencia** (en pacientes añosos, con antecedentes de un trauma obstétrico, una cirugía pélvica, DBT o STROKE). El examen físico proporciona datos orientativos frente a la presencia de la hipotrofia

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre la diarrea funcional y la orgánica

	Funcional	Orgánica
Duración	Prolongada > 6 meses	Corta < 3 meses
Curso clínico	Intermitente	Continua
Presentación	Diurna	Nocturna
Síntomas de alarma*	Ausentes	Presentes
Volumen fecal	< 200 g/d	> 400 g/d

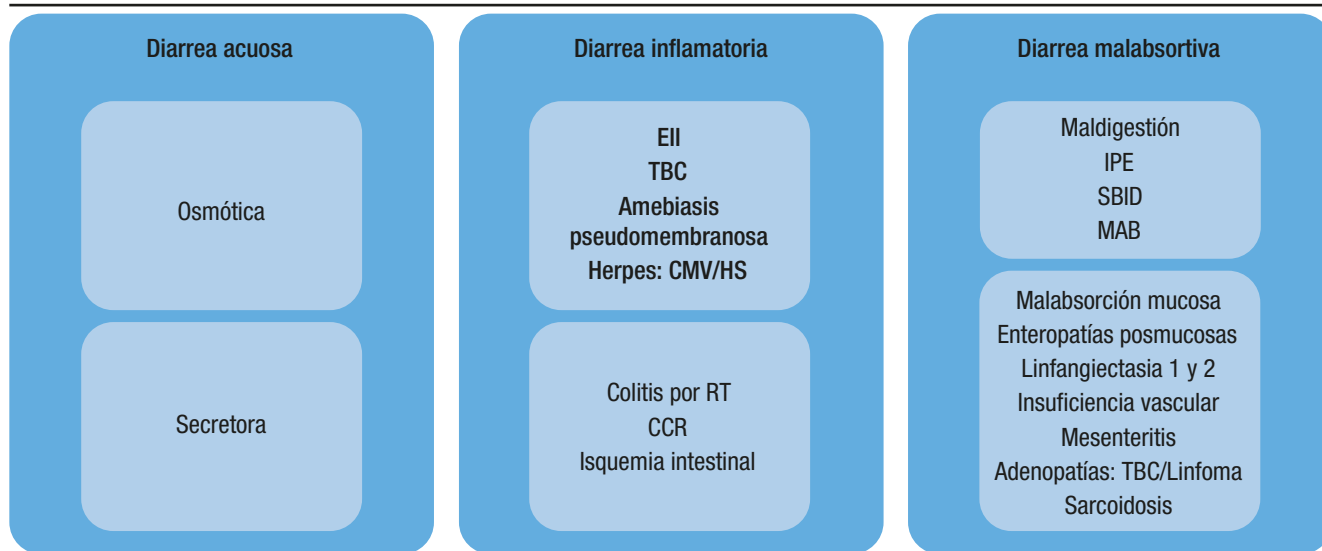
* Sangrado rectal, anemia, fiebre, pérdida de peso no intencional e inicio de los síntomas reciente en mayores de 50 años.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre la diarrea de colon y la del intestino delgado

Parámetros	Colon	Intestino delgado
Volumen	Escaso	Abundante
Características	Con moco, pus o sangre.	Abundantes, amarillentas y grasosas.
Síntomas acompañantes	Pujos, tenesmo y urgencia.	Borborismos o meteorismo.
Dolor	Marco colónico, hipogastrio y región sacra.	Centro abdominal y periumbilical.

Prolongada > 6 meses.

Figura 1. Diarrea acuosa osmótica y secretora; inflamatoria y malabsortiva



EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TBC: tuberculosis; HS: herpes simple; CMV: citomegalovirus; RT: radioterapia; CCR: cáncer colorrectal; IPE: insuficiencia pancreática exocrina; SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado; MAB: malabsorción de los ácidos biliares.

muscular, edemas, repercusión del estado nutricional, palidez cutáneo-mucosa, lesiones en la piel y mucosas por hipovitaminosis (aftas orales, queilitis, etc.), o lesiones dermatológicas específicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, etc.). El examen abdominal es importante para descartar la presencia de distensión, masas palpables,

visceromegalias o adenopatías. El **examen proctológico** será de suma importancia para detectar la presencia de fístulas, abscesos, pólipos o tumores del recto, evaluar la incontinencia y descartar un prolapso o la impactación fecal. Otras evaluaciones serán de ayuda complementaria como la manometría anorrectal y la ecografía endoanal.

Antecedentes quirúrgicos: debemos tener en cuenta que las resecciones extensas de íleon y colon derecho pueden producir diarrea. Las causas son múltiples: incremento en la velocidad del tránsito intestinal por pérdida de la válvula ileocecal (VIC) y de las hormonas sintetizadas en el íleon terminal, que normalmente regulan el tiempo de tránsito; síndrome del intestino corto y déficit de sales biliares (SB). El íleon es el sector específico de reabsorción de las SB y las resecciones ileales extensas (mayores a 100 cm) se acompañan de la disminución de la cantidad de las SB disponibles para llegar a una concentración micelar crítica necesaria para la correcta absorción de las grasas, pudiendo aparecer esteatorrea. Las resecciones más cortas del íleon (menos de 100 cm) pueden provocar diarrea colerética por la acción de las SB sobre el colon en continuidad. También puede desarrollarse el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID). Otras situaciones son: la diarrea colerética poscolecistectomía (hasta en un 10% de los pacientes) y las gastrectomías Billroth II con un asa aferente muy larga que pueden ser una fuente del SBID. Por otro lado, el vaciamiento gástrico acelerado posgastrectomía justifica la aparición de la diarrea que puede, aunque no siempre, asociarse a los síntomas de hipovolemia, hipotensión, palpitaciones y *flushing* (síndrome de *dumping*). Las resecciones masivas del intestino delgado, debidas generalmente a la enfermedad de Crohn, la isquemia mesentérica o la enterocolitis necrotizante, pueden provocar una diarrea crónica en el contexto de un síndrome de intestino corto.²

Laboratorio general: la evaluación inicial de un paciente con diarrea crónica deberá incluir una analítica que incluya un hemograma completo, la eritrosedimentación (ESD), la proteína C reactiva (PCR), los electrolitos séricos (sodio, potasio, calcio, magnesio y fósforo), la función renal y el hepatograma, el tiempo de protrombina, las proteínas totales, la albúmina, el colesterol, la función tiroidea y el proteinograma electroforético. Estas pruebas proporcionan información acerca del impacto de la diarrea sobre el estado general y nutricional del paciente y, a menudo, ofrecen pistas importantes para el diagnóstico. La existencia de anemia, trombocitosis, ESD y PCR elevadas, hipoproteïnemia, hipoprotrombinemia o hipocolesterolemia constituyen claros indicadores de una enfermedad de base orgánica. El hemograma aportará datos como la presencia de la anemia (ferropénica o megaloblástica) y la eosinofilia (parasitosis, alergias, gastroenteritis eosinofílica). La hipoalbuminemia tiene alta especificidad para la presencia de una enfermedad orgánica (enteropatía perdedora de proteínas, EII, desnutrición). La hipogammaglobulinemia podría orientar a inmunodeficiencias y la hipergammaglobulinemia a procesos inflamatorios o

infecciosos (descartar siempre VIH). La presencia de la deficiencia de hierro es un indicador sensible de la patología del intestino delgado, particularmente la EC. Ante sospecha de la EC se solicitará la serología específica: anticuerpos antitransglutaminasa IgA (a-tTG IgA) + IgA total o a-tTG IgA/DGP IgG y anticuerpos antiendomiso (EmA IgA) en casos dudosos, como prueba confirmatoria. La prueba serológica para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ayudará a la investigación en los pacientes positivos para descartar causas frecuentes de diarrea en este grupo, como las infecciones oportunistas (*Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Isospora belli* y norovirus) o la enteropatía crónica por enfermedad del SIDA. El TSOMF será de utilidad si los síntomas son sospechosos de malignidad, ante la ausencia de sangrado rectal evidente. La calprotectina fecal (CPF) (si < 40 años) es útil en el diagnóstico diferencial del SII y EII en los adultos en quienes no se sospecha cáncer. La CPF es una proteína que se encuentra en los neutrófilos y, en presencia de inflamación intestinal activa, los neutrófilos migran a la mucosa intestinal. Cualquier alteración de la arquitectura de la mucosa, debido al proceso inflamatorio, da como resultado la fuga de los neutrófilos y, por lo tanto, de la calprotectina en la luz y su posterior excreción en las heces. Se utiliza como nivel de corte el valor de 50 µg/g. Otras causas de la CPF elevada incluyen el CCR, la gastroenteritis infecciosa y las drogas como los AINEs y los IBP. Los niveles mayores a 250 µg/g de heces sugieren una inflamación activa que se correlaciona con la inflamación endoscópica. Un corte de 50 µg/g mejora la sensibilidad, pero disminuye la especificidad, lo que resulta en investigaciones invasivas innecesarias. Sin embargo, un corte de 250 µg/g puede mejorar la especificidad, pero perder o retrasar el diagnóstico de la EII en varios pacientes.³

Estudio de la materia fecal: cálculo del anión *gap* (AG). Para discernir entre las diarreas osmóticas o las secretoras, se solicitará un ionograma fecal. Se calcula con la siguiente fórmula: $290 - [2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) \text{ MF}]$. En la diarrea osmótica el AG será mayor a 125 mmol/L y en la secretora, menor de 50 mmol/L. Muchas veces los fenómenos que generan la diarrea son mixtos y los resultados serán sólo orientativos. Otros: volumen de materia fecal en 24 horas, pérdida de grasa (pruebas de Van de Kamer o esteatocrito) y *clearance* de $\alpha 1$ antitripsina (aumentado en enteropatía perdedora de proteínas, como en la EII, yeyunoileitis ulcerativa y linfangiectasia intestinal). La infección por *Clostridium difficile* debe sospecharse en los pacientes con antecedentes del uso de antibióticos, pero también en grupos de mayor riesgo (IRC, DBT, inmunosuprimidos, trasplantados, embarazadas y en recaída de pacientes con la EII). El diagnóstico se podrá realizar en dos etapas.

El primer paso identifica la presencia del organismo con determinación de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH por método de EIA) o pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (PCR). La segunda etapa busca demostrar la producción activa de la toxina *C. difficile* (toxina A y B por método de EIA). Tal combinación, de una prueba sensible y luego una prueba específica, da altos valores predictivos negativos y positivos cuando las pruebas concuerdan. Determinación de pH fecal: la malabsorción de los carbohidratos resultará en un pH < 6, ya que a medida que los carbohidratos alcanzan el colon son fermentados por las bacterias, liberando ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que acidifican las heces.^{1,2}

Diarrea funcional. Síndrome de intestino irritable

El SII afecta a aproximadamente el 20% de la población. Los síntomas del SII-D y la DF muchas veces se asemejan a los presentes en otras situaciones clínicas como en la EC, el SBID, la intolerancia a los hidratos, la intolerancia a los FODMAP y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC). El diagnóstico diferencial es un desafío y las distintas pruebas diagnósticas y terapéuticas serán de gran ayuda. Es importante evaluar la presencia de los signos y los síntomas de alarma, llamados “banderas rojas”: la pérdida de peso no intencional, el sangrado rectal, la historia familiar de cáncer colorrectal, la anemia, la masa rectal o abdominal, los síntomas nocturnos, los marcadores de inflamación elevados (ESD o PCR), la diarrea sanguinolenta o mal estado general y la diarrea de < 3 meses de duración nos orientan a causas orgánicas. La ausencia de ellos, en conjunto con síntomas como los definidos en los criterios de Roma IV (Tabla 3) y un examen físico normal, sugiere un trastorno intestinal funcional: un síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D) o una diarrea funcional (DF). Su especificidad es solo de aproximadamente del 52 al 74% y estos criterios no excluyen de manera confiable la EII, la colitis microscópica o la diarrea por ácidos biliares.⁴

Tabla 3. Criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII

Presencia de un dolor abdominal recurrente al menos 1 día/semana en los últimos 3 meses, con al menos dos de los siguientes criterios:

- relacionado con la defecación;
- asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones;
- asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.

Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas comienzan al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Enteritis actínica

La enteritis actínica (EA) ocurre en hasta el 20% de los pacientes tratados con irradiación pélvica, típicamente 1,5 a 6 años después de la irradiación, aunque son posibles presentaciones posteriores. Los factores de riesgo incluyen: la cirugía abdominal previa, ciertas comorbilidades, la dosis de radiación, el fraccionamiento y la técnica, como así también, la quimioterapia concomitante. Es causada por el daño directo a los enterocitos y la isquemia por daño de los vasos sanguíneos. La fibrosis y el daño linfático son comúnmente vistos. Los pacientes pueden presentar cuadros de diarrea crónica como consecuencia del daño intestinal. El intestino dañado pierde capacidad de absorción y está predisuesto al SBID, particularmente si se desarrollan estenosis. Si está implicado el íleon distal se podrá presentar una malabsorción de los ácidos biliares (MAB).^{1,2}

Diarrea crónica acuosa osmótica

Se debe a la ingesta de sustancias poco o no absorbibles y osmóticamente activas que atraen agua hacia la luz intestinal, suele ser de volúmenes no mayores a 1 litro y cede con el ayuno. Solemos denominar reacciones adversas a los alimentos como causas de la diarrea osmótica.

Causas:

- Malabsorción de carbohidratos: déficit de disacaridas. Intolerancia a lactosa y fructosa.
- Ingesta de antiácidos con magnesio.
- Ingesta de laxantes osmóticos (lactulosa, polietilenglicol, fosfatos, sulfato).
- Ingesta excesiva de carbohidratos poco absorbibles: lactulosa; sorbitol, manitol (presentes en golosinas y chicles “sin azúcar”), fructosa; fibra.
- Síndrome de la malabsorción.

Reacciones adversas a los alimentos

Como causa frecuente de la diarrea osmótica, debemos tener en cuenta las reacciones adversas a los alimentos. Denominamos reacciones adversas a los alimentos a la aparición de síntomas a partir de reacciones a diferentes componentes de los alimentos. Incluyen: 1) las **mediadas inmunológicamente**, como la alergia alimentaria y la EC, que son provocadas por **proteínas** alimentarias y 2) las **no mediadas inmunológicamente** como la intolerancia a los **hidratos de carbono** (intolerancia a la lactosa, fructosa, sorbitol, FODMAP, etc.) (Figura 2). Las intolerancias a los hidratos pueden deberse a defectos enzimáticos (ej.: intolerancia a la lactosa), a trastornos a nivel del trans-

porte (ej.: intolerancia a la fructosa) y otros mecanismos que se mencionan a continuación. Los síntomas digestivos que se producen frente a la malabsorción de los hidratos de carbono se deben a los efectos osmóticos que ellos generan atrayendo agua hacia la luz intestinal y generando diarrea osmótica por un lado y, por otro lado, debido a la fermentación de los mismos por las bacterias intestinales, con la consiguiente producción de gas, distensión, meteorismo y dolor abdominal. Los síntomas extraintestinales (cefalea, vértigo, deterioro de la memoria y letargo) se han descrito en hasta el 20% de los pacientes. Estos síntomas

sistémicos podrían ser el resultado de metabolitos tóxicos, producidos por la fermentación bacteriana del colon.

Las intolerancias a los hidratos de carbono pueden dividirse en las de origen genético o de origen no genético (Figura 3). Dentro de las de origen genético se encuentran las de inicio temprano (deficiencia congénita de sucrasa-isomaltasa, de lactasa y la malabsorción glucosa-galactosa) y las tardías como la intolerancia a la lactosa del adulto. Las de origen no genético incluyen las causas funcionales, como la intolerancia a la fructosa, al sorbitol y a los FODMAP.

Figura 2. Reacciones adversas a los alimentos

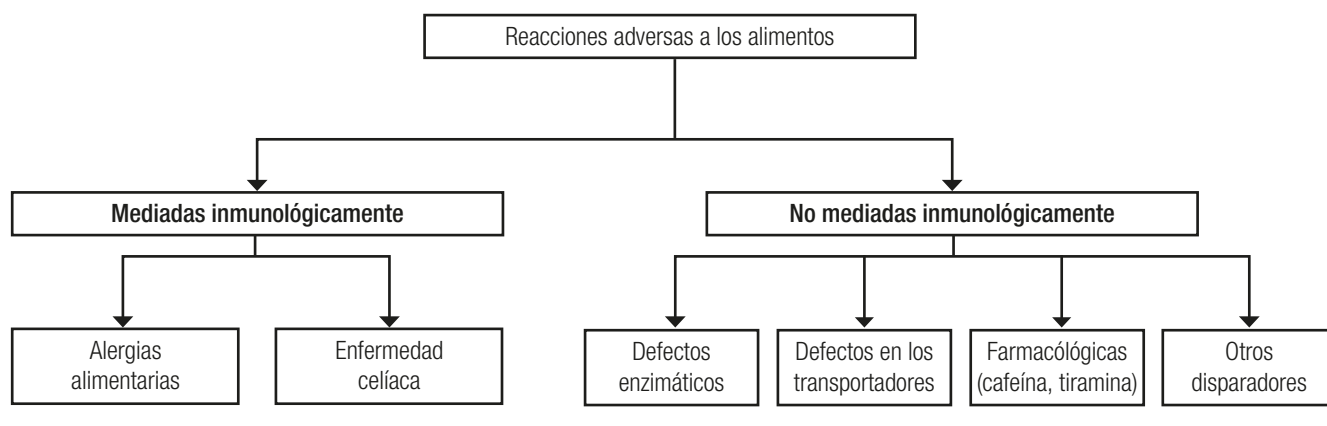
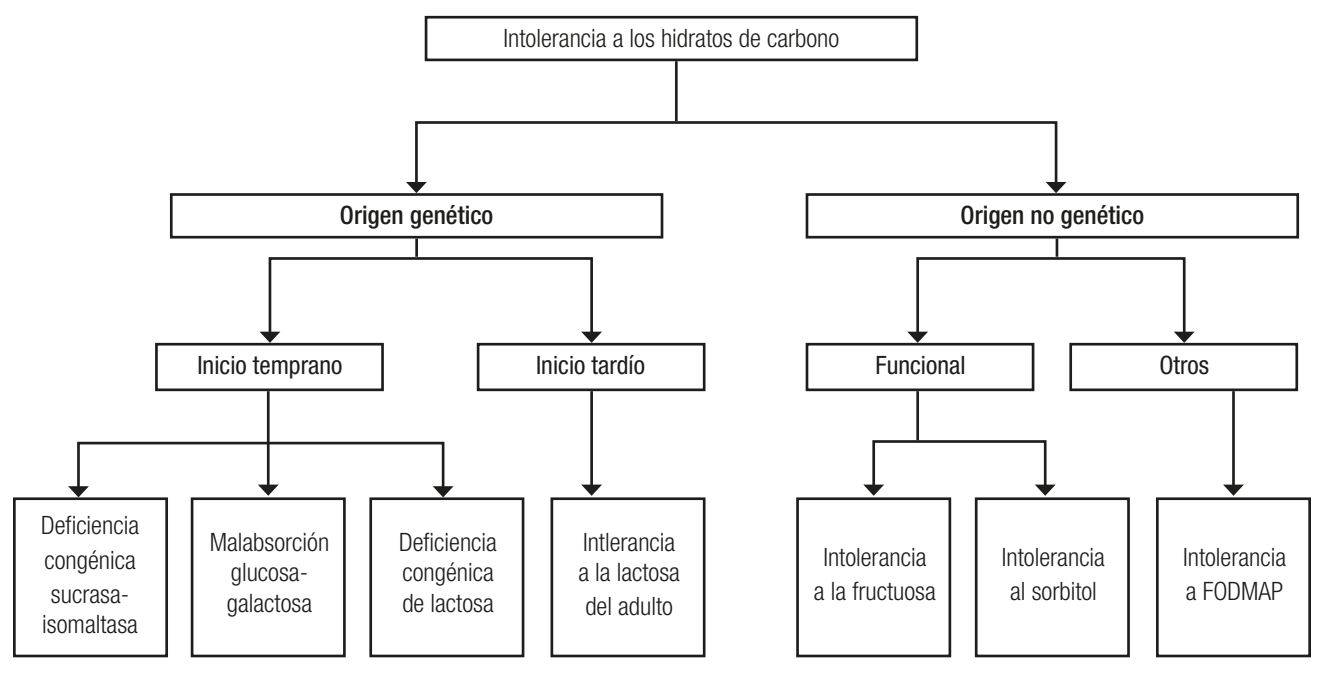


Figura 3. Intolerancia a los hidratos de carbono



Intolerancia a la lactosa: (IL)

Existen tres tipos diferentes:

1. deficiencia **congénita** de lactasa (DCL o agalactia),
2. deficiencia **primaria**, y
3. deficiencia **secundaria**.

1. La DCL es una enfermedad extremadamente rara, autosómica recesiva (mutación en el gen de la lactasa hidrolasa ubicado en el cromosoma 2q21.3) caracterizada por la ausencia o reducción de la actividad enzimática desde el nacimiento. El comienzo de los síntomas (diarrea, falta de crecimiento, alteraciones hidroelectrolíticas) se da en los primeros días después del nacimiento, con el inicio de la lactancia con leche materna o de fórmula que contenga lactosa. Los síntomas desaparecen cuando se modifica la dieta a otra sin lactosa.

2. La **intolerancia primaria** o hipolactasia es una condición autosómica recesiva frecuente que resulta de un cambio regulado por el desarrollo de la expresión del gen de la lactasa. Es **el tipo más común**. La malabsorción de lactosa (disacárido) es una condición muy común, caracterizada por la deficiencia de la enzima lactasa (disacaridasa β -galactosidasa) que se encuentra en la membrana del borde en cepillo de la mucosa intestinal. La enzima hidroliza la lactosa en sus componentes galactosa y glucosa en el proceso final de su digestión. Luego, la glucosa y galactosa (monosacáridos) se absorben activamente en el intestino delgado. En los neonatos se encuentran concentraciones fisiológicamente altas de esta enzima. Después del destete, se produce una reducción irreversible y genéticamente programada de su actividad en la mayoría de la población mundial, lo que provoca una malabsorción primaria de lactosa. Cuando la malabsorción de lactosa se asocia con manifestaciones clínicas como la distensión abdominal, el meteorismo, el dolor abdominal y la diarrea, se produce lo que denominamos "intolerancia a la lactosa". Los síntomas generalmente se desarrollan 30 minutos a 2 horas después de la ingestión de los alimentos que contienen lactosa. En todo el mundo, alrededor del 65% de los adultos pierde la capacidad de digerir la lactosa, con una prevalencia determinada étnicamente que varía desde menos del 10% en los europeos del norte hasta más del 90% en los asiáticos orientales. Pueden experimentar síntomas que comienzan entre los 2 y 3 años o más tarde en la infancia (5-6 años) o adolescencia.⁵

3. La IL **secundaria** es una **condición transitoria** que deriva del daño intestinal secundario a distintas enfermedades como las infecciones, las gastroenteritis virales, la giardiasis, la alergia alimentaria, la EC, el SBID, la enfermedad de Crohn o la enteritis inducida por

radiación/quimioterapia. Todas las condiciones patológicas que causan daño mucoso del intestino delgado pueden inducir una reducción de la expresión de la lactasa determinando una deficiencia de lactasa secundaria y transitoria. El tratamiento del trastorno subyacente suele restaurar los niveles de la lactasa y mejorar los signos y síntomas, aunque esto puede llevar tiempo. El diagnóstico de la IL a menudo se realiza sobre una base clínica y la mejoría sintomática surge con una dieta sin lactosa. Sin embargo, hay varios métodos diagnósticos disponibles: la medición de la actividad de la enzima lactasa directamente en las muestras de biopsia de tejido del intestino delgado (procedimiento invasivo y de baja sensibilidad ya que la actividad de la disacaridasa en una pequeña muestra de biopsia no refleja necesariamente la actividad yeyunal en su conjunto). Una prueba genética del **polimorfismo C/T13910 Y G/A 22018** puede usarse para la detección de la IL primaria. Los pilares de diagnóstico de la intolerancia a la lactosa de tipo adulto son la anamnesis y el test del aire espirado (TAE) o del aliento con lactosa (prueba rápida y no invasiva) que permite medir el contenido de hidrógeno en el aire espirado. Un aumento del H₂ \geq 20 partes por millón (ppm) por encima del nivel de referencia, desde el minuto 90 (fermentación por las bacterias colónicas del azúcar no absorbido en el ID), se considera positivo. Resultados falsos negativo o positivo pueden ser secundarios a distintos factores como: las condiciones que afectan la microbiota intestinal (por ejemplo, uso reciente de antibióticos), la ausencia de las bacterias productoras de hidrógeno (10-15% de la población), la ingestión de dietas altas en fibra antes de la prueba, el SBID o trastornos de la motilidad intestinal. El tratamiento consiste en una dieta sin lactosa junto con suplementos de calcio y vitamina D. Las recomendaciones de calcio son de 700 mg/día para niños de 4 a 9 años y 1300 mg/día para mayores de 10 años. Los datos disponibles sugieren que los adolescentes y adultos pueden ingerir hasta 12 g de lactosa (equivalente a 1 taza de leche o 240 ml) sin presentar síntomas o con síntomas mínimos. Se recomienda el consumo de cantidades tolerables de leche o fraccionada a lo largo del día y alimentos con baja cantidad de lactosa como quesos duros. La terapia de reemplazo enzimático con lactasa microbiana exógena (obtenida de levaduras u hongos) representa una posible estrategia para la deficiencia primaria de lactasa. Es importante considerar que la IL puede ser parte de una intolerancia más amplia como es la intolerancia a los FODMAP. Esto está presente en un alto porcentaje de pacientes con el SII y este grupo no sólo requiere restricción de la ingesta de lactosa, sino también una dieta baja en los FODMAP para mejorar los síntomas gastrointestinales.⁵

Intolerancia a la fructosa

La fructosa es un monosacárido ($C_6H_{12}O_6$) que se absorbe a través de un transportador por difusión facilitada. Los transportadores son miembros de la familia de transportadores de glucosa (GLUT). La fructosa se encuentra en frutas, miel y también en el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) incluido en edulcorantes y refrescos. Se plantea que los transportadores pueden saturarse frente a altas concentraciones de fructosa; es decir que cuando se consume cantidad suficiente como para superar la capacidad de absorción puede producirse diarrea y otros síntomas. Es fundamental la educación alimentaria de los pacientes para evaluar la tolerancia individual, indicar la eliminación (dieta baja en fructosa < 3-5 g de F/porción) por 2 a 6 semanas y luego la reintroducción. En general los pacientes pueden tolerar 10-15 g de fructosa por día y se recomienda el fraccionamiento a lo largo del día. El diagnóstico puede realizarse con el test de hidrógeno en el aire expirado.⁵

Intolerancia a los FODMAP

Se ha planteado que existen otros componentes de la dieta como posibles disparadores de los síntomas digestivos, dentro de ellos los llamados FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables). Son carbohidratos de cadena corta, de pequeño tamaño, pobremente absorbidos, con alta actividad osmótica y rápidamente fermentables por la acción de bacterias que, además, modulan la composición de la microbiota y la síntesis de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acético, propiónico y butírico). Los FODMAP se absorben poco debido, principalmente, a la ausencia de enzimas lumenales capaces de hidrolizar los enlaces glucosídicos existentes en los carbohidratos, a la ausencia o baja actividad de las enzimas del borde en cepillo (ej.: lactasa) o la presencia de transportadores epiteliales de baja capacidad (ej.: fructosa, transportador GLUT-2/GLUT-5). Muchos pacientes informan exacerbaciones de sus síntomas después de la ingestión de determinados alimentos, lo que aumenta el interés por el papel que desempeña la dieta, por ejemplo, en el SII. Específicamente, se ha demostrado que las dietas bajas en los FODMAP ayudan a aliviar los síntomas gastrointestinales en estos pacientes. Es probable que los FODMAP promuevan el malestar intestinal a través de los efectos osmóticos, así como a través del aumento de la producción de gas después de una rápida fermentación por bacterias en el intestino delgado distal y colon. Esto es pertinente para la hipótesis FODMAP que sugiere que son las dosis acumulativas, más que los carbohidratos individuales, los principales responsables de los síntomas en el SII.

Existen diferentes tipos: el GLUT-5 de alta afinidad ubicado en la membrana apical, independiente de glucosa y dependiente de un gradiente de concentración; el GLUT-2 de alta capacidad, cotransportador con fructosa y dependiente de glucosa, ubicado en la membrana basolateral y apical, que también transporta activamente glucosa y galactosa; y el SGLT1 cotransportador sodio/glucosa.

Se ha observado dismotilidad intestinal después de la ingestión de poliol. Los estudios muestran un tiempo de tránsito intestinal acelerado, lo que evidencia de forma indirecta el efecto de los polioles sobre la motilidad en el SII. Se presume que esto es secundario a los efectos de la ósmosis y la retención de agua dentro de la luz del intestino delgado, que al aumentar la biomasa podría aumentar la peristalsis. Aunque la malabsorción probablemente explica una parte de los síntomas, es probable que otros factores, incluido el tipo de poliol ingerido, el patrón de consumo y la capacidad del colon para reabsorber agua, también estén involucrados en la inducción de los síntomas. Los FODMAP aumentan el volumen de las heces, mejoran la absorción del calcio, modulan la función de inmunidad y disminuyen los niveles del colesterol sérico, triglicéridos y fosfolípidos. Por otro lado, estimulan selectivamente el crecimiento de algunos grupos microbianos como las bifidobacterias (efecto prebiótico). La fermentación de los carbohidratos pequeños en el colon resulta en la producción de los AGCC que tienen un efecto trófico sobre el metabolismo de los colonocitos al aumentar la producción de energía y la proliferación celular. La dieta baja en los FODMAP mejora los síntomas gastrointestinales globales del SII en el 68-86%, pero pueden tener efectos negativos a largo plazo a nivel nutricional y en el impacto sobre la microbiota intestinal. Con una dieta baja en los FODMAP se pierden los efectos beneficiosos de este grupo de alimentos ya que aportan vitaminas y antioxidantes y, además, esta dieta no soluciona todos los problemas ya que la misma no excluye al almidón resistente ni a la fibra, componentes también altamente fermentativos.⁵

Diarrea acuosa secretora

Normalmente, el intestino delgado y el colon absorben el 99% del líquido procedente no solo de la ingesta, sino de las secreciones endógenas salivares, gástricas, hepato-biliares y pancreáticas (10 litros de fluido por día). La reducción de la absorción de agua en tan solo un 1% de este volumen total, puede ser causa de una diarrea. Normalmente, en el intestino se produce tanto la absorción como la secreción del agua, aunque la primera es cuantitativamente superior. La diarrea puede surgir tanto por una disminución de la absorción, como por un aumento

de la secreción. Este tipo de diarrea, debida a la alteración del transporte epitelial de electrolitos y agua, se conoce como diarrea secretora. Diversas enfermedades afectan el transporte hidroelectrolítico a través de una alteración de los sistemas reguladores, inducida por el efecto de los mediadores de la inflamación (citoquinas, hormonas y toxinas). Todo ello justifica que la lista de las condiciones clínicas asociadas a la diarrea secretora sea muy amplia. Una misma entidad, además, es capaz de producir diarrea por múltiples mecanismos fisiopatológicos: un aumento de la secreción hidroelectrolítica y de la motilidad intestinal, los efectos de sustancias liberadas por las células neuroendocrinas (paracrinas), citoquinas liberadas por células inmunológicas activadas localmente o a distancia, péptidos y hormonas liberados de forma periférica y la propia actividad del sistema nervioso entérico. Estos moduladores pueden actuar, además, sobre más de un efector (función epitelial, contracción muscular, vías para celulares, etc.), ocasionando alteraciones simultáneas en el transporte de los iones, la motilidad o la permeabilidad mucosa. Por otro lado, en cualquiera de estas entidades que causan secreción, la diarrea puede agravarse por la ingesta de sustancias osmóticas. Un ejemplo es la EC donde la diarrea es secretora por la disminución de la absorción del agua y electrolitos, pero osmótica por la alteración de la absorción de los carbohidratos (monosacáridos y disacáridos), sumado a alteraciones de la motilidad gastrointestinal también descritos en esta enfermedad. Las diarreas de causa secretora suelen ser de altos volúmenes (> 1 L) y no ceden con el ayuno.

Causas:

- **malabsorción de ácidos biliares (MAB);**
- **colitis microscópica (CM):** colágena (CC) y linfocítica (CL);
- vasculitis;
- abuso de laxantes estimulantes (bisacodilo, antraquinonas-sen/ cáscara sagrada, fenoltaleína);
- fármacos;
- alergias alimentarias;
- alteraciones de la motilidad: diarrea posvagotomía/ postsimpatectomía, neuropatía autónoma diabética, SII, alcoholismo;
- causa endocrinológica: enfermedad de Addison, hipertiroidismo;
- **TNE:** gastrinoma; vipoma; somatostatina; síndrome carcinoide, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, síndrome de Zollinger-Ellison;
- mastocitosis sistémica;
- adenoma vellosos de recto.

Colitis microscópica

La CM típicamente se presenta como una diarrea acuosa intermitente que puede estar acompañada de síntomas como el dolor abdominal, la pérdida de peso y la incontinencia. Incluye dos entidades: la **colitis linfocítica (CL)** y la **colitis colágena (CC)**. Comúnmente se presenta en los pacientes mayores de 65 años y es más frecuente en las mujeres. Se estima que el 10% de las pacientes con diarrea acuosa crónica puede tener una CM. La fisiopatología de la diarrea se debe probablemente a cambios en la mucosa inflamada que llevan a la reducción de la absorción del cloro y sodio, a la inhibición de los canales de cloro/bicarbonato y a la alteración en la permeabilidad. Se asocia a factores de riesgo independientes como el uso de **medicamentos** (AINEs, IBP, antidepresivos IRS, estatinas y betabloqueantes); el tabaco y **condiciones autoinmunes** (EC, DBT tipo I, tiroiditis autoinmune y AR). El diagnóstico será definitivo con la observación por parte del patólogo de la presencia de un incremento de linfocitos intraepiteliales > 20/100 células epiteliales en la CL o de una banda de colágeno subepitelial > 10 µm en la CC. La banda de colágeno aparece extremadamente eosinofílica con tinción de rutina H&E, pero es mejor reconocida con la tinción tricrómica de Masson. En el colon sano, la banda de colágeno subepitelial no supera los 3 µm. Es de fundamental importancia realizar la VCC y la toma de biopsias del colon derecho, izquierdo y recto, aún ante la apariencia endoscópica normal de la mucosa en estos pacientes. Se demostró una afectación exclusiva del colon derecho en el 23% de los pacientes, pudiendo no ser diagnosticados con solo una RSC izquierda. El manejo terapéutico incluye: suspender el tabaco y los medicamentos posiblemente asociados, por un lado, y, por el otro, budesonida vía oral, como primera línea de tratamiento a 9 mg/d. Se pueden usar agentes antidiarreicos tradicionales (loperamida, difenoxilato) en casos leves. Como terapia de segunda línea pueden ser utilizados el subsalicilato de bismuto y la mesalazina con o sin colestiramina. La asociación mesalazina/ colestiramina es fisiológicamente razonable por la evidencia previa acerca de la asociación entre la CM y la MAB. La budesonida demostró ser superior a la mesalazina y al placebo en lograr la remisión clínica de los pacientes con la CM y es la droga de elección para el tratamiento de los casos severos. En general, no es necesario realizar una colonoscopia de control para evaluar la respuesta histológica. Se puede considerar suspender la budesonida después de 8 semanas de tratamiento. Un tercio de los pacientes permanecerá libre de síntomas a partir de entonces y no necesitará terapia de mantenimiento, mientras que otros presentarán recaídas. En este sentido, 2 estudios clínicos aleatorizados

mostraron que la terapia de mantenimiento con budesonida 6 mg/día durante 6 meses disminuyó el riesgo relativo de recaída clínica (RR: 0,34; IC 95% 0,19-0,6). Aunque el mantenimiento con budesonida puede comenzar con 6 mg, en la práctica, comúnmente se utiliza la mínima dosis efectiva. Se puede considerar el cese de la terapia de mantenimiento después de 6 a 12 meses. Aunque la biodisponibilidad sistémica de la budesonida es baja, el uso prolongado puede predisponer a osteoporosis. Terapias alternativas propuestas en casos refractarios son: metotrexato, anti-TNF y otros inmunomoduladores.⁶⁻⁹

Tumores neuroendocrinos (TNE)

Los TNE representan < 1% de las causas de diarrea crónica, pero deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las diarreas secretoras. Ante una diarrea acuosa profusa, con volúmenes fecales superiores a un litro diario, frecuentemente asociados a la hipopotasemia, la deshidratación y, en ocasiones, la acidosis metabólica, debe sospecharse la presencia de un TNE secretor de hormonas. Un 25-30% de los TNE-GEP es funcionante. Los TNE funcionantes secretores de péptidos son raros, pero frente a la sospecha deben solicitarse los estudios por imágenes convencionales y funcionales (la TC con contraste endovenoso dinámico, RM, entero TC o entero RM con contraste, PET/TC con ⁶⁸Galio, ¹¹¹In/^{99m}Tc-Octreótido

SPECT/TC). Los TNE son generalmente lesiones hipervasculares (realce arterial). En cuanto a las lesiones hepáticas, el patrón de realce permite identificar lesiones metastásicas de origen neuroendocrino y diferenciarlas de las secundarias a adenocarcinoma y otros tumores. La determinación de péptidos en suero (gastrina; serotonina; cromogranina A; histamina; glucagón; cortisol; VIP; calcitonina) o en orina (ácido 5-hidroxiindolacético; ácido vanilmandélico/metanefrinas; histamina) ayudará al estudio funcional ya que se consideran marcadores tumorales. La cromogranina A (CgA) es una glicoproteína que suele estar presente en todas las células endocrinas y neuroendocrinas y es considerada un marcador tumoral sensible para los TNE (sensibilidad 83% y especificidad 96%). Es útil como biomarcador en todos los TNE bien diferenciados independientemente de su localización, tanto en los funcionantes como en los no funcionantes. Es un buen marcador para evaluar la respuesta terapéutica e identificar recidiva y señala el crecimiento de la masa tumoral, por lo que es de utilidad pronóstica. Los análogos de somatostatina (SST), octreótido y lanreótido demostraron eficacia en el control de los síntomas en los tumores funcionantes con el síndrome carcinoide (diarrea severa y *flushing*) con dosis de 20 y 30 mg cada 28 días respectivamente. En la tabla 4 se resumen las principales características clínicas, localización y marcadores tumorales específicos de los TNE funcionantes que pueden presentar diarrea.

Tabla 4. Características principales de los TNE-GEP funcionantes que pueden presentar diarrea

Tumor	Hallazgos asociados	Pruebas selectivas
Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)	SZE 80% esporádicos; 20% NEM 1. Dolor abdominal, esofagitis erosiva, enfermedad ulcero péptica, pliegues gástricos engrosados, diarrea.	Gastrina N: 150 pg/mL G: > 1000 pg/mL Anticuerpos anticélulas parietales.
Carcinoide	En yeyuno, íleon, colon proximal, apéndice páncreas, pulmón y recto. Dolor abdominal, diarrea (80%), <i>flushing</i> (rubicundez y sudoración) y cardiopatía carcinoide (fibrosis de válvulas tricúspide y pulmonar).	5-HIAA orina de 24 horas (S 75% y E 88-100%) N: 0,7-8,2 mg/24 h. > 300 μmol o 57mg/24 horas CgA
Vipoma (síndrome de Verner Morrison o cólera pancreático WDHA)	Diarrea acuosa secretora (> 1 l/d), aclorhidria, deshidratación, hipokalemia y acidosis metabólica. VIP + AMPc secreción de agua y electrolitos (K).	VIP N: < 190 pg/mL TNE: 675 to 965 pg/mL
Somatostatinoma	En páncreas, duodeno y yeyuno. Diabetes, coledoclitiasis y esteatorrea.	SS (no disponible en Argentina)
Carcinoma medular de tiroides	5-8% de T. de tiroides. En células C parafoliculares. MTS en pulmón, hígado y hueso.	Calcitonina sérica (pg/mL)
Feocromocitoma	Glándula suprarrenal. HTA, cefalea, palpitaciones, palidez y sudoración. NEM II y neurofibromatosis.	Ácido vainillín mandélico

N: valor normal.

Diarrea malabsortiva

La malabsorción suele ir acompañada de esteatorrea y deposiciones voluminosas, malolientes y de color claro amarillento. Sin embargo, formas más leves de malabsorción pueden no dar lugar a ninguna anormalidad en las heces. Consideramos maldigestión a la alteración en la hidrólisis de los nutrientes que sucede a nivel de la luz intestinal. Debemos pensar como posibles causas: la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) y la malabsorción o concentración inadecuada de los ácidos biliares (MAB).

Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)

Es producida por numerosas patologías pancreáticas y extrapancreáticas frecuentes en la práctica clínica habitual. Es el estado de mal digestión de nutrientes causado por la insuficiente secreción de las enzimas pancreáticas, su inadecuada activación, su degradación precoz o la ineficiente interacción enzima-alimento, lo cual condiciona una malnutrición calórico-proteica y el déficit de vitaminas que impactan negativamente en la morbimortalidad de los pacientes, ya que los predispone a padecer complicaciones cardiovasculares, infecciones y fracturas óseas. Puede deberse a la reducción de las enzimas funcionantes que llegan al intestino, la inactivación de las mismas por un pH inapropiadamente bajo (ej: Síndrome de Zollinger Ellison) y por la alteración en la mezcla con la comida (asincronía después del *bypass* gástrico). Debemos sospecharla en los pacientes con antecedentes de alcoholismo, pancreatitis aguda necrotizante, pancreatitis crónica, fibrosis quística, resección pancreática y cáncer de páncreas, pero también en otras patologías como la DBT (26-44%), la EC (30%), el SII (6%) y la EII (19-30%). Los pacientes pueden presentar distensión y dolor abdominal, meteorismo, diarrea esteatorrea, pérdida de peso, déficit vitamínico (ADEK) y desnutrición. Para el diagnóstico existen pruebas de la función digestiva como el test de Van de Kamer o esteatocrito para confirmar la esteatorrea. El diagnóstico funcional se realizará con la determinación de la **elastasa** en la materia fecal, una enzima producida y liberada por el páncreas que permanece intacta durante el tránsito intestinal. Son considerados valores normales 200-500 µg/g, con valores de 100-200 µg/g en la IPE leve a moderada y < 100 µg/g en la IPE severa. Es un método altamente sensible y específico para la IPE avanzada (S: 73-100% y E: 80-100%) y su rendimiento es menor para formas leves a moderadas (S < 60%). La prueba no se ve afectada por la terapia concomitante con las enzimas pancreáticas de reemplazo y requiere solo una muestra de heces de 100 mg. Los parámetros bioquímicos a evaluar

en estos pacientes son: la albúmina, la transferrina, las vitaminas liposolubles (ADEK), la vitamina B12, el hierro, el zinc, el magnesio, la hemoglobina y la hemoglobina glicosilada. El tratamiento se realiza con las enzimas de reemplazo, el plan de alimentación adecuado y la suspensión de los hábitos tóxicos (especialmente el tabaco y el alcohol). Se recomienda iniciar con 20.000-25.000 UI de lipasa durante las ingestas: 2 cápsulas con el almuerzo y la cena, y 1 cápsula con el desayuno y la merienda. Las dosis podrán aumentarse progresivamente de modo que sean suficientes para lograr el control de los síntomas y la normalización del estado nutricional. Se recomienda suplementar con vitaminas y minerales.¹¹

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID)

La evidencia sugiere que el dolor, la distensión abdominal, la flatulencia y la diarrea son los síntomas más comunes descritos en los pacientes con el SBID. En los casos severos, pueden ocurrir deficiencias nutricionales que incluyen a la vitamina B12, la vitamina D y las deficiencias de hierro, pero, en la mayoría de los casos, estas son sutiles o indetectables. Algunos pacientes también pueden manifestar fatiga y falta de concentración. Sin embargo, ningún síntoma puede atribuirse específicamente al SBID. Los síntomas a menudo se superponen con los de otros diagnósticos como el SII, la DF o la dispepsia funcional. El cultivo del material intestinal, si bien es considerado la prueba de oro diagnóstica, tiene limitaciones: es invasivo, tiene un alto costo, presenta una incapacidad potencial para detectar cepas bacterianas difíciles de cultivar, la detección sólo del SBID es proximal y hay una potencial contaminación de la muestra. La prueba del aliento (método seguro y no invasivo) podrá realizarse utilizando distintos sustratos como la glucosa (G) o la lactulosa (Lac). Ambos sustratos se metabolizan cuando se exponen a las bacterias intestinales, con la producción del hidrógeno (H₂) y el metano (CH₄). Estos gases son absorbidos desde el tracto gastrointestinal hacia la sangre y, finalmente, exhalados a través de los pulmones. Se considera diagnóstico un aumento en las concentraciones de H₂, con respecto al basal > 20 ppm en 90 minutos y de CH₄ de > 10 ppm dentro de las 2 horas. La sensibilidad de la prueba de la glucosa en el aliento varió del 20 al 93% y la especificidad del 30 al 86%. La sensibilidad de la prueba de aliento con la lactulosa osciló entre el 31 y el 68% y la especificidad osciló entre el 44 y el 100%. La Lac puede acelerar el tránsito intestinal, dando resultados falsos positivos. Y para la G, una prueba negativa excluye el SBID proximal, pero no el distal ya que la glucosa se absorbe

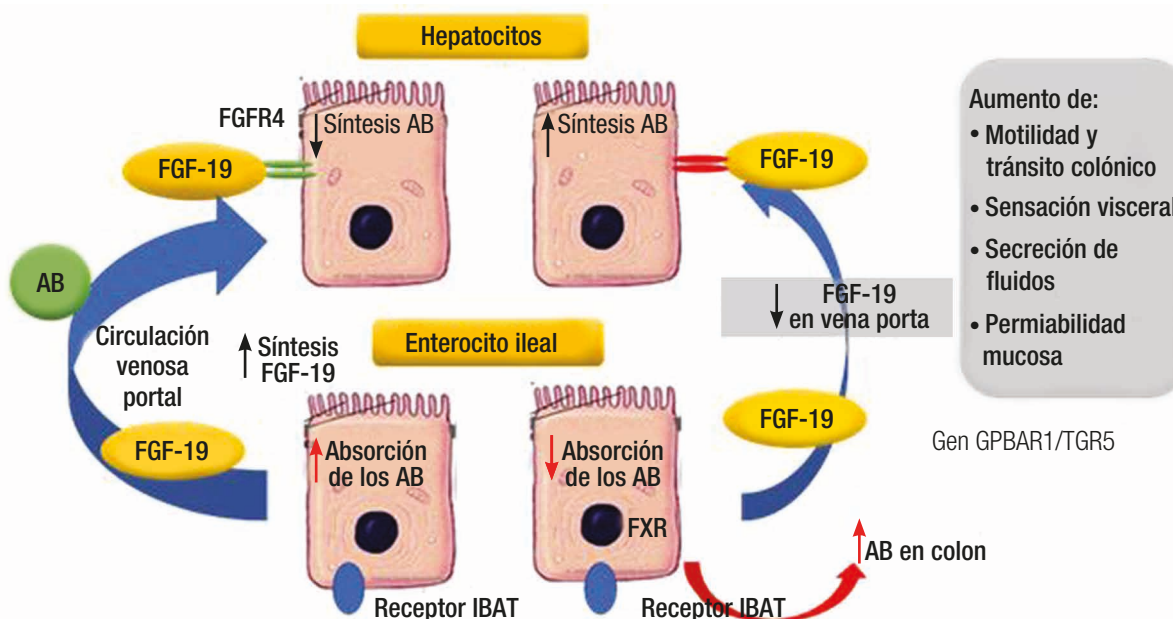
completamente en el yeyuno proximal. Finalmente, podría ser diagnosticado sobre la base de una respuesta clínica clara a un tratamiento empírico con antibióticos. El tratamiento con rifaximina u otros antibióticos de amplio espectro como el metronidazol suele ser efectivo. Algunos pacientes pueden requerir repetir los antibióticos en un nuevo ciclo del tratamiento y será de suma importancia tratar la condición subyacente que permitió el desarrollo del SBID, si es posible (Tabla 5).^{12, 13}

Tabla 5. Factores de riesgo subyacentes para el desarrollo del SBID

Causas mecánicas	Vólvulo/Intususcepción Posquirúrgicas (asa ciega, vagotomía, post-en-Y-de-Roux) Tumor de intestino delgado Fístulas, estenosis y bridas
Enfermedad sistémica y trastornos de la motilidad	DBT Esclerodermia Amiloidosis Enfermedad de Parkinson Insuficiencia renal crónica Hipotiroidismo Enfermedad celíaca EI (16,8%)
Motilidad	SII Seudoobstrucción Miopatías viscerales Posradioterapia
Medicamentos	Opiáceos Agentes antiseoretos
Condiciones malabsortivas	IPE Cirrosis Otras
Relacionadas con la inmunidad	VIH IDCV Déficit de IgA
Otras	Resección de válvula ileocecal (anastomosis ileocolónica) Edad avanzada Diverticulosis de intestino delgado PBE Pancreatitis crónica Fibromialgia Alcoholismo Esclerosis múltiple

Malabsorción de ácidos biliares (MAB)

La MAB es una causa muy frecuente de diarrea en los pacientes con la enfermedad de Crohn y el SII-D (Figura 4). De igual modo, la MAB es causa importante y tratable en los pacientes con diarrea idiopática crónica. La prevalencia estimada de la MAB es > 90% en los pacientes con la enfermedad de Crohn con resección ileal y del 11 al 52% en los pacientes no resecados. Es un factor importante en la fisiopatología del SII-D y se encuentra en un tercio de estos pacientes. Además, el 1% de la población general puede tener MAB. Los ácidos biliares (AB) son necesarios para la digestión de las grasas. Se estima que se sintetizan en el hígado 0,5 g de AB/día. La reserva total de los AB es de aproximadamente 3 g, de los cuales el 95% es recuperado a nivel ileal. Este ciclo se repite de 4 a 12 veces/día, lo que da como resultado una pérdida neta en las heces de solo 0,2 a 0,6 g/día (1-3%).¹⁸ Los AB primarios, principalmente el ácido cólico (CA) y el ácido quenodesoxicólico (CDCA), se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se secretan a la bilis conjugados con glicina o taurina para aumentar su solubilidad en agua. En el colon, los AB primarios se desconjugan y deshidroxilan a los AB secundarios, predominantemente el ácido desoxicólico (ADC) y el ácido litocólico (ALC) por la acción bacteriana. El colon reabsorbe por difusión pasiva alrededor del 75% de los AB. En el colon, los AGCC y el ADC estimulan la secreción de líquidos y la motilidad, es decir que niveles altos de los AB a nivel colónico provocan la diarrea acuosa. Hasta el 20% del almidón de la dieta escapa a la absorción en el intestino delgado, lo que resulta en la generación de los ácidos grasos de la cadena corta (AGCC) por las bacterias del colon. Se postula que los AGCC estimulan la liberación colónica de la serotonina (5-HT) por las células enteroendócrinas. Las causas de la diarrea por los AB incluyen: una deficiencia en el factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19) (hormona producida en los enterocitos, que regula la síntesis de los AB hepáticos); variaciones genéticas que afectan las proteínas involucradas en la síntesis y circulación enterohepática de los AB o en el receptor TGR5, que media las acciones de los AB (secreción y motilidad) en el colon. El TGR5 es un receptor importante que se expresa en las neuronas entéricas, las células enteroendócrinas y las neuronas espinales primarias aferentes involucradas en la transducción sensorial para mediar los efectos de los AB sobre la motilidad, directamente por su acción en las neuronas e indirectamente al estimular la liberación de serotonina. Los AB aumentan la permeabilidad mucosa, inducen la secreción de agua y electrolitos por los colonocitos (cloruro y el intercambio apical de Cl⁻ / OH⁻) y aceleran el tránsito colónico probablemente a través de

Figura 4. Circulación enterohepática de los AB. Diarrea por los AB en el SII-D

Mecanismos de disfunción intestinal relacionada con los AB en el SII-D o la diarrea por los AB idiopática. Los enterocitos ileales absorben el AB a través de un proceso mediado por los receptores (transportador ileal de los ácidos biliares [IBAT]). Los AB intracelulares activan el receptor farnesiloide (FXR) para aumentar la síntesis del FGF-19. El FGF-19 en la circulación portal regula en menos la síntesis de los AB en los hepatocitos (citocromo P450/enzima 7 α -hidroxilasa/ "CYP7A1"). Los trastornos de la síntesis de FGF-19 por los enterocitos ileales o las variaciones genéticas del complejo FGFR4 o klotho- β conducen a una concentración excesiva de los AB en el colon, lo que da lugar a la activación del receptor 1 del AB acoplado a proteína G (GPBAR1 o TGR5) con estimulación de las células entero endócrinas (por ejemplo, liberación de 5-HT) y estimulación de la motilidad colónica con aceleración del tránsito colónico, activación de la sensación visceral y secreción de los líquidos (a través de un aumento de AMPc intracelular, aumento de la permeabilidad de la mucosa o secreción de iones de cloruro). La variación genética de TGR5 se asocia con un tránsito colónico acelerado en el SII-D.

Adaptado de: Camilleri M. *Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. Gut Liver* 2015.¹³

la estimulación de las neuronas ganglionares mientéricas por el TGR5, en parte estimulando las contracciones colónicas propagadas de gran amplitud.^{15, 16}

Se ha clasificado la malabsorción de las sales biliares en tres tipos:

Tipo I: secundaria a resección o enfermedad ileal activa (E. Crohn, TBC, RT). Puede dar diarrea colerética por estimular la secreción de cloro y agua a nivel colónico o esteatorrea por la malabsorción de grasas al disminuir la concentración micelar crítica.

Tipo II o idiopática: asociada con el aumento en la producción. Se estima que ocurre en el 25-28% de los pacientes con la DF y el SII-D basado en un ⁷⁵SeHCAT < 10%. Se asocia con un defecto en la regulación en menos de la síntesis de los AB mediada por FGF19, llevando a sobreproducción de los AB (por disminución de los niveles circulantes de FGF-19).

Tipo III no relacionada con la disfunción ileal: asociada con otras condiciones gastrointestinales: poscolectomía, posvagotomía, la EC, el SBID, la pancreatitis

crónica (PC) y la colitis microscópica (CM). Se asocia con tiempos de tránsito intestinal acelerados.

Una cuarta categoría puede resultar de una síntesis hepática excesiva de los AB; por ejemplo, el fármaco hipoglucemiante oral metformina se asocia con un aumento de la síntesis de los AB hepática.^{13, 18}

Diagnóstico: tradicionalmente, se ha argumentado que el patrón oro para el diagnóstico de la diarrea por los AB es una respuesta clínica favorable al tratamiento empírico con un quelante de SB (colestiramina). Sin embargo, estos medicamentos presentan mala palatabilidad, interacciones farmacológicas y efectos secundarios, como el dolor abdominal, las náuseas y la constipación. También requieren una titulación de la dosis para optimizar el beneficio clínico. Por todas estas razones, su uso puede ser engorroso y la adherencia por parte de los pacientes suele ser baja. Hay varios métodos para diagnosticar la MAB: la prueba de la retención del ácido homotaurocólico marcado con selenio (⁷⁵SeHCAT, prueba de medicina nuclear), medición de C4 y FGF19 en suero y los AB en las heces.

El patrón oro es el $^{75}\text{SeHCAT}$.

1) **Gammagrafía con $^{75}\text{SeHCAT}$** (sensibilidad: 80-94%; especificidad: 70-100%): esta prueba utiliza los AB sintéticos administrados por vía oral, marcados con selenio, que es resistente a la degradación bacteriana y a la absorción pasiva por el intestino delgado. Así, los niveles de selenio identificados por la cámara gamma en el día 1 y 7 proporcionan una evaluación indirecta de la absorción y la excreción fecal de los AB. La retención corporal del radiofármaco parece correlacionarse con la absorción ileal. Se ha establecido como valor de corte $< 10\%$. La retención de $^{75}\text{SeHCAT} < 10\%$ sugiere MAB moderada y $< 5\%$ MAB grave. Las desventajas de esta prueba incluyen la necesidad de administración de un isótopo radiactivo, de infraestructura (cámara gamma) y de múltiples visitas para completar el estudio. Además, no está actualmente disponible en nuestro medio.

2) **Medición de C4 en suero en ayunas** (ng/mL): refleja la síntesis hepática y se encuentra aumentado cuando se incrementa la síntesis de los AB. El C4 en ayunas > 35 ng/mL demostró una sensibilidad y especificidad del 87% y el 86% en comparación con la retención de $^{75}\text{SeHCAT} < 10\%$. Esto se traduce en una alta razón de probabilidad negativa del 94% y positiva del 71%. El momento de las mediciones es importante ya que el C4 sérico tiene dos picos, uno al mediodía y otro a las 9:00 p.m.

3) **Medición de FGF19 en suero en ayunas** (pg/ml, ELISA): prueba disponible comercialmente. Sus niveles reflejan la recaptación de los AB luminales por el transportador del AB ileal. El FGF19 ejerce efectos inhibidores sobre la síntesis hepática de los AB, por lo tanto, la disminución de los niveles de FGF19 se asocia con un aumento de la síntesis hepática. Un nivel en ayunas < 145 pg/mL tiene un valor predictivo positivo y negativo de 61% y 82% respectivamente para la MAB, utilizando una retención de $^{75}\text{SeHCAT}$ de $< 10\%$ como patrón de oro. Aunque estas pruebas en suero son relativamente simples de realizar, a diferencia de $^{75}\text{SeHCAT}$, no están ampliamente disponibles.

4) **Medición de los AB fecales en la recolección de 48 horas**: se realiza durante los dos últimos días de una dieta alta en grasas y es el estándar de oro para medir la excreción de los AB con un valor $> 2,337$ $\mu\text{mol}/48$ horas usado como índice de la MAB. Los AB fecales pueden cuantificarse mediante una cromatografía por cualquiera de los siguientes métodos: cromatografía de gases o líquida de alta resolución o espectrometría de masas. Desafortunadamente, estos métodos llevan mucho tiempo, son complejos, caros y no están siempre disponibles. Además, hay muy pocos estudios que hayan evaluado el rendimiento de estas pruebas.

Se ha observado que existe una mayor proporción de los AB primarios en las heces de los pacientes con el SII-D y se han descrito cambios en el microbioma fecal, inducidos por el perfil de los AB. En el SII-D existen variantes genéticas en la vía FGF19-FGFR4-Klotho β que afectan al tiempo de tránsito colónico y, por otro lado, los AGCC en muestras fecales de los pacientes con el SII-D se caracterizan por una cantidad más baja de acetato y propionato y mayor de n-b butirato (el cual induce secreción). La microbiota intestinal también regula la expresión del FGF 19 en el íleon y la CYP7A1 en el hígado mediante mecanismos dependientes de FXR. La composición de los AB parece ser el principal regulador de la estructura del microbioma. Múltiples estudios de investigación en curso buscan desentrañar las contribuciones del microbioma y la composición de los AB en las distintas afecciones, incluido el CCR, la EII y el SII. Por otro lado, existe un interés renovado en el papel de los AB en otras enfermedades como la obesidad, la diabetes y la infección recurrente por *C. difficile*.¹⁴

Malabsorción

La **malabsorción** se define como la alteración en la absorción mucosa de los nutrientes. Las enfermedades del intestino delgado son causa común, a menudo subestimada, de diarrea. Muchas enfermedades producen daño en la mucosa intestinal alterando sus funciones digestivas y absorptivas, a menudo por el desarrollo de atrofia de las vellosidades intestinales (AV). La malabsorción puede llevar a estados de malnutrición y deficiencias nutricionales. Para el estudio de **causas mucosas** será necesaria la realización de una video endoscopia digestiva alta y la toma de biopsias para definir la etiología de la enteropatía, ya sea, una enfermedad celíaca o cualquier otra entidad que cursa con atrofia vellositaria (Tabla 3). Para las **enteropatías segmentarias o distales** (E. Crohn, TBC, linfoma o yeyunoileítis ulcerativa) serán de utilidad los estudios por imágenes como la entero TC o entero resonancia, la video cápsula endoscópica y las enteroscopías dirigidas con toma de biopsias. También la tomografía y la RM con contraste serán de utilidad para el diagnóstico de las patologías con compromiso posmucoso (linfangiectasia intestinal), mesentérico, ascitis, adenomegalias y EII.

Causas de diarrea por malabsorción

1. Enfermedades de la mucosa:

- enfermedad celíaca (EC);
- inmunodeficiencia común variable (IDCV);
- giardiasis/isosporidiasis/criptosporidiasis;

- enfermedad de Whipple (EW);
- enteropatía por drogas (olmesartán, metotrexato, micofenolato, etc.);
- enteropatía en VIH;
- enteropatía autoinmune (EAI);
- esprúe tropical;
- TBC;
- SBID;
- enfermedad de Crohn;
- esprúe colágeno;
- linfoma;
- enfermedad injerto contra huésped.

2. Síndrome del intestino corto

3. Isquemia mesentérica crónica

Diarrea secundaria a las enfermedades del intestino delgado

Enfermedad celíaca

Afecta al 1% de la población con diferencias según la localización geográfica. El riesgo de padecer la EC es mucho mayor en familiares de primer grado (5-10%), así como en los pacientes con DBT mellitus tipo 1 (T1DM) y otras enfermedades autoinmunes asociadas o síndrome de Down, entre otros grupos de alto riesgo. La EC se debe a una reacción inmune al gluten dietario presente en el trigo, la cebada, el centeno y la avena que produce la AV y la malabsorción. Es considerada una enfermedad sistémica, autoinmune, inmunomediada y con factores genéticos predisponentes. Existe un gran espectro de manifestaciones clínicas, desde el clásico cuadro de la malabsorción con diarrea, la distensión abdominal, la pérdida de peso y el déficit vitamínico; síntomas similares a un SII, hasta las formas de presentación atípicas o con síntomas extra-intestinales (anemia ferropénica, osteoporosis, hipertransaminasemia idiopática, infertilidad y síndromes neurológicos). Pueden presentarse manifestaciones clínicamente graves en el posparto, especialmente durante el puerperio en el 15-20% de las mujeres celíacas. El diagnóstico se basa en las pruebas serológicas específicas de alta sensibilidad y especificidad. La prueba inicial de elección es el anticuerpo antitransglutaminasa (anti-tTG) tipo IgA en personas mayores de dos años de edad y la determinación concomitante del nivel de IgA Total. La deficiencia de IgA ocurre en el 2% de los pacientes con una EC y se asocia con frecuencia a otras enfermedades que pueden causar AV, como la giardiasis, el SBID o la IDCV. En los individuos con la deficiencia de IgA confirmada deben realizarse pruebas serológicas (anticuerpos) de tipo IgG, tales como los péptidos deaminados de gliadina

IgG (DGP- IgG) o la antitransglutaminasa tisular IgG. Los anticuerpos anti-TG2 son los más sensibles para el diagnóstico de la EC, mientras que los anticuerpos anti-endomisios (EMA IgA) son los más específicos, pero no siempre están disponibles, tienen un costo mayor, dependen de un operador y, además, requiere la técnica de inmunofluorescencia. Por lo tanto, el anti-TG2 se utiliza como el primer paso y el EMA IgA se puede utilizar como prueba de confirmación, particularmente cuando el TG2 tiene un título bajo o en casos discordantes. La combinación de anti-tTG IgA/DGP IgG es considerada la mejor herramienta para identificar la EC ya que permite el diagnóstico aún en los pacientes con deficiencia de IgA. Los signos endoscópicos que pueden hacer sospechar una AV son: la pérdida o la reducción de los pliegues duodenales, el patrón mucoso de mosaico o patrón micronodular, la configuración en el peinado de los pliegues duodenales, el incremento del patrón vascular, los surcos y las fisuras. Cuando están presentes tienen alta especificidad (E) cercana al 100% y su sensibilidad (S) varía entre el 47 al 100% en distintas publicaciones. La utilización de tecnologías emergentes en endoscopia para el diagnóstico de la EC alcanza una S y E casi del 100% y son de utilidad, cuando están disponibles, para dirigir las biopsias a zonas afectadas, en el caso de compromiso parcheado. Estas son: la técnica de la inmersión en agua (es simple y rápida), la magnificación o zoom, la endoscopia magnificada de alta resolución (i-SCAN-HDWI), las imágenes de banda estrecha o *Narrow-Band Imaging* (NBI), las cuales mejoran la visualización del patrón microvascular; y también la cromoendoscopia (con índigo carmín o azul de metileno) o *Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy System* (FICE), solas o combinadas. El diagnóstico se confirma con la realización de la biopsia intestinal, con mayor sensibilidad cuando se toman un número suficiente de muestras (4 de la segunda porción duodenal y 2 del bulbo duodenal). Esto se debe a que la enfermedad puede presentar una afectación en los parches y, además, a que la orientación de las mismas puede ser variable. Las biopsias de bulbo permitirán diagnosticar casos de la denominada "EC ultracorta", presente en el 9 al 13% de los pacientes, donde se describe la AV exclusiva del bulbo. La anatomía patológica clásica de la EC es la presencia de la AV leve, moderada o severa según la relación entre la altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas. Otros hallazgos característicos son: el incremento de los linfocitos intraepiteliales (LIE), la hiperplasia de las criptas que se vuelven profundas, muchas veces, ramificadas, con incremento de mitosis; el aumento del infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia y un epitelio de superficie pseudoestratificado con una disminución de las

células caliciformes. La biopsia debe realizarse mientras el paciente consume dieta con gluten, ya que la exclusión del gluten de la dieta lleva, en la mayoría de los casos, a la recuperación de la histoarquitectura normal del ID y será un factor confundidor para la etapa diagnóstica.¹⁹

Los pacientes con la atrofia vellositaria (AV) y serológicas negativas para la enfermedad celíaca (EC) plantean un dilema diagnóstico y terapéutico. Si bien la prevalencia de la EC seronegativa es de 6 a 22%, existe una serie de enfermedades que pueden mimetizar la enteropatía celíaca y deben conocerse para considerarlas en el diagnóstico diferencial, especialmente en los pacientes sin una respuesta clínica ni histológica a la DLG. La AV se encuentra en otras entidades con características similares o distintivas a la EC que vamos a desarrollar. Fundamentalmente, debemos tener en cuenta las siguientes entidades: la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la enteropatía por drogas, la enteropatía autoinmune, la giardiasis, la gastroenteritis eosinofílica, el esprúe tropical y la enfermedad de Whipple.

Inmunodeficiencia común variable

Puede presentarse con la diarrea crónica con esteatorrea o enteropatía perdedora de proteínas. El dato de laboratorio que nos orienta a esta enfermedad es la presencia de la **hipogammaglobulinemia**. El diagnóstico se establece en base a los niveles reducidos de, al menos, dos inmunoglobulinas séricas, IgG e IgA o IgM, y la producción alterada de los anticuerpos específicos en respuesta a la vacunación *in vivo* o la infección reciente. Generalmente, se presenta después de la pubertad y antes de los 30 años, con alguna evidencia de una distribución bimodal (1 a 5 y 18 a 25 años). La enfermedad probablemente sea el resultado de una desregulación inmunitaria no definida, que conduce a una falla en la diferenciación de las células B con deficiencia de la secreción de inmunoglobulinas. Hasta el 60% de los pacientes desarrolla una diarrea y el 10% una malabsorción idiopática. Pueden presentar: la AV, la diarrea crónica, el síndrome de la malabsorción, una inflamación del intestino delgado o colon similar a la enfermedad de Crohn (EC) o una colitis ulcerativa (CU) (EII-like en el 30%), la anemia perniciosa, la hiperplasia nodular linfoide (20%), el linfoma y el adenocarcinoma gástrico. La diarrea puede ser causada por diferentes organismos infecciosos. Los más frecuentes son la *Giardia lamblia*, Salmonela, Shigella y Campylobacter, que pueden ser difíciles de detectar. El hallazgo histopatológico característico es la AV con la **ausencia de células plasmáticas en el infiltrado de la lámina propia** por H&E. Los patrones histológicos muchas veces pue-

den simular la colitis linfocítica o colágena, la gastritis linfocítica, la enfermedad granulomatosa y la EII. Los pacientes suelen presentar: **a)** antecedentes de **infecciones bacterianas recurrentes**, particularmente de las vías respiratorias superiores e inferiores como la sinusitis, la otitis y la bronquitis recurrentes, la neumonía y pueden llegar a desarrollar una severa fibrosis pulmonar y bronquiectasias. Tienen riesgo de infiltración granulomatosa e intersticial, **b)** mayor incidencia de **enfermedades autoinmunes** (anemia perniciosa, enfermedad tiroidea, vitíligo, DBT I, psoriasis, LES, AR, artritis reumatoide juvenil, uveítis, PTI, trombocitopenia inmune o anemia hemolítica) y **c)** predisposición a **desarrollar neoplasias** (cáncer gástrico y LNH). Su tratamiento requiere un abordaje multidisciplinario que incluye inmunólogos, clínicos y gastroenterólogos. Se utilizan terapias con inmunoglobulinas parenterales o subcutáneas mensuales o con intervalos a determinar, lo que ayuda a prevenir infecciones severas, pero esta medida terapéutica no parece tener efecto sobre las manifestaciones gastrointestinales. El tratamiento de la diarrea suele ser sintomático. Algunos estudios han demostrado mejoría con la terapia con corticoides. Pueden requerir cursos de tratamiento con antibióticos para tratar el SBID y la giardiasis. El tratamiento con budesonida oral con recubrimiento entérico demostró ser eficaz en la enfermedad Crohn-like con afectación ileocolónica. Las enfermedades linfoproliferativas se manifiestan comúnmente como linfadenopatías y esplenomegalia. El seguimiento incluye una endoscopia semestral y una ecografía/TC anual, la búsqueda y el tratamiento de la gastritis asociada a *Helicobacter pylori*.^{20, 21}

Enteropatías por drogas

Algunos medicamentos pueden ocasionar la AV, imitar una EC y deben ser considerados como causa de la enteropatía seronegativa. Se ha descrito el desarrollo de la AV y otras alteraciones morfológicas en el intestino delgado en los pacientes que reciben el tratamiento crónico con los AINEs, los inmunosupresores (micofenolato, metotrexato, colchicina, azatioprina, tacrolimus, etc.) y también con **olmesartán**. La duodenitis temprana asociada a los AINEs se caracteriza por la infiltración inespecífica de la lámina propia por neutrófilos y células plasmáticas, acompañadas en algunos casos de la AV leve y la linfocitosis intraepitelial (LIE). En la enfermedad avanzada por los AINEs, pueden aparecer erosiones de la mucosa (a menudo múltiples) e incluso úlceras profundas que pueden provocar una hemorragia y una perforación. La enteropatía inducida por olmesartán es una nueva entidad clínica que debe incluirse en el diagnóstico diferen-

cial de la AV seronegativa. El olmesartán es un bloqueante del receptor de la angiotensina II que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial. Su uso induce una diarrea severa en algunos individuos. La edad media de los pacientes afectados es entre 70 y 72 años, con frecuencia asociada a una dosis media de 40 mg/día y un tiempo de tratamiento prolongado de 2 a 3 años. La evaluación de laboratorio generalmente muestra la malabsorción con anemia normocítica normocrómica, la hipoalbuminemia y múltiples anomalías electrolíticas. La enteropatía puede desarrollarse meses o años después del inicio del tratamiento. El 92% de los pacientes presenta la AV parcial o completa y el 61% tiene aumento de los LIEs que oscilan entre el 25 y el 100%. También puede presentar abundante infiltración de la lámina propia por los neutrófilos y los linfocitos con focos de apoptosis de las células de las criptas. Además, el 22% de los casos muestra el depósito de colágeno subepitelial, parecido a lo observado en el esprúe colágeno. Estos pacientes presentan anticuerpos para la EC negativos y falta de respuesta clínica a la DLG. La mejoría clínica e histológica se logra al suspender la droga, con una recuperación histológica completa de la AV. La presencia de HLA-DQ2 puede conferir un mayor riesgo de desarrollar la AV.²²⁻²⁵

El **micofenolato** es un fármaco inmunosupresor comúnmente utilizado para prevenir el rechazo agudo de los aloinjertos. El daño por el micofenolato generalmente se manifiesta en el colon, pero también puede estar presente en el duodeno. Los hallazgos histológicos son muy similares a los de la enfermedad del injerto contra huésped agudo (GVHD), como el desorden arquitectónico de la cripta, la lámina propia edematosa con inflamación crónica y la dilatación quística de las criptas duodenales. El revestimiento epitelial de las criptas dilatadas a menudo se aplana y muestra un aumento de la apoptosis, así como los neutrófilos lumbinales y los restos apoptóticos. La presencia de los eosinófilos (más de 15 por 10 campos de alta potencia) está más en consonancia con el daño inducido por el micofenolato, mientras que la presencia de agregados de células y la degeneración de la cripta hipereosinofílica sugiere la GVHD.²³

Enteropatía autoinmune

La enteropatía autoinmune (EAI) es una causa rara de diarrea caracterizada por la presencia de la AV total o parcial. A diferencia de la EC, la histología en la EAI muestra la ausencia de células caliciformes y células de Paneth, el LIE menos prominente e infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia. Otros hallazgos histológicos son la linfocitosis profunda de las criptas y el aumento de los

cuerpos apoptóticos en las criptas. Se describió por primera vez en niños pequeños, a menudo recién nacidos, que presentaban 1) una **diarrea grave** con malabsorción, 2) **AV completa**, y 3) los **anticuerpos antienterocitos** en suero presentes en el 85% de los pacientes. Por definición, esta condición no responde a ninguna dieta de exclusión alimentaria. El desorden también ocurre en los adultos. Se cree que el sistema inmunológico se dirige a los componentes del enterocito a través de la activación del sistema inmunológico innato y adaptativo. Una característica común es la asociación con otras enfermedades autoinmunes, típicamente enfermedad tiroidea, miastenia gravis, lupus, síndrome de Sjögren, así como deficiencias inmunes que predisponen a las infecciones o parasitosis. Por lo general, los pacientes tienen una diarrea importante, la serología celíaca negativa y una falta de respuesta a la DLG.¹⁹

Gastroenteritis eosinofílica (GE Eo)

La GE Eo forma parte del espectro de las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas primarias junto con la esofagitis y la colitis eosinofílica. Estos trastornos inflamatorios se caracterizan por la **infiltración predominante de eosinófilos** en los tejidos, ante la ausencia de causas conocidas de eosinofilia: parasitosis, las drogas o el cáncer. Su incidencia es estimada en 1 a 30/100.000 habitantes con máxima incidencia en la 4^{ta} y 5^{ta} década. Los trastornos alérgicos concomitantes, como el asma, la rinitis, el eccema y las intolerancias a drogas o alimentos están presentes en el 45% al 63% de los casos reportados. Cerca del 70% de los pacientes presenta una historia familiar de atopía. La forma de presentación clínica varía según la localización de la inflamación eosinofílica en la pared intestinal: el compromiso **mucoso** (el más frecuente) puede manifestarse con náuseas, vómitos, diarrea, anemia, malabsorción o la enteropatía perdedora de proteínas. El compromiso **muscular** lleva a cuadros de dolor abdominal u obstrucción intestinal y se evidencia un engrosamiento de la pared intestinal en los estudios por imágenes. El compromiso de la **serosa** se manifiesta con ascitis eosinofílica. El compromiso seroso y muscular pueden presentar un curso clínico intermitente con recaídas y el compromiso mucoso, un curso crónico continuo. El aspecto endoscópico es inespecífico y puede presentarse con: inflamación crónica inespecífica, eritema mucoso, friabilidad, ulceración, nodularidad o puntos blancos. El examen histológico muestra la infiltración mucosa por eosinófilos mayor a 20 eosinófilos/HPF (> 20 Eo/HPF), valor que se ha considerado como umbral para el diagnóstico. La obser-

vación de la AV, la hiperplasia de las criptas o los abscesos también son hallazgos comunes. La distribución irregular de la enfermedad requiere múltiples biopsias, al menos 5 o 6, tomadas tanto de la mucosa endoscópicamente anormal como de la normal. La tomografía computada (TC) puede detectar el engrosamiento difuso de los pliegues de la mucosa intestinal, el engrosamiento de la pared, la ascitis y la obstrucción. La ecoendoscopia también es una herramienta útil para evaluar la afectación muscular y subserosa. El 80% de los pacientes presenta una eosinofilia periférica, aunque no se correlaciona con la actividad clínica de la enfermedad, ni es de utilidad en el seguimiento durante o después del tratamiento. El diagnóstico requiere tres criterios: 1) la presencia de los síntomas gastrointestinales; 2) la evidencia histológica de la infiltración eosinofílica en una o más áreas del tracto gastrointestinal; y 3) la exclusión de otras causas de eosinofilia. En este sentido es crucial descartar en el diagnóstico diferencial: las infecciones parasitarias (*Strongyloides*, *Ascaris*, etc.), la hipersensibilidad a las drogas (naproxeno, clozapina, rifampicina, enalapril, carbamazepina, sales de oro, tacrolimus o IFN), la vasculitis (síndrome de Churg-Strauss o poliarteritis nodosa), las enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, dermatomiositis o polimiositis), la EII, la EC, el linfoma/leucemia y la mastocitosis; además, el síndrome hipereosinofílico (trastorno mieloproliferativo caracterizado por la eosinofilia periférica idiopática persistente > 1500 Eo/HPF por más de 6 meses y el compromiso de distintos órganos, incluyendo corazón, SNC, piel, pulmones, hígado, riñones y el tracto gastrointestinal). Es importante realizar una evaluación de alergia alimentaria en todos los pacientes con la sospecha de la GE Eo. Las pruebas de alergia cutánea carecen de sensibilidad (alrededor del 40%) y especificidad. El diagnóstico de la GE Eo representa un desafío y es considerado un diagnóstico de exclusión. Serán de utilidad la solicitud de los parasitológicos seriados, ESD, PCR, IgE, ANCA, serología para la EC, biopsias gástricas, duodenales, ileales y de colon eventualmente. El tratamiento consiste en una dieta de exclusión de los posibles alérgenos, con corticoides que son efectivos en el 80% de los casos (prednisona 20 a 40 mg/d por 2 a 6 semanas). Otras terapias utilizadas son la budesónida (9 mg/d), los antileucotrienos: montelukast (inhibidor selectivo de leucotrieno LTD₄) solo o en combinación con corticoides para la inducción y el mantenimiento de la remisión; ketotifeno (agente antihistamínico de segunda generación); azatioprina, infliximab (anti-TNF) y otros agentes biológicos (anti IL-5 mepolizumab y anti IgE omalizumab) en casos de refractariedad.^{26, 27}

Enfermedad de Whipple

La EW es una enfermedad sistémica poco frecuente (prevalencia menor a 0,1%), crónica e infecciosa, causada por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Típicamente compromete al intestino delgado causando una severa malabsorción. Puede afectar a otros órganos como el corazón, el sistema nervioso central (SNC), las articulaciones y el sistema vascular. Afecta principalmente a los pacientes de sexo masculino caucásicos con un pico de incidencia entre los 40 a los 50 años. El hallazgo característico en las biopsias intestinales es la presencia de los macrófagos espumosos PAS+ (ácido periódico-Schiff) con inclusiones resistentes a la diastasa, Ziehl-Neelsen negativos infiltrando la lámina propia. Puede desarrollarse clínicamente en tres etapas: artralgias y artritis (migratorias, no deformantes y de grandes articulaciones) que preceden a la enfermedad varios años, astenia y debilidad. La segunda etapa se caracteriza por los síntomas gastrointestinales (la diarrea, la esteatorrea, el dolor abdominal, la pérdida de peso, la malabsorción, la anemia y el déficit de vitaminas). Con el tiempo pueden desarrollar una desnutrición severa, linfadenopatías, fiebre e hiperpigmentación de la piel. Otros síntomas extraintestinales son la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva, la endocarditis, la poliserositis (pericarditis, derrame pleural y ascitis), la enfermedad ósea metabólica y trastornos neurológicos en el 20 al 40% (demencia, ataxia cerebelosa, miorritmia oculomasticatoria y oculofacial, etc.). El diagnóstico de la EW se realiza mediante biopsias del intestino y la identificación del organismo. Los criterios diagnósticos actuales requieren dos de los tres siguientes: 1) Tinción de PAS+ que muestre macrófagos espumosos en las biopsias de los tejidos afectados. 2) Detección del *T. whipplei* o del RNAr 16S específico de la bacteria a partir de material mediante PCR 3) Tinción IHQ con anticuerpos contra *T. whipplei* a partir de muestras intestinales o de otros tejidos. Los estudios de microscopía electrónica pueden identificar bacterias alargadas con pared celular trilaminar y lisosomas característicos en histiocitos intestinales, pero no siempre está disponible en todos los centros. El diagnóstico diferencial incluye: la EC, la TBC y la infección por *Mycobacterium avium*, la histoplasmosis, la sarcoidosis, la lesión por los AINEs y las enfermedades infiltrativas del intestino delgado (el linfoma no Hodgkin y la amiloidosis). La mucosa del duodeno con frecuencia tiene vellosidades dilatadas con los vasos linfáticos ectásicos y un puntillado color amarillo pálido. El tratamiento es antibiótico, especialmente para aquellos que atraviesan la barrera hematoencefálica por el frecuente compromiso del SNC. Se recomienda ceftriaxona 2g/día por 2 semanas, seguido de TMP/SMX 160/800 2 veces al día por 1 a

2 años. Una alternativa es la doxiciclina (200 mg/día) más hidroxiquina (600 mg/día) vía oral por un año.^{28, 30}

Esprúe tropical

El esprúe tropical es considerado una enfermedad endémica de ciertas partes del mundo. Afecta a los residentes y a los visitantes de áreas, como el sur de Asia, el Caribe, América Central y del Sur. Los pacientes típicamente se presentan con una diarrea profusa, pérdida de peso y malabsorción, que comúnmente resulta en **deficiencias de folato y vitamina B12**. Se cree que una infección bacteriana, viral o parasitaria es la causa. Bacterias, incluidas en las especies de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Escherichia*, han sido identificadas en los pacientes con esprúe tropical, aunque aún no ha sido identificado un patógeno causante. Como tratamiento se ha propuesto la terapia con antibióticos de amplio espectro y suplementar con ácido fólico y vitamina B12. La biopsia duodenal en el 75% de los casos muestra la AV parcial y rara vez se observa la AV completa. El LIE está típicamente presente, con un recuento medio de aproximadamente el 77%. El número de eosinófilos en la lámina propia es mayor en relación a lo encontrado en la EC (26/HPF vs. 14/HPF). Los cambios histopatológicos en el esprúe tropical son generalmente mucho más prominentes en el ID distal. Los anticuerpos anti-tTG son negativos.³¹

Giardiasis

Giardia duodenalis es una causa común de enfermedades gastrointestinales. Se caracteriza por generar AV y el síndrome de malabsorción. Frecuentemente causa una diarrea crónica en los pacientes con déficit de IgA o IDCV. Tradicionalmente, el diagnóstico de la infección por *Giardia* se realiza detectando la presencia de quistes/trofozoítos del parásito en la microscopía de las heces, que se considera el estándar de oro. Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica es baja y depende de la carga parasitaria y la experiencia del observador. Se han probado varias técnicas nuevas para mejorar el rendimiento, como ensayos serológicos para la detección de los antígenos utilizando pruebas de fluorescencia directa, ELISA y pruebas inmunocromatográficas, como así también el análisis molecular por PCR de muestras de heces. Las muestras de aspirado duodenal y biopsia duodenal obtenidas endoscópicamente pueden utilizarse para su detección mediante la citología, el examen histológico y las técnicas moleculares. La biopsia duodenal puede ser positiva para *Giardia* incluso en ausencia del parásito en las heces, ya que puede haber una excreción intermitente del mismo.

En el análisis histopatológico se suele detectar al parásito sobre el epitelio en la luz intestinal. La *Giardia* tiene forma de pera o de hoz, dependiendo del plano de sección, y es un organismo binucleado.³¹

Esprúe colágeno

El esprúe colágeno (SC) produce la malabsorción y la diarrea. Comparte la mayoría de las características histológicas encontradas en la EC, pero también demuestra característicamente la capa engrosada de colágeno adyacente a la superficie epitelial. El espesor normal de la banda de colágeno en el duodeno es $\leq 5 \mu$; en el SC, la banda de colágeno es gruesa, irregular, a menudo envuelve los capilares y puede resultar en el desprendimiento del epitelio superficial. Los pacientes con SC refractario pueden requerir un tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores. Los cambios histológicos pueden persistir después del tratamiento. Como se señaló anteriormente, el hallazgo de una banda de colágeno debe impulsar a una revisión cuidadosa de la medicación (olmesartán/AINEs).^{23, 31}

Diarrea crónica inflamatoria o exudativa

La diarrea inflamatoria se caracteriza por deposiciones frecuentes, las heces de pequeño volumen con sangre o pasaje de moco y pueden estar acompañadas por síntomas como pujos, tenesmo, fiebre o dolor abdominal severo. Se sospecha una diarrea inflamatoria con la demostración de leucocitos o proteínas leucocitarias (por ejemplo: calprotectina o lactoferrina) en el examen de las heces. Otros estudios de laboratorio que pueden indicar una diarrea inflamatoria incluyen la PCR, la velocidad de sedimentación elevadas y el nivel de albúmina bajo en suero. Las causas más frecuentes son: la EII (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), la colitis isquémica y los procesos infecciosos, como el *C. difficile*, el citomegalovirus, la tuberculosis o la *Entamoeba histolytica*. La colitis por radiación y neoplasias son causas poco frecuentes de la diarrea inflamatoria. El estudio inicial en estos pacientes debe ser la colonoscopia con ileoscopia para la evaluación del íleon terminal (fundamental en sospecha de la EII) y toma de biopsias. La VCC será de utilidad para descartar otros diagnósticos como la colitis isquémica, por radiación, pseudomembranosa, la TBC, la amebiasis y el cáncer colorrectal (CCR).

Causas de diarrea inflamatoria o exudativa:

Enfermedad inflamatoria intestinal:

- colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn;
- diverticulitis;

- yeyunoileítis ulcerativa;

Enfermedades infecciosas:

- bacterias: *Clostridium difficile*;
- virus: herpes simple, CMV;
- parásitos: Amebiasis, strongyloides;

Colitis isquémica.

Colitis por radiación.

Neoplasias:

- CCR/linfoma.

***Clostridium difficile* (CD)**

El CD es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta, productora de toxinas y de esporas, principal agente etiológico de la diarrea asociada a los antibióticos. La infección por *C. difficile* (ICD) se caracteriza por poseer un diferente espectro clínico que va desde los portadores asintomáticos, las formas autolimitadas leves, a formas graves: colitis pseudomembranosa y complicaciones severas como megacolon tóxico, colitis fulminante y sepsis. Los factores de riesgo para la ICD relacionados con el paciente son la exposición a los antibióticos, la edad avanzada (> 65 años) y la hospitalización. Otros grupos de riesgo son las embarazadas, los pacientes inmunosuprimidos, DBT, IRC, el trasplante de órganos sólidos y los pacientes con la EII (colitis ulcerosa). Casi todo antibiótico se ha asociado con el desarrollo de la ICD, incluidos metronidazol y vancomicina. Sin embargo, penicilinas, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas poseen un mayor riesgo de inducción de ICD que otros antibióticos. Tras la ingestión, las esporas resisten el pH bajo del estómago y alcanzan el ambiente anaeróbico del intestino. Cuando el microbioma intestinal se altera debido al tratamiento con los antibióticos, las esporas germinan. A continuación, el CD se desarrolla en su forma vegetativa, prolifera, y coloniza el intestino. La ICD es una enfermedad intestinal mediada por potentes enzimas citotóxicas que dañan la mucosa del intestino. Las cepas patógenas producen múltiples toxinas. Las toxinas principales son la toxina A (enterotoxina) y la toxina B (citotoxina). Ambas son proteínas de alto peso molecular (308 y 270 kDa, respectivamente) que tienen la capacidad de unirse a algunos receptores específicos en las células de la mucosa intestinal del huésped. El daño por la toxina de la mucosa del colon lleva a una acumulación de fibrina, mucina y células muertas; finalmente estructurando una capa de detritus celulares en el colon. Las toxinas también inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias por enterocitos, mastocitos y macrófagos.

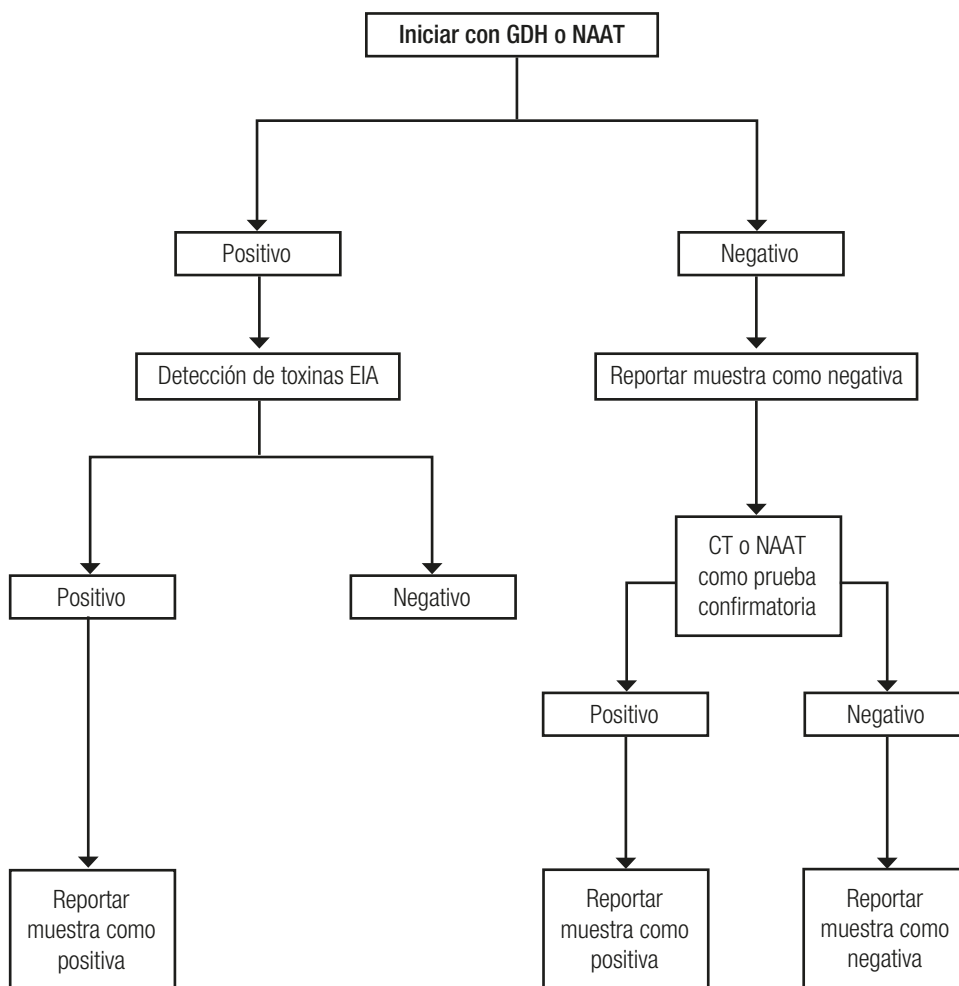
Las características clínicas de la ICD, además de la diarrea acuosa, incluyen el dolor abdominal, la fiebre, las náuseas, los vómitos, la debilidad y la hiporexia. En las formas graves puede presentarse la deshidratación significativa, la distensión abdominal, la hipoalbuminemia con edema periférico y el subsiguiente shock circulatorio. Otras complicaciones graves de la ICD incluyen el megacolon tóxico, la perforación del colon, el íleo, la insuficiencia renal, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la septicemia y la muerte. La tasa de mortalidad debida a la ICD se estima en el 5%, mientras que la mortalidad asociada con las complicaciones alcanza el 15-25% y hasta el 34% en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Una consideración importante en la ICD es la creciente incidencia de la aparición de una cepa hipervirulenta de la bacteria, conocida como ribotipo 027, NAP1. La cepa del CD BI/NAP1/027 es resistente a las fluoroquinolonas, presenta una intensa producción de esporas, aumento de la producción de toxinas A y B y es responsable de los casos más graves de la ICD. La enfermedad moderada a grave por el CD se acompaña generalmente de síntomas sistémicos como el dolor abdominal cólico, la fiebre, la leucocitosis (hasta 50000 células/mm³) y la hipoalbuminemia (< 2,5 mg/dl). Puede observarse la pared del colon engrosada en la tomografía computada (TC) y en la mitad de los casos las pseudomembranas se pueden ver con la endoscopia. Son lesiones elevadas, blancas a amarillas, típicamente de unos 2 cm de diámetro, que se distribuyen irregularmente y separadas por mucosa normal. No se eliminan por lavado de la pared intestinal. No todos los pacientes con la ICD tienen pseudomembranas y su ausencia no descarta la ICD. Por ejemplo, las pseudomembranas rara vez se encuentran en la ICD recurrente o en los pacientes con EII. Por otro lado, una colitis pseudomembranosa puede ser causada por una serie de etiologías diferentes (enfermedad de Behcet, colitis colágena, EII, colitis isquémica, colitis por CMV o *Escherichia coli* enterohemorrágica O157: H7). El diagnóstico de megacolon tóxico se basa en la evidencia radiológica de la dilatación del colon (> 6 cm), comúnmente involucrando al colon ascendente o transversal. Las imágenes del abdomen (rayos X, ultrasonido) en los pacientes con la ICD revelan asas intestinales distendidas, a menudo con engrosamiento de la pared. La TC de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso es útil en los pacientes con ICD grave, ya que ayuda a evaluar la presencia de megacolon, perforación intestinal u otros hallazgos, justificando una intervención quirúrgica. Diagnóstico: para interpretar los resultados del laboratorio, deben tenerse en cuenta las técnicas que se aplicaron. El diagnóstico de la ICD está

basado principalmente en los signos y síntomas clínicos y sólo confirmado por las pruebas de laboratorio. El cultivo toxigénico, es decir, el cultivo anaeróbico en un medio especial, combinado con la evidencia de la toxina en el sobrenadante de cultivo, se considera como la prueba estándar de oro para el diagnóstico. Esta prueba requiere más de 72 horas para llegar al resultado, por lo que no es un método adecuado en el diagnóstico agudo. El CD produce y secreta la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH); esta enzima permite que la bacteria controle el estrés oxidativo derivado de la respuesta inmune, inactivando el peróxido de hidrógeno a través de la producción de α -cetoglutarato. Aunque el cribado de muestras de las heces para GDH en el diagnóstico de ICD es común, su valor se limita a ser una prueba preliminar, ya que tanto las cepas toxigénicas como las no toxigénicas producen GDH. El Test GDH (EIA) (demora en el resultado < 2 h) se considera una prueba de detección inicial con alta sensibilidad y alto VPN. Las muestras positivas para GDH deben ser sometidas a una prueba de confirmación de la infección toxigénica, ya sea por determinación de la toxina A y B (EIA) (demora < 2 h) o por la prueba de amplificación de ácidos nucleicos NAAT (PCR) (Tiempo estimado < 4 h). El ensayo de neutralización de las citotoxinas (CTNA) rara vez se usa para el diagnóstico de rutina, debido a que su resultado demora y a su bajo potencial de estandarización y automatización (Tabla 6). Ninguna prueba es adecuada como prueba independiente para confirmar la ICD. La mejor manera de optimizar el diagnóstico es combinar dos pruebas en un algoritmo. La primera prueba debe ser una prueba con alto VPN (puede ser un GDH, EIA o NAAT). La segun-

da prueba debe tener un alto VPP (toxina A/B EIA). Si la primera prueba es negativa, excluye la ICD. Si la primera prueba es positiva, debe realizarse la segunda prueba (toxina A/B EIA). Si la segunda prueba es positiva, confirma la ICD. Si la segunda prueba es negativa, el caso necesita ser evaluado clínicamente y el resultado puede deberse a tres situaciones: la ICD con niveles de toxinas por debajo del umbral de detección, un resultado falso negativo para toxina A/B o un portador del CD. El algoritmo sugerido del diagnóstico de la ICD se presenta en la Figura 5. Tratamiento: las guías recomiendan el uso de metronidazol para tratar un episodio inicial de la ICD leve a moderado. La dosis es de 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 10 a 14 días. En un caso grave, vancomicina (125 mg por vía oral, 4 veces al día durante 10 a 14 días). Una combinación de vancomicina oral (500 mg 4 veces al día) y metronidazol intravenoso (500 mg cada 8 h) están indicados para el tratamiento de la ICD grave y complicada. Por otro lado, la ACG recomienda una dosis de 125 mg de vancomicina.³² Al tratar un primer episodio de recurrencia, el régimen debe ser el mismo que un caso inicial, según la gravedad de la infección. Si hay un segundo episodio de recurrencia, se recomienda un pulso de vancomicina. La interpretación de los datos del laboratorio es complicada, ya que la presencia del *C. difficile* en las heces no significa la ICD; y al revés, la ausencia de toxinas no descarta la posibilidad de la ICD. La detección de la toxina no es indicativa de un peor pronóstico. La noción de que un ensayo de toxina puede distinguir entre colonización e infección es falsa; esta diferenciación es un desafío clínico y no puede basarse únicamente en la evaluación del laboratorio. El

Tabla 6. Pruebas diagnósticas para la infección por *Clostridium difficile*

Pruebas	Indicación
GDH (glutamato deshidrogenasa) EIA (demora < 2 h)	Prueba inicial con alta sensibilidad y VPN, muestras GDH+ deben ir a un test confirmatorio de la infección toxigénica. Rápida y de bajo costo.
Determinación de toxinas A y B EIA (demora < 2 h)	Confirmación de la infección en muestras GDH+ (segundo escalón del algoritmo), buena correlación con infección severa, sensibilidad limitada (S: 63-94%; E: 75-100%). Rápido, fácil y de bajo costo.
Ensayo de neutralización de citotoxina (CTNA) (demora < 24 h)	Prueba basal para evidenciar la toxina en la MF; se utiliza raramente en el diagnóstico de rutina debido a la demora en el resultado y dificultad de la estandarización.
NAAT (Test de amplificación de los ácidos nucleicos) o genes de toxinas (PCR) (demora < 4 h)	Prueba de confirmación de la infección toxigénica, no recomendado como test de pesquisa, portadores asintomáticos podrían ser detectados. Probabilidad de resultados falsos positivos y detección de cepas no productoras de toxinas. Alto costo. Requiere personal entrenado. Alta sensibilidad y especificidad (S: 92%; E: 94%). Rápido.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de diarrea por *Clostridium spp.*

La prueba de GDH se ha incorporado, como prueba inicial, en algoritmos de varios pasos (directrices ACG). El algoritmo permitió descartar el CD sin pruebas adicionales cuando la GDH es negativa y confirmar la ICD cuando los resultados de GDH y toxina A/B son positivos. En caso de resultados discrepantes, se recomiendan pruebas moleculares, porque CCNA y CT son costosos y requieren mucho tiempo. En caso de que una EIA de toxina no confirmara la GDH positiva, pruebas adicionales [amplificación de ácido nucleico prueba (NAAT), CCNA o TC] serán necesarias en muestras GDH positivas.³²

riesgo de recurrencia de la ICD después del tratamiento inicial es aproximadamente del 20 al 25%. El trasplante de microbiota fecal (FMT) se está estudiando como una alternativa a la terapia con los antibióticos estándar para tratar la ICD recurrente. Las opciones potenciales adicionales para el tratamiento de la ICD incluyen rifaximina, nitazoxanida, colestiramina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), anticuerpos monoclonales, vacunas y probióticos. Los diversos probióticos comúnmente utilizados incluyen especies de *Lactobacilos*, *Bifidobacterium*

y *Saccharomyces*. Actualmente, los probióticos no tienen ningún papel en la prevención primaria de la ICD. *Saccharomyces boulardii* produce una enzima que inhibe los efectos de las toxinas A y B de *C. difficile*.

Allegretti *et al.* mostraron una mayor concentración de AB secundarios en las heces de personas sanas comparada con la ICD, mientras que la concentración de AB primarios fue mayor en los pacientes con la ICD recurrente en comparación con los pacientes con su primer episodio de infección. La influencia de los AB es proba-

blemente más compleja que el modelo simple donde los AB primarios estrictamente promueven y los secundarios inhiben la germinación y la vegetación del CD como se describe en la excelente revisión de Baktash *et al.*³³⁻³⁶

Causas de diarrea en los pacientes con diabetes mellitus (DM)

Las complicaciones gastrointestinales de la DBT incluyen: gastroparesia, constipación (60%), diarrea (20%), incontinencia fecal e hígado graso no alcohólico. En los pacientes con DBT II de larga data la diarrea crónica puede presentarse como consecuencia de diferentes mecanismos; ellos son: secundario a drogas utilizadas en el tratamiento de la DBT (metformina, estatinas, repaglinida, rosigilitazona, meglitinidas, agonistas del receptor GLP-1 en el 20%, inhibidores de la DDP-4 hasta en el 10%, etc.), la EC asociada, la IPE, el SBID por dismotilidad (40%), la incontinencia por afectación del esfínter, disfunción anorrectal (neuropatía DBT), la MAB y la malabsorción de hidratos de carbono (alimentos dietéticos ricos en fructosa o sorbitol). La hiperglucemia y la variación de la glucemia puede influir en la función del esfínter. La hiperglucemia aguda inhibe la función del esfínter anal y disminuye la *compliance* del recto llevando a la incontinencia fecal. Es importante conocer la fisiopatología de la gastroenteropatía diabética que es multifactorial. Además de la neuropatía autonómica que causa las alteraciones gastrointestinales, el papel del sistema nervioso entérico (SNE) es cada vez más evidente. Se han estudiado diferentes mecanismos potenciales, comprometiendo al SNE en los trastornos de la motilidad gastrointestinal en la DBT. El SNE está estructurado en dos plexos principales, mientérico y submucoso, formados por pequeños ganglios y neuronas conectadas a través de haces de nervios que recorren todo el tracto GI. Este sistema está conectado al sistema nervioso central a través de neuronas sensoriales que envían fibras aferentes que transmiten sensaciones viscerales como el dolor, el estiramiento, la plenitud y las náuseas, así como vías eferentes simpáticas y parasimpáticas que modulan la motilidad, la secreción y la circulación. Además de las neuronas entéricas, las células intersticiales de Cajal (ICC) son células no neuronales y no gliales que están presentes en todo el tracto GI dentro de múltiples capas de la pared esofágica, gástrica e intestinal, incluido el plexo mientérico. Estas células funcionan como “marcapasos”, generando actividad eléctrica que resulta en el movimiento peristáltico de onda lenta del intestino. Además, están involucrados en la neurotransmisión entre las neuronas motoras entéri-

cas, las eferentes del sistema nervioso central y las células del músculo liso en la pared del tracto GI. La neurotransmisión inhibitoria en el SNE ocurre a través de la vía no adrenérgica no colinérgica (NANC). El óxido nítrico (ON) es el principal neurotransmisor inhibitorio. Los estudios de los modelos animales con DM han demostrado que las causas de los trastornos gastrointestinales motores se deben no solo a la neuropatía autonómica, sino también al incremento del estrés oxidativo y de la apoptosis, pérdida de factores de crecimiento y reducción de células intersticiales de Cajal, cambios en la microbiota que pueden modular el eje cerebro intestinal y la disfunción endotelial en la microvasculatura. En el SNE habría un desbalance entre las neuronas inhibitorias y las excitatorias, acumulación de especies reactivas de oxígeno, que sinérgicamente causan estrés oxidativo y llevan a la apoptosis. Los fenómenos de remodelación posteriores (los cambios estructurales en la matriz del tejido conectivo y músculo liso intestinal, atrofia y degeneración de fibras nerviosas) llevan a los trastornos en la motilidad y la secreción. La estrategia terapéutica en estos pacientes consiste en 1) la adecuada hidratación e inicio de agentes antidiarreicos como loperamida, 2) mejorar el control glucémico (consulta al nutricionista y el uso de alternativas como terapia con bomba de insulina y monitoreo continuo de glucemia), 3) si los síntomas persisten TAE para SBID o prueba terapéutica con rifaximina) y 4) considerar la IPE (prueba de elastasa fecal). Orientan al diagnóstico de neuropatía autonómica síntomas como: la respuesta pupilar anormal, la anhidrosis, la salivación, la hipotensión ortostática, la impotencia, la eyaculación retrograda, la disfunción vesical urinaria y las parestesias en pies y piernas.³⁷⁻³⁹

Diarrea en el anciano

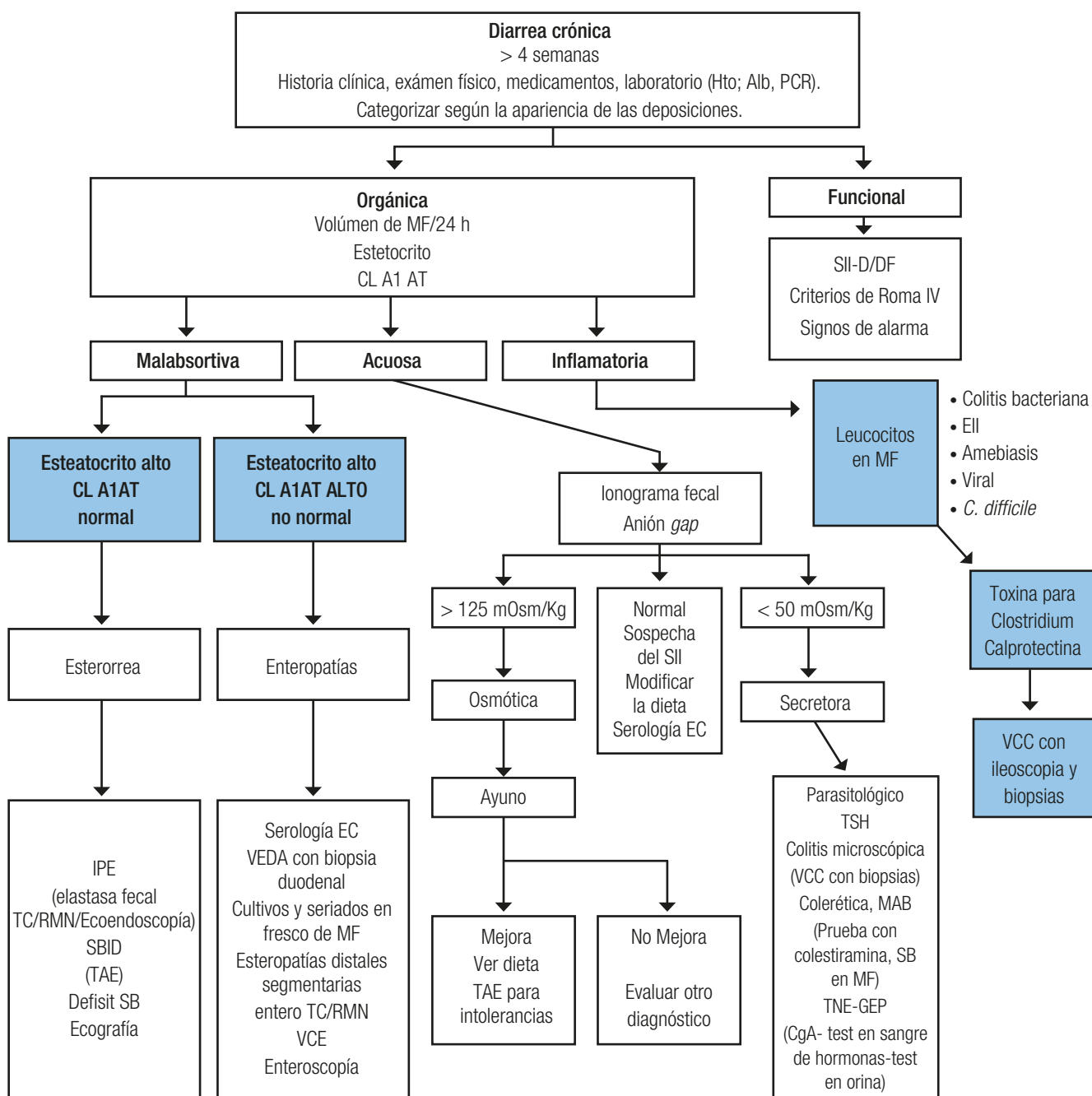
En esta población, se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las causas de diarrea crónica los siguientes: la colitis microscópica (lansoprazol, AAS, sertralina), la impactación fecal, el CCR, la colitis isquémica, la diverticulosis y el SBID (aclorhidria y gastritis atrófica). Será fundamental la realización del tacto rectal y el examen proctológico. Estar especialmente atentos a la presencia de dolor abdominal y la evaluación de los pulsos periféricos ante sospecha de patología vascular. Los estudios endoscópicos (VCC) son necesarios en este grupo etario. Habitualmente existen comorbilidades que favorecen el desarrollo de la diarrea como la DBT, la enfermedad de Parkinson, el hipotiroidismo, entre otras. Es fundamental, además, tener en cuenta los medicamentos habituales como posibles causas de diarrea.

En conclusión, el estudio de los pacientes con diarrea crónica muchas veces nos enfrenta a un verdadero desafío, suele ser complejo y las causas multifactoriales. Sin embargo, el conocimiento de las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles nos ayuda a realizar un enfoque adecuado, orientado a las posibles causas, costo-efectivo y

razonable. Muchas veces estaremos tratando los mecanismos fisiopatológicos de la diarrea, mientras avanza el proceso diagnóstico hasta llegar a la enfermedad de origen.

A continuación se presenta un algoritmo diagnóstico, a modo orientativo, que puede ser de utilidad para el enfoque clínico inicial del estudio de la diarrea crónica (Figura 6).

Figura 6. Algoritmo diagnóstico para el enfoque clínico inicial del estudio de la diarrea crónica



Referencias

1. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15 (2): 182-193.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.028>
2. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, *et al.* Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018; 67 (8): 1380-1399.
3. Ong J, Swift C, Norman R, Allwood I, Al-Naeef Y, Shankar A. The investigation of chronic diarrhoea: new BSG guidance. *Br J Gen Pract* 2019; 69 (682): 262-264. Disponible en: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X702653>
4. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Res* 2018; 7: 1029. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.14592.1>
5. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab* 2018; 73 (4): 30-37. Doi: 10.1159/000493669.
6. Ianiro G, Cammarota G, Valerio L, Annicchiarico BE, Milani A, Siciliano M, Gasbarrini A. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (43): 6206-6215. Doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6206
7. Villanacci V, Mourin AJ, Salviato T. Microscopic Colitis. En: Jouret-Mourin A, Faa G, Geboes K (eds). *Colitis*. Nueva York: Springer 2018: 199-213. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-89503-1_14
8. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A, Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150 (1): 242-246. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.008>
9. Pardi DS, Tremaine WJ, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 247-274. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.006>
10. O'Connor J, Acosta Haab G, Armas I, Belli S, *et al.* Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterol Latin* 2020; 50 (1): 1-33.
11. Basso S, Canicoba M, Capitanich P, Carballido M, *et al.* I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Acta Gastroenterol latinoam* 2018; 48 (3): 213-225.
12. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, *et al.* Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (5): 775-784. Doi: 10.1038/ajg.2017.46
13. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver* 2015; 9 (3): 332-339. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5009/gnl14397>
14. Oduyebo I, Camilleri M. Bile acid disease: the emerging epidemic. *Current Opinion in Gastroenterology* 2017; 33 (3): 189-195. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mog.0000000000000344>
15. Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. *Gastroenterology* 2017; 152 (3): 515-532. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.014
16. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *The-rap Adv Gastroenterol* 2010; 3 (6): 349-357. Doi: 10.1177/1756283X10377126
17. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, Buxeda M, Forné M, Rosinach M, Espinós JC, Maria Viver J. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (11): 2520-2528. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01438.x
18. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol* 2013; 27 (11): 653-659.
19. Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26 (5): 581-600. Doi: 10.1016/j.bpg.2012.11.013
20. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber SS, Gershwin ME. Common variable immunodeficiency: etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150 (4): 311-324. Doi: 10.1159/000226232
21. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (1): 251-259. Doi:10.1002/ibd.21376
22. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 732-738. Doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.003
23. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8 (8): e114. Doi:10.1038/ctg.2017.41
24. Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: Sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (1): 16-23.
25. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: know your enemy. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51 (7): 891.
26. Ridolo E, *et al.* Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy* 2016; 14: 17. Doi 10.1186/s12948-016-0055-y
27. Abou Rached A, El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7 (4): 513-523. Doi: 10.4292/wjgpt.v7.i4.513
28. Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whipplei* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30 (2): 529-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-16>
29. Moos V, Loddenkemper C, Schneider T. Infektionen mit *Tropheryma whipplei*. Besiedlung, selbstlimitierte Infektion und Morbus Whipple [*Tropheryma whipplei* infection. Colonization, self-limiting infection and Whipple's disease]. *Pathologie* 2011; 32 (5): 362-670. German. Doi: 10.1007/s00292-011-1446-y
30. Bureš J, Kopáčová M, Douda T, Bártovej J, Tomš J, Rejchrt S, Tachecí I. Whipple's Disease: Our Own Experience and Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 478349. Doi: 10.1155/2013/478349
31. Owen DR, Owen DA. Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142 (1): 35-43. Doi: 10.5858/arpa.2016-0608-RA

32. Surawicz CM, *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (4): 478-498.
33. Martínez-Meléndez A, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero R, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Treviño L, Garza-González E. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (9):1552-1567. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1552>
34. Chambers J, Gibbs T, Speers D, Riley T. The laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Pathology* 2019; 51: S57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.12.128>
35. Aljarallah KM. Conventional and alternative treatment approaches for *Clostridium difficile* infection. *Int J Health Sci* 2017; 11 (1): 1-10.
36. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mieli-monka A, *et al.* *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38 (7): 1211-1221.
37. Maisey A. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Diabetes Ther* 2016; 7: 379-386. Doi: 10.1007/s13300-016-0182-y
38. Yarandi S, Srinivasan SS. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (5): 611-624. Doi:10.1111/nmo.12330
39. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 (12): 951-960. Doi:10.1111/j.1365-2982.2007.01023.x

SAGE Joven es un grupo formado por gastroenterólogos jóvenes con ganas de generar actividades, estrechar lazos y escuchar propuestas.

Conocenos más en: www.sage.org.ar/sagejoven



Disfagia esofágica y múltiples impactaciones alimentarias

Jesús Rodríguez Barriga, Miriam Galich, Luis A Viola

Sanatorio Güemes. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):415-416

Recibido: 29/11/2020 / Aceptado: 29/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Caso clínico

La paciente femenina de 67 años de edad tiene antecedentes de asma, liquen escleroso y un ACV isquémico sin secuelas hace 20 años. Se encuentra en seguimiento por consultorios externos de gastroenterología desde mayo del 2019 por una disfagia esofágica, progresiva, para sólidos y líquidos, asociada a la pérdida de peso. Refiere,

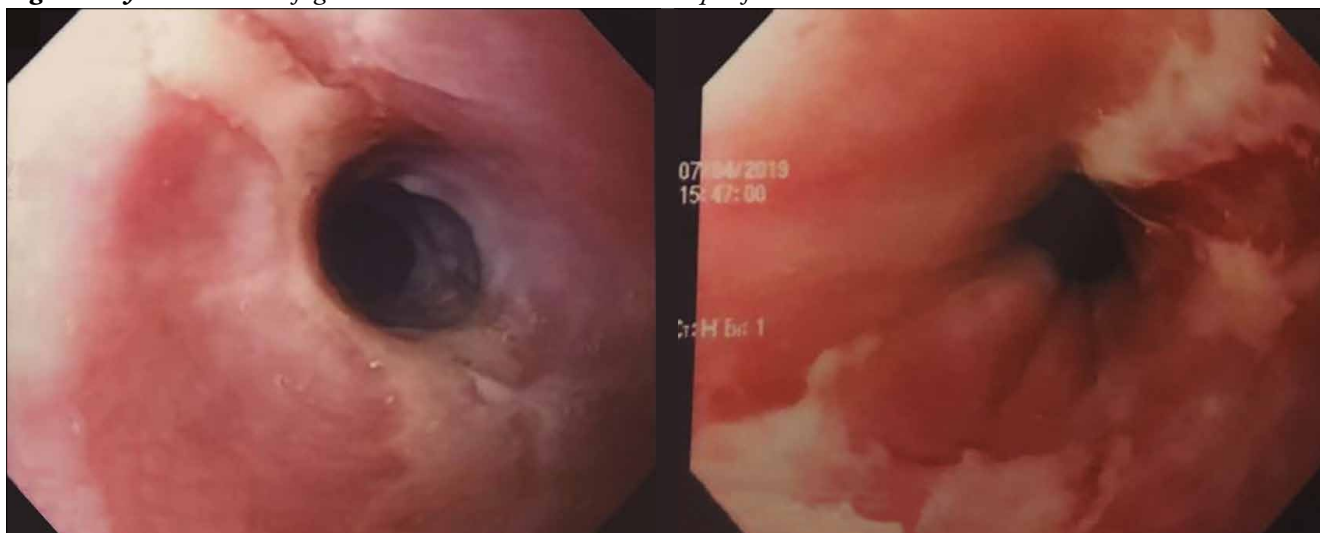
además, múltiples episodios de atascamiento alimentario con el requerimiento de una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) en 3 oportunidades para su remoción, sin la posibilidad de toma de biopsia por una esfacelación de la mucosa. Por tal motivo, se le indicó un tratamiento con esomeprazol, cinitapride y sucralfato.

Consultó nuevamente a la guardia por nuevo episodio de disfagia secundario a un atascamiento alimentario. Se le realizó una VEDA de urgencia donde se observó en el esófago un molde alimentario en el tercio medio que obstruye el 100% de la luz. Se procedió a la remoción del mismo mediante aspiración con capuchón y ansa de Roth. A partir de los 18 cm de la arcada dentaria superior, la mucosa se presentaba despulida y friable con disminución del calibre del esófago y menor distensibilidad. Se logró el pasaje del endoscopio con dificultad observando un sangrado al roce con el instrumental (Figuras 1, 2 y 3). Se realizó una biopsia: el estómago y el duodeno se encontraban sin hallazgos patológicos.

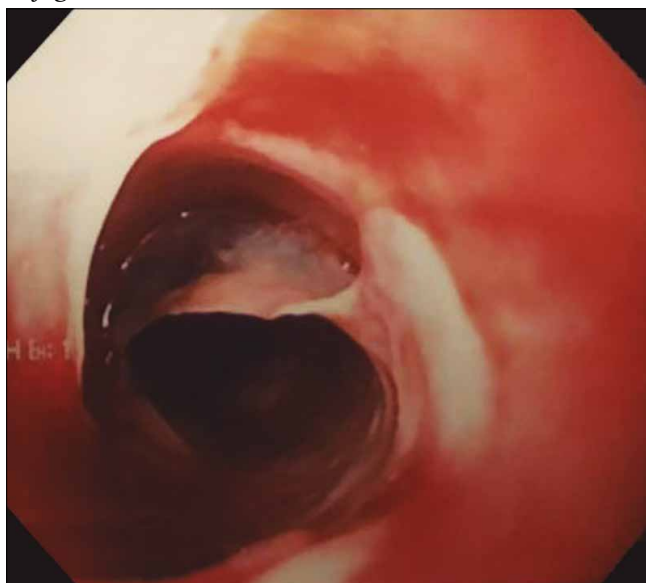
A fin de completar el estudio de la disfagia, descartar estenosis o compresión extrínseca, se realizó una **seriada esófago gastroduodenal** que informó un adecuado pasaje de contraste por boca, faringe, esófago hacia el estómago sin fuga de contraste y peristaltismo conservado.

Correspondencia: Jesús Rodríguez Barriga
Correo electrónico: euger30@gmail.com

Figuras 1 y 2. Mucosa esofágica con áreas erosionadas cubiertas por fibrina



Figuras 3. Mucosa friable que se esfacela con facilidad: esofagitis severa



¿Cuál es su impresión diagnóstica?

1. Esofagitis por reflujo.
2. Esofagitis por liquen.
3. Esofagitis eosinofílica.
4. Acalasia.

Resolución del caso en la página 491

Apendicitis del muñón apendicular. Reporte de un caso

Lizeth Guardo Pereira, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Iocco Grisel, Shigeru Kozima

Departamento de diagnóstico por imágenes del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):417

Recibido: 28/09/2020 / Aceptado: 18/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Caso clínico

Una paciente de sexo femenino, de 47 años de edad, con antecedentes quirúrgicos de apendicetomía hace 2 años, ingresa a la institución con un cuadro clínico de una semana de evolución, caracterizado por un dolor al nivel de la fosa iliaca derecha no irradiado.

En el examen físico se encuentra con dolor ante la palpación en la fosa iliaca derecha, asociado a los signos de irritación peritoneal.

Se le solicitan una ecografía abdominal simple (Figura 1) y una tomografía computada del abdomen y pelvis sin contraste (Figura 2 A y B).

Figura 1. Ecografía del abdomen simple: se evidencia al nivel de la fosa iliaca derecha adyacente al ciego una imagen líquida con contenido particulado de 27 mm en concordancia con la zona de dolor (flecha)

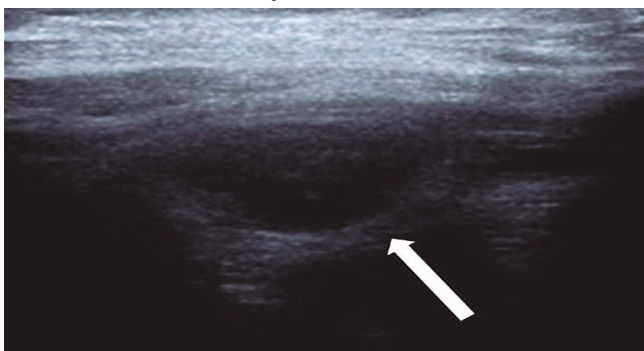
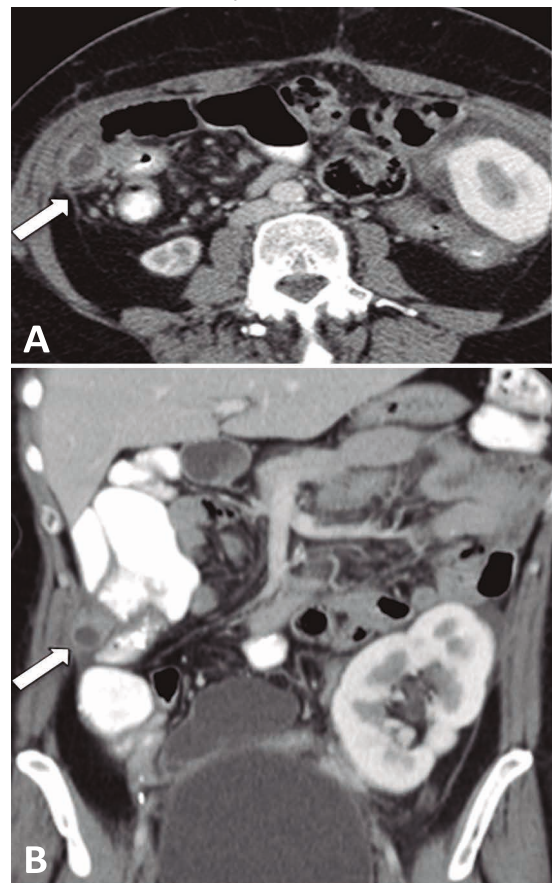


Figura 2. Tomografía del abdomen y la pelvis sin contraste con corte coronal (A) y sagital (B): se evidencia adyacente a la pared del ciego una colección de 27 x 17 mm con alteración de la grasa pericecal y un engrosamiento en el líquido libre laminar



¿Cuál es su diagnóstico?

Correspondencia: Lizeth Guardo Pereira
Correo electrónico: lizeth.guardo@gmail.com

Resolución del caso en la página 493

Prevalencia de esófago de Barrett en lengüetas menores a 1 cm

Mariana Martín Quirán, Leandro Manzotti, José Tawil, Carolina Bolino, Sandra Canseco, Christian Sanchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli

Centro Médico de Gastroenterología Diagnóstico y Tratamiento (GEDYT). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):418-423

Recibido: 02/09/2020 / Aceptado: 13/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

Introducción. El Esófago de Barrett se asocia al reflujo gastroesofágico crónico y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico. Si bien existe controversia respecto a biopsiar lengüetas menores a 1 cm, la prevalencia de EB-ultracorto oscila hasta un 20%. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de esófago de Barrett ultracorto en una cohorte de pacientes en Argentina y evaluar la presencia de displasia. **Métodos.** Se realizó un estudio de corte transversal de los reportes endoscópicos y anatomopatológicos de pacientes con sospecha de EB-ultracorto realizados en un centro ambulatorio de endoscopia, durante 2016-2017. Se incluyeron 894 pacientes. **Resultados.** El 52% de los pacientes era de sexo masculino; con una edad promedio de

56 años (± 12 años). El índice de masa corporal promedio fue de 26 ± 4 kg/m². El 50% de los casos presentaba hernia hiatal (promedio $2,32 \pm 0,59$ cm). Se aplicó cromoescopía virtual en el 60% de los casos. La prevalencia de EB-ultracorto fue 25% (224/894). La longitud media de la lengüeta fue de $0,74 \pm 0,24$ cm. El sexo masculino y la presencia de hernia hiatal mostraron asociación estadísticamente significativa con respecto a la presencia de EB en el análisis multivariado. **Conclusión.** Se diagnosticó esófago de Barrett ultracorto en un 25% de los pacientes, siendo más frecuente en varones y con hernia hiatal; dos variables que se relacionan independientemente con la metaplasia intestinal. No se observó displasia en ninguna de las muestras.

Palabras claves. Esófago de Barrett, Esófago de Barrett ultracorto, endoscopia.

Prevalence of Barrett's Esophagus in Short Segments Less than 1 cm

Summary

Introduction. Barrett Esophagus is an acquired condition secondary to gastroesophageal reflux disease, and it's the main risk factor for Esophageal Adenocarcinoma. Although there is controversy about tissue sampling at endoscopy when segments are lesser than 10 mm, the prevalence of ultrashort Barrett's esophagus is up to 20%. **Objective.** To estimate ultrashort Barrett Esophagus prevalence in a poblational cohort of Argentina and to assess the presence of dysplasia. **Methods.** A cross-sectional study of the endoscopic and pathological reports

Correspondencia: Mariana Martín Quirán
Charcas 3074, piso 7, depto. 32 (C.P.: 1425). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina / Tel.: 011-1561561849
Correo electrónico: marianamartin@gedyt.com.ar

of ultrashort Barrett suspicion in an outpatient endoscopy center was performed during 2016-2017. 894 patients were enrolled. **Results.** 52% of the cohort were male, whose mean age was 56 years (± 12 years). Average Body Mass Index was 26 ± 4 kg/m². Endoscopically, 50% had hiatal hernia and mean length was 2.32 ± 0.59 cm. Virtual chromoendoscopy was applied in 60% of patients. Ultrashort Barrett's Esophagus prevalence was 25% (IC 95%), 224/894 patients. Median length was 0.74 ± 0.24 cm. Male sex and presence of hiatal hernia showed a statistically significant association with ultrashort BE presence in multivariate analysis. **Conclusion.** Ultrashort BE was identified in 25% of the patients, being more frequent in male sex and in patients with hiatal hernia; two variables that are independently related to intestinal metaplasia. Dysplasia was not observed.

Key words. Barrett Esophagus, Ultra-short Barrett Esophagus, Endoscopy.

Abreviaturas

EB: Esófago de Barrett.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

ACE: Adenocarcinoma esofágico.

TBQ: Tabaquismo.

MI: Metaplasia intestinal.

UGE: Unión esófago gástrica.

EB-UC: EB Ultracorto.

DAG: Displasia alto grado.

HD: High definition.

NBI: Narrow band imaging.

ADS: Arcada dentaria superior.

DBG: Displasia bajo grado.

CODEI: Comité de Docencia e Investigación.

COB: Comité de Bioética.

IMC: Índice de masa corporal.

HH: Hernia hiatal.

MI-UGE: Metaplasia intestinal de la UGE.

EB-C: EB Corto.

Puntos clave

- La prevalencia de EB ultracorto (lengüetas esofágicas menores a 1 cm) es desconocida y oscila hasta un 20%.
- Existe controversia respecto a biopsiar estos segmentos; en base a trabajos que demuestran no ser costo-efectivo versus trabajos que demostraron presencia de este tipo de lengüetas en pacientes con ACE en estadios tempranos, evidenciando su potencial malignidad.

- Nuestro trabajo, demostró una prevalencia de 25% de EB ultracorto en pacientes sometidos a una endoscopia digestiva alta diagnóstica; siendo el primer trabajo en Argentina que analiza dicha variable. No se observó displasia en la muestra.

- La presencia de EB ultracorto fue más frecuente en pacientes de sexo masculino y en aquellos pacientes con hernia hiatal.

- Este trabajo constituye la base de futuras investigaciones al respecto.

Introducción

El EB es una condición asociada al RGE crónico, con evidencia endoscópica de mucosa asalmonada en esófago distal, cuya anatomía patológica presenta epitelio metaplásico especializado en sustitución al epitelio escamoso estratificado esofágico.¹⁻⁶ Esta condición constituye un factor de riesgo de gran importancia en el desarrollo de ACE, debido al riesgo de progresión metaplasia – displasia – carcinoma.⁷⁻¹²

Los factores de riesgo asociados al EB son la edad (mayor a 50 años), el sexo (masculino), la presencia de RGE crónico o mayor a 5 años y obesidad central.^{2, 3, 6, 13}

Los factores de riesgo asociados a la progresión del EB hacia displasia/ACE son la edad avanzada, longitud de EB > 3 cm, obesidad central y TBQ.^{2-4, 6, 10, 14}

La prevalencia de EB es difícil estimar, debido a que es una condición asintomática.¹⁵⁻²⁰ Los datos hasta ahora obtenidos acerca de la presencia de MI en segmentos menores a 1 cm, son muy variables según las diferentes publicaciones. Oscilan entre 1,74 y 20%²¹⁻²⁶ de los sujetos asintomáticos que realizan una endoscopia alta de rutina. Una vez biopsiadas dichas lengüetas y rotuladas como EB, los pacientes se someten a un programa de vigilancia con un alto costo financiero y emocional para el individuo.^{24, 25}

Existe controversia bibliográfica con respecto a la toma de biopsias en lengüetas cuya extensión sea igual o menor a 10 mm. Trabajos publicados en 2011 comentaban la no progresión a ACE en pacientes con MI-UGE en línea Z irregular tras un seguimiento de 7 años.^{23, 27} Sin embargo, más tarde se demostró que la presencia de metaplasia intestinal a nivel de la UGE, en una línea Z irregular debía ser considerado EB-UC y era predictor de desarrollo de EB-C, ya que el 25% de los pacientes desarrollaron EB-C al cabo de 5 años.²⁸ En 2015, se demostró en pacientes con diagnóstico de ACE en estadios tempranos la presencia inicial de EB, de los cuales en un 20% de los pacientes era de extensión menor a 1 cm, es decir EB-UC.²⁴

El último trabajo publicado al respecto es el de Thota *et al.*, en 2017, en el que se evaluó la progresión hacia DAG/ACE en pacientes con EB menor a 1 cm o línea Z irregular, y se demostró que de los 167 pacientes que presentaban estas lengüetas (9,3%), en ninguno de ellos se constató progresión; a diferencia del grupo con lengüetas mayores a 1 cm en el que se constató un 4,4%.²⁵

El presente estudio, tiene como objetivo principal estimar la prevalencia de EB en lengüetas de mucosa asalmonada menor o igual a 1 cm en pacientes que se realizaron una primera endoscopia. Como objetivo secundario, se observó la presencia de displasia.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal de una cohorte de reportes endoscópicos de pacientes que presentaron sospecha de EB-UC por videoendoscopia digestiva alta y que cumplían los criterios de inclusión; realizados en los centros ambulatorios de Gedyt (sede Azcuénaga y Virrey Olague y Feliú) durante el período Enero 2016 a Diciembre 2017. Los informes anatómopatológicos fueron analizados por tres médicos patólogos especializados en patología digestiva.

Las videoendoscopías digestivas altas fueron realizadas con equipos *Olympus* CV 170, 180, 190, *Pentax* EG-290KP o EG-2990i, tras 8 horas de ayuno, por médicos endoscopistas bajo sedación con propofol, monitoreado por médico anestesiólogo, en sala de endoscopia ambulatoria, tras firmar el consentimiento medico informado.

Durante el procedimiento, se realizó la evaluación endoscópica de la mucosa esofágica en su totalidad, con particular atención al tercio distal. La mucosa fue evaluada con luz blanca de alta definición (HD) y posteriormente, cuando fue posible, con cromoendoscopia virtual (NBI o i-scan, según equipo utilizado).

Se midió la distancia desde la ADS hasta el cambio mucoso o presencia de mucosa asalmonada, unión gastroesofágica y hiato diafragmático. La longitud del epitelio metaplásico se midió en comparación al diámetro máximo de apertura total de pinza fórceps (5 mm).

La presencia de lengüetas esofágicas de mucosa asalmonada menores a 1 cm, sospechosas de metaplasia intestinal, fueron evaluadas con NBI (en caso de ser factible, según el equipo utilizado) y posteriormente biopsiadas. Las muestras fueron analizadas por anatomopatólogos especialistas en la materia.

Los informes de cada estudio endoscópico se cargaron en el sistema de registro informático, en donde fueron almacenados los siguientes datos: fecha del estudio, edad y sexo del paciente, peso y altura, motivo del estudio, tipo

de preparación realizada y calidad de la misma, altura en centímetros del cambio mucoso, pliegues gástricos y hiato diafragmático, extensión de mucosa asalmonada compatible con metaplasia intestinal menor a 1 cm y toma de biopsia. En el informe de anatomía patológica, se describieron la presencia de metaplasia intestinal (con presencia de células calciformes), metaplasia columnar, presencia de DBG o DAG y carcinoma.

Se incluyeron pacientes adultos con presencia de al menos una lengüeta de mucosa asalmonada en tercio distal de esófago menor o igual a 1 cm y se excluyeron quienes presentaron signos endoscópicos de esofagitis por reflujo, lesiones nodulares, antecedentes de cirugía esófago-gástrica, EB ya conocido (vigilancia) o que hayan recibido tratamiento endoscópico previo, diagnóstico de cáncer de esófago, várices esofágicas o estenosis esofágica, estudio incompleto o imposibilidad de toma de biopsia.

El protocolo fue aprobado por el CODEI y el COB.

Se calculó el tamaño de la muestra en base a una prevalencia esperada del 11% (mínimo = 2%, máximo = 20%) con un error alfa = 0,05, y una precisión 3%, el número de casos necesarios fue de 417 casos de pacientes con sospecha endoscópica de EB lengüeta \leq 1cm.

Análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos (Microsoft Excel 97) y analizados utilizando SPSS V.19 y VCCstat 2.0. Para todas las variables se estableció su distribución de frecuencias o porcentajes en relación con el total de casos. Para aquellas medidas en escala ordinal o superior, se computaron las siguientes medidas estadísticas: número de casos, valor mínimo hallado, valor máximo hallado, media aritmética, desvío típico y error típico. Se utilizaron las pruebas de significación estadística indicadas según la escala de medición de la variable dependiente. El nivel de significación se estableció en alfa 0,05 y se estimaron los intervalos de confianza del 95% según el caso. Se realizó regresión logística binaria para análisis multivariado.

Resultados

Se revisaron los informes endoscópicos de 1034 pacientes con lengüetas de mucosa asalmonada menor o igual a 1 cm de longitud, de los cuales 140 pacientes fueron excluidos por diferentes motivos (Figura 1).

Se enrolaron 894 informes de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1).

La población estuvo compuesta por un 52% de pa-

cientes de sexo masculino y un 48% de pacientes de sexo femenino; cuya edad promedio fue de 56 ± 12 años.

El IMC promedio fue de 26 ± 4 kg/m², siendo mayor en varones que en mujeres ($27,54$ kg/m² vs. $25,12$ kg/m² respectivamente), en forma significativa ($p \leq 0,0001$).

En el 50% de los casos se diagnosticó la presencia de hernia hiatal (HH), con un tamaño promedio de $2,32$ cm $\pm 0,59$ cm; la diferencia entre proporciones de varones y mujeres con HH no fue estadísticamente significativa.

La utilización de cromoendoscopia virtual se realizó en el 60% de los pacientes (538/894), siendo el patrón vascular y mucoso regular en todos ellos (Tabla 1).

La incidencia de Esófago de Barrett en casos de sospecha endoscópica en lengüetas menores o iguales a 1 cm de longitud fue del 25% (IC 95% 22%-28%), evidenciándose en 224 de 894 pacientes. La longitud media de la lengüeta fue de $0,74 \pm 0,24$ cm.

Otros diagnósticos obtenidos fueron metaplasia columnar o glandular 52,5% (469 casos de 894); esofagitis 20,5% (182 de 894 casos) y epitelio escamoso 2% (19 de 894 casos).

No se observó displasia ni carcinoma en ningún caso.

La diferencia entre las prevalencias de MI en pacientes mayores y menores de 50 años no fue estadísticamente significativa (26,7% vs. 20,9%, $p = 0,09$).

Se observaron 137 casos de MI entre pacientes con HH (30,8%) vs. 87 casos entre pacientes sin HH (19,4%), siendo mayor en el primer grupo en forma significativa ($p < 0,0001$).

En cuanto a la prevalencia de MI según el IMC, el análisis realizado mostró una prevalencia mayor en pacientes con sobrepeso que en aquellos sin esta condición, siendo la misma estadísticamente significativa (28,7% vs. 19,9%, $p < 0,004$).

La prevalencia de MI fue mayor en pacientes de sexo masculino en comparación a los de sexo femenino (30% vs. 19,8%); siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

En el análisis multivariado (regresión logística múltiple) se observó que tanto el sexo masculino (OR: 1,57 [IC95% 1,14-2,18; $p = 0,006$]) como la presencia de hernia hiatal (OR: 1,77 [IC95% 1,29-2,42; $p < 0,0001$]) se relacionaban independientemente con la presencia de MI (ver Tabla 2).

Figura 1. Diagrama de flujo

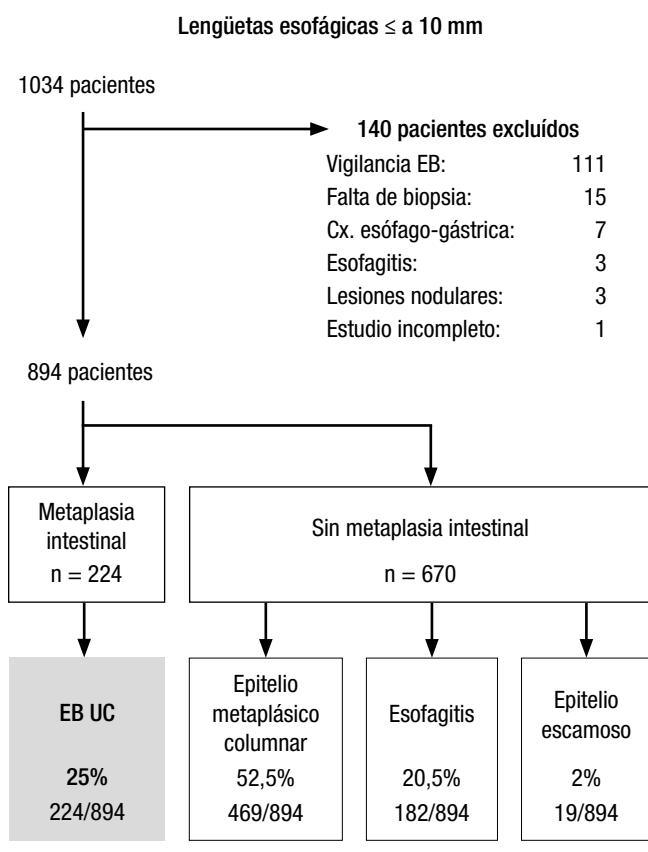


Tabla 1. Características de la población

Sexo F/M	430 (48%) / 464 (52%)
Edad en años (promedio \pm SD)	56,20 \pm 12,80
IMC en kg/m ² (promedio \pm SD)	26,37 \pm 4,50
Hernia Hiatal en cm (promedio \pm SD)	2,32 \pm 0,59
Cromoendoscopia virtual (%)	538 (60%)

Tabla 2. Tabla de regresión logística

	MI Ajustado (OR [IC 95%])	<i>p</i>
Sexo (M)	1,579 (1,143-2,182)	0,006
Hernia hiatal	1,770 (1,294-2,422)	0,000
IMC (> 25 kg/m ²)	1,334 (0,954-1,865)	0,093

Discusión

Existe escasa bibliografía acerca de la prevalencia de lengüetas de mucosa asalmonada menores o iguales a 1 cm debido a la discrepancia con respecto a biopsiar o no lengüetas de esta extensión. De acuerdo a los trabajos publicados, la prevalencia de EB en lengüetas de 10 mm oscila entre 1,74%²⁹ y un máximo de 20%.²⁸

Distintos trabajos avalan no biopsiar ante una línea Z irregular, considerando a la MI-UGE como una variante anatómica de normalidad. El estudio de Jung *et al.* en 2011 demostró, tras un seguimiento de 7 años, la no progresión a ACE en un grupo de 86 pacientes con MI-UGE vs. la progresión a ACE del 7% en el grupo de pacientes con EB-C.²⁷ Sin embargo, un estudio escandinavo en 2012 y el estudio de Soucy *et al.* en 2016, demostraron que la presencia de células caliciformes en epitelio metaplásico columnar en una línea Z irregular debe ser considerado como EB-ultracorto (EB-UC). Se demostró que, de los pacientes que presentaban índice de metaplasia intestinal en línea Z en la endoscopia, un 25% desarrollaron EB-C al cabo de 5 años, apoyando la progresión de una condición a otra y la importancia del diagnóstico y la vigilancia en este tipo de pacientes.^{23, 28}

Respecto a la posibilidad de displasia en un EB-UC, Pohl *et al.*²⁴ demostraron riesgo de progresión de metaplasia a displasia/cáncer aún en casos de EB-UC, ya que de 1017 pacientes diagnosticados con ACE estadio T1, 20% de ellos (204 pacientes) presentaban EB menor a 1 cm.

En cambio, Thota *et al.*²⁵ revelaron los resultados de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico que evaluaba la progresión a displasia/cáncer en 1791 pacientes con línea Z irregular o EB-UC y EB-C, con un seguimiento promedio de 6 años. La prevalencia de EB-UC fue de 9,3% (167 pacientes), de los cuales ninguno desarrolló displasia/cáncer; como sí ocurrió en el 4,4% de los pacientes con EB > 1 cm. Dichos resultados sugieren no realizar vigilancia endoscópica en pacientes con EB < 1 cm. El impacto en la calidad de vida del paciente, así como el impacto económico costo efectivo de la vigilancia endoscópica, replantea la necesidad de determinar precisa y adecuadamente la conducta a seguir en este tipo de pacientes.

Nuestro estudio, siendo el primer trabajo en Argentina que evalúa la prevalencia de EB en lengüetas menores a 1 cm de extensión, incluyó un total de 894 pacientes que presentaban en la endoscopia lengüetas de mucosa asalmonada de dicha longitud, de los cuales el 25% (224 pacientes) fueron diagnosticados como EB debido a la presencia de células caliciformes en la anatomía patológica.

Nuestro trabajo representa homogeneidad en la población total estudiada con respecto a sexos, ya que el

52% de la población era de sexo masculino y el restante 48%, de sexo femenino. En comparación con la literatura publicada, en donde predominaba ampliamente el sexo masculino (73% vs. 26%), nuestro trabajo muestra una diferencia menor entre ambos sexos.²⁸

En comparación con el estudio de Thota y col., en el que se informó una prevalencia del 9% (167 pacientes de un total de 1791),²⁵ nuestro trabajo demostró una prevalencia mayor de EB, siendo la misma del 25%. Cabe destacar que el 52,5% de la población en estudio presentó metaplasia columnar.

Con respecto a los factores de riesgo, en nuestro estudio se observó que el sexo masculino (OR: 1,57 [IC95% 1,14-2,18; $p = 0,006$]) y la presencia de HH (OR: 1,77 [IC95% 1,29-2,42; $p < 0,0001$]) son factores independientes para el desarrollo de EB-UC. Estos resultados avalan los ya demostrados previamente en la literatura.

Se evidenció un IMC de 26 ± 4 kg/m², similar al de otros trabajos publicados (IMC 28,4 kg/m²);²⁸ sin embargo, en el análisis multivariado no se comprobó que fuera un factor independiente.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primera instancia, es un estudio retrospectivo, sin poder realizar seguimiento de los pacientes. Si bien no se observó displasia en ninguna de las muestras histológicas, el seguimiento de estos pacientes a lo largo de los años podría aportar datos valiosos.

Otra limitación la representa el no haber evaluado la variabilidad interobservador, ya que un estudio demostró que existe variabilidad de ± 1 cm entre longitud de la lengüeta medida y su tamaño preciso en el simulador utilizado; con un 47% de sobreestimación y un 37% subestimación.²⁹

Conclusiones

Nuestro trabajo, siendo el primer estudio en Argentina, demostró una prevalencia del 25% de EB-UC en sujetos sometidos a una primera endoscopia en la que se evidenció lengüetas esofágicas menores a 1 cm, siendo mayor al reportado en la literatura internacional. El sexo masculino y la HH se relacionan en forma independiente con la presencia de EB-UC. Se demostró que no existe presencia de displasia en el EB-UC por lo que no se recomendaría biopsiar inicialmente, aunque se necesitarían mayores datos y estudios que evalúen el seguimiento para valorar si sería conveniente realizar screening de estos pacientes.

Conflicto de intereses. No existieron conflictos de interés.

Referencias

1. Barreda Bolaños F, *et al.* Esófago de Barrett. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2002; 22 (1): 46-68.
2. Fitzgerald R, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.
3. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (1): 30-50.
4. Kuipers E, Spaander M. Natural History of Barrett's Esophagus. *Digestive Diseases and Sciences* 2018; 63: 1997-2004.
5. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 76: 1087-1094.
6. Whiteman DC, *et al.* Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 804-820.
7. Schlottmann F, Molena D, Patti MG. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus: a pathway to esophageal adenocarcinoma. *Updates Surg* 2018; 70 (3): 339-342.
8. Quante M, *et al.* Insights into the pathophysiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 406-420.
9. Bhat S, *et al.* Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (8): 581.
10. Clermont M, Falk GW. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (8): 2122-2128.
11. Sharma P, *et al.* The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399.
12. Allanson BM, *et al.* Early Barrett esophagus-related neoplasia in segments 1 cm or longer is always associated with intestinal metaplasia. *Modern Pathology* 2017; 30: 1170-1176.
13. Öberg S, *et al.* Endoscopic Surveillance of Columnar-Lined Esophagus. *Ann Surg* 2001; 234 (5): 619-626.
14. Spechler SJ, *et al.* American gastroenterological association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
15. Rex D, *et al.* Screening for Barrett's Esophagus in Colonoscopy Patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670-1677.
16. Harrison R, *et al.* Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1154-1161.
17. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, *et al.* Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 524-530.
18. Kandiah K, *et al.* International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut* 2017; 0: 1-7.
19. Chaurand-Lara M, *et al.* Narrow Band Imaging to Identify Short & Ultra-Short Segment Barrett's Esophagus in the Presence of An Irregular Squamocolumnar Junction. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69 (5): AB354.
20. Spechler SJ, *et al.* Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533-1536.
21. Goldblum J. Ultrashort-segment Barrett's oesophagus, carditis and intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: Pathology, causation and implications. *Current Diagnostic Pathology* 2003; 9: 228-234.
22. Sharma P, *et al.* Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46: 9-13.
23. Soucy G, *et al.* Histologic features associated with columnar-lined esophagus in distal esophageal and gastroesophageal junction (GEJ) biopsies from GERD patients: a community-based population study. *Am J SurgPathol* 2016; 40: 827-835.
24. Pohl H, *et al.* Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2015; 0: 1-6.
25. Thota P, *et al.* Low risk of High-Grade Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma among patients with Barrett's Esophagus less than 1 cm (Irregular Z Line) within 5 years of Index endoscopy. *Gastroenterology* 2017; 152: 987-992.
26. Pascareno O, *et al.* Barrett's Esophagus and Intestinal Metaplasia of Gastric Cardia: Prevalence, Clinical, Endoscopic and Histological Features. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23 (1): 19-25.
27. Jung KW, *et al.* Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the GOJ and Barrett's Esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (8): 1447-1455.
28. Leodolter A, *et al.* Progression of specialized intestinal metaplasia at the cardia to macroscopically evident Barrett's esophagus: an entity of concern in the ProGERD study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2012; 47: 1429-1435.
29. Guda N, *et al.* Inter and intra-observer variability in the measurement of length at endoscopy implications for the measurement of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59 (6): 655-658.

Rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica en el sangrado del intestino delgado manifiesto

María Alejandra Arriola, Diana Valencia, Carolina Olano

Clinica de Gastroenterología, Prof. Dra. C. Olano, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):424-430

Recibido: 14/02/2020 / Aceptado: 21/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

Introducción. La videocápsula endoscópica es el procedimiento de elección en los pacientes en los que se sospecha sangrado del intestino delgado. Continúa siendo limitada la información respecto al sangrado del intestino delgado del tipo manifiesto y los factores predictores asociados. **Objetivos.** Determinar el rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica en los pacientes con sangrado del intestino delgado manifiesto y evaluar las variables clínicas y de laboratorio predictoras de hallazgos positivos. **Métodos.** Se incluyeron pacientes con la sospecha de sangrado del intestino delgado del tipo manifiesto (melenas o enterorragia) con estudios endoscópicos alto y bajo negativos. Se realizó la vi-

deocápsula endoscópica como un método diagnóstico para la búsqueda etiológica del sangrado. Se consideraron hallazgos positivos a las lesiones tipo P2 y P3 de la clasificación de Saurin (modificada). Los datos demográficos y de laboratorio fueron obtenidos en el interrogatorio previo al estudio. **Resultados.** Se incluyeron 79 pacientes (edad promedio 62,92 (15-89); F:M 46:33). El rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica fue de 62%. Los hallazgos más frecuentes fueron las angioectasias (44,8%), seguidas de las ulceraciones no específicas (20,4%). El análisis multivariado mostró que la edad avanzada (> 50 años) y el sexo masculino fueron variables independientes que se asociaron a mayor riesgo de hallazgos positivos y de angioectasias. **Conclusiones.** En este grupo de pacientes con sangrado manifiesto, la videocápsula endoscópica resultó ser útil (con un rendimiento diagnóstico del 62%). Las lesiones más frecuentes fueron las vasculares. La edad mayor de 50 años y el sexo masculino fueron predictores independientes para el hallazgo de lesiones y de angioectasias en particular.

Palabras claves. Videocápsula endoscópica, sangrado del intestino delgado manifiesto, rendimiento diagnóstico.

Diagnostic Yield in Small Bowel Capsule Endoscopy in the Setting of Overt Small Bowel Bleeding

Summary

Introduction. The small bowel capsule endoscopy is the first line procedure in patients with suspected small bowel bleeding. Data regarding overt suspected small bowel bleeding

Correspondencia: María Alejandra Arriola
Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n (C.P.: 11600). Montevideo, Uruguay
Fax: (+59)82-4872572
Correo electrónico: arriolaspat@gmail.com

and its predictive factors remain still limited. **Aim.** To assess the diagnostic yield of the capsule endoscopy and the factors predicting positive findings in patients with overt suspected small bowel bleeding. **Methods.** Patients with overt suspected small bowel bleeding (melena or enterorrhagia) and negative upper and lower endoscopy were included. A positive diagnostic yield was considered when the capsule endoscopy diagnosed one or more P2 or P3 type lesions (Modified Saurin Classification) Demographic and laboratory data were recorded. **Results.** 79 patients were included (mean age 62.92 (15-89); F:M 46:33). The diagnostic yield of the capsule endoscopy was 62%. The most frequent finding was angioectasia (44.8%), followed by nonspecific inflammation/ulceration (20.4%). The multivariate analysis found that age older than 50 years and male sex were independent variables that were associated with an increased risk of positive findings and angioectasia. **Conclusions.** In this group of patients with overt suspected small bowel bleeding, the capsule endoscopy was useful (with a diagnostic yield of 62%). The most frequent lesions were the vascular ones. Age over 50 and male sex were independent predictors of finding lesions and angioectasia.

Key words. Capsule endoscopy, overt small bowel bleeding, diagnostic yield.

Abreviaturas

VCE: Videocápsula endoscópica.

SSID: Sospecha de sangrado del intestino delgado.

ID: Intestino delgado.

RD: Rendimiento diagnóstico.

AINEs: Antinflamatorios no esteroideos.

Introducción

El término hemorragia digestiva de origen oscuro se reserva para aquellos pacientes sin causa identificable de sangrado, incluso después de haber estudiado el ID. Se utiliza el término SSID en los pacientes con sangrado digestivo y estudios endoscópicos alto y bajo negativos.¹

La SSID incluye a los sangrados cuya fuente se topografía desde la ampolla de Vater hasta la válvula ileocecal. Existen dos formas clínicas de presentación: oculta y manifiesta. Cuando existe evidencia macroscópica del sangrado digestivo, se cataloga como manifiesto o evidente, que se puede presentar como enterorrhagia o melenas.¹⁻³ El sangrado manifiesto presenta mayor morbimortalidad y mayor riesgo de recurrencia después del primer episodio.⁴

La Sociedad Europea de Gastroenterología y Endos-

copía -ESGE-, recomienda a la VCE como el estudio inicial para la valoración del ID y que permite guiar posteriormente los procedimientos terapéuticos.⁵ La presencia de gas intraluminal, restos alimentarios o biliosos que pueden dificultar una adecuada visualización.⁶⁻⁸ Para optimizar el estudio, algunas revisiones sugieren la ingesta de una solución evacuable como el polietilenglicol. Otras han analizado el uso de procinéticos como la metoclopramida sola o combinada con simeticona.⁹⁻¹¹ El uso de procinéticos, previo a la realización de la VCE con sangrado en curso, alterar el trayecto del sangrado y la ubicación del mismo, por lo que debe ser utilizado con cautela.¹¹

La VCE como estudio diagnóstico en la SSID tiene sensibilidad de 88,9%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo de 97% y valor predictivo negativo del 82,4%.¹ Para determinar el RD de la VCE, se utiliza la clasificación de Saurin modificada. Con el objetivo de evaluar la relevancia de los hallazgos de la VCE, Saurin *et al.* clasificaron las lesiones como altamente relevantes (P2), de incierta relevancia (P1), o de baja relevancia (P0).¹² Las lesiones P2 incluyen a las angioectasias, a los tumores, a las úlceras y a las várices; P1 incluye a las manchas rojas y las erosiones pequeñas o aisladas; y P0 incluye a las venas mucosas, los divertículos sin presencia de sangre o los nódulos cubiertos de mucosa sana. En un posterior estudio, se agregó la categoría P3 para el sangrado activo.¹³

Algunas series reportan RD de 30 a 92%, dependiendo del tipo de lesión que se considere como hallazgo positivo, si el sangrado es oculto o manifiesto y la latencia entre la realización de la VCE y el sangrado.^{1,3,14-16} Varios estudios han demostrado mayor RD de la VCE en el sangrado manifiesto respecto de la enteroscopia por pulsión y la angiografía.^{14,17,18}

Dentro de las etiologías más frecuentes se destacan las lesiones vasculares (24%), las inflamatorias (18%) y las tumorales (11%).¹ La edad es un factor predictor de la etiología. En los pacientes menores de 40 años, las lesiones encontradas son en su mayoría del tipo inflamatorio y en los mayores de 40 predominan las lesiones vasculares y por consumo de AINEs.^{1,19} Siduh *et al.* observaron que el aumento de la edad, el uso de warfarina y la comorbilidad hepática fueron factores significativos que predijeron mayor rendimiento de la VCE.²⁰ Más recientemente, se ha observado que la edad, las transfusiones de sangre, el uso de anticoagulantes y el sexo masculino son factores asociados con mayor RD para todo tipo de patología del ID.^{21,22}

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar el RD de la VCE en pacientes con SSID manifiesto y determinar la presencia de los factores clínicos o de laboratorio predictores de hallazgos.

Métodos

Se realizó un estudio transversal y analítico, en la Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas Clínicas Dr. Manuel Quintela, en el período mayo de 2008 - mayo de 2019. Los pacientes fueron referidos por otros servicios o captados en la propia policlínica de Gastroenterología del hospital.

Se incluyeron todos los pacientes con SSID manifiesto que fueron referidos para la realización de la VCE en dicho período. Se definió SSID manifiesto a la presencia de melenas o enterorragia, con estudios endoscópicos alto y bajo previos negativos.

Se excluyeron los pacientes menores de 15 años (población pediátrica) y aquellos con datos incompletos (ausencia de la totalidad de las variables a estudiar).

Variables: el *outcome* primario fue: presencia de angiectasias y hallazgos positivos en la VCE. Otras variables de interés fueron: edad, sexo, consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), requerimiento de transfusiones de sangre y hemoglobina. Las variables fueron recolectadas en una base de datos.

No se calculó el tamaño muestral. El número de los pacientes a incorporar fue la suma de los que se realizaron la VCE en el período entre mayo de 2008 hasta mayo de 2019 y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

Procedimiento de la VCE de ID: Las cápsulas utilizadas fueron las Pillcam SB, SB2 y SB3. Se consideró VCE completa cuando se evidenció el pasaje de esta al colon. Previo al procedimiento, se realizó un interrogatorio donde se descartaron trastornos deglutorios o patologías que puedan impedir el paso de la VCE. Ninguno de los pacientes incluidos presentaba contraindicaciones. Previo al estudio, a cada paciente se le explicó la forma de preparación, que consistía en dieta líquida, ayuno de 8 horas y solución evacuable de 1 litro de polietilenglicol. En el caso de que el paciente tomara hierro oral, se le suspendió 10 días antes del estudio.

El día del procedimiento se colocaron a nivel abdominal sensores externos, que se conectaron a un grabador de datos. Luedo de ingerir la VCE, se le permitió al paciente realizar actividades diarias, con restricción dietaria (únicamente líquidos claros en las primeras 4 horas y a las 5 horas un almuerzo ligero).

La VCE avanza a través del intestino con los movimientos propulsivos, tomando 4-6 imágenes por segundo. Éstas se almacenan en un grabador de datos y se leen a través de un software (RAPID). Los videos fueron analizados por un único endoscopista experimentado (CO).

Aspectos éticos: La investigación se realizó siguiendo los lineamientos de los códigos de ética vigentes en nuestro país. Se les solicitó consentimiento verbal y escrito

para la realización de la VCE y para la participación en el proyecto. El manejo de los datos de los pacientes fue confidencial y anónimo.

Análisis estadístico: La información fue analizada usando el software estadístico SPSS (versión 17) Windows Program. Se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de las variables clínicas categóricas y se calcularon la media y la mediana con sus respectivas medidas de variabilidad, según la distribución de normalidad de las mismas para las variables continuas. Se efectuó un análisis con la prueba de chi cuadrado de Pearson y el test de Fisher para cruzar variables categóricas. La significancia estadística se basó con un valor de $p < 0,05$. Se realizó una regresión logística de las variables dependientes: angioectasias y hallazgos positivos.

Resultados

Se realizaron 440 VCE en el periodo establecido para el presente estudio. Presentaron SSID manifiesto 106. Debido a los criterios de exclusión, se incluyeron finalmente a 79 pacientes. De los 27 pacientes excluidos, 4 correspondían a menores de 15 años y 23 presentaron algún dato incompleto. Los datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio se muestran en la tabla 1.

Del total de pacientes analizados, 49 (62%) presentaron hallazgos clínicamente relevantes (42 presentaron lesiones tipo P2 y 7 pacientes P3). En ninguno de los pacientes con sangrado activo (P3) fue posible identificar la causa subyacente. El hallazgo más frecuente fueron las angioectasias. La tabla 2 muestra la frecuencia de las lesiones clínicamente relevantes encontradas y la figura 1 muestra algunos ejemplos de ellas.

Las variables sociodemográficas y clínicas se relacionaron con la presencia de los hallazgos, encontrándose en el análisis bivariado una significancia estadística en el sexo masculino y la edad mayor de 50 y 65 años,

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio del total de la población

	Total
Pacientes N (%)	79 (100)
Sexo femenino N (%)	46 (58,2)
Edad media (rango / años)	62,92 (15-89)
Consumo de AINEs N (%)	32 (40,5)
Recibieron transfusiones N (%)	57 (72,1)
Hemoglobina media (rango / g/dl)	8,87 (4-15)

Tabla 2. Distribución de los hallazgos positivos clínicamente relevantes

	N (%)
Angioectasias	22 (44,8%)
Inflamación/ ulceración no específica	10 (20,4%)
Sangrado activo	7 (14,2%)
Formación tumoral maligna	5 (10,2%)
Hallazgos fuera del ID	3 (6,1%)
Múltiples flebectasias	2 (4%)

como se muestra en la tabla 3. De igual manera, se relacionó con la presencia de angioectasias, sin encontrarse significancia estadística.

Para definir los factores predictores de hallazgos se realizó un análisis multivariado. Utilizando un modelo de regresión logística, que verificó que la edad mayor a 50 años y el sexo masculino fueron las variables que presentaron un efecto independiente sobre la probabilidad de tener hallazgos positivos. La edad mayor a 50 años fue la variable que presentó efecto independiente sobre la probabilidad de tener angioectasias. Los modelos de regresión logística para las variables de hallazgos positivos y angioectasias y sus respectivos OR se muestran en la tabla 4 y 5 respectivamente.

Tabla 3. Relación de las variables sociodemográficas y clínicas con la presencia o no de hallazgos. Análisis bivariado

	Total n = 79	Hallazgos positivos n = 49	Sin hallazgos n = 30	Valor de p
Hombres	33 (41,77%)	26 (53,06%)	7 (23,33%)	< 0,05
Mujeres	46 (58,22%)	23 (46,93%)	23 (76,66%)	
AINEs	32 (40,50%)	20 (40,81%)	12 (40%)	NS
Transfusiones	57 (72,15%)	37 (75,515)	20 (66,66%)	NS
Edad > 50	63 (79,74%)	44 (89,79%)	19 (63,33%)	< 0,05
Edad > 65	47 (59,49%)	34 (69,38%)	13 (43,33%)	< 0,05
Hemoglobina (> 10 gr/dL)	23 (29,11%)	13 (26,53%)	10 (33,33%)	NS
Hemoglobina (< 7 gr/dL)	16 (20,25%)	11 (22,44%)	5 (16,16%)	NS

Figura 1. Espectro de los hallazgos positivos: A) angioectasias; B) úlceras; C) sangrado activo; D) flebectasia

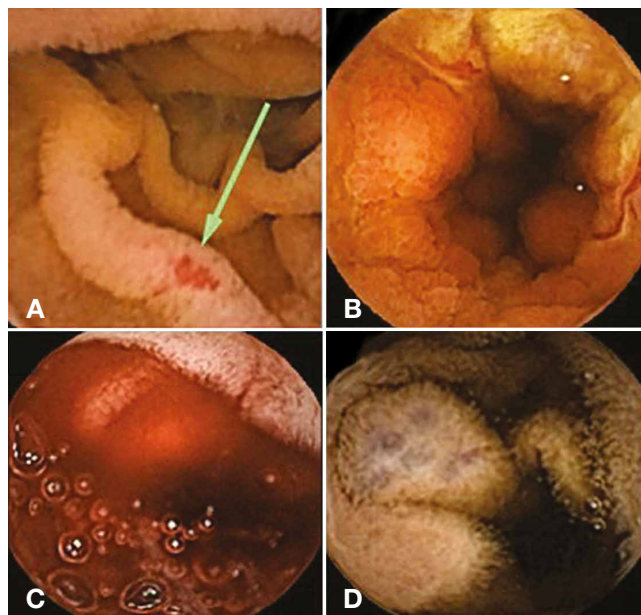


Tabla 4. Modelo de regresión logística para hallazgos positivos como variable dependiente

	Ajustado (OR [IC 95%])	p
50 años	7,610 (1,799-32,190)	0,006
Sexo (M)	3,831 (1,241-11,904)	0,020
AINEs	0,721 (0,234-2,226)	0,570
Transfusiones	1,272 (0,362-4,476)	0,708
Hb 10	1,562 (0,439-5,554)	0,491
Hb 7	2,229 (0,505-9,839)	0,290
Constante	0,012	0,080

Tabla 5. Modelo de regresión logística para angioectasia como variable dependiente

	Ajustado (OR [IC 95%])	p
50 años	9,978 (1,075-92,648)	0,043
Sexo (M)	2,59 (0,858-7,813)	0,091
AINEs	0,758 (0,234-2,458)	0,645
Transfusiones	0,435 (0,118-1,604)	0,211
Hb 10	0,995 (0,259-3,825)	0,995
Hb 7	0,782 (0,163-3,754)	0,758
Constante	5,615	0,539

Discusión

Los pacientes con sangrado manifiesto del ID presentan una mayor probabilidad de presentar lesiones, lo que incrementa su morbilidad y la necesidad de procedimientos terapéuticos adicionales, un mayor número de transfusiones y múltiples internaciones.^{12, 20}

En este grupo de pacientes con SSID manifiesto, el RD de la VCE fue de 62%, similar a otros estudios,^{19, 22} pero difiere de los resultados obtenidos por Penazzio *et al.* que reportaron un RD significativo de 92,3% en sangrado manifiesto en curso y de 12% en los pacientes con sangrado manifiesto previo.⁵ El primer porcentaje podría estar justificado por la realización de la VCE dentro de los 14 días postsangrado lo que se ha demostrado que aumenta el RD. A pesar de ello, no hay consenso del tiempo exacto para la realización del estudio y obtener los mejores resultados. Si el periodo es muy prolongado el sangrado se autolimita o se resuelve espontáneamente, existe mayor posibilidad de que desaparezcan las lesiones obteniéndose un resultado negativo.^{1, 3, 5, 14-16} En este grupo de pacientes, el análisis se realizó retrospectivamente, lo que dificultó obtener el dato exacto del tiempo de intervalo entre el sangrado y la realización del estudio. Esto debe considerarse una limitante que pudo alterar el RD de la VCE.

El RD de la VCE en el sangrado manifiesto es superior al del sangrado oculto. En un estudio previo, realizado en la Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas, en los pacientes con sangrado oculto con anemia ferropénica se mostró un RD de 50%, demostrando mayor rendimiento en sangrado manifiesto respecto del oculto en un mismo centro.²³ Resultados similares se observaron en el estudio de Baños *et al.* en un total de 60 pacientes con SSID, donde el RD fue de 63% para el sangrado manifiesto y de 52% en sangrado oculto.²

La VCE tiene el potencial de identificar el sitio de sangrado y guiar la posterior terapéutica, optimizando de esta forma recursos y disminuyendo la morbilidad. En el estudio realizado por Nuno *et al.* en pacientes con sangrado en curso, la VCE tuvo un alto rendimiento, localizando el sangrado o identificando el tipo de lesión. En aquellos pacientes con hallazgos positivos se realizó posteriormente una enteroscopia de doble balón, con resolución satisfactoria del sangrado.¹⁴ Esto sugiere que en pacientes con sangrado manifiesto debería realizarse inicialmente la VCE y luego valorar la ruta para realizarse una enteroscopia profunda como opción terapéutica. En el caso de que el resultado de la VCE fuera negativo, Dulai y Jensen sugieren realizar igualmente una enteroscopia de doble balón para evidenciar lesiones que hayan sido omitidas por la VCE.²⁵ Otra opción aceptada es realizar

una angiografía, que tiene un RD para sangrado digestivo bajo en curso del 27% al 77%, pero su uso es limitado por el riesgo de las complicaciones.^{14, 18}

Las lesiones más frecuentes encontradas fueron las angioectasias, seguidas por las ulceraciones no específicas, resultado similar a otros estudios.^{1, 19}

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, 7 casos fueron con sangrado activo, localizándose la posible topografía del sangrado, sin poder evidenciar la lesión causante. En 2 casos se evidenciaron múltiples flebectasias, que se consideraron lesiones clínicamente relevantes ya que pueden debutar con sangrado manifiesto. Estos hallazgos son coincidentes a los de otras series,²⁵ pero difieren con los reportados en población asiática, donde las lesiones más frecuentes fueron las erosiones o ulceraciones seguidas por tumoraciones y angioectasias.²⁶⁻²⁸

En el presente estudio, las variables demográficas como el sexo masculino y la edad mayor a 50 años fueron factores predictores de hallazgos positivos y de angioectasias específicamente. Sin embargo, algunos estudios han demostrado otros factores predictores de hallazgos como el valor de la hemoglobina (> 4 g/dl) o el cambio de patrón del sangrado.¹⁹ Se ha reportado que el sexo masculino y el uso de anticoagulantes, además de ser factores que asocian mayor RD para todo tipo de patología del ID, son factores de riesgo para resangrado.^{21, 22, 29} Una limitante del presente trabajo fue la falta de información sobre el consumo de los anticoagulantes.

Es importante en un futuro realizar estudios de seguimiento de los pacientes con sangrado manifiesto, para determinar que pacientes necesitaron posteriormente terapéutica. De esta forma, se definiría el impacto de la VCE en los pacientes con hallazgos positivos.

Conclusiones

En este grupo de pacientes con SSID manifiesto, la VCE tuvo un RD comparable a las cifras internacionales. Coincidentemente con otros trabajos en población occidental, las angioectasias fueron la causa más frecuente y 14% de sangrado activo donde no fue posible identificar causa subyacente. El sexo masculino y la edad mayor a 50 años fueron variables de riesgo independientes para la presencia de hallazgos positivos y de angioectasias en particular.

Conflictos de interés. Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

Sostén financiero. No se recibieron becas u otros aportes económicos para la realización del estudio.

Referencias

- Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (9): 1265-1287.
- Baños FJ, Muñoz Ortiz E, Yepes Delgado CE. Rendimiento diagnóstico y hallazgos de cápsula endoscópica en pacientes con sangrado digestivo de origen oscuro en el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín – Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2013; 28 (2): 114-123.
- Ribeiro I, Pinho R, Rodrigues A, Fernandes C, Silva J, Ponte A, Tente D, Carvalho J. The Importance of Alternative Diagnostic Modalities in the Diagnosis of Small Bowel Tumors After a Negative Capsule Endoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2015; 22 (3): 112-116.
- Harada A, Torisu T, Okamoto Y, Hirano A, Umeno J, Moriyama T, Washio E, Fuyuno Y, Fujioka S, Kitazono T, Esaki M. Predictive Factors for Rebleeding after Negative Capsule Endoscopy among Patients with Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Digestion* 2020; 101 (2): 129-136.
- Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltés P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47 (4): 352-376.
- González Suárez B, Dedeu Cuscó JM, Galter Copa S, Mata Bilbao A. Cápsula endoscópica: documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (8): 573-583.
- Omori T, Hara T, Sakasai S, Kambayashi H, Murasugi S, Ito A, Nakamura S, Tokushige K. Does the PillCam SB3 capsule endoscopy system improve image reading efficiency irrespective of experience? A pilot study. *Endosc Int Open* 2018; 6 (6): E669-E675.
- Blanco-Velasco G, Solórzano-Pineda OM, Mendoza-Segura C, Hernández-Mondragón O. Pillcam SB3 vs. Pillcam SB2: ¿pueden los avances tecnológicos de la cápsula endoscópica mejorar el rendimiento diagnóstico en pacientes con hemorragia de intestino delgado? *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (4): 467-471.
- Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistiolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 219-227.
- Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38 (8): 836-840.
- Dedeu J, Ibáñez I, Bessa X, Alvarez C, Barranco L, Seoane A, et al. Influence of simeticone and metoclopramide administration for capsule endoscopy preparation. *AGA abstracts* 2010; AB W1189.
- Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35 (7): 576-584.
- Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Delvaux M, Gay G, Lamouliatte H, Filoche B, Saurin JC, Ponchon T, Le Rhun M, Coumaros D, Bichard P, Manière T, Lenain E, Chatellier G, Cellier C. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. *Endoscopy* 2014; 46 (7): 591-597.
- Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, Freire P, Lérias C, Gouveia H, Leitão M. Urgent capsule endoscopy is useful in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Digestive Endoscopy* 2009; 21 (2): 87-92.
- Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, Fleischer DE. A single-center experience of 260 consecutive patients Undergoing Capsule Endoscopy for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 89-95.
- Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Best candidates for capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22 (12): 2076-2080.
- Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52 (8): 1122-1126.
- Leung WK, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, Ng SS, Chiu PW, Sung JJ, Chan FK, Lau JY. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (9): 1370-1376.
- Katsinelos P, Lazaraki G, Gkagkalis A, Gatopoulou A, Patsavela S, Varitimidis K, Mimidis K, Paroutoglou G, Koufokotsios A, Maris T, Terzoudis S, Gigi E, Chatzimavroudis G, Zavos C, Kountouras J. The role of capsule endoscopy in the evaluation and treatment of obscure-overt gastrointestinal bleeding during daily clinical practice: a prospective multicenter study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014; 49 (7): 862-870.
- Sidhu R, Sanders DS, Kapur K, Leeds JS, McAlindon ME. Factors predicting the diagnostic yield and intervention in obscure gastrointestinal bleeding investigated using capsule endoscopy. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18 (3): 273-278.
- Martínez-González J, Téllez Villajos L, Aicart-Ramos M, Crespo Pérez L, Graus Morales J, Boixeda de Miguel D, Albillos Martínez A. Cápsula endoscópica y hemorragia digestiva de origen oscuro ¿Importa la forma de presentación? *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38 (2): 47-53.
- Koulaouzidis A, Rondonotti E, Giannakou A, Plevris JN. Diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in patients with iron-deficiency anemia: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76 (5): 983-992.
- Olano C, Pazos X, Avendaño K, Calleri A, Ketzoian C. Diagnostic yield and predictive factors of findings in small-bowel capsule endoscopy in the setting of iron-deficiency anemia. *Endoscopy International Open* 2018; 6 (6): E688-E693.
- Dulai GS, Jensen DM. Severe Gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 101-113.
- Olano C, Machado P, Berrueta J, Irisarri V. Obscure gastrointestinal bleeding due to small-bowel phlebectasias. *Endoscopy* 2014; 46: E223-224.

26. He YF, Hao NB, Yang WC, Yang L, Liao ZL, Fan CQ, Yu J, Bai JY, Yang SM, Guo H. Small bowel endoscopy diagnostic yield and reasons of obscure GI bleeding in Chinese patients. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 437693.
27. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Hayashi Y, Arashiro M, Sugano K. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (2): 151-158.
28. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (3): S99-107.
29. Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Rizzo G, D'Angelo L, Marmo R, Costamagna G. Negative capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding reliable: recurrence of bleeding on long-term follow-up. *World J gastroenterol* 2013; 19 (28): 4520-4526.

La insuficiencia pancreática exocrina: estado actual de su conocimiento entre los profesionales de Argentina

Hui Jer Hwang,¹ María Lucila Petruzzi,¹ Silvia Gutiérrez,² Claudia Fuxman,¹ Fabio Nachman¹

¹ Hospital Universitario Fundación Favaloro.

² Hospital Británico.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):431-438

Recibido: 27/05/2020 / Aceptado: 15/10/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

Antecedentes. La insuficiencia pancreática exocrina se define como la incapacidad de mantener una secreción pancreática o mantener una digestión alimentaria normal. Es una entidad subdiagnosticada. **Objetivo.** Recabar información sobre el estado actual del conocimiento de la insuficiencia pancreática exocrina en los profesionales de la salud en Argentina. **Materiales y método.** Entre agosto y noviembre de 2018 se realizó una encuesta anónima que fue enviada por correo electrónico. Respondieron 447 profesionales de un total de 2054 encuestas enviadas. **Resultados.** Observamos que una proporción importante de profesionales no relacionó la insuficiencia pancreática exocrina con varias etiologías que la pueden causar. Los síntomas de insuficiencia pancreática exocrina como la diarrea esteatorrea (96,2%) y la pérdida de peso (85%) fueron los más elegidos. En relación con

el diagnóstico, los síntomas digestivos (60,6%) y la prueba de elastasa en la materia fecal (59,5%) fueron las opciones más seleccionadas. Con respecto al tratamiento, la mayoría optó por indicar la toma de las cápsulas de pancreatina durante las ingestas (61,3%). Sólo el 37,4% eligió la dosis inicial recomendada por las guías internacionales. La dieta variada y sin restricción de grasa fue indicada sólo por el 40% de los encuestados. En el control de la respuesta al tratamiento, la mejoría de los síntomas (87,5%) y la antropometría (59,7) fueron los parámetros más utilizados. Sólo el 22% utilizó guías clínicas de manejo de la insuficiencia pancreática exocrina. **Conclusiones.** En esta encuesta observamos que una proporción importante de profesionales desconoce los aspectos relevantes en relación con la etiología, la manifestación clínica, el diagnóstico y el manejo nutricional y farmacológico de la insuficiencia pancreática exocrina.

Palabras claves. Insuficiencia pancreática exocrina, diagnóstico, tratamiento, encuesta.

Exocrine Pancreatic Insufficiency: Current State of Knowledge among Professionals in Argentina

Summary

Background. Exocrine pancreatic insufficiency is defined as the inability to maintain pancreatic secretion or maintain normal food digestion. It is an underdiagnosed entity. **Objective.** To collect information from the health profession-

Correspondencia: Hui Jer Hwang
Avenida Rivadavia 5871, departamento 1° E (C.P.: 1406)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 9 11 6051 9039
Correo electrónico: hwanghuijer@yahoo.com.ar

als of different specialties in our country on the current state of knowledge of exocrine pancreatic insufficiency. **Material and method.** During the period comprising from August to November 2018, an anonymous survey was conducted. The survey was sent by e-mail. 447 professionals responded from a total of 2054 surveys sent. **Results.** We observed that a significant proportion of professionals did not relate exocrine pancreatic insufficiency with various etiologies that may cause it. Typical exocrine pancreatic insufficiency symptoms such as diarrhea-steatorrhea (96.2%) and the weight loss (85%) were the most chosen. Regarding diagnostic methods, digestive symptoms (60.6%) and the fecal elastase test (59.5%) were the most selected options. Regarding treatment, most chose to indicate the intake of the PERT capsules during food ingestion (61.3%). Only the 37.4% chose the initial dose recommended by most guidelines. A varied diet without fat restriction was indicated by the 40% of the respondents. In relation to the control of response to treatment, the improvement of symptoms (87.5%) and anthropometry (59.7) were the most used parameters. Most professionals do not use clinical guidelines for the management of these patients and only 22% used the guidelines. **Conclusion.** Based on the data obtained in this survey, we observed that a significant proportion of professionals do not know the relevant aspects in relation to the etiology, the clinical manifestations, the diagnosis, and the nutritional and pharmacological management of exocrine pancreatic insufficiency.

Key words. Exocrine pancreatic insufficiency, diagnoses, treatment, survey.

Abreviaturas

IPE: Insuficiencia pancreática exocrina.
 13C-MTG: Triglicéridos mixtos marcados con 13 carbono.
 TREP: Terapia de reemplazo de las enzimas pancreáticas.
 IBP: Inhibidor de la bomba de protones.
 PC: Pancreatitis crónica.
 PA: Pancreatitis aguda.
 DPC: Duodenopancreatectomía cefálica.
 FQ: Fibrosis quística.
 CCK: Colecistoquinina.
 PhEu: Unidad de Farmacopea Europea.

Introducción

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como la incapacidad de mantener una secreción pancreática o mantener una digestión alimentaria normal. El estado de mala digestión de los nutrientes causado por la insuficiente secreción de enzimas pancreáticas, su inadecuada

activación, su degradación precoz o la ineficiente interacción entre la enzima y el alimento, condiciona una malnutrición calórico-proteica y déficits vitamínicos.^{1,2}

Las causas de la IPE pueden ser de origen pancreático o extrapancreático. Las causas más frecuentes son: la pancreatitis crónica y aguda, la fibrosis quística, el tumor pancreático, la diabetes, la esteatosis pancreática, la cirugía pancreática, entre otras.¹

Los síntomas en los pacientes con la IPE son variables. El cuadro clínico clásico consiste en la esteatorrea y la pérdida de peso. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes se manifiesta con síntomas inespecíficos como la distensión, el meteorismo y el dolor abdominal; aunque puede presentarse de manera asintomática y solo manifestarse por la presencia de marcadores séricos de deficiencia nutricional (macro y micronutrientes).¹⁻³

En la actualidad, disponemos de varias herramientas para el diagnóstico y la evaluación de la IPE. La clínica, los parámetros antropométricos y los marcadores nutricionales séricos son variables importantes cuando se sospecha la IPE. Los métodos diagnósticos de la IPE disponibles se basan en: la evaluación de la secreción pancreática (el test de secretina, ceruleína o colecistoquinina y el test de elastasa en la materia fecal), la determinación de grasa en la materia fecal (Van de Kamer y esteatocrito) y la evaluación de la maldigestión de la grasa (el test de aliento con triglicéridos mixtos marcados con 13C (13C-MTG)).^{3,4}

La terapia de reemplazo de las enzimas pancreáticas (TREP) es el pilar del tratamiento de la IPE. Las cápsulas deben administrarse por vía oral con las comidas para lograr un efecto óptimo.⁴⁻⁶

La IPE es una condición clínica subdiagnosticada que impacta en la calidad de vida, morbilidad e, incluso, mortalidad de los pacientes, por lo que consideramos que es muy importante obtener información sobre el estado actual del conocimiento de la IPE en los profesionales de la salud. El diagnóstico temprano y correcto de la IPE podría mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar los gastos en el sistema de salud. Por las razones mencionadas, realizamos la primera encuesta en Argentina para evaluar cuál era el conocimiento de los profesionales sobre esta entidad.

Nuestro objetivo fue determinar, mediante la encuesta, el estado actual del conocimiento sobre la IPE en los profesionales de la salud de las diferentes especialidades en Argentina.

Materiales y métodos

Durante el período de agosto a noviembre de 2018, se realizó una encuesta anónima a nivel nacional dirigida

a los médicos de las diferentes especialidades: gastroenterología, clínica médica, medicina familiar, cirugía, oncología, pediatría y licenciados en nutrición. La encuesta consistió en 10 preguntas con respuestas de opción múltiple y a completar, dirigidas a recabar información sobre: **1)** datos del encuestado (edad, género, especialidad y número aproximado de pacientes atendidos mensualmente con diagnóstico o sospecha de la IPE); **2)** conocimiento del profesional respecto a la etiología; **3)** manifestaciones clínicas; **4)** métodos de diagnóstico; **5)** modo de administración de la TREP; **6)** dosis inicial de la TREP; **7)** régimen dietario recomendado para los pacientes con la IPE; **8)** métodos para evaluar la respuesta al tratamiento con la TREP; **9)** indicación del IBP en asociación con la TREP; **10)** adherencia a las guías clínicas para el manejo de los pacientes con la IPE.

El diseño de la encuesta se realizó a través de un formulario de Google y la información se guardó en Google Drive. Solo pudieron acceder a los resultados de la encuesta los investigadores de este proyecto. Se solicitó la colaboración del Club del Páncreas de la República Argentina que envió la encuesta al correo electrónico de 2054 socios registrados en su base de datos.

Este estudio no posee conflictos de interés.

Estadística

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa SPSS versión 20.0. Los datos obtenidos se informaron como porcentaje, media, mediana, desvío estándar o rango, según correspondiera.

Resultados

Datos demográficos (edad, sexo, especialidad y número de pacientes con la IPE o su sospecha atendidos por mes). Hubo un leve predominio del género masculino en los encuestados ($n = 241$; 54%). La mediana de la edad fue 39 años (rango: 25 a 73). En relación con la especialidad, mayoritariamente respondieron los gastroenterólogos ($n = 195$), seguidos por los cirujanos ($n = 124$) y los médicos internistas ($n = 66$); las especialidades restantes fueron los licenciados en nutrición ($n = 24$), medicina familiar ($n = 12$) y otras ($n = 26$). El 83,4% ($n = 373$) de los encuestados no asiste a pacientes con la IPE o atiende menos de 5 pacientes por mes. Sólo el 9,6% ($n = 43$) asiste entre 6 y 10 pacientes, mientras que los que atienden a más de 10 fueron únicamente el 6% ($n = 27$).

Etiología. Se propusieron 7 etiologías de la IPE en la encuesta: pancreatitis crónica (PC), pancreatitis aguda (PA), duodenopancreatocetomía cefálica (DPC), cáncer de páncreas, tumor periampular, fibrosis quística (FQ)

y gastrectomía. Los encuestados que seleccionaron todas las causas fueron solamente 80 (18%). La PC fue la opción más elegida ($n = 386$; 86,2%) como causa de la IPE, seguida de la DPC ($n = 325$; 73%), del cáncer de páncreas ($n = 297$; 66,4%) y de la FQ ($n = 277$; 62%). Por el contrario, la gastrectomía ($n = 196$; 43,8%), el tumor periampular ($n = 160$; 35,8%) y la PA ($n = 153$; 34,2%) fueron las opciones menos elegidas.

Manifestaciones clínicas de la IPE. En relación con los síntomas y signos, el resultado fue muy variable: la mayoría ($n = 430$) respondió diarrea esteatorrea, seguida de la pérdida de peso ($n = 380$) y, en tercer lugar, la distensión abdominal e hipovitaminosis. Los menos elegidos fueron el dolor abdominal y la alteración de laboratorio relacionada con el estado nutricional (Figura 1).

Métodos diagnósticos de la IPE. Al interrogar a los encuestados sobre la manera en la que realizan el diagnóstico de la IPE, una proporción importante seleccionó a los síntomas digestivos ($n = 271$) y la prueba terapéutica con la TREP ($n = 184$). Entre los métodos de laboratorio, la mayoría optó por la elastasa fecal ($n = 266$). Los menos elegidos fueron el esteatocrito y la prueba de Van de Kamer. En cambio, una minoría seleccionó pruebas de diagnóstico no disponibles actualmente en Argentina (aunque están descriptas en la literatura) como la prueba de secretina/ colecistoquinina (CCK) y la prueba del aliento ^{13}C -MTG (Figura 2). Cuando analizamos según la especialidad, la elastasa fecal fue la prueba más elegida por los gastroenterólogos ($n = 166$; 85,1%), seguida por los síntomas digestivos ($n = 113$; 58%) y el esteatocrito ($n = 104$; 53%). En las otras especialidades, los síntomas digestivos fueron los más elegidos por los cirujanos ($n = 80$; 64,5%), los internistas ($n = 39$; 59,1%), los licenciados en nutrición ($n = 18$; 75%) y los médicos de familia ($n = 8$; 66,7%). Los internistas y los médicos de familia optaron más por el esteatocrito (45% y 42%) y el test de Van de Kamer (42% y 33%) que la elastasa fecal (27% y 8%), respectivamente.

Modo de administración de la TREP y la dosis inicial. El 61,3% ($n = 274$) respondió que la toma de las cápsulas de pancreatina es durante la comida. Sin embargo, un tercio de los profesionales ($n = 147$) la indica antes de la comida. La mayoría de los gastroenterólogos ($n = 157$; 80,5%) y de los licenciados en nutrición ($n = 19$; 79,2%) indica la TREP durante las ingestas. Sin embargo, el 42% de los cirujanos ($n = 52$) y la mitad de los médicos internistas ($n = 35$) y médicos de familia ($n = 6$) eligieron indicarla antes de las comidas.

En relación a la dosis, el 37,4% ($n = 167$) seleccionó la dosis inicial recomendada por la mayoría de las guías

Figura 1. Resultados de las manifestaciones clínicas de la IPE seleccionados por los encuestados

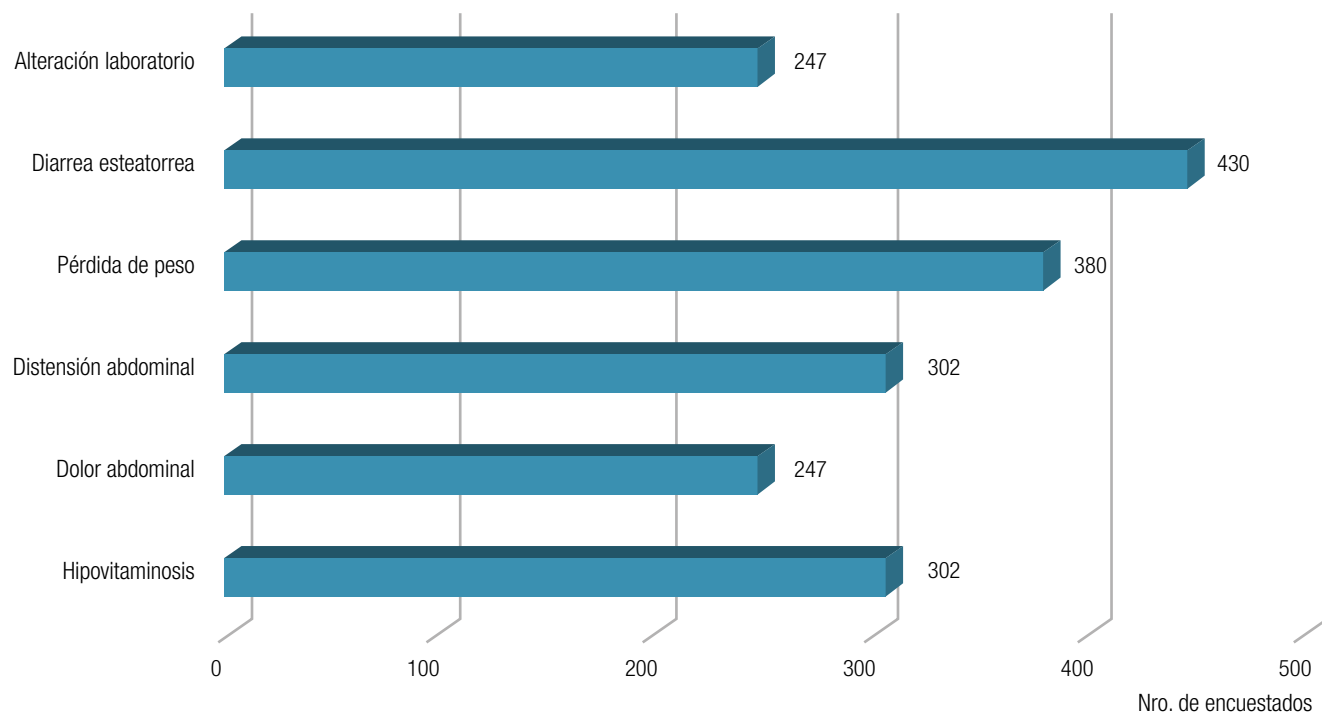
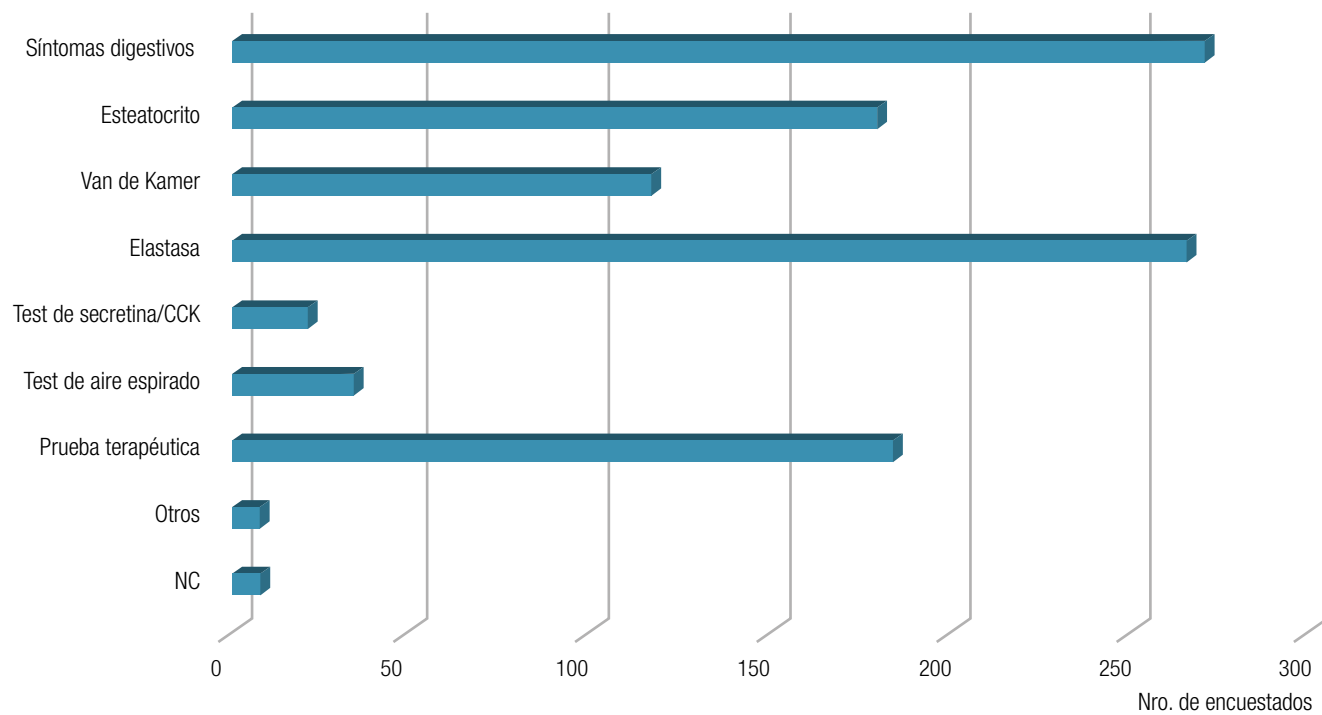


Figura 2. Métodos de diagnóstico de la IPE seleccionados por los encuestados



NC: no contesta.

publicadas (40000-50000 U PhEu en las comidas principales y 20000-25000 U PhEu en las comidas menores), mientras que el 35,6% (n = 159) eligió una menor dosis (20000-30000 U PhEu y 10000-20000 U PhEu, respectivamente) (Figura 3).^{1, 3, 5, 6, 9} Con respecto a las especialidades, los gastroenterólogos (n = 97; 49,7%) fueron los que más eligieron la dosis recomendada. Por otro lado, el 55% (n = 68) de los cirujanos y el 64% (n = 42) de los médicos internistas seleccionaron una dosis inicial menor a la recomendada.

Dieta adecuada para pacientes con la IPE. El 40% (n = 180) de los encuestados respondió una dieta variada y sin restricción de grasa que es lo recomendado. Un porcentaje similar derivó al paciente directamente a un licenciado en nutrición para el manejo de la dieta. Una cantidad no despreciable de profesionales (n = 79; 17,7%) eligió la dieta con restricción de grasa.

Analizando según las especialidades, la mayoría de los licenciados en nutrición (n = 22; 92%) seleccionó la dieta variada y sin restricción de grasa, seguidos por los gastroenterólogos (n = 93; 48%). Los cirujanos, los internistas y los médicos de familia fueron los que con más frecuencia derivaron a los licenciados en nutrición. Sin

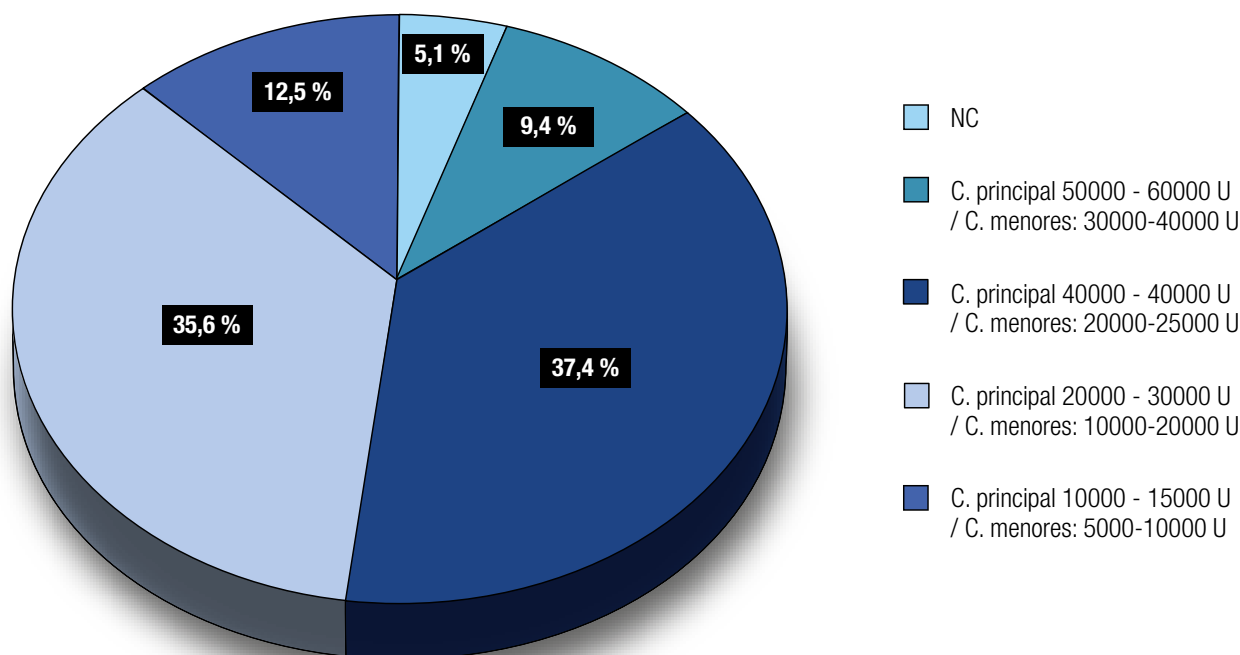
embargo, de los profesionales que no derivaron para el asesoramiento de la dieta, la mitad lo hizo en forma incorrecta restringiendo la grasa en la dieta.

Control de respuesta al tratamiento con pancreatina. La mejoría de los síntomas y el control de los parámetros antropométricos fueron los métodos más elegidos, seguidos por las variables bioquímicas relacionadas con el estado nutricional. En cambio, los estudios que requieren el análisis de la materia fecal (esteatocrito, Van de Kamer y elastasa) fueron los menos elegidos por los encuestados (Figura 4).

Indicación del IBP. En relación con la administración del IBP, fueron indicados solo si no hay respuesta adecuada a la TREP en el 39,1% (n = 175), nunca lo indican en el 31,5% (n = 141) y siempre lo hacen en el 27,7% (n = 124).

Utilización de las guías clínicas sobre la IPE. La mayoría de los profesionales contestó que no usa las guías clínicas para el manejo de estos pacientes.^{3, 4, 6, 7, 9} Sólo el 22% (n = 97) respondió que utiliza las guías. Los gastroenterólogos (n = 54; 27,7%) y los licenciados en nutrición (n = 9; 37,5%) fueron los que más contestaron afirmativamente (Figura 5).

Figura 3. Dosis inicial de la TREP elegida por los encuestados



NC: no contesta. C: comidas.

Figura 4. Métodos de control de respuesta al tratamiento con pancreatina elegidos por los encuestados

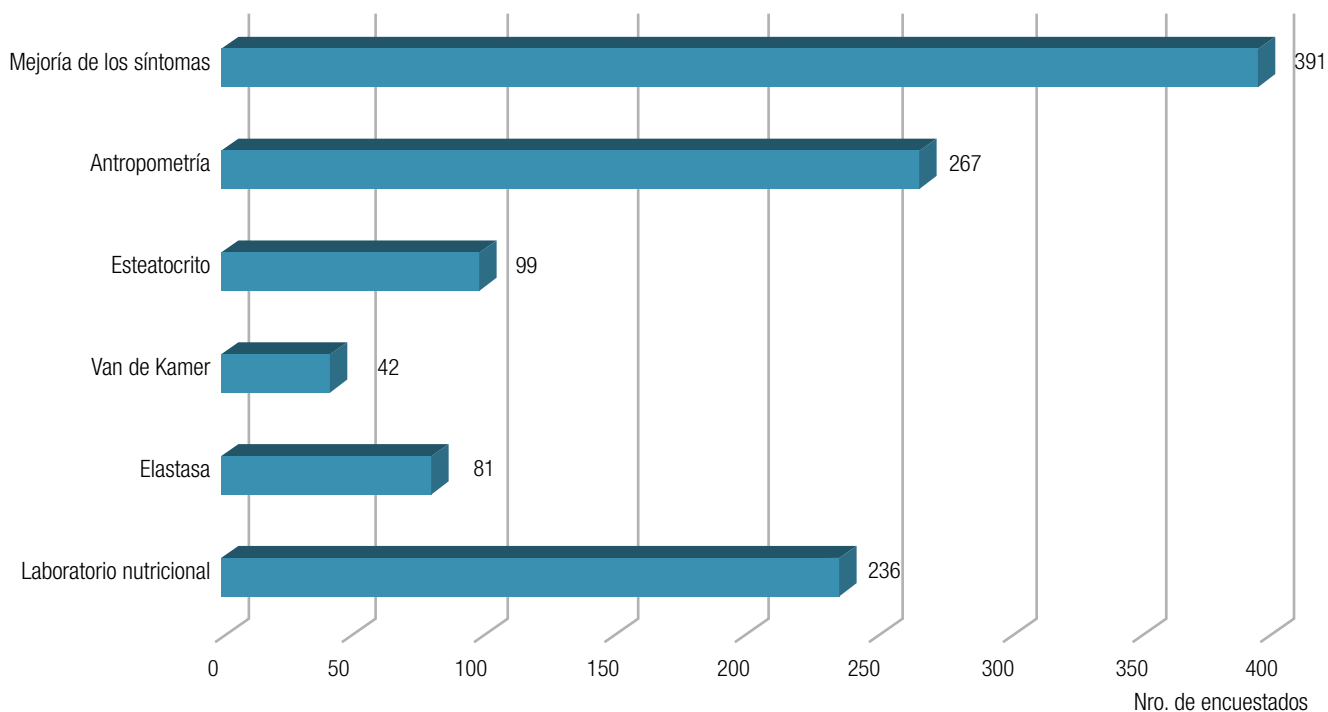
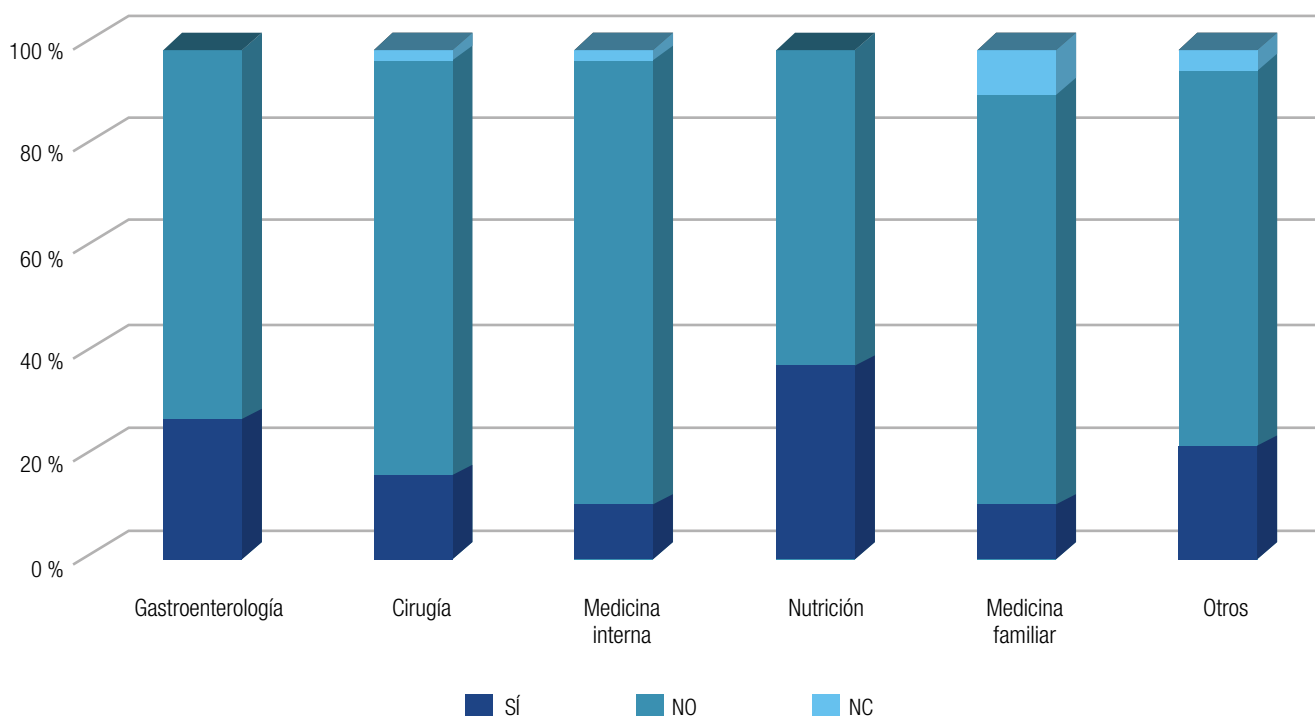


Figura 5. Utilización de guías clínicas sobre la IPE según la especialidad



NC: No contesta.

Discusión

Este estudio es la primera encuesta que se realizó en Argentina para evaluar el conocimiento de los profesionales sobre el manejo de la IPE.

Una baja tasa de los encuestados (18%) seleccionó todas las etiologías de la IPE incluidas en la encuesta. Esto podría explicar en parte el subdiagnóstico de esta entidad en nuestro país. La PC, la DPC, la FQ y el cáncer de páncreas son las causas más frecuentes de la IPE y fueron las más elegidas. La mayoría no consideró a la cirugía gastrointestinal como gastrectomía, a la PA y al tumor periampular como posibles causas. Por ejemplo, la PA leve puede producir una IPE transitoria, mientras que la PA severa con necrosis puede llevar a una IPE permanente, especialmente si fueron sometidas a necrosectomía.¹² Otro ejemplo es el tumor periampular que puede provocar una IPE por obstrucción del conducto pancreático. El tratamiento adecuado con la TREP podría mejorar la calidad de vida y la tolerancia al tratamiento quirúrgico posoperatorio y oncológico en estos pacientes.¹³

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la IPE, la mayoría seleccionó a la diarrea esteatorrea y la pérdida de peso. Si bien son los síntomas más típicos, no siempre están presentes. Por otro lado, síntomas y signos muy frecuentes (como la distensión, el dolor abdominal o los indicadores de laboratorio de malnutrición) no fueron considerados por una proporción no despreciable de encuestados. Esto podría ser otra causa del subdiagnóstico, al no asociar estos síntomas como una manifestación de la IPE.

La prueba óptima para el diagnóstico de mala digestión de las grasas y de la IPE sería aquella que presente alta sensibilidad y especificidad, sea simple y accesible. Hasta la actualidad, no hay ninguna prueba que cumpla estrictamente todos estos requisitos. La elección del método de laboratorio para el diagnóstico de la IPE dependerá del escenario clínico, la preferencia y familiaridad de la prueba por el profesional y factores muy importantes como son la disponibilidad y la accesibilidad. La prueba de Van de Kamer es considerada el patrón de oro en la mayoría de los trabajos de investigación.^{7, 14} En la práctica diaria, no se utiliza con frecuencia debido a la baja adherencia a cumplir estrictamente la dieta y la recolección de toda la materia fecal, además de ser engorroso. La prueba de aliento ¹³C-MTG tiene alta sensibilidad y especificidad, pero no está disponible actualmente en Argentina.¹⁴ Los parámetros clínicos, bioquímicos y la elastasa fecal en conjunto son en la actualidad los métodos más usados.^{8, 10} Con respecto al diagnóstico de la IPE en nuestra encuesta, los síntomas digestivos fueron los

más elegidos, principalmente por los cirujanos, los licenciados en nutrición, los médicos internistas y de familia; en cambio, la elastasa fecal fue el más elegido por los gastroenterólogos.

Con respecto al tratamiento, los gastroenterólogos y los licenciados en nutrición fueron los que más respondieron correctamente sobre la dosis de la TREP recomendada (comida principal: 40000-50000 U de PhEu; comida menor: 20000-25000 U de PhEu), el momento de la toma y el tipo de dieta de acuerdo a las guías disponibles.¹ Si bien, en líneas generales, la mayoría eligió indicar las enzimas pancreáticas durante las comidas con las dosis recomendadas, muchos médicos de familia, internistas y cirujanos eligieron la toma de las enzimas antes de las comidas y en dosis menores a las recomendadas. Es vital que la dosis indicada sea la adecuada para mejorar la sintomatología y el estado nutricional de los pacientes, además de bajar la morbimortalidad relacionada con la IPE.

Si bien la mayoría de los especialistas indica correctamente una dieta variada sin restricción de grasas, el 18% indica incorrectamente la restricción de grasa en la dieta, lo que podría generar más desnutrición e hipovitaminosis.¹ Observamos que la mayoría de los licenciados en nutrición y casi la mitad de los gastroenterólogos indicaron correctamente la dieta. En relación con otras especialidades, su mayoría deriva a licenciados en nutrición.

Sobre el control de la respuesta al tratamiento, si bien todas las opciones son válidas, la mejoría de los síntomas y el control del estado nutricional (antropométrica y laboratorio) fueron los parámetros más utilizados por todos los especialistas. La elección del método para evaluar la respuesta al tratamiento dependerá de cada escenario y la disponibilidad de estos.¹

La gran mayoría de los profesionales no adhiere a ninguna de las guías médicas para el manejo de la IPE: probablemente esta sea una de las razones de la falta de conocimiento en su manejo adecuado.^{3, 4, 6, 7, 9}

Una de las principales limitaciones de este estudio fue el bajo porcentaje de profesionales que respondió a la encuesta (21,8%); aquellos que lo hicieron podrían vincularse a un mayor interés en la IPE, por lo que podría haber un sesgo en los resultados. Otra limitación puede ser el formato de la encuesta cuyas consignas no fueron planteadas en base a escenarios clínicos específicos: esto podría haber causado distintas interpretaciones en los encuestados, especialmente en los temas relacionados con los métodos de diagnóstico, la dosis de la TREP, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la indicación del IBP asociado a la TREP.

Como fue la primera encuesta en nuestro país que evaluó el conocimiento de los profesionales sobre la

IPE, consideramos que la información obtenida es de gran valor para planificar programas educativos y constituye la principal fortaleza del estudio.

De forma posterior a la realización de esta encuesta, se publicó el “I Consenso Argentino de la IPE” por un grupo multidisciplinario de profesionales. En este se desarrollaron diferentes aspectos de la IPE (etiología, diagnóstico y manejo) y fue auspiciado por el Club del Páncreas en el 2018.¹

En conclusión, en esta encuesta pudimos obtener un panorama general del conocimiento actual de los profesionales de diferentes especialidades de la salud sobre la IPE. Un considerable número de encuestados que respondieron desconocía los aspectos importantes relacionados a su etiología, su diagnóstico y su tratamiento. Solo una minoría adhiere a las guías internacionales. El conocimiento de la IPE en todos sus aspectos permitirá el diagnóstico y tratamiento apropiado de los pacientes para mantener el estado nutricional, prevenir complicaciones y lograr una buena calidad de vida.

Agradecimientos. *Agradecemos la colaboración del Club del Páncreas de la República Argentina.*

Conflicto de intereses. *Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.*

Sostén financiero. *Este estudio no ha recibido ningún tipo de aporte económico.*

Referencias

1. Basso S, Canicoba M, Capitanich P, *et al.* I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018; 48 (3): 213-225.
2. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract* 2018; 72 (2): e13066.
3. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, *et al.* Summary and recommendations for the management of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreatology* 2016; 16 (2): 164-180.
4. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7258-7266.
5. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Medicine* 2017; 15(1): 29.
6. Gheorghie C, Seicean A, Saftoiu A, *et al.* Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24 (1): 117-123.
7. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (2): 12-16.
8. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017; 62 (5): 1119-1130.
9. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, *et al.* Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (44): 7930-7946.
10. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015; 15 (6): 589-597.
11. van Esch AJ, Ali UA, van Goor H, *et al.* A Wide Variation in Diagnostic and Therapeutic Strategies in Chronic Pancreatitis: A Dutch National Survey. *JOP* 2012; 13 (4): 394-401.
12. Hollemans RA, Hallensleben ND, Mager DJ, *et al.* Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology* 2018; 18 (3): 253-262.
13. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, *et al.* Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients* 2017; 9(3):183.
14. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, *et al.* Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45(2): 241-247.

Tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada

Ana Sánchez Gollarte,¹ Ricardo Alvarado Hurtado,¹ Cristina Vera Mansilla,¹ Fernando Mendoza Moreno,¹ Manuel Díez Alonso,¹ Francisca García-Moreno Nisa^{1,2}

¹Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

²GRUPO GITBIT-UAH CIBER-BBN, departamento de Cirugía y Especialidades Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá. Madrid, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):439-444

Recibido: 02/06/2020 / Aceptado: 09/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

Introducción. La diverticulitis aguda es una complicación importante de la enfermedad diverticular. La antibioterapia se ha considerado clásicamente el pilar del tratamiento de estos pacientes. El ánimo de este estudio es presentar los resultados del protocolo del tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda leve en nuestro centro, valorar sus resultados y conocer si es necesario modificar dicho protocolo en base a la evidencia en el momento actual. **Material y métodos.** Análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en el protocolo de tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada en nuestro centro en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018. Se

analizó la presencia de complicaciones en el mismo episodio, la necesidad de ingreso y la tasa de recidiva hasta diciembre de 2019. Finalmente se estudiaron los informes de las colonoscopias realizadas tras la resolución del proceso y la necesidad o no de tratamiento quirúrgico. **Resultados.** Un total de 64 pacientes fueron incluidos en el protocolo de ambulatorización representando el 68% del total de las diverticulitis tratadas. Durante el seguimiento, 6 enfermos requirieron ingreso (9,3%) en los días posteriores. Del total de pacientes estudiados, 5 (7,8%) presentaron recidiva a lo largo de los años 2018-2019: sólo una de ellas fue una recidiva grave y precisó tratamiento quirúrgico. Los datos de nuestro estudio indican que el tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda leve en nuestro medio es seguro con el protocolo actual, ya que el 90,7% fue tratado con éxito.

Palabras claves. Enfermedad diverticular, antibióticos, diverticulitis aguda no complicada.

Outpatient Treatment of Uncomplicated Acute Diverticulitis

Summary

Introduction. Acute diverticulitis is a major complication of diverticular disease. Antibiotic therapy has classically been considered the mainstay of treatment for these patients. The aim of this study is to present the results of the outpatient treatment protocol for mild acute diverticulitis in our cen-

Correspondencia: Francisca García-Moreno Nisa
GRUPO GITBIT-UAH CIBER-BBN, departamento de Cirugía y Especialidades Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá, Campus Universitario 28805. Alcalá de Henares, Madrid, España
Tel.: +34 666326521
Correo electrónico: francisca.garciam@uah.es

tre, assess its results and understand if it is needed to modify said protocol based on the current evidence. **Material and methods.** Retrospective analysis of the patients included in the outpatient treatment protocol for uncomplicated acute diverticulitis in our centre in the period between the 1st of January and the 31 of December of 2018. The presence of complications in the same episode, the need for admission and recurrence rate until December 2019. Finally, the reports of the colonoscopies performed after the resolution of the process and the need or not for surgical treatment were studied. **Results.** A total of 64 patients were included in the outpatient protocol, representing 68% of the total of diverticulitis treated. During follow-up 6 patients required admission (9.3%) in the following days. Of the total number of patients studied, 5 (7.8%) presented recurrence throughout the years 2018-2019, only one of them was a severe recurrence and required surgical treatment. The data from our study indicate that the outpatient treatment of mild acute diverticulitis in our setting is safe with the current protocol, since 90.7% were treated successfully.

Key words. Diverticular disease, antibiotics, acute uncomplicated diverticulitis.

Abreviaturas

EDC: Enfermedad diverticular de colon.

TAC: Tomografía axial computarizada.

PCR: Proteína C Reactiva.

Introducción

La enfermedad diverticular del colon (EDC) ocurre fundamentalmente en los países desarrollados y su incidencia está aumentando¹ en los países asiáticos y del este debido a los cambios en la dieta. En estas áreas geográficas, progresivamente, se han sustituido en la dieta los alimentos ricos en fibra por los alimentos procesados. Este dato epidemiológico apoya la hipótesis de que la etiología es multifactorial y, que además de existir una predisposición genética, los factores ambientales y dietéticos representan las principales causas para su desarrollo. La dieta pobre en fibra, a favor del consumo de harinas refinadas y azúcares, es un aspecto esencial. La ingesta de fibra aumenta el bolo fecal, disminuye la presión intracólica y acelera el tránsito intestinal.² En general, la EDC afecta por igual a ambos sexos con una edad media de presentación entorno a los 60 años. Se clasifica en tres entidades clínicas diferentes: enfermedad asintomática, enfermedad sintomática no complicada y enfermedad complicada.³

La mayoría de los pacientes con diverticulosis no presenta síntomas y el diagnóstico suele ser un hallazgo incidental. Aproximadamente el 10% de ellos puede referir síntomas derivados del trastorno funcional motor existente en el colon. La clínica es inespecífica y caracterizada por dolor abdominal cólico, moderada distensión abdominal, anorexia, flatulencia y alteración del ritmo deposicional. El dolor suele localizarse en la fosa iliaca izquierda, es de intensidad variable y se presenta como una crisis que dura de uno a varios días, coincidiendo (habitualmente) con un periodo de estreñimiento. Se incrementa después de las comidas y se alivia tras la defecación o la expulsión de gases.⁴

La diverticulitis es una complicación importante de la enfermedad diverticular. Aunque la mayoría de los episodios es no complicada (70%) y responde bien al tratamiento médico conservador, pueden desarrollarse complicaciones como absceso pericólico, absceso pélvico o perforación intestinal con peritonitis purulenta o incluso fecal.^{5,6}

Los pacientes con cuadros leves y estadio Hinchey I se pueden tratar de forma ambulatoria con una dieta líquida y antibioterapia oral de 7 a 10 días: con una tasa de éxito en torno al 97%, manifiestan mejoría a las 72 horas del inicio del tratamiento, según la guía de la *World Gastroenterology Organization*.⁷

La antibioterapia se ha considerado clásicamente el pilar del tratamiento de estos pacientes, aunque se especula que la inflamación crónica se debe a una alteración en la microflora normal del colon y que esta es distinta en los pacientes con baja ingesta de fibra. Por este motivo, se ha considerado que la utilización de los fármacos probióticos en el tratamiento médico de los pacientes con diverticulosis sintomática es de utilidad.⁸ Por otra parte, en el momento actual, se cuestiona que la antibioterapia sea útil en los pacientes con diverticulitis leve, ya que se ha sugerido que se trate más bien de un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal no debida a una microperforación.⁸ Una revisión reciente encontró que sólo el 9% de los gastroenterólogos y el 10% de los cirujanos consideran necesaria la administración de antibioterapia oral en los casos leves de diverticulitis aguda.⁹

El ánimo de este estudio es presentar los resultados del protocolo del tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda leve en nuestro centro, comparándolos con la evidencia existente y conocer si es necesario modificarlo.

Material y métodos

Análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en el protocolo del tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada en nuestro centro en el periodo

comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018. Se analizó la presencia de complicaciones en el mismo episodio, la necesidad de ingreso y la tasa de recidiva hasta diciembre de 2019. Se incluyeron datos demográficos referentes a la edad, el sexo y los antecedentes personales de los pacientes. Como datos referentes al proceso inflamatorio se tuvieron en cuenta los valores analíticos de leucocitos y PCR, los hallazgos de la TAC y la necesidad o no del tratamiento antibiótico intravenoso. Finalmente, se estudiaron los informes de las colonoscopias realizadas tras la resolución del proceso y la necesidad o no de un tratamiento quirúrgico.

Ante la sospecha de una diverticulitis aguda (dolor en la fosa iliaca izquierda con signos locales de irritación peritoneal, asociado a malestar general y rectorragia o estreñimiento), en el servicio de urgencias se le realiza a cada paciente una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con contraste oral e intravenoso y analítica urgente incluyendo bioquímica, hemograma, estudio de coagulación PCR y hemocultivos en caso de fiebre alta (temperatura axilar superior a 38,5 °C). De acuerdo con la guía clínica de cirugía colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos, consideramos diverticulitis aguda no complicada a aquella que no asocie sepsis generalizada, absceso, fistula, oclusión intestinal o una perforación libre. Se utilizó la clasificación de Ambrosetti/Doringer-Neff¹⁰ para valorar la gravedad y los criterios del American College of Chest Physicians y de la Society of Critical Care Medicine¹¹ para la presencia de sepsis. Se consideraron criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda los reflejados en la tabla 1.

El paciente que cumplía los criterios de inclusión del protocolo recibía indicaciones para el tratamiento dietético y antibiótico domiciliario. Se garantizó una correcta administración del fármaco vía oral durante el tiempo previsto dado que debían presentar una correcta tolerancia oral y un entorno familiar favorable para ser incluidos en este protocolo de tratamiento. Los pacientes recibían 1 dosis cada 8 horas de amoxicilina ácido clavulánico (875/125 mg) durante 7 a 10 días. Los pacientes alérgicos a penicilinas recibieron ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 7 a 10 días. Las recomendaciones dietéticas se incluyen en la tabla 2. Se consideró un fracaso del tratamiento ambulatorio la necesidad de ingreso hospitalario para la administración intravenosa del antibiótico o analgesia, así como la necesidad de cirugía urgente.

Para el seguimiento, se facilitó a los pacientes una hoja informativa que indicaba claramente la naturaleza de su proceso, así como las recomendaciones del tratamiento, la

dieta, el seguimiento y los signos de alarma ante los que debían consultar al servicio de urgencias. Los pacientes debían tomarse la temperatura a la mañana y a la tarde. Si tenían una temperatura mayor o igual a 38 °C debían acudir al servicio de urgencias, así mismo si el dolor abdominal aumentaba o no cedía con un gramo de paracetamol oral, se sentían mal (presentaban afectación del

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes en el protocolo de tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda leve

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Aceptación del paciente.	No aceptación del paciente.
Edad > 18 y < 80 años.	Paciente inmunodeprimido o diabético.
Hallazgos en la TAC: <ul style="list-style-type: none"> • Estadio Ia e Ib. • Diverticulitis leve. • No perforación ni absceso. 	Hallazgos en la TAC: <ul style="list-style-type: none"> • Diverticulitis complicada o grave. • Estadios Ic a IV.
No toma corticoides o inmunosupresores.	Toma de corticoides o inmunosupresores.
Tolerancia oral (no vómitos).	Intolerancia oral (vómitos).
Sin signos de sepsis grave: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión (TAS < 90 mmHg). • Hipoperfusión: acidosis láctica, oliguria, alteración aguda del nivel de conciencia. 	Con signos de sepsis grave.
Residencia en el área de atención domiciliaria.	Lugar de residencia fuera del área de atención domiciliaria.
Cobertura sociofamiliar adecuada.	Comorbilidad asociada importante.

Tabla 2. Recomendaciones dietéticas para el tratamiento ambulatorio de las diverticulitis agudas leves recogidas en el protocolo de tratamiento

Del primer al tercer día:

- Beber al menos un litro y medio de bebida isotónica al día.
- Beber agua e infusiones libremente.
- No tomar alimentos sólidos hasta la siguiente revisión.

Del cuarto al séptimo día:

- Dieta blanda (queso fresco, yogurt, leche desnatada, arroz blanco, natillas, arroz con leche).

A partir del séptimo día:

- Si se encuentra claramente mejor, dieta mediterránea rica en frutas, verduras y legumbres.

estado general o decaimiento), o presentaban escalofríos. A los 5 y 10 días del diagnóstico, se evaluó a cada paciente en consultas externas del Servicio de Cirugía General con evaluación clínica y analítica. Si durante el seguimiento ambulatorio el paciente empeoró o no había una mejoría clara en su estado, se indicó el ingreso hospitalario para comenzar el tratamiento antibiótico intravenoso. Tras la resolución del proceso agudo, el paciente fue remitido a la consulta externa en un plazo de un mes para realizar un estudio con colonoscopia y la TAC.

Resultados

Un total de 64 pacientes fue incluido en el protocolo de ambulatorización en el periodo de tiempo estudiado (36/28 varón/mujer, edad media de 56 años), representando el 68% del total de diverticulitis tratadas. Solo 5 pacientes tenían historia previa de diverticulitis aguda. El tiempo medio de desarrollo de los síntomas hasta consultar al servicio de urgencias fue de 2,3 días (Rango: 1-5). La adherencia al protocolo fue alta: todos los pacientes siguieron el protocolo de tratamiento. El valor medio de la PCR al diagnóstico fue de 79,2 (Rango: 5-223) y recuento leucocitario medio de 9800 cels/mm³ (Rango: 4556-21300). Respecto a los hallazgos de la TAC, de los 64 pacientes, 38 se encontraban en estadio Ia y 26 estadio Ib de la escala de Ambrosetti.

Durante el seguimiento 6 (5/1 varón/mujer) enfermos requirieron ingreso (6/64) en los días posteriores. Entre estos, en 5 (5/64) se debió a persistencia de la clínica tras concluir el tratamiento, aunque sin desarrollar complicaciones graves. En el otro caso (1/64), en la revisión al 5º día del inicio del tratamiento ambulatorio, el paciente refería dolor abdominal y febrícula, por lo que se remitió al servicio de urgencias para su estudio. En la TAC se objetivó la presencia de múltiples colecciones intraabdominales que precisaron drenaje y lavado por abordaje laparoscópico. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. Todos los pacientes que precisaron ingreso o cirugía presentaron un tiempo de evolución de los síntomas antes de consultar a urgencias (y de iniciado el tratamiento) superior a 3 días.

Los 58 pacientes que no precisaron ingreso hospitalario durante el seguimiento ambulatorio fueron evaluados en una consulta al mes del inicio del cuadro, realizándose una exploración clínica, analítica, colonoscopia y la TAC. En 5 (5/58) de los pacientes no se realizó la colonoscopia al mes por mala preparación (puntuación en escala de Boston inferior a 6), realizándose en las 4 semanas siguientes. En el estudio realizado tras la resolución del cuadro agudo, en dos pacientes (2/58) se detectó un adenocarcinoma de colon, por lo que precisaron una sigmoi-

dectomía programada (estadios tumorales T3N0 y T4N1 en el estudio final de anatomía patológica).

Del total de pacientes estudiados, 5 (5/64) presentaron recidiva a lo largo de los años 2018-2019. Solo una de ellas fue una recidiva grave y precisó tratamiento quirúrgico. Los pacientes que presentaron recidiva tenían un Ambrosetti Ib (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados

Varón/mujer: 36/28

PCR: 79,2 (Rango 5-223).

Recuento leucocitario: 9800 cels/mm³ (Rango: 4556-21300).

TAC: Ambrosetti Ia (38), Ib (26).

Ingreso hospitalario: 6/64.

Intervención quirúrgica: 1/64.

Colonoscopia ambulante al mes del cuadro: 53/58.

Presencia de un tumor en la colonoscopia de seguimiento: 2/58.

Recidiva a los 2 años: 5/64.

Discusión

La diverticulitis aguda debe ser tratada inicialmente con reposo digestivo, tratamiento antibiótico y analgesia. Los pacientes que no presentan indicación de cirugía urgente pueden ser tratados mediante ingreso hospitalario o en régimen ambulatorio. El 80% de los episodios de diverticulitis aguda se asocia a la existencia de un flemón con reacción mesentérica local. La posibilidad de realizar un diagnóstico correcto por la TAC, descartando otras patologías y estableciendo el grado de complicación de la enfermedad, permite emplear el tratamiento ambulatorio en la mayor parte de las diverticulitis leves con un elevado margen de seguridad.¹² El tratamiento domiciliario, mediante la ingesta de líquidos, antibióticos y analgesia oral, está condicionado por el estado general del paciente, su edad y la patología médica asociada. Es fundamental que haya buena colaboración por parte del mismo, un entorno familiar adecuado y la posibilidad de realizar un control ambulatorio estricto.¹³

En esta línea, Cirocchi *et al.*¹⁴ concluyen tras una revisión sistemática y metaanálisis que el tratamiento ambulatorio es seguro cuando se selecciona correctamente el grupo al que va dirigido, no siendo la localización de la diverticulitis un criterio de selección para el tratamiento ambulatorio. Los parámetros que no demostraron influir en la tasa de fracaso del tratamiento ambulatorio fueron: la

presencia de episodios previos de diverticulitis, comorbilidades, presencia de aire pericólico, absceso intraabdominal y tipo de antibioterapia o diabetes.

Solo se ha determinado que el sexo femenino y la presencia de líquido libre en la TAC son las variables predictoras del fallo en la ambulatorización de este proceso.¹²

Desde la última década, ya aparecen publicaciones indicando que es correcto restringir el uso de la antibioterapia en los pacientes seleccionados con diverticulitis aguda no complicada. Así se posiciona la Guía de la Asociación Americana de Gastroenterólogos que recomienda que los antibióticos no sean empleados de forma rutinaria en esta patología.^{15,16}

En 2017, Daniels *et al.*¹⁷ publicaron un ensayo clínico randomizado realizado en Holanda en el que se incluyeron 528 pacientes bajo tratamiento antibiótico intravenoso u oral según la tolerancia del paciente o solo observación. Solo se incluyeron, como en nuestro protocolo, pacientes con estadio Ia-Ib de la escala de Ambrosetti y sin sepsis en el primer episodio de diverticulitis aguda. Estudiaron, como objetivo primario, el tiempo de recuperación en los primeros seis meses tras el diagnóstico y, como secundarios, la tasa de reingresos hospitalarios, las complicaciones, la recurrencia y mortalidad, sin encontrar que la observación domiciliar frente al tratamiento antibiótico prolongue el tiempo de recuperación y considerando que es una opción correcta en los pacientes seleccionados. Stollman *et al.*¹⁶ recomiendan el uso de antibioterapia en los pacientes inmunocomprometidos (embarazadas, pacientes con enfermedades renales crónicas, en tratamiento con corticoides o con enfermedades del colágeno) y pacientes sépticos debido a una evolución más grave por su alteración en la respuesta inmune. En este sentido, los resultados del ensayo clínico randomizado multicéntrico, que está desarrollando en España The Diverticulitis Study Group, ayudarán a aclarar que pacientes en nuestro medio se beneficiarían de recibir antibioterapia.¹⁸

En el año 2018, Emile *et al.*¹⁹ publicaron una revisión sistemática de la evidencia existente hasta ese entonces sobre la eficacia del tratamiento sin antibióticos de la diverticulitis aguda y su tasa de complicaciones y recurrencias frente al tratamiento médico habitual. En su análisis se incluyeron 2565 pacientes, de los cuales el 65,1% fueron tratados sin antibioterapia. En el metaanálisis no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin tratamiento antibiótico en lo que se refiere a la tasa de fallo del tratamiento (*Odds ratio* = 1,5, *p* = 0,06), la recurrencia del cuadro (*Odds ratio* = 0,81, *p* = 0,2), las complicaciones (*Odds ratio* = 0,56, *p* = 0,25), los ingresos (*Odds ratio* = 0,97, *p* = 0,91), la necesidad de intervención quirúrgica (*Odds ratio* = 0,59, *p* = 0,28) y la mortalidad (*Odds ratio* = 0,64, *p* = 0,47). Finalmente,

concluyeron que el tratamiento ambulatorio de la diverticulitis no complicada es posible, seguro y efectivo. Añadir un tratamiento antibiótico oral de amplio espectro no sirve para disminuir la tasa de fallo del tratamiento, las recurrencias, las complicaciones, los ingresos hospitalarios y la necesidad de cirugía.

También existen experiencias negativas respecto al manejo sin antibioterapia no referidas a la eficacia, ni eficiencia del mismo, sino a la adherencia de los pacientes. Azhar *et al.*²⁰ han publicado recientemente sus dificultades para introducir un nuevo protocolo de tratamiento en sus prácticas clínicas, con una aceptación por parte de los pacientes más baja de la esperada. Insisten en que es preciso una buena selección de los pacientes de cara a instaurar estos protocolos de tratamiento, términos en los que estamos de acuerdo.

En cualquier caso, las ventajas son de sobra conocidas. En el año 2013, Lorente *et al.*²¹ ya pusieron de manifiesto que el tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no solo es seguro, sino que también reduce más de un 60% los costes sanitarios. En su estudio, no hubo diferencias en el porcentaje de fracaso del tratamiento entre los grupos de tratamiento ambulatorio y de ingreso hospitalario. Van Dijk *et al.*²² en una revisión sistemática reciente también concluyen que el tratamiento ambulatorio tiene una baja tasa de necesidad de ingreso hospitalario (< 7%) y pocas complicaciones, sin olvidar el ahorro del coste sanitario ya apuntado por Lorente *et al.*

El valor real de la inclusión de antibióticos en el tratamiento de los pacientes con diverticulitis aguda leve solo se podrá establecer tras conocer los resultados de los ensayos clínicos prospectivos que se encuentran en curso. Aunque existen datos para pensar que en estos pacientes pudiera no ser necesario incluir antibióticos y que el tratamiento ambulatorio pudiese basarse en medidas dietéticas y analgésicas, por ahora, parece razonable mantener la antibioterapia en los protocolos de tratamiento.

Los datos de nuestro estudio indican que el tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda leve en nuestro medio es seguro con el protocolo actual, ya que tuvo éxito en el 90,7% de los pacientes. El grado de cumplimiento de las pautas recomendadas fue satisfactorio. La incidencia de complicaciones durante el tratamiento fue baja, así como la necesidad de ingreso hospitalario. La eficacia del protocolo se basó en una adecuada selección de los pacientes.

Conflicto de intereses. Todos los autores declaran haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado origen a esta publicación y que no tienen conflicto de intereses en su elaboración.

Referencias

1. Elisei W, Brandimarte G, Tursi A. Management of diverticulosis: what's new? *Minerva Med* 2017; 108 (5): 448-463.
2. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rockett HR, *et al.* A prospective study of dietary fibre types and symptomatic diverticular disease in men. *J Nutr* 1998; 128 (4): 714-719.
3. Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, *et al.* 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 2020; 15 (1): 32.
4. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 53-69.
5. Shaikh S, Krukowski ZH. Outcome of a conservative policy for managing acute sigmoid diverticulitis. *Br J Surg* 2007; 94 (7): 876-879.
6. Ricciardi R, Baxter NN, Read TE, *et al.* Is the decline in the surgical treatment for diverticulitis associated with an increase in complicated diverticulitis? *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (9): 1558-1563.
7. Murphy T, Hunt R, Fried M, Krabshuis JH. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Diverticular Disease. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/diverticular-disease>. Consultado el 10 de enero de 2020.
8. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (4): 312-316.
9. De Korte N, Klarenbeek BR, Kuyvenhoven J, *et al.* Management of diverticulitis: results of a survey among gastroenterologists and surgeons. *Colorectal Dis* 2011; 13 (12): e411-e417.
10. Ambrosetti P, Grossholz M, Becker C, *et al.* Computed tomography in acute left colonic diverticulitis. *Br J Surg* 1997; 84 (4): 532-534.
11. Bone RC, Balk RA, Dellinger RP, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101 (6): 1644-1655.
12. Etzioni DA, Chiu VY, Cannom RR, *et al.* Outpatient treatment of acute diverticulitis: rates and predictors of failure. *Dis Colon Rectum* 2010; 53 (6): 861-865.
13. Biondo S, Fracalvieri D. Enfermedad diverticular. En: Héctor Ortíz Aguado, editor. *Cirugía colorrectal. Guía clínica de la Asociación Española de Cirujanos*. 2a ed. Madrid: Arán, 2012: 223-234.
14. Cirocchi R, Randolph JJ, Binda GA, *et al.* Is the outpatient management of acute diverticulitis safe and effective? A systematic review and meta-analysis. *Techniques in Coloproctology* 2019; 23 (2): 87-100.
15. Strate LL, Peery AF, Neumann I. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Acute Diverticulitis. *Gastroenterology* 2015; 149 (7): 1950-1976.
16. Stollman N, Smalley W, Hirano I, *et al.* American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. *Gastroenterology* 2015; 149 (7): 1944-1949.
17. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, *et al.* Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg* 2017; 104: 52-61.
18. Mora López L, Ruiz-Edo N, Serra Pla S, *et al.* Multicentre, controlled, randomized clinical trial to compare the efficacy and safety of ambulatory treatment of mild acute diverticulitis without antibiotics with the standard treatment with antibiotics. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32 (10): 1509-1516.
19. Emile SH, Elfeki H, Sakr A, Shalaby M. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of predictor of treatment failure. *Techniques in Coloproctology* 2018; 22 (7): 499-509.
20. Azhar N, Kulstad H, Pålsson B, *et al.* Acute uncomplicated diverticulitis managed without antibiotics-difficult to introduce a new treatment protocol but few complications. *Scandinavian J Gastroenterol* 2019; 54 (1): 64-68.
21. Lorente L, Cots F, Alonso S, *et al.* Tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada: impacto sobre los costes sanitarios. *Cir Esp* 2013; 91 (8): 504-509.
22. Van Dijk ST, Bos K, de Boer MGJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of outpatient treatment for acute diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33 (5): 505-512.

Síndrome de allgrove en niños. Reporte de 11 casos

María Carmen Álvarez López,¹ Pedro Coello Ramírez,² Elizabeth García Rodríguez,² Mariana Ordoñez Cárdenas,¹ Fátima Azereth Reynoso Zarzosa²

¹ Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

² Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Civil "Juan I. Menchaca".
Guadalajara Jalisco, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):445-452

Recibido: 28/02/2020 / Aceptado: 23/10/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

Introducción. El Síndrome de Allgrove es una enfermedad genética muy rara, que se hereda en forma autosómica recesiva. El gen responsable es el AAAS, que codifica la proteína ALADIN. Se presenta con mayor frecuencia en hijos de padres consanguíneos. Se caracteriza por la triada clásica de acalasia, alacrimia, e insuficiencia suprarrenal por resistencia a la ACTH; se requiere la presencia de dos de tres manifestaciones para establecer el diagnóstico. Hay también una elevada frecuencia de síntomas neurológicos.

Objetivo. Describir las características clínicas, edad de presentación y evolución en 11 pacientes con Síndrome de Allgrove. **Métodos.** Se revisaron en forma retrospectiva 11 casos clínicos compatibles con Síndrome de Allgrove de presentación en la niñez. **Resultados.** La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 5,9 años (rango 1-16 años). Hubo predominio del sexo femenino ($n = 7$). Los síntomas más comunes fueron vómitos postprandiales y alacrimia, presentes en el 100% de los casos al momento del diagnósti-

co. La insuficiencia suprarrenal no fue común, solamente se documentó en un paciente. Hubo consanguinidad entre los padres en el 62.5% de los casos. **Conclusiones.** El Síndrome de Allgrove es una causa infrecuente de disfagia, vómitos crónicos y retardo del crecimiento en niños. Ante cualquier caso documentado de acalasia se sugiere interrogar en forma dirigida la presencia de alacrimia y datos de insuficiencia suprarrenal tales como crisis convulsivas, hiperpigmentación de la piel y alteraciones neurológicas.

Palabras claves. Síndrome de Allgrove, acalasia, alacrimia.

Allgrove Syndrome in Children. 11 Cases Report

Summary

Background. Allgrove Syndrome is a very rare genetic disease, which is inherited in an autosomal recessive way. The responsible gene is the AAAS, that encodes the protein ALADIN. It occurs most often in children of consanguineous parents. It is characterized by the classic triad of achalasia, alacrima, and adrenal insufficiency due to resistance to ACTH; the presence of two of the three previous manifestation events are required to establish the diagnosis. There is also a high frequency of the neurologic symptoms. **Objective.** Describe the clinical characteristics, age of presentation and evolution in 11 patients with Allgrove Syndrome. **Methods.** 11 clinical cases compatible with Allgrove Syndrome of presentation in childhood are retrospectively reviewed. **Results.** The average age at diagnosis was 5.9 years (range 1-16 years old). There was a predominance of the female sex ($n = 7$). The most common symptoms were postprandial vomiting and alacrima,

Correspondencia: María Carmen Álvarez López
Calle Tarascos 3514, Fracc. Monraz (C.P.: 44670). Guadalajara
Jalisco, México / Tel.: 33 38-13-04-40
Correo electrónico: carmen2000_mx@yahoo.com

present in 100% of the cases at the time of diagnosis. Adrenal insufficiency was not common; it was only documented in one patient. There was consanguinity between parents in 62.5% of the cases. **Conclusions.** Allgrove Syndrome is an uncommon cause of dysphagia, chronic vomiting and failure to grow in children. In case of any documented case of achalasia it is suggested to question in a directed way the presence of alacrima and adrenal insufficiency data such as seizures, hyperpigmentation of the skin and neurological alterations.

Key words. Allgrove syndrome, achalasia, alacrimia.

Abreviaturas

SA: Síndrome de Allgrove / Allgrove Syndrome.

ACTH: Hormona Adrenocorticotropa.

Introducción

El Síndrome de Allgrove (SA) o síndrome de triple A (3A), es una enfermedad genética rara, que se hereda en forma autosómica recesiva, con la triada clásica de acalasia, alacrimia e insuficiencia suprarrenal por resistencia a la ACTH; algunas veces se acompaña de disfunción autonómica y alteraciones neurológicas, incluyendo retraso mental, sordera, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa (por lo que se ha propuesto se llame síndrome 4A).¹

Fue descrito en 1978 por Allgrove² y se debe a una mutación en el gen AAAS localizado en el cromosoma 12q13, consiste en 16 exones que codifican la proteína ALADIN (alacrimia, acalasia, insuficiencia suprarrenal y trastorno neurológico).³ Es miembro de la familia de nucleoproteínas que forman el complejo poro nuclear (siglas en inglés NPC: *nuclear pore complex*). ALADIN está localizada en el sitio central del citoplasma del NPC, y la presencia de una mutación afecta el intercambio de material nuclear, siendo por lo tanto necesaria para la adecuada función del mismo.⁴ Se han identificado hasta ahora más de 70 mutaciones homocigotas o de compuestos heterocigotos, dispersos por todo el gen, excepto en el exón 3.⁵

El síndrome se expresa en la primera década de la vida, diagnosticándose generalmente en la edad escolar, aunque también se ha descrito durante la tercera o cuarta década de la vida.⁶ Predomina en hijos de padres consanguíneos. Los síntomas de presentación son disfagia, vómitos, regurgitaciones y falta de crecimiento.⁷ Aunque la alacrimia no es el síntoma de presentación usual, probablemente sea el hallazgo más consistente y temprano.

Es considerada una enfermedad multisistémica, progresiva y debilitante, que puede afectar la calidad de vida de los pacientes y parece tener un curso clínico más grave

comparado con los niños con acalasia idiopática.⁸ Los síntomas neurológicos, de los cuales las manifestaciones autonómicas son las más comunes, aparecen tardíamente.⁹

La alacrimia se diagnostica por la prueba de Schirmer. Esta prueba proporciona una medición semicuantitativa de la producción de lágrimas, consiste en colocar una tira reactiva estandarizada en el saco conjuntival durante un intervalo de 5 minutos; si la humedad de la tira es menor a 10 mm se define como alacrimia.⁹ La acalasia y la insuficiencia suprarrenal se diagnostican por manometría esofágica y niveles de cortisol estimulados con ACTH, respectivamente.

El presente estudio retrospectivo tiene el objetivo de describir 11 casos de SA en niños que acudieron al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de los Hospitales Civiles de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” y Hospital Civil “Juan I. Menchaca” en un periodo de 23 años (1994-2017).

Casos clínicos

Se describen 11 pacientes, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 5,9 años (rango 1-16 años). Hubo predominio en el sexo femenino (n = 7; 1,7:1).

Los tres primeros pacientes detectados fueron hermanos, y se consideraron compatibles con acalasia familiar sindrómica (acalasia, alacrimia y más de 2 miembros de la familia afectados). Todos los pacientes resultaron ser originarios del estado de Jalisco, siete de ellos (63,6%) de la región de los Altos, caracterizada por una elevada consanguinidad y ancestros europeos principalmente de origen francés, portugués, italiano y flamenco,¹⁰ los restantes casos provenían del área metropolitana de la ciudad de Guadalajara. Se documentó consanguinidad entre los padres en el 62,5% de los casos; 2 de los pacientes fueron primos segundos (Tabla 1). Al interrogatorio dirigido, la madre y el abuelo materno de una paciente refirieron tener alacrimia, aunque negaron síntomas sugestivos de acalasia o de insuficiencia suprarrenal.

Los síntomas más comunes fueron vómitos postprandiales y alacrimia, se presentaron en el 100% de los casos al momento del diagnóstico; el síntoma inicial fue el vómito, observándose desde los primeros días de vida en casi todos los pacientes (90%). La alacrimia estuvo presente desde los primeros meses de la vida en solo 2 pacientes (18%).

Otros síntomas reportados fueron: disfagia a sólidos y líquidos, tos crónica, infecciones recurrentes de vías respiratorias, pobre ganancia de peso, dolor torácico, sensación de asfixia, hubo además hallazgos como escotomas, pectus excavatum, lordosis y hernia inguinal bilateral (Figura 1).

Tabla 1. Características Clínicas

Paciente	Sexo/edad (años)	Síntomas iniciales	Alacrimia	Acalasia	Disfunción neurológica	Cortisol/ACTH	Consanguinidad
1	F/4	Vómitos, disfagia, tos	+	+	-	Normal/Elevada	+
2	F/6	Vómitos, falla para crecer, disfagia	+	+	-	Normal/Normal	+
3	F/5	Vómitos, disfagia	+	+	-	Normal/Normal	+
4	F/16	Vómitos, disfagia	+	+	?	?? convulsiones presentes	+
5	M/4	Vómitos, disfagia, tos	+	+	+	Normal/Elevada	+
6	M/1	Vómitos, falla para crecer	+	+	-	Normal/Normal	+
7	M/13	Vómitos, disfagia, falla para crecer	+	+	-	Normal/Normal	-
8	F/3	Vómitos, disfagia, hiperpigmentación cutánea	+	+	+	Muy bajo/?	-
9*	F/4	Vómitos, tos crónica	+	+	-	??	?
10*	F/6	Vómitos	+	+	-	??	?
11*	M/12	Vómitos, tos crónica	+	+	-	??	?

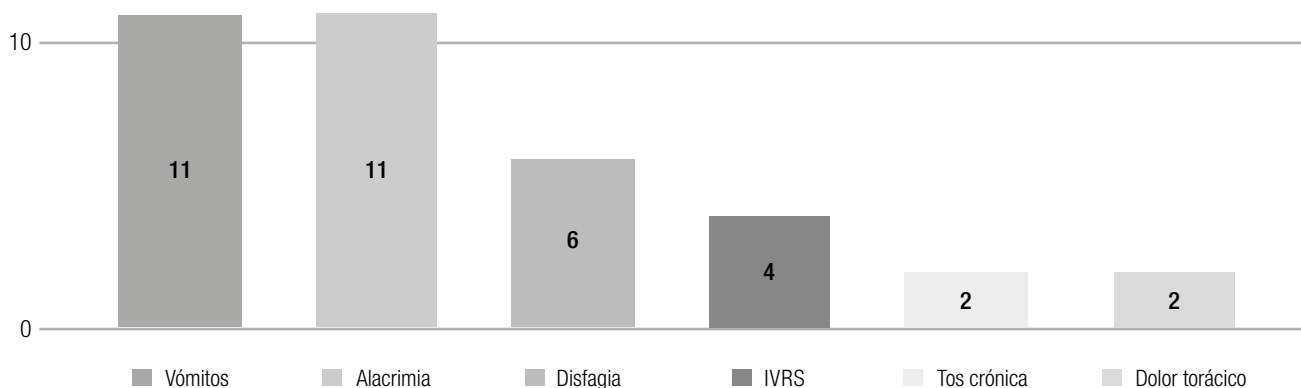
(?) Se desconoce.

(*) Hermanos

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

Figura 1. Síntomas de presentación predominantes

Pacientes
20



Se presentaron alteraciones neurológicas en 6 pacientes (54%) (Tabla 2).

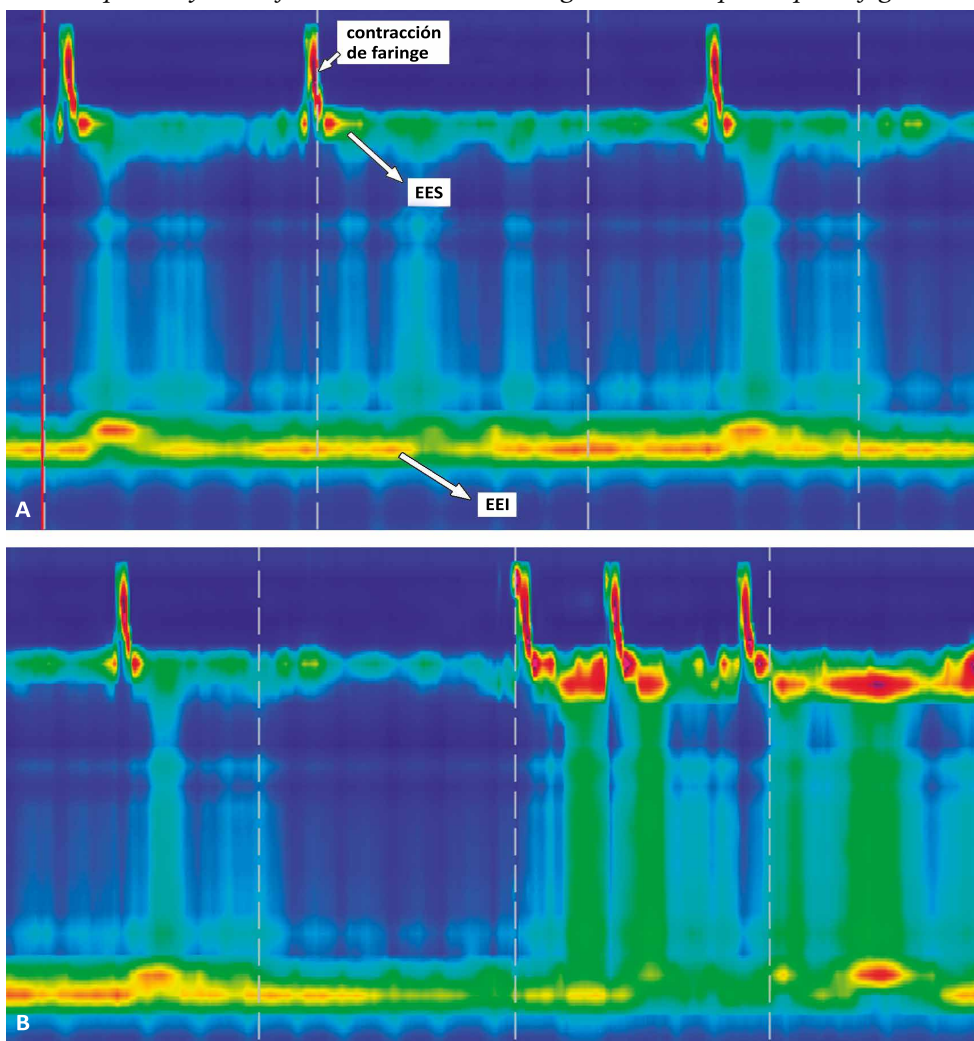
Tabla 2. Alteraciones neurológicas asociadas a Síndrome de Allgrove

Alteraciones neurológicas	Número de pacientes
Trastornos del lenguaje	5
Retraso psicomotor	4
Trastornos del aprendizaje	2
Crisis convulsivas	2
Retraso mental	1

Los valores de cortisol y ACTH fueron normales en 10 pacientes al momento del diagnóstico, al seguimiento dos de ellos seguían teniendo valores normales de cortisol pero elevación de la ACTH. Solo un paciente presentó valores muy bajos de cortisol, hipoglucemia y crisis convulsivas a la edad de 4 años (momento del diagnóstico). No se realizó medición de cortisol después de estimulación con ACTH en ningún paciente.

El diagnóstico de acalasia se sospechó por la combinación de datos clínicos y radiológicos confirmándose mediante estudio de manometría esofágica convencional en 7 pacientes y manometría de alta resolución (MAR) en uno (Figura 2); en tres pacientes no se localizó el informe de la manometría esofágica en el expediente ignorando si contaron o no con dicho estudio. La aperistalsis esofágica se documentó en todos, en dos pacientes ocurrieron relaciones aparentemente normales con la deglución.

Figura 2. Acalasia con compresión esofágica (subtipo II). Manometría Esofágica de Alta Resolución. **A)** EEI hipertenso y sin relajaciones al momento de la deglución; **B)** compresión panesofágica



EES: Esfínter esofágico superior; EEI: Esfínter esofágico inferior.

Los hallazgos radiológicos, manométricos y endoscópicos se muestran en la Tabla 3.

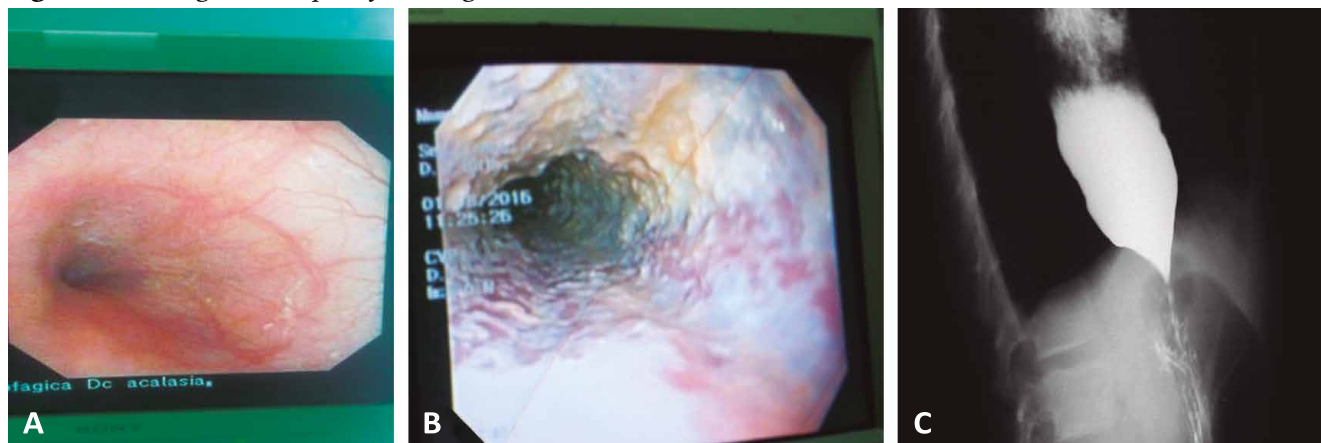
La endoscopia descartó obstrucción mecánica o pseudoacalasia en todos (Figura 3).

Tabla 3. Hallazgos endoscópicos, radiológicos y manometría esofágica

Paciente sexo/edad (años)	Endoscopia	Esofagograma	Manometría esofágica
M/13	Retención de alimentos en esófago, esofagitis secundaria e infección por <i>C. albicans</i> .	Megaesófago, terminación “en punta” de la unión EG.	Presión del EEI: 70 mmHg, relajación ausente, aperistalsis esofágica.
F/4	Retención de alimentos en esófago.	Megaesófago, terminación de la UEG en punta.	EEI: presión elevada 70 mmHg, relajaciones presentes, aperistalsis esofágica.
F/6	Esófago dilatado, con retención de líquido y alimentos.	Megaesófago.	-
F/5	Dilatación esofágica con retención de líquido y alimentos.	Megaesófago, terminación en punta de la UEG.	-
F/16	Dilatación esofágica con retención de alimentos, UEG cerrada.	Megaesófago, terminación en punta.	-
M/4	Dilatación esofágica con restos de alimentos, UEG cerrada.	Megaesófago, terminación en punta de la UEG.	EEI presión 28 mmHg, relajaciones presentes, Diagnóstico de espasmo esofágico difuso, un año después aperistalsis franca.
M/1	Dilatación esofágica, con retención de líquido y alimentos.	Megaesófago, aperistalsis, terminación en “pico de pájaro”.	Presión del EEI 38,6 mmHg, ausencia de relajaciones, aperistalsis esofágica.
F/3	Dilatación esofágica, obstrucción de la UEG.	Megaesófago, aperistalsis, terminación en punta de la UEG.	Presión del EEI 90 mmHg, no relajación, aperistalsis esofágica con presurización panesofágica.

F: Femenino; M: Masculino; UEG: Unión Esofagogástrica.
EEI: Esfínter esofágico inferior.

Figura 3. Hallazgos endoscópicos y radiológicos



- A. Unión esofagogástrica con dificultad a la apertura.
- B. Retención de alimentos en el esófago e infiltrados blanquecinos compatibles con infección por *C. Albicans*.
- C. Esofagograma que muestra dilatación esofágica y obstrucción de la unión esofagogástrica, con terminación en “punta de lápiz”.

Evolución y seguimiento

Cinco pacientes se perdieron, en los cinco el seguimiento fue de 1-3 años, y otro paciente se siguió por 16 años hasta la edad adulta. Los seis pacientes fueron sometidos a cirugía laparoscópica y se les realizó esofagomiotomía de Heller más funduplicatura. Hubo buena respuesta al tratamiento quirúrgico en los cinco pacientes, instalándose gradualmente una alimentación normal, y con ganancia de peso en todos. Un paciente persistió

con disfagia importante y se operó nuevamente, ampliándose la esofagomiotomía con lo cual hubo mejoría, sin embargo, presentó síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y tuvo varias reintervenciones por complicaciones post-quirúrgicas (bridas, ERGE, hernia hiatal-paraesofágica). Cabe mencionar que todos los pacientes ocasionalmente presentaron disfagia sobre todo a carne, sin que esto fuese visto como un problema por el paciente o sus familiares. Todos ellos consideraron tener una evolución post-operatoria satisfactoria (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento y evolución de los pacientes

Paciente sexo/edad) (años)	Tratamiento	Evolución
M/13	Esofagomiotomía laparoscópica, y funduplicatura tipo Dor.	Mejoría, disfagia a sólidos ocasional.
F/4	Esofagomiotomía laparoscópica y funduplicatura Toupet.	Mejoría parcial, requirió reoperación por síntomas persistentes y dilataciones. Complicaciones: Hernia paraesofágica, DAC, reflujo, disfagia ocasional.
F/5	Esofagomiotomía laparoscópica y funduplicatura.	Mejoría parcial, ha requerido dilataciones hidroneumáticas por persistencia de disfagia.
F/16	Esofagomiotomía laparoscópica y funduplicatura Toupet.	Mejoría parcial, persisten vómitos y disfagia.
M/4	Esofagomiotomía laparoscópica con funduplicatura.	Mejoría significativa, vómitos y disfagia ocasional.
M/1	Esofagomiotomía laparoscópica y funduplicatura.	Asintomático.

M: Masculino; F: Femenino; DAC: : Dolor abdominal crónico.

Discusión

La acalasia en niños es infrecuente comparada con adultos, representa solamente el 4% a 5% de todos los casos de acalasia reportados a nivel mundial y el 10% (129 niños) informado en una serie de 1256 casos de acalasia en un estudio prospectivo realizado en Algeria.¹¹ La incidencia de SA se desconoce y en la literatura solamente se encuentran informes de casos.

En la serie de casos informada por Tebaibia y col.¹¹ se encontró que 97/1256 (7,7%) pacientes con acalasia tuvieron SA predominando en el sexo femenino (53%), con una edad media de 16,23 ± 10,4 años (rango 8 meses - 41 años). Se consideró SA 3A en 46,4% (45/97), SA 2A en 25,7% (25/97) y SA 4A en 27,8% (27/97). Hubo consanguinidad en el 63% (61/97), insuficiencia suprarrenal en 40% y anomalías neurológicas en 52,6% (51/97).

En México se desconoce la epidemiología de la aca-

lasia y de SA, solo existen informes aislados de casos. En 1998 García-Compeán y col.¹² describieron a un paciente de 12 años con disfagia, en quien se sospechó acalasia y se confirmó por endoscopia, esofagograma y manometría, cursando además con alacrimia y datos de disfunción neurológica y de neuropatía autonómica, con retraso psicomotor y bajo coeficiente intelectual. La prueba de estimulación suprarrenal con ACTH resultó normal. Martínez-Guzmán y col.¹³ describieron un paciente de 7 años con alacrimia, atrofia óptica y antecedentes de acalasia sin insuficiencia suprarrenal. González-Rodríguez y col.¹⁴ informaron un paciente de 17 años con diagnóstico de alacrimia a los 18 meses de edad quien cursó con úlceras corneales, zonas hiperpigmentadas en pliegues e insuficiencia suprarrenal y neuropatía motora axonal; a los 7 años presentó disfagia y se corroboró acalasia.

La acalasia infantil puede presentar varias formas:

a) Acalasia clásica no familiar o esporádica (afecta a un

solo miembro de una familia); **b)** Acalasia familiar (por lo menos dos miembros de una familia están afectados); **c)** SA cuando se encuentran dos de los tres siguientes datos: acalasia, alacrimia o insuficiencia suprarrenal; y por último **d)** acalasia familiar sindrómica (dos o más miembros de una familia tienen acalasia y datos de SA).¹¹

En el informe de Tebaibia y col. de 1256 pacientes con acalasia, 129 (10%) fueron niños, con una prevalencia muy alta de acalasia familiar sindrómica, observándose en el 45% (58/129), acalasia clásica no familiar o esporádica en el 55% (71/129). La alta prevalencia de SA está relacionada probablemente con la tradición de matrimonios consanguíneos en Algeria, al igual que en la serie aquí reportada.

Nuestros pacientes presentaron síntomas desde el primer año de vida; el vómito fue el síntoma principal; estuvo presente desde el nacimiento en el 90% de los casos, confundiendo con ERGE, originando que el diagnóstico se retrasara hasta una edad promedio de 5,9 años o hasta la adolescencia. La insuficiencia suprarrenal no fue común y solo un paciente la presentó al momento del diagnóstico con deficiencia de cortisol, hipoglucemia y convulsiones. Al seguimiento, dos pacientes más tuvieron elevación discreta de ACTH y cortisol normal. Estos resultados contrastan con lo descrito en la literatura, ya que después de la alacrimia, la insuficiencia suprarrenal es el síntoma más común.⁸

De acuerdo con la clasificación de acalasia referida por Tebaibia y col.,¹¹ ocho de nuestros pacientes (72%) corresponden a un SA 2A caracterizado por alacrimia y acalasia, 1 fue compatible con SA 3A (alacrimia, acalasia e insuficiencia suprarrenal); tres miembros de una sola familia presentaron acalasia y alacrimia, por lo que se consideraron como SA familiar o acalasia familiar sindrómica (27%); 6/11 (54%) tuvieron alteraciones neurológicas importantes, con un porcentaje muy similar al descrito por dichos autores.¹¹

La alacrimia presente en todos los pacientes al momento del diagnóstico, solo fue observado tempranamente por los familiares en dos de ellos (18%) a diferencia de lo informado en la literatura.¹⁵

La insuficiencia suprarrenal no ocurre inmediatamente después del nacimiento, sino que resulta de un proceso progresivo que conduce a hipofunción de las suprarrenales en un tiempo variable, pudiendo preservarse niveles normales de cortisol hasta la tercera década de la vida.¹⁶ En una revisión de 20 casos la deficiencia de cortisol estuvo presente en todos, con un inicio de síntomas entre 1-8, 3 años.⁹ La razón exacta para la insuficiencia suprarrenal no es clara, puede ocurrir como resultado de un proceso progresivo que conduce a hipofunción de la

glándula en un tiempo variable después del nacimiento.¹⁶ La actividad de los mineralocorticoides parece estar respetada en la gran mayoría de los casos informados.

La insuficiencia suprarrenal fue poco común en nuestra serie, aunque es probable que no haya sido detectada al no realizarse la prueba de estimulación con ACTH.

La asociación frecuente con alteraciones neurológicas, dermatológicas, dismorfias faciales, disautonomía, talla baja y osteoporosis hacen que esta entidad sea considerada una enfermedad multisistémica e incapacitante, lo cual ensombrece el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

La manometría esofágica es el estándar de oro para el diagnóstico de acalasia. En centros donde no se cuenta con este recurso, el diagnóstico se realiza en base a los síntomas clínicos, hallazgos endoscópicos y radiológicos. Las nuevas técnicas de manometría esofágica de alta resolución permiten una mejor definición del perfil manométrico de la acalasia.^{17, 18} La aperistalsis esofágica es el hallazgo manométrico característico en los pacientes con acalasia, también puede observarse hipertensión y falta de relajación del esfínter esofágico inferior. Sin embargo, la función del esfínter esofágico inferior puede ser heterógena encontrando relajaciones aparentemente normales después de la deglución en algunos pacientes, tal como fue informado por Morera y Nurko;¹⁹ este hallazgo se pudo observar en dos de nuestros pacientes (Tabla 3).

La acalasia infantil debería conducirnos a buscar otros casos similares en la familia con el fin de detectar casos asintomáticos de SA. La alacrimia y la consanguinidad entre los padres deben identificarse mediante interrogatorio dirigido.

El estudio genético es muy importante para la clasificación de los casos de acalasia que incluyen SA y deberá realizarse cuando exista disponibilidad.

Aunque no es el objetivo de este trabajo, se informa la evolución y respuesta al tratamiento quirúrgico en 6 pacientes (se perdió el seguimiento en los restantes) (Tabla 4). Cabe mencionar que debido al carácter retrospectivo del trabajo y el seguimiento errático no pueden sacarse conclusiones acerca de la efectividad del tratamiento.

Es relevante el número de casos de SA encontrados en nuestro centro hospitalario, comparado con los nueve pacientes descritos por Alhussaini y col. que provenían de tres centros de Gastroenterología Pediátrica en Francia y Bélgica.⁸

La importancia de esta revisión es alertar a la comunidad médica sobre la existencia de esta condición. Reiteramos la necesidad del interrogatorio dirigido a las familias donde exista un caso de acalasia con el fin de encontrar casos no diagnosticados.

Sostén financiero. No se recibió ninguno.

Referencias

- Gazarian C, Cowell CT, Bonney M, Grigor W. The '4A' syndrome: Adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 18-23.
- Allgrove J, Clayden GS, Grant DB. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284-1286.
- Papageorgiou L, Mimidis K, Katsani KR, Fakin G. The genetic basis of triple A (Allgrove) syndrome in a Greek family. *Gene* 2013; 512: 505-509.
- Kind B, Koehler K, Lorenz M, Huebner A. The nuclear pore complex protein ALADIN is anchored via NDC1 but not via POM121 and GP210 in the nuclear envelope. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 205-210.
- Huebner A, Kaindl AM, Knobloch KP, Petzold H, Mann P, and Koehler K. The triple A syndrome is due to mutations in ALADIN, a novel member of the nuclear pore complex. *Endocr Res* 2004; 30: 891-899.
- Pedreira CC, Zacharin MR. Allgrove syndrome: When a recognizable paediatric disorder occurs in adulthood. *MJA* 2004; 180: 74-75.
- Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG, Bei T, Bjornson B, Russell L, Chanoine J-P, Tsagarakis S, Kalsner LR, Stratakis CA. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005; 68: 215-221.
- Alhussaini B, Gottrand F, Goutet J-M, Scaillon M, Michaud L, Spyckelle C, Viola S, Lamblin M-D. Clinical and manometric characteristics of Allgrove syndrome. *JPGN* 2011; 53: 271-274.
- Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, Milla PJ, Ptrykowski Wv, Rowlatt RJ, Steendijk R, Wales JHK, Werder E. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 68: 779-788.
- Disponible en: <http://www.fazendogenero.ufsc.br/8sts/ST65/Ortiz-Cortes 65.pdf>
- Tebaibia A, Amine M, Boutarene D, Benmediouni F, Oumnia N. Incidence, clinical features and para-clinical findings of achalasia in Algeria: Experience of 25 years. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8615-8623.
- García-Compeán D, Martínez HR, Villegas-González MJ, Montes J, García F, González JA. Acalasia, alacrimia sin insuficiencia suprarrenal, con disfunción neurológica periférica y autonómica (Síndrome de Allgrove). *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 63: 33-36.
- Martínez-Guzmán O, Hernández-Abrego MP, Villanueva-Mendoza C. Síndrome de Allgrove: Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 76-79.
- González R, Serrano M, Montiel AJ, Alvarado I, Barragán RE: Síndrome de Allgrove, Informe de un caso. *Rev Fac Med UNAM* 2016; 59: 16-19.
- Zamanfar D, Shokri E, Shadani S, Shahmohammadi S. Allgrove's Syndrome: Two cases reports and review of literature. *J Pediatr Rev* 2015; 3: 48-52.
- Lanes R, Plotnick LP, Bynum TE, Lee PA, Casella JF, Fox CE, Kowarsky AA, Migeon CJ. Glucocorticoid and partial mineralocorticoid deficiency associated with achalasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 268-270.
- Bredenoord A, Kharilas P, Pandolfino J, Schwizer W, Smout AJPM, Conklin J, Cook I, Gyawali P, Hebbard G, Holloway R, Ke M, Keller J, Mittal R, Petters J, Rickter J, Roman S, Rominel N, Siffrim D, Tutuian R, Valdovinos M, Vela MF, Zerbib F. Chicago Classification Criteria of Esophageal Motility Disorders Defined in High Resolution Esophageal Pressure Topography (EPT). *Neurogastroenterology Motil* 2012; 24 (Suppl 1): 57-65.
- Van Lennep, van Wijk, Omari T, Salvatore S, Benninga M, Singendonk M. Clinical Management of Pediatric Achalasia: A Survey of Current Practice. *JPGN* 2019; 68: 521-526.
- Morera C, Nurko S. Heterogeneity of Lower Esophageal Sphincter Function in Children with Achalasia. *JPGN* 2012; 54: 34-40.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades neurológicas en pediatría: complicaciones funcionales y motoras post funduplicatura de Nissen

María Alejandra Mortarini, Daniela Neder, Ana Rocca

Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):453-458

Recibido: 09/04/2020 / Aceptado: 07/10/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

La parálisis cerebral se asocia a alteraciones motoras. La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños con parálisis cerebral varía del 15% al 75%. La funduplicatura de Nissen es la técnica antirreflujo más empleada, y no está exenta de complicaciones en esta población. Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia y las características de las complicaciones gastroenterológicas funcionales y motoras a largo plazo en pacientes neurológicos sometidos a funduplicatura de Nissen. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo desde la recolección de datos, en pacientes de 0 a 18 años con compromiso neurológico, entre 2012 y 2017. Se incluyeron 35 pacientes. La mediana de

edad fue 55 meses (2-190). Se diagnosticó enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 48%; en el 52% de estos el diagnóstico fue clínico. La funduplicatura fue laparoscópica en el 91,4% de los casos y se realizó gastrostomía en el mismo acto quirúrgico en el 86%. En 25,7% (n = 9) hubo complicaciones funcionales y motoras: síndrome de Dumping (5,5%), trastornos de la acomodación (11,4%) y recidiva de reflujo (11,4%). Fue necesario re-Nissen en el 8,5%. En el 75% de los pacientes con complicaciones se realizó gastrostomía en el mismo acto quirúrgico. No pudo demostrarse que la gastrostomía al momento de la cirugía antirreflujo se asociara a mayor frecuencia de complicaciones.

Palabras claves. Funduplicatura, reflujo gastroesofágico, parálisis cerebral.

Long Term Functional Outcome after Nissen Fundoplication in Pediatric Population with Gastroesophageal Reflux and Cerebral Palsy

Summary

Motility disorders are frequent in children with cerebral palsy. The prevalence of gastroesophageal reflux disease varies from the 15% to 75% in patients with cerebral palsy. Nissen fundoplication is the most used antireflux technique not without complications in this population. Our objective was to determine the frequency and the characteristics of the long-term functional and motility complications in patients with Nissen fundoplication and cerebral palsy. A descriptive

Correspondencia: María Alejandra Mortarini
Combate de los Pozos 1881 (C 1245 AAM), Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 41226229
Correo electrónico: alimortarini@gmail.com

cross-sectional study was performed. Data collection was acquired retrospectively with neurologic compromise between 2012 and 2017 in patients between 0 to 18 years old, with neurological impairment and Nissen fundoplication. 35 patients were included. Median age was 55 months (2-190). Gastroesophageal reflux disease was diagnosed in the 48%, in the 52% of this the diagnosis was clinical. It was performed by laparoscopic technique in the 91.4% of the cases gastrostomy was done in the same surgical time in 86% of the patients because of neurological impairment and risk of aspiration. In 25.7% (n = 9) there were functional and motor complications, Dumping syndrome (5.5%) accommodation disorders (11.4%) and recurrence of reflux (11.4%). Redo Nissen was required in the 8.5% of the patients (n = 3). In 75% of the patients with complications, gastrostomy was performed in the same surgical time. It could not be demonstrated that gastrostomy at the time of antireflux surgery was associated with greater frequency of complications.

Key words. *Fundoplication, gastroesophageal reflux, cerebral palsy.*

Abreviaturas

RGE: Reflujo gastroesofágico.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FN: Funduplicatura de Nissen.

VDG: Videodeglución.

SEGD: Seriado esófagogastroduodenal.

LA: Los Ángeles (esofagitis).

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

LAP: Laparoscopia.

GTT: Gastrostomía.

Introducción

El manejo del reflujo gastroesofágico (RGE) suele ser un tratamiento escalonado que se inicia con cambios higiénico-dietéticos y tratamiento supresor de la acidez gástrica enfocados al control de los síntomas, intentando reservar la indicación quirúrgica para casos refractarios.¹

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico se basan en el insuficiente control de los síntomas con el tratamiento médico, la necesidad de tomar medicación permanente, las manifestaciones respiratorias graves claramente relacionadas con reflujo, el esófago de Barrett, y en pacientes con enfermedad por reflujo (ERGE) y alteraciones neurológicas.¹

Los objetivos del tratamiento quirúrgico consisten en la mejoría sintomática, curación de las lesiones mucosas, evitar complicaciones y reducir el uso de recursos sanitarios.¹

La funduplicatura de Nissen (FN) es la técnica más empleada. No está exenta de complicaciones y morbilidad, especialmente en aquellos pacientes con patología neurológica y con estenosis.² Las complicaciones quirúrgicas pueden ser: herniación del manguito, obstrucción de intestino delgado por adherencias, bridas, o drenajes intraperitoneales cuando está asociada a gastrostomía. La manipulación quirúrgica altera la función sensoriomotora y reduce el volumen gástrico disminuyendo la capacidad de acomodación.² Se cree que sería responsable de complicaciones funcionales como incapacidad para eructar o vomitar cuando es necesario (síndrome de gas bloat), disfagia, síndrome de dumping por aceleración del vaciamiento gástrico y arcadas por retardo del mismo.²

La parálisis cerebral se asocia a menudo con alteraciones motoras que dificultan la alimentación por vía oral, por lo que frecuentemente se requiere la colocación de una gastrostomía como vía de alimentación. El reflujo en estos pacientes puede ser tratado con una cirugía adicional al mismo tiempo que la gastrostomía (con FN) o con medicación antirreflujo. Existen diferentes estudios que comparan el beneficio entre elegir uno u otro tratamiento. Hay revisiones sistemáticas que determinan cuál de los tratamientos puede ser más seguro y efectivo, si bien al momento no contamos con un estudio controlado aleatorizado.³

En pacientes con parálisis cerebral la ERGE se atribuye a la alteración de la motilidad del esófago y del esfínter esofágico inferior. La prevalencia de ERGE en estos pacientes varía del 15% al 77%.⁴ Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales: la alteración neurológica puede causar un retraso en el vaciamiento gástrico y la motilidad esofágica. En estos pacientes la mayor prevalencia de ERGE también está asociada al aumento de presión intraabdominal generado por las convulsiones, escoliosis, espasticidad de la musculatura abdominal y la constipación.⁵ Además de generar episodios de reflujo durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, se observa una alteración en la modulación de la inervación extrínseca relacionada con daño en el sistema nervioso central, causando disfunción motora esofágica.² En un estudio, más del 75% de los cuidadores consideró que la FN mejoró la tolerancia a la alimentación y los vómitos, pero no se observó mejoría en los síntomas de dolor y disconfort al alimentarlos (arcadas, náuseas). Las complicaciones post FN referidas fueron: arcadas 20%, dumping 3% y complicaciones quirúrgicas 10%.⁶

La necesidad de re-Nissen en los pacientes con compromiso neurológico es mayor (15,4%) comparada con los pacientes sin alteración neurológica (7%).⁷ La causa más frecuente de re-Nissen es la herniación de la funduplicatura. La causa más frecuente de muerte es falla respiratoria por neumonía. Según lo publicado en una revisión de los factores de riesgo asociados a re-Nissen, el riesgo es significativamente más alto en aquellos pacientes con arcadas y edad temprana al momento de la funduplicatura.⁸

Inicialmente la bibliografía preconizaba el tratamiento quirúrgico combinado y precoz en estos niños, considerando que el daño neurológico permanente condicionaba un mal pronóstico del trastorno deglutorio y de la ERGE. La cirugía resultaba profiláctica en cuanto a preservar la función pulmonar de la micro o macroaspiración.

En los últimos años fue cambiando el paradigma. No solo se observó que la FN tenía peores resultados en estos niños y que además la causa del compromiso respiratorio era multifactorial, sino que además en algunos aparecían otros trastornos funcionales (dumping, trastornos de la acomodación, etc.), muy poco frecuentes en aquellos a los que se les ofrecía solo gastrostomía

El consenso europeo actual, publicado en 2017, en el que se realizaron recomendaciones para el manejo de pacientes con compromiso neurológico, sugiere una cuidadosa evaluación previo a realizar funduplicatura ya que los síntomas de ERGE en esta población de riesgo suelen ser silentes (los pacientes tienen dificultades en la comunicación), son inespecíficos (aumentan la espasticidad, convulsiones, manifestaciones respiratorias o laríngeas), o asociados a otras complicaciones (dificultades en la deglución o aspiración). Previo a la cirugía se requiere objetivar ERGE, buscar complicaciones (estenosis esofágica, Barrett) y descartar otros diagnósticos diferenciales (esofagitis eosinofílica). Sugieren realizar VEDA con biopsias previo a funduplicatura, estando indicado también realizar estudios contrastados, evaluar vaciamiento gástrico y realizar pH impedanciometría. Con respecto a la funduplicatura de Nissen, al momento de la colocación de gastrostomía sugieren que no se realice de rutina ya que aumenta la morbilidad.⁹

El objetivo de este trabajo es describir las complicaciones gastroenterológicas funcionales y motoras relacionadas a la FN y su tratamiento en pacientes con enfermedad neurológica.

La intención de elegir, dentro de todas las cirugías de Nissen que se realizaron (101), a niños con encefalopatía crónica no evolutiva fue homogeneizar la población. Es conocido que cuando hay factores genéticos, cirugías abdominales por otras causas o síndrome de Down, pueden sumarse factores que no harían fidedigna la muestra.

Objetivos

Objetivo general

- Determinar la frecuencia y las características de las complicaciones gastroenterológicas funcionales a largo plazo en pacientes neurológicos sometidos a funduplicatura de Nissen en un hospital pediátrico de alta complejidad.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de síntomas persistentes luego de la funduplicatura.
- Determinar las causas de re-Nissen.
- Determinar las complicaciones motoras posteriores a funduplicatura en pacientes con compromiso neurológico, tales como recidiva de reflujo, trastornos de acomodación, síndrome de dumping.

Métodos

Entre 2012 y 2017 se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo desde la recolección de datos, en pacientes con compromiso neurológico de 0 a 18 años de edad, sometidos a funduplicatura de Nissen en un hospital pediátrico de alta complejidad (Hospital Garrahan). Se evaluaron las historias clínicas y se recolectó: edad al momento de la cirugía, antropometría, síntomas y tratamientos realizados previamente, estudios contrastados de tracto digestivo superior, monitoreo prolongado de RGE, valoración endoscópica y síntomas funcionales (trastornos de la acomodación y síndrome de dumping) y motores (recidiva de reflujo) posteriores a la cirugía. La colocación del electrodo de pHmetría o impedanciometría con pHmetría se realizó bajo control radioscópico. Se consideró patológico un índice de exposición ácida mayor a 6% en los mayores de un año y mayor a 12% en los menores de un año, número de episodios de reflujo mayor a 70 en mayores de un año y mayor a 100 en menores de un año, o un índice sintomático mayor o igual a 50%.¹⁰

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con compromiso neurológico a los que se realizó funduplicatura de Nissen como tratamiento de ERGE. Los criterios de exclusión fueron pacientes con otra cirugía abdominal, pacientes en quienes se realizó cirugía de Nissen en otro centro y pacientes con síndrome de Down.

Para la recolección de datos se utilizó una planilla del programa de Red Cap 8.9.2. Se aplicaron medidas de resumen y dispersión para el análisis de las variables continuas. Las variables categóricas se resumieron como proporciones o porcentaje. Se evaluó asociación estadística a través un análisis univariado con χ^2 . Se utilizó R Studio como programa estadístico.

Resultados

En los últimos cinco años se realizaron en nuestro centro 101 funduplicaturas de Nissen, 35 de ellas en pacientes con encefalopatía crónica no evolutiva, los cuales fueron incluidos en este trabajo.

La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (65,7%). Un 48% tenía diagnóstico de reflujo gastroesofágico realizado por pHmetría con o sin impedanciometría y / o VEDA. En el 52% de los pacientes el diagnóstico de reflujo fue clínico. El 91,4% (32) recibió tratamiento para el mismo previo a la cirugía.

Con respecto a la cirugía, la mediana de edad fue de 55 meses (2-190). La mayoría se realizó por vía laparoscópica 91,4% (32), y en el 86% (31) de los casos se realizó gastrotomía en el mismo acto quirúrgico. No se evidenció mortalidad relacionada a la cirugía en ninguno de los pacientes.

En 25,7% (9) de los pacientes presentaron complicaciones funcionales y motoras posteriores a la cirugía de Nissen. Se observó en dos pacientes síndrome de dumping, cuatro pacientes con trastornos de la acomodación y cuatro con recidiva de reflujo (un paciente presentó dos complicaciones: síndrome de dumping y trastorno de la acomodación). El diagnóstico de síndrome de dumping se confirmó con prueba de tolerancia oral a la glucosa en uno de los pacientes, y en el otro la prueba arrojó un resultado dudoso, iniciándose tratamiento por la sospecha clínica. Recibieron como intervención primaria el agregado de almidón a la fórmula y fraccionamiento de esta con mejoría, sin necesidad de otra intervención.

Cuatro pacientes (11,4%) presentaron trastornos en la acomodación, manifestados por arcadas como síntoma principal. Se realizó como intervención primaria el fraccionamiento de la alimentación, a lo cual respondió un solo paciente. Dos pacientes requirieron una segunda intervención con alimentación por goteo continuo con mejoría de los síntomas. Un paciente requirió inicio de ciproheptadina con resolución clínica.

Se observó recidiva de reflujo en cuatro pacientes (11,4%), dos de ellos presentaron vómitos sin respuesta al reiniciar IBP, evidenciando válvula flap no continente por SEG y VEDA. Dos pacientes presentaron hemorragia digestiva alta, con esofagitis severa reiniciando IBP. Tres pacientes requirieron re-Nissen (8,5%). En todos los pacientes con complicaciones se había realizado funduplicatura LAP y en el 75% se había hecho una GTT en el mismo acto quirúrgico.

Ningún paciente tenía estudios de vaciamiento gástrico, manometría, como tampoco estudios de medicina nuclear para valorar aspiración.

El análisis univariado para evaluar asociación con complicaciones post funduplicatura no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

En los pacientes con enfermedad neurológica es frecuente la presencia de ERGE; el objetivo del tratamiento siempre es aliviar los síntomas con el menor número de efectos colaterales.

En una revisión sistemática realizada en el año 2013 no se encontró ningún ECCA que evaluara si la funduplicatura es mejor tratamiento antirreflujo que el tratamiento médico exclusivo. Por lo que concluye que se necesitan estudios comparativos para poder realizar una indicación y elegir el mejor tratamiento con sustento científico.³ En nuestro estudio el 74% de los pacientes presentó mejoría clínica (resolución de ERGE y ausencia de otros síntomas post FN), aunque desconocemos cuál hubiera sido la evolución del reflujo si se hubiera realizado solamente gastrotomía.

La funduplicatura de Nissen es el procedimiento quirúrgico más realizado para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños.¹¹ El abordaje laparoscópico es una técnica efectiva y segura para el tratamiento del ERGE; actualmente es considerada la técnica de elección. En nuestro estudio, en la mayoría de los casos se realizó abordaje laparoscópico (91,4%). Requirieron re-Nissen el 8,5%, coincidente con lo publicado.⁷

Los síntomas frecuentemente referidos luego de la funduplicatura son: disfagia, incapacidad de eructar, saciedad precoz, bloating, dispepsia, síndrome de gas bloat, arcadas, dolor, rechazo a la alimentación, diarrea y síndrome de dumping.² En nuestro estudio se observaron complicaciones funcionales y motoras en el 25,7% de los casos. En los pacientes con síndrome de dumping se observó resolución de los síntomas con el agregado de almidón en las fórmulas, suspendiendo hidratos de carbono simples y fraccionando la alimentación. Con respecto a los trastornos de acomodación se utilizó ciproheptadina en una paciente que no había tenido respuesta a fraccionar la alimentación y luego a goteo continuo. La misma fue efectiva, con mejoría clínica. En la bibliografía está descrita la utilidad de esta droga en los pacientes con arcadas post funduplicatura ya que mejoran la acomodación gástrica y/o la hipersensibilidad a la distensión que ocurre en estos casos.¹²

Dos pacientes presentaron recidiva de ERGE: un paciente por disrupción del manguito y otro por falla primaria, considerando re-Nissen en ambos casos.

Al recopilar los datos se evidencia que no contábamos con un estudio sistematizado de valoración previa a la funduplicatura en estos pacientes. Se objetivó RGE con pH-metría o pH-impedanciometría en 80% pacientes, siendo patológica en el 53,5%. Se conoce que la pH-impedanciometría es la herramienta más sensible para eva-

luar RGE en pacientes con síntomas típicos y atípicos.¹³ Un estudio evaluó con pH-impedanciometría a pacientes pre y post funduplicatura, encontrando que el número total de episodios de reflujo y el número de episodios de reflujo proximales eran significativamente mayores en los pacientes con reflujo patológico que en los pacientes con RGE no patológico. Se observó mayor número de episodios de reflujo proximal en pacientes alimentados con sonda nasogástrica, presentando más episodios de reflujo no ácido comparado con aquellos pacientes alimentados vía oral. Por lo que se concluyó que la pH-impedanciometría es una herramienta útil para detectar reflujo en pacientes neurológicos con reflujo no ácido, con pH-metría normal, o como primera instancia en aquellos pacientes con alta sospecha de reflujo y alteraciones neurológicas.¹⁴

En un metaanálisis realizado en China se compararon los estudios que incluían la funduplicatura laparoscópica versus la convencional, evaluándose tres ECCA (total 171 pacientes).¹⁵ No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad, complicaciones postoperatorias, readmisiones relacionadas con complicaciones y la duración de la internación. Se observó que la vía laparoscópica se asocia con menor porcentaje de pacientes que presentan arcadas post funduplicatura, así como mayor recurrencia que en los pacientes con cirugía convencional, aunque con evidencia baja o muy baja.¹⁶ No se observó mortalidad relacionada con la cirugía en nuestro estudio.

Con respecto a realizar la funduplicatura de Nissen al momento de la realización de colocación de gastrostomía, sugieren que no se realice de rutina ya que aumenta la morbilidad.⁹ En nuestro estudio, a todos los pacientes con complicaciones se les había realizado funduplicatura LAP y en el 75% se había hecho una GTT en el mismo acto quirúrgico.

Sin embargo, al evaluar asociación GTT durante el mismo acto quirúrgico y su relación con la presencia de complicaciones, el análisis no fue estadísticamente significativo.

La revisión de la bibliografía de los últimos años y la experiencia clínica nos motivó a revisar retrospectivamente que pasó con nuestra población, e intentar valorar exhaustivamente la presencia de reflujo gastroesofágico para no realizar cirugías que aumenten la morbimortalidad. Nuestro estudio presenta limitaciones, ya que al ser retrospectivo, no todos los pacientes tienen el mismo seguimiento e iguales estudios previos a la decisión de realizar funduplicatura. Asimismo, no se evaluó el grado de satisfacción de padres o cuidadores de los pacientes con relación a la cirugía a través de encuestas o scores, como ha sido referido en la bibliografía.¹⁷

Conclusión

En nuestra casuística, un 25,7% de los pacientes manifestó complicaciones funcionales y motoras luego de la cirugía de Nissen. Un 11,4% de los pacientes presentó recidiva del RGE luego del tratamiento quirúrgico. No pudo demostrarse que la gastrostomía al momento de la cirugía antirreflujo se asociara a mayor frecuencia de complicaciones.

Conflicto de intereses. Los autores no presentan conflictos de intereses.

Sostén financiero. No se recibió financiamiento para este trabajo.

Referencias

1. Armas Ramos H, Ortigosa Castillo L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: F. Argüelles Martín • M.D. García Novo, ed. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN2010 Ergon C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid) 2010: 163-176.
2. Nurko S. Gastric function after fundoplication. *Pediatric Neurogastroenterology*. En: Faure, Taphar, Di Lorenzo (eds.) Springer 2017: 343-347.
3. Vernon-Roberts A, Sullivan PB. Fundoplication versus postoperative medication for gastro-oesophageal reflux in children with neurological impairment undergoing gastrostomy [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006151.pub3>
4. Fernando T, Goldman RD. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with cerebral palsy. *Can Fam Physician* 2019; 65 (11): 796-798.
5. Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in infants and children [Internet]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 15: 593-603. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02169.x\(3\)](http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02169.x(3))
6. O'Loughlin EV, Somerville H, Shun A, Gangemi R, La Hei E, Desphande A, O'Loughlin TF. Antireflux Surgery in Children With Neurological Impairment [Internet]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013; 56: 46-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e318267c320>
7. Martin K, Deshaies C, Emil S. Outcomes of Pediatric Laparoscopic Fundoplication: A Critical Review of the Literature [Internet]. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014; 28: 97-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/738203>
8. Baerg J, Thorpe D, Bultron G, Vannix R, Knott EM, Gasior AC, Sharp SW, Tagge E, St. Peter SD. A multicenter study of the incidence and factors associated with redo Nissen fundoplication in children. *J Pediatr Surg* 2013; 48 (6): 1306-1311.
9. Romano C, Van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65 (2): 242-264.

10. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, *et al.* Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 Suppl 2: S1-S31.
11. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, *et al.* Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 66: 516-554. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001889>
12. Rodríguez L, Diaz J, Nurko S. Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr* 2013; 163 (1): 261-267.
13. Leung AKC, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review [Internet]. *Drugs in Context* 2019; 8: 1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.212591>
14. Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S-I, Saikusa N, *et al.* Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int* 2013; 29 (6): 545-551.
15. Zhang P, Tian J, Jing L, Wang Q, Tian J, Lun L. Laparoscopic vs. open Nissen's fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease in children: A meta-analysis [Internet]. *International Journal of Surgery*. 2016; 34: 10-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijss.2016.08.017>
16. Pascoe E, Falvey T, Jiwane A, Henry G, Krishnan U. Outcomes of fundoplication for paediatric gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Surg Int* 2016; 32 (4): 353-361.
17. Ceriati E, Marchetti P, Caccamo R, Adorisio O, Rivosecchi F, De Peppo F. Nissen fundoplication and combined procedures to reduce recurrence of gastroesophageal reflux disease in neurologically impaired children. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 11.618.

Necrosectomía endoscópica percutánea en el manejo *step-up* de *walled-off* necrosis

José Adi,¹ Carolina Dutto,¹ Romina Victoria,¹ Alfredo Torres,¹ Belén Bussetti,¹ Mario Gutiérrez,² Gastón Collaretti²

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital L. C. Lagomaggiore.

² Servicio de Cirugía, Hospital L. C. Lagomaggiore.

Provincia de Mendoza, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):459-462

Recibido: 23/06/2020 / Aceptado: 26/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

El drenaje de colecciones líquidas pancreáticas es de abordaje complejo y desafiante en cuanto a su técnica. En las últimas décadas, los avances endoscópicos han mejorado las tasas de éxito técnico y clínico, con reducción de complicaciones. Presentamos un caso de paciente masculino de 72 años con pancreatitis aguda severa necrotizante tras papilectomía endoscópica por adenoma papilar recidivante, con evolución a *walled-off* necrosis infectada. Se realiza drenaje percutáneo guiado por tomografía, con mala evolución clínica y persistencia de colecciones, con predominio en cola de páncreas de restos necróticos sólidos y burbujas aéreas. Debido a la localización de la colección y la ausencia de contacto con la pared gástrica, se realiza necrosectomía endoscópica percutánea con colocación de stent metálico esofágico autoexpansible y se consigue la resolución del caso. Esta inusual técnica se plantea con un abordaje *step-up* de manejo de *walled-off* necrosis,

cuando el drenaje percutáneo es insuficiente y el abordaje endoscópico transgástrico no es posible por las características de la colección. El manejo de *walled-off* necrosis como complicación tardía de pancreatitis aguda necrotizante requiere un abordaje *step-up*. La necrosectomía endoscópica alcanza tasas más altas de resolución con menor tasa de complicaciones, tiempo de resolución y recurrencia.

Palabras claves. *Walled-off* necrosis, necrosectomía endoscópica percutánea.

Percutaneous Endoscopic Necrosectomy in the Step-up Management of Walled-off Necrosis

Summary

The drainage of liquid pancreatic collections is complex and technically challenging as for its technique. In recent decades, endoscopic advances have improved technical and clinical success rates with reduced complications. We present a case of a 72-year-old male patient with severe necrotizing acute pancreatitis after endoscopic papillectomy for recurrent papillary adenoma, with evolution to infected *walled-off* necrosis. Percutaneous drainage guided by tomography was performed with poor clinical evolution and persistence of collections, predominantly in the tail of the pancreas of solid necrotic remains and air bubbles. Due to the location of the collection and the absence of contact with the gastric wall, percutaneous endoscopic necrosectomy was performed with placement of a self-expanding esophageal metal stent with

Correspondencia: Carolina Dutto
Urquiza 651, San Francisco del Monte, Guaymallén, Mendoza, Argentina
Tel.: 2615546244
Correo electrónico: carodutto@gmail.com

resolution of the case. This unusual technique is proposed in a step-up approach to the management of walled-off necrosis, when the percutaneous drainage is insufficient and the transgastric endoscopic approach is not possible due to the characteristics of the collection. The management of walled-off necrosis as a late complication of acute necrotizing pancreatitis suggests a step-up approach. Endoscopic necrosectomy achieves higher resolution rates with a lower complication rate, resolution time, and cavity recurrence.

Key words. *Walled-off necrosis, percutaneous endoscopic necrosectomy.*

Introducción

Las colecciones de fluidos pancreáticos son una complicación frecuente de la pancreatitis. Acerca del 5-15% de los pacientes desarrollan necrosis del parénquima pancreático o del tejido peripancreático, o de ambos. Esta necrosis puede permanecer estéril o, por el contrario, infectarse, siendo raro que ocurra en la primera semana.¹ La presencia de necrosis pancreática infectada hace imperativa la necesidad de drenaje y desbridamiento del tejido afectado. Se ha demostrado en múltiples estudios el beneficio del drenaje endoscópico en comparación con la intervención quirúrgica. No toda colección pancreática posee las características y la localización anatómica adecuada para un abordaje transgástrico, siendo en estos casos una herramienta útil para lograr un punto de acceso percutáneo y el subsecuente desbridamiento endoscópico, lo que permite la necrosectomía directa de la colección.²

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 72 años con antecedentes de adenoma papilar con displasia de bajo grado, habiendo sido realizada la primera papilectomía endoscópica en Chile en 2006; posteriormente continuó con controles, pero discontinuos, con una pequeña recidiva en 2009 de fácil resolución endoscópica con histología de adenoma tubular. Ante una nueva recidiva en 2018, se le explican al paciente las posibilidades terapéuticas y se planifica la resección endoscópica. Por asuntos personales del paciente, se posterga el tratamiento hasta 2019, cuando es recibido en nuestra institución.

Se realiza papilectomía endoscópica y se presenta como complicación una pancreatitis aguda severa necrotizante. A las cuatro semanas, el paciente evoluciona febril, con tomografía computada que evidencia un

marcado aumento difuso del volumen y el tamaño del páncreas, asociado a múltiples colecciones heterogéneas, con pared definida amurallada con componente mixto a predominio líquido, imágenes aéreas en su interior localizadas en la región peripancreática, predominando dos colecciones definidas en cuerpo y cola (69 x 50 mm y 77 x 54 mm), con extensión a espacio perirrenal, raíz del mesenterio y ambas goteras parietocólicas, sin realce tras la administración de contraste, lo que sugiere necrosis (Figura 1). Debido a la naturaleza predominantemente líquida de las colecciones, se colocan inicialmente dos drenajes percutáneos guiados por tomografía hacia colección de cuerpo y cola, con lavajes diarios con solución fisiológica. Se aísla por cultivo *Acinetobacter baumannii*. El paciente evoluciona tórpidamente, manteniéndose febril de manera persistente y se agrega falla multiorgánica. En control tomográfico se observa una franca disminución de colección de localización cefálica con persistencia en cola de páncreas en el espacio perirrenal y en espacio gastropancreático, sin contacto con la pared gástrica (Figura 2). Por persistencia de *walled-off* necrosis en cola de páncreas, ausencia de contacto con pared gástrica o duodenal, y sin contar en la institución con endosonografía sumado a mala respuesta clínica, se decide el abordaje endoscópico transcutáneo con colocación de stent metálico esofágico autoexpandible parcialmente cubierto.

Se realiza procedimiento en quirófano, bajo anestesia, en posición supina. Se avanza alambre guía a través del drenaje percutáneo hacia la cavidad bajo guía fluoroscópica. Posteriormente, se retira el drenaje y se procede a dilatar el tracto con pinza Kocher. Se introduce stent metálico esofágico autoexpandible (120 x 26 x 20 mm). La luz del stent se dilata con balón de 12 mm en región que corresponde a aponeurosis. Se realiza sutura de la prótesis a la piel y se evidencia salida de material purulento hacia el exterior. Se aborda con un endoscopio a través del stent esofágico hacia la cavidad (Figura 3), observando cavidad con tejido necrótico multicompartimental (Figura 4A). Se realiza necrosectomía por desbridamiento mecánico de residuos necróticos con asa y lavado con solución salina de todos los compartimientos (Figura 4B). En sesión subsiguiente, por evidenciarse presencia de material necrótico subyacente al stent, se retira hacia el exterior 3 cm, continuando con necrosectomía. Se realizan sesiones cada 48 horas con un total de cinco, hasta lograr visualizar ausencia de material necrótico, con paredes constituidas por tejido de granulación, indicando vitalidad del mismo (Video) (Figura 4C). Todos los procedimientos fueron realizados por un solo operador.

Figura 1. STC de abdomen con colecciones pancreáticas heterogéneas con aire en su interiors

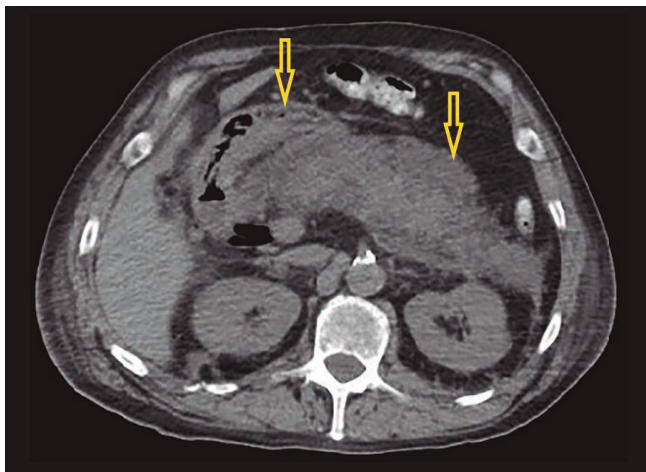


Figura 2. TC axial de abdomen. Se observa persistencia de colección heterogénea en cola de páncreas luego de drenaje percutáneos

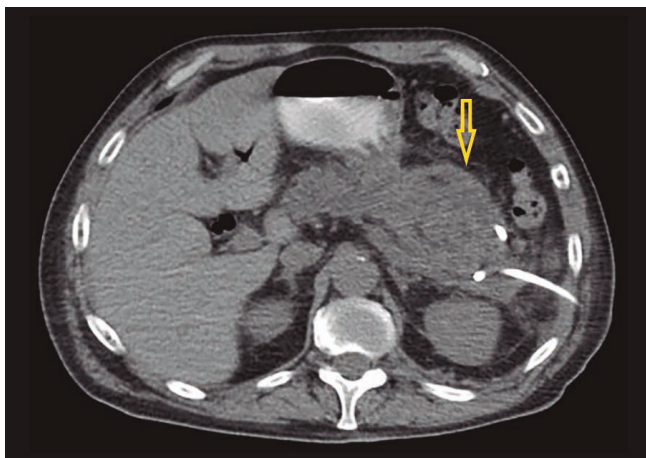
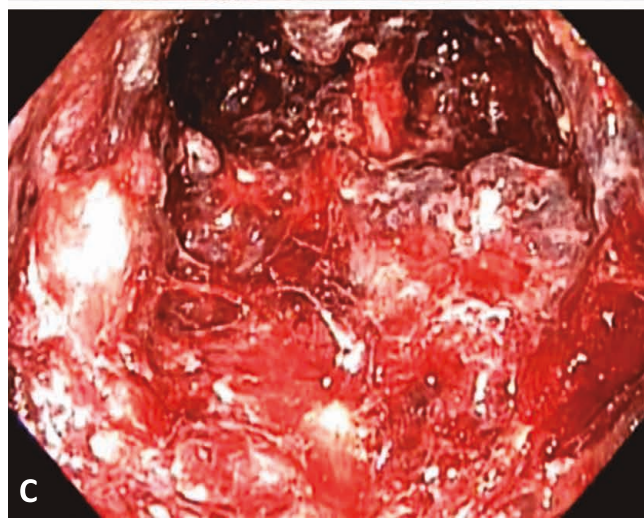
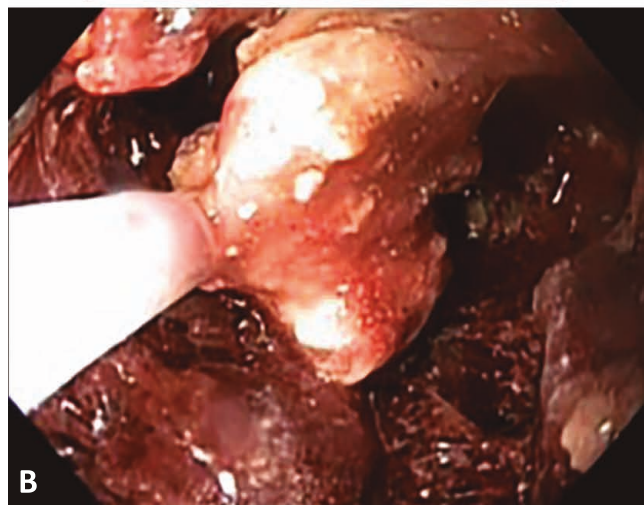
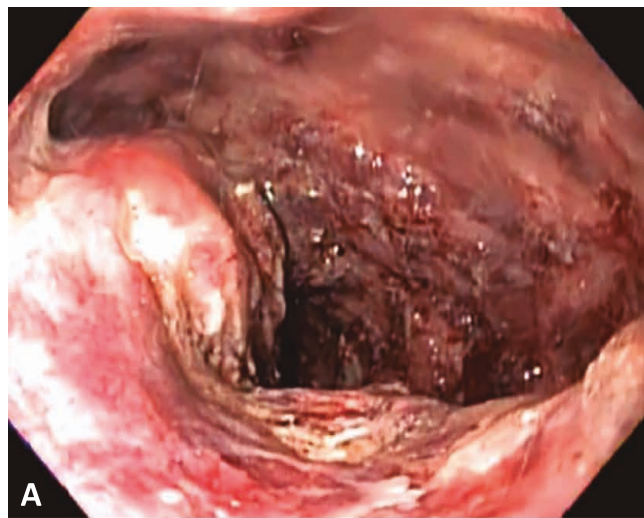


Figura 3. Necrosectomía endoscópica a través de stent metálico esofágico transcutáneeo



Figura 4. Necrosectomía endoscópica transcutáneea. **A)** Cavidad multicompartimental con tejido necrótico. **B)** Necrosectomía con asa. **C)** Paredes de cavidad con tejido de granulaci3n



Video. Puede visualizarse el video en: <https://www.youtube.com/watch?v=qTf6dJcpmHI>

El paciente evoluciona favorablemente con mejoría clínica y tomográfica. Se retira el stent luego de la última sesión y se coloca un drenaje, permaneciendo un escaso débito por diez días, con niveles de amilasa normal, dejándose curar el tracto fistuloso por intención secundaria (Figura 5). El paciente continuó dos semanas internado para control evolutivo, con posterior alta hospitalaria.

Figura 5. TC corte axial. Se observa resolución de colecciones pancreáticas, con drenaje percutáneo multipropósito con extremo distal hacia cola de páncreas



Discusión

Aproximadamente el 20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan necrosis pancreática; de la totalidad de los pacientes, acerca del 30% evolucionan a pancreatitis necrotizante infectada.³ La pancreatitis aguda poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica es una complicación con una incidencia que ronda el 3,5-9,7%, donde el 85% resuelven sin complicaciones, pero el 15% eventualmente presenta necrosis que requiere intervención invasiva.^{4,5} El abordaje *step-up* de necrosis pancreática infectada es ampliamente difundido y aceptado en el mundo. En las últimas dos décadas, debido a la mejoría de herramientas y técnicas no invasivas, se ha preferido el abordaje endoscópico por haber demostrado mejores tasas de éxito clínico, menor morbilidad y menores costos en comparación con el desbridamiento quirúrgico.^{6,7} Ciertas características de la colección, ya sean múltiples cavidades, tamaño y porcentaje de necrosis, así como la localización, que contraindican un drenaje transgástrico, pueden plantear un desafío técnico en cuanto al acceso a través del tracto gastrointestinal hacia la colección.² En estos casos, el drenaje percutáneo endoscópico con colocación de stent metálico, técnica descrita y publicada inicialmente por el Dr. Claudio Navarrete,⁸ plantea una opción válida con alta tasa de éxito terapéutico y clínico, proporcionan-

do una ruta confiable a través de stent metálico transcutáneo para realizar necrosectomía repetida retroperitoneal o transperitoneal, de acuerdo con la localización y la extensión de tejido necrótico, con posibilidad de realizarlo sin anestesia general, con sedación consciente y *"bedside"*.^{9,10}

Conclusión

El manejo de *walled-off* necrosis es complejo y el *step-up* depende de las características de la cavidad y de los recursos médicos disponibles. El desbridamiento endoscópico presenta mejores tasas de éxito y menores complicaciones. La decisión de abordaje dependerá de las características del paciente, de la colección y de la experiencia del centro médico, siendo fundamentales la discusión y el manejo multidisciplinario.

Referencias

1. Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M, Tsiotis G, Swaroop Vege S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
2. Saumoy M, Kumta NA, Tyberg A, Brown E, Lieberman MD, Eachempati SR, Winokur RS, Gaidhane M, Sharaiha RZ, Kahaleh M. Transcutaneous endoscopic necrosectomy for walled-off pancreatic necrosis in the paracolic gutter. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52 (5): 458-463.
3. Jha AK, Goenka MK, Kumar R, Suchsmita A. Endotherapy for pancreatic necrosis: An update. *JGH Open: An open access journal of gastroenterology and hepatology* 2019; 80-88.
4. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, Van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52 (02): 127-149.
5. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, Besselink M, Deviere J, Oliveira Ferreira A, Gyököres T, Hritz I, Hucl T, Milashka M, Papanikolaou I, Poley JW, Seewald S, Vanbiervliet G, Van Lienden K, Van Santvoort H, Voermans R, Delhaye M, Van Hooft J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018; 50: 524-546.
6. Binmoeller KF, Nett A. The evolution of endoscopic cystgastrostomy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2018; 28: 143-156.
7. Van Brunshot S, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2017; 3.
8. Navarrete C, Castillo C, Caracci M, et al. Wide percutaneous access to pancreatic necrosis with self-expandable stent: new application (con video). *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 609.
9. Tingarali A, Vadalà di Prampero S, Costamagna G. Endoscopic necrosectomy of walled-off pancreatic necrosis by large-bore percutaneous metal stent: a new opportunity? *Endoscopy International Open* 2018; 6: E274-E278.
10. Ke L, Mao W, Zhou J, Ye B. Stent-Assisted Percutaneous Endoscopic Necrosectomy for Infected Pancreatic Necrosis: Technical Report and a Pilot Study. *World J Surg* 2019; 43 (4): 1121-1128.

Manejo y diagnóstico del colangiocarcinoma formador de masa a propósito de un caso

Rubén Muñoz Cedeño,^{2,3} Roberto Salazar Molina,³ Carlos Guachun Rocano,³ Gema Rodríguez Chica,⁴ Fabricio Vera Zapata¹

¹ Gastroenterólogo del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Ceibos, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

² Posgradista de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

³ Posgradista de Gastroenterología del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Ceibos, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

⁴ Médico general del Hospital Universitario de Guayaquil de la Universidad de Guayaquil, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):463-469

Recibido: 07/01/2020 / Aceptado: 21/10/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

El colangiocarcinoma es un adenocarcinoma poco frecuente y agresivo que surge de las células epiteliales del tracto biliar. El intrahepático tiene una incidencia muy baja a nivel mundial: < 10% en relación a los extrahepáticos. Presentamos el caso de una paciente femenina añosa, sin antecedentes de importancia ni factores de riesgo que ayuden a discernir su etiología, los estudios por imagen y la terapéutica que se le brindó mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con colocación de un stent metálico para drenaje biliar como medida paliativa.

Palabras claves. Colangiocarcinoma, colangiocarcinoma intrahepático formador de masa, tumor hepático.

Management and Diagnosis of Mass-forming Cholangiocarcinoma in a Case Report

Summary

Cholangiocarcinoma is a rare and aggressive adenocarcinoma that arises from epithelial cells of the biliary tract, the intrahepatic has a very low incidence worldwide < 10% in relation to extrahepatic patients. We present this case of an elderly female patient with no history of importance and risk factors that help us discern her etiology, imaging studies, therapeutic that were provided by the endoscopic retrograde cholangiopancreatography with the placement of 10 x 80 mm partially covered metallic stent for biliary drainage as a palliative measure.

Key words. Cholangiocarcinoma, intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma, tumor liver.

Introducción

El colangiocarcinoma surge de las células epiteliales de las vías biliares intra y extrahepática. Representa el 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales y su incidencia en los EE.UU. es de uno o dos casos por cada 100.000 habitantes.¹ La enfermedad perihiliar representa el 50%; la enfermedad distal, el 40%, y la enfermedad intrahepá-

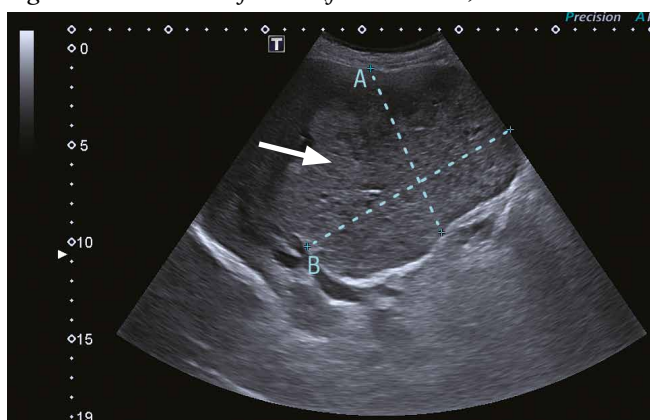
Correspondencia: Rubén Muñoz Cedeño
Calle 32 entre Nicolás Augusto González y Rosendo Avilés.
Guayaquil, Ecuador
Correo electrónico: drubenmunoz@gmail.com

tica, < 10%. Son altamente letales porque la mayoría es localmente avanzada en la presentación.² El colangiocarcinoma intrahepático formador de masa es una tumoración expansiva con un crecimiento radial. El tumor surge de pequeñas ramas del conducto biliar intrahepático y, luego, invade las estructuras adyacentes al parénquima hepático. En las imágenes aparece con márgenes irregulares, pero bien definidos, y puede presentar retracción capsular. Es variable en su presentación clínica: el dolor y la pérdida de peso son síntomas frecuentes, los pacientes tienen menor probabilidad de tener ictericia y en un 30-73% se presentan asintomáticos, con un diagnóstico incidental hasta en un 12 a un 30% de los casos.³

Presentación del caso

Se trata de una paciente femenina de 94 años, con antecedentes de hipertensión arterial tratada con losartán 50 mg por día, colecistectomizada hace 20 años, que refiere un cuadro clínico de un año de evolución, caracterizado por la pérdida de peso de aproximadamente 50 libras, agregando ictericia de piel y mucosas en las últimas 2 semanas. No presentó dolor abdominal ni episodios de fiebre. En el laboratorio presentaba hemoglobina de 10,2 mg/dl, leucocitos de 5200/mm³, bilirrubina total de 28,93 mg/dl, bilirrubina directa de 24,95 mg/dl, bilirrubina indirecta 3,98 m/dl, aspartato aminotransferasa 230 U/L, aminotransferasa pirúvica 116 U/L, fosfatasa alcalina 561 U/L, gamma-glutamil transferasa 700 U/L, antígeno carcinoembrionario elevado 137,10 ng/dl, alfa-fetoproteína normal y hepatitis B y C negativas. Se le realizó una ecografía abdominal (Figura 1) observando

Figura 1. Ecografía abdominal: se observa el lóbulo hepático derecho con un aumento de tamaño y con lesiones hiperecogénicas de bordes definidos (flecha blanca)



el hígado aumentado de tamaño a expensas del lóbulo derecho con lesiones hiperecogénicas, heterogéneas con bordes definidos en los segmentos V, VI y VII. El doppler (Figura 2) evidenció una vascularización central y periférica de 121 x 133mm, con vasos suprahepáticos y portales tortuosos y dilatados. Posteriormente, se le realizó una tomografía trifásica de abdomen (Figura 3) visualizando al hígado con un aumento de tamaño, con presencia de una gran masa heterogénea de predominio hipodensa, los contornos lobulados, irregulares, que ocupan los segmen-

Figura 2. Ecografía abdominal doppler: se observa una vascularización central y periférica con los vasos suprahepáticos y portales tortuosos y dilatados

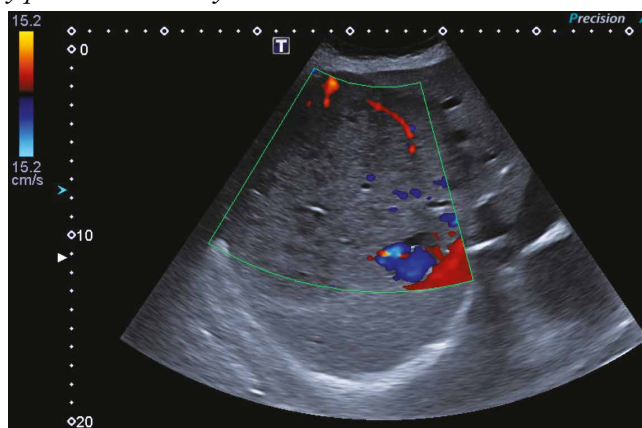


Figura 3. Tomografía trifásica de abdomen: en el hígado se distingue una gran masa heterogénea, hipodensa, con los contornos lobulados e irregulares, con una retracción capsular y una dilatación de las vías biliares intrahepáticas en los segmentos IV, V, VI y VII (flecha blanca)



tos IV, V, VI y VII, de 144 x 98 x 133 mm, que condiciona una retracción capsular y dilatación de las vías biliares intrahepáticas. Tras la administración de contraste, en fase arterial, presentó un realce periférico que engloba a los vasos suprahepáticos. En fase portal, presentó la captación heterogénea sin imágenes de *wash out*. Por tal motivo se le realizó una colangioresonancia (Figuras 4 y 5) que evidenció al hígado aumentado de tamaño,

en su diámetro anteroposterior de 166 mm, con presencia de una masa heterogénea de predominio hiperintensa en secuencia T2 y T2 FAT – SAT, con los contornos lobu-

Figura 4. Colangioresonancia: a nivel del hígado, en el corte transversal, se observa una gran masa heterogénea, hiperintensa, bordes lobulados e irregulares, que ocupa los segmentos IV, V, VI y VII (flecha blanca)

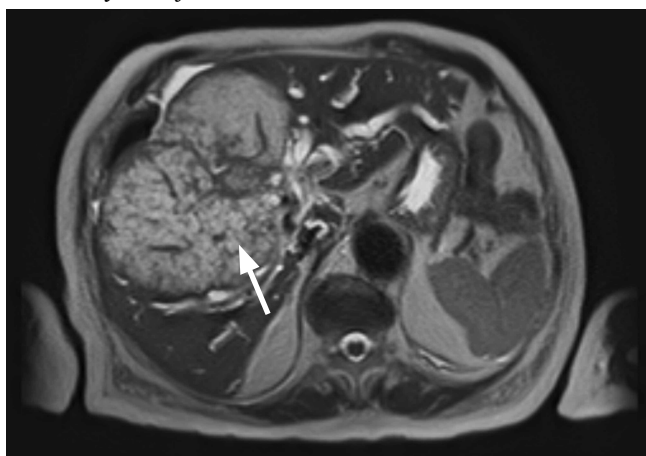


Figura 5. Colangioresonancia (corte coronal): se evidencia una gran masa heterogénea, hiperintensa, irregular, con una retracción capsular y una dilatación de las vías biliares intrahepáticas, que ocupa los segmentos VII, VI, V y IV (flecha blanca)

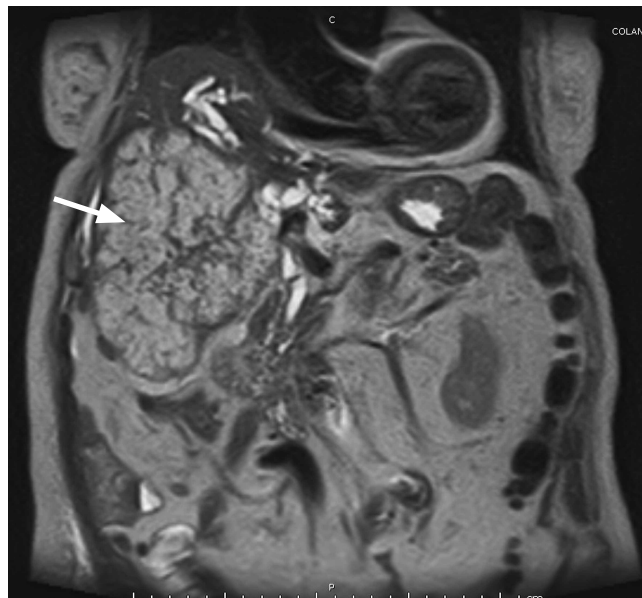
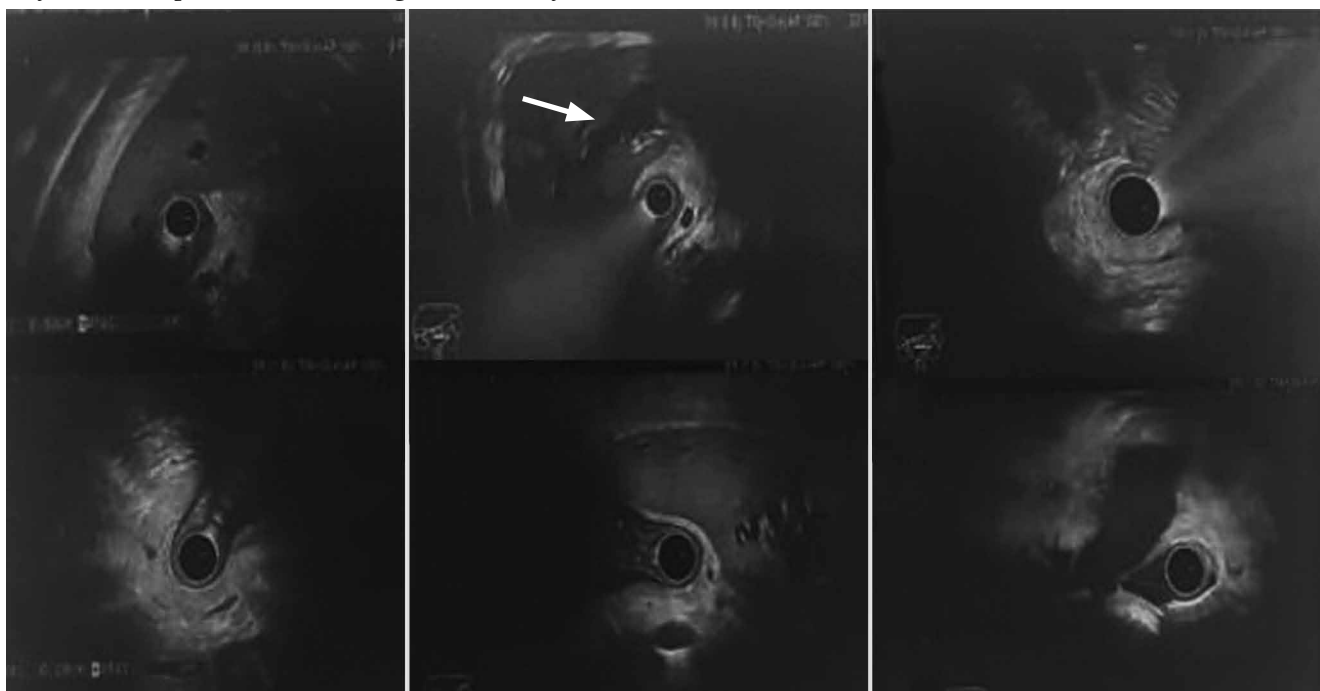


Figura 6. Ecoendoscopia: dilatación de las vías biliares intrahepáticas con disminución del calibre en el tercio proximal y confluencia compatible con un colangiocarcinoma (flecha blanca)

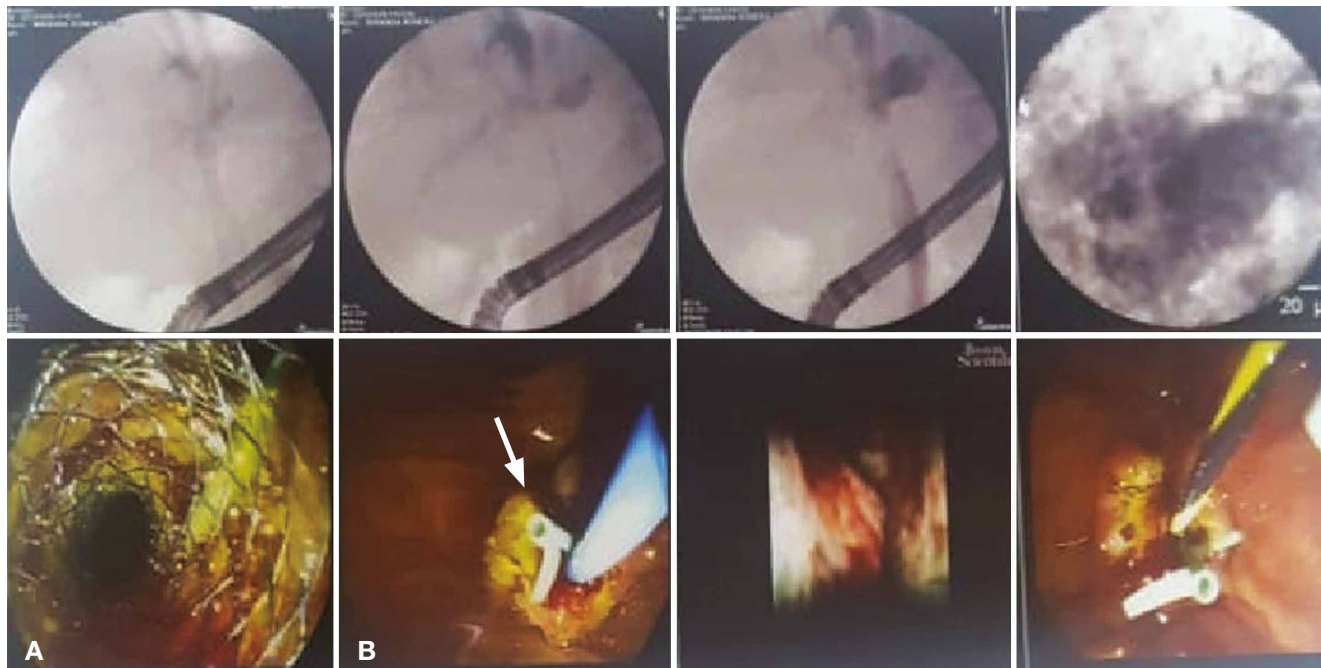


lados e irregulares que ocupaban los segmentos IV, V, VI y VII, de 144 x 98 x 133 mm. Se observó una retracción capsular y dilatación de las vías biliares intrahepáticas.

Se le realizó una ecoendoscopia (Figura 6) evidenciando una dilatación de las vías biliares intrahepáticas, asociada a una lesión hiperecogénica con invasión vascular, una disminución del calibre en el tercio proximal y la confluencia compatible con un colangiocarcinoma en estadio IV. Posteriormente, se le efectuó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con coledoscopia (Figura 7) que mostró una estenosis de la vía biliar (Clasificación de *Bismuth – Corlette III*) con neovascularización, por lo que se le realizó una endo-

microscopía confocal confirmando el diagnóstico de colangiocarcinoma. Se tomaron biopsias dirigidas. Por tal motivo, se decidió realizar la ablación por radiofrecuencia de la lesión estenosante como un manejo paliativo de la ictericia, con la adecuada resolución del cuadro. Además, se colocó un *stent* metálico parcialmente cubierto de 10 x 80 mm para drenaje biliar y colocación de prótesis pancreática para evitar una pancreatitis. De forma posterior a los procedimientos, la paciente no presentó complicaciones. La biopsia reportó un colangiocarcinoma de tipo adenocarcinoma. Fue seguida en forma ambulatoria y, a los 3 meses, se encontraba asintomática con cuidados paliativos.

Figura 7. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Imagen A: colocación del *stent* metálico parcialmente cubierto de 10 x 80 mm para drenaje biliar. Imagen B: colocación de la prótesis pancreática para evitar una pancreatitis (flecha blanca)



Todos los procedimientos realizados fueron hechos en otra unidad hospitalaria (Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestiva – IECED - Guayaquil), ya que nuestro centro hospitalario es una unidad de atención de segundo nivel que no cuenta con los procedimientos descriptos disponibles.

Discusión

El colangiocarcinoma es un adenocarcinoma poco frecuente y agresivo que surge de las células epiteliales del tracto biliar. Se clasifica en extrahepático, que comprende

el 75% de los casos del tracto biliar primario, e intrahepático, que comprende el 25% de todos los colangiocarcinomas. Es el segundo cáncer primario de hígado más frecuente después del carcinoma hepatocelular.^{2,4}

La incidencia del colangiocarcinoma intrahepático parece haber aumentado en las últimas décadas con una tasa anual de 1,6 por 1.000.000/año desde el 2000. Contrariamente, datos recientes sugieren que la incidencia se ha mantenido desde 1992 a 2007 con leves fluctuaciones. En los Estados Unidos aumentó la incidencia de 0,44 a 1,18 casos por 100.000 personas al año, con una edad media de 67 años al momento del diagnóstico, menor en el sexo femenino, con

tasa de incidencia anual (TIR) de 0,80 (IC 95%, 0,75-0,84). El origen étnico hispano, en comparación con el no hispano, se asoció con una mayor incidencia relativa de colangiocarcinoma intrahepático con una TIR de 1,31.^{1, 5, 6}

La presentación clínica del colangiocarcinoma extrahepático se hace manifiesta cuando el tumor obstruye el sistema de drenaje biliar, provocando la ictericia, el prurito y la acolia. Otros síntomas comunes incluyen al dolor abdominal, la pérdida de peso y la fiebre. El dolor generalmente se describe como un dolor sordo, constante, en el cuadrante superior derecho; pueden estar presentes el malestar, la fatiga y los sudores nocturnos.^{7, 8}

El colangiocarcinoma intrahepático puede presentarse de manera diferente con menor probabilidad de ictericia, manifestándose con dolor y pérdida de peso. Pueden ser asintomáticos en un 30 a un 73% de los casos, con un diagnóstico incidental en un 12 a un 30% en estudios por imágenes durante la pesquisa de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis virales crónicas y cirrosis. Desafortunadamente, el colangiocarcinoma puede pasar desapercibido hasta que alcanza un gran tamaño.^{7, 9}

Aunque la ecografía abdominal es la prueba inicial en los pacientes con la sospecha de una obstrucción biliar por su alta disponibilidad, es muy imprecisa para detectar la localización, el nivel, y la caracterización del tumor, dificultando la evaluación de su extensión y la reseccabilidad. No hay evidencia del papel del contraste ecográfico para detectar los tumores extrahepáticos, aunque puede ser relevante para distinguirlos del barro biliar o para la biopsia guiada de lesión difícil de ver.¹⁰

La tomografía computarizada multidetector (TCMD) multifásica tiene una gran resolución espacial tridimensional y amplia cobertura. Esto la convierte en una excelente modalidad para detectar y estadificar los tumores biliares en casi del 94% al 100% de los pacientes, tanto en la invasión vascular como en la diseminación a distancia. Permite calcular el volumen hepático con más facilidad y precisión para la reseccabilidad es del 92% y del 85% respectivamente. La resonancia magnética en especial, cuando se plantea la hepatectomía, también puede detectar las anomalías arteriales hepáticas o una invasión tumoral, así como el estrechamiento de la vena porta o el revestimiento tumoral. En la obstrucción biliar crónica con invasión de la vena porta por tumores más avanzados, pueden presentarse como atrofia lobar ipsilateral e hipertrofia lobar contralateral.^{10, 11, 12}

La TCMD está limitada para detectar la extensión longitudinal del conducto biliar en solo un 81% de los casos, en comparación al 100% para detectar diseminación a estructuras y tejidos adyacentes. La sensibilidad para detectar metástasis en los ganglios linfáticos también

es limitada y se estima que oscila entre el 35% y el 63%.

La TCMD en combinación con CA 19-9 debe usarse como criterio diagnóstico en los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático con formación de masa que no tienen diagnóstico por anatomía patológica, en los casos en los que el tumor es profundo y la biopsia sea difícil o perjudicial para el paciente. Hay estudios que demuestran que un nivel de CA 19-9 de 500 U/L ml posee una especificidad en el diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático del 95,5% y una sensibilidad del 50,6%. Una puntuación en la TCMD mayor a 2 muestra un valor predictivo positivo de más del 90% en el diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático.¹³

El colangiocarcinoma intrahepático se presenta, más comúnmente, como un formador de masa. El tumor surge de pequeñas ramas del conducto biliar intrahepático, luego invade estructuras adyacentes del parénquima hepático y forma una gran masa intraparenquimatosa bien circunscrita y lobulada. En la colangioresonancia, la señal del borde del tumor es predominante en las imágenes ponderadas en T1, dependiendo de la proporción de fibrosis, necrosis y mucina. Suelen ser hipointensos a isointensos en T1. La intensidad de señal es alta en imágenes ponderadas en T2 y se ven hiperintensos en la mayoría de los casos, donde se observa comúnmente retracción capsular y encapsulación vascular, reflejando la naturaleza desmoplásica del tumor.^{14, 15}

Actualmente, el ultrasonido endoscópico, con sonda de alta frecuencia y alta resolución, es una alternativa viable. La combinación de aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS - FNA) y el análisis citológico por la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tuvo una precisión mejorada del 86% en comparación con el 70% de la EUS - FNA o el 67% con ERCP - FNA, demostrando así que el valor predictivo negativo es más bajo para la EUS-FNA (58%).³

La CPRE en los tumores malignos de las vías biliares tiene un papel importante para obtener una muestra anatomopatológica y colocar las prótesis biliares paliativas. El signo radiológico de doble conducto (biliar y pancreático) con estenosis simultánea es considerado tradicionalmente como predictivo del cáncer. Las ventajas de la CPRE son: 1) ayuda a confirmar el diagnóstico de ictericia obstructiva en el paciente con la sospecha de un tumor biliar; 2) obtiene tejido para el diagnóstico de histopatología; 3) establece el nivel exacto de la obstrucción; 4) drena y descomprime el árbol biliar; y 5) facilita la terapia paliativa, braquiterapia intraluminal o terapia fotodinámica intraluminal.¹⁶

La coledocoscopia realizada con los videoendoscopios ultradelgados permite acceder al hepatocolédoco, repor-

tar litiasis, lesiones estenosantes al nivel del hilio hepático, tumores de origen del árbol biliar o hepático con compromiso del árbol biliar; y, por medio de biopsias guiadas, permite establecer la naturaleza de la lesión o el tumor. La microendoscopia confocal es una modalidad que contribuye a resaltar las propiedades de la mucosa y mejora la visualización del patrón vascular de la mucosa, constituyendo un valor agregado de la coledoscopia. Las complicaciones de la coledoscopia son escasas, siempre que se haya practicado una esfinterotomía de forma previa. Las posibilidades de pancreatitis después del procedimiento son bastante infrecuentes, aunque ha sido descrita en casos sin esfinterotomía previa.^{17, 18}

La microendoscopia confocal (EMF) permite el examen histológico *in vivo* y en tiempo real de las superficies mucosas, obteniendo imágenes de alta resolución del epitelio pancreatobiliar, aumentando el rendimiento diagnóstico histopatológico estándar con una concordancia del 85% comparado a la histología estándar. En las estenosis biliares indeterminadas o en lesiones pancreáticas, la EMF tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 67 al 73%. Además, posee un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, es una técnica costosa y no está disponible fácilmente.^{19, 20, 21}

La colocación de *stents* autoexpandibles de metal en el colangiocarcinoma infiltrante periductal y el colangiocarcinoma formador de masa fue del 84%. La localización más frecuente del colangiocarcinoma infiltrante es el conducto proximal o medio, donde es preferible el uso del abordaje percutáneo para el implante de la prótesis en comparación con la ruta endoscópica. Según estudios publicados, la permeabilidad de los *stents* metálicos dura más en comparación con los drenajes plásticos, aumentando la supervivencia global desde el diagnóstico de la enfermedad.²²

La mayoría de los pacientes se presentan con una enfermedad irresecable en el momento del diagnóstico, con mal pronóstico y una supervivencia pobre con una mediana reportada de 3 a 6 meses. La tasa de supervivencia a 5 años es mejor para el colangiocarcinoma intrahepático del tipo formador de masa (44%) que para el tipo de infiltración periductal (27%). Es una enfermedad irresecable desde el punto de vista quirúrgico e incurable actualmente. No obstante, cuando la resección hepática es viable, la supervivencia a largo plazo aumenta y es curativo en un número selecto de pacientes.²³

Conclusiones

El colangiocarcinoma intrahepático tiene una incidencia muy baja a nivel mundial (< 10%) en relación al

extrahepático. La paciente no presentaba antecedentes de importancia ni factores de riesgo que nos ayudasen a discernir su etiología. Los estudios por imágenes fueron determinantes y la terapéutica que se le brindó fue paliativa, ya que la tumoración presentada no cumplía con los criterios de resecabilidad.

Sostén financiero. *Propio de los autores.*

Referencias

1. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33 (6): 1353-1357.
2. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19 (1): 2.
3. Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, Mino-Kenudson M, Harisng-hani MG, Ganesan K. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management. *Abdominal Radiology* 2017; 42 (6): 1637-1649.
4. Castrillón G, Gómez D. Malignant Biliary Obstruction: Usual and Recent Imaging Findings. *Rev Colomb Radiol* 2015; 26 (4): 4317-4327.
5. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S: Intrahepatic Disease on the Rise. *The Oncologist* 2016; 21 (5): 594-599.
6. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002; 2: 10.
7. Zhang H, Yang T, Wu M, Shen F. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. *Cancer Letters* 2016; 379 (2): 198-205.
8. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park J-W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology* 2014; 60 (6): 1268-1289.
9. Bartella I, Dufour JF. Clinical Diagnosis and staging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24 (4): 481-489.
10. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2016; 122 (9): 1349-1369.
11. Sainani NI, Catalano OA, Holalkere NS, Zhu AX, Hahn PF, Sahani DV. Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques. *Radiographics* 2008; 28 (5): 1263-1287.
12. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29 (3): 683-700.
13. Raunroadroong N, Sriplung H, Lertprasertsuke N, Pojchamarnwiputh S, Chiangmai WN, Sinsuwan W, Thongprasert S. CA 19-9 in combination with abdominal CT scan for the diagnosis of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatic Oncology* 2014; 1 (4): 377-386.
14. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Cholangiocarcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015; 42 (5): 1165-1179.

15. Lee J, Kim SH, Kang TW, Song KD, Choi D, Jang KT. Mass-forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Diffusion-weighted Imaging as a Preoperative Prognostic Marker. *Radiology* 2016; 281 (1): 119-128.
16. Useche E, Díaz BA. Colangiopancreatografía retrograda endoscópica en tumores malignos de las vías biliares. *Gen* 2009; 63 (1): 68-71.
17. Poleo JR. Coledoscopia con videoendoscopio ultradelgado. *Gen* 2012; 66 (2): 107-113.
18. Löhr JM, Lönnebro R, Stigliano S, Haas SL, Swahn F, Enochsson L, et al. Outcome of probe-base confocal laser endomicroscopy (pCLE) during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A single-center prospective study in 45 patients. *United European Gastroenterology Journal* 2015; 3 (6): 551-560.
19. Al-Mansour MR, Caycedo-Marulanda A, Davis BR, Alawashez A, Docimo S, Qureshi A, Tsuda S. SAGES TAVAC safety and efficacy analysis confocal laser endomicroscopy. *Surg Endosc* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07607-3>
20. Martínek J, Kollár M, Krajčiová J, Malušková J, Hucl T, Vacková Z, et al. Confocal laser endomicroscopy in diagnosing indeterminate biliary strictures and pancreatic lesions a prospective pilot study. *Rozhl Chir* 2020; 99 (66): 258-265.
21. Fernandez y Viesca M, Arvanitakis M. Early Diagnosis And Management Of Malignant Distal Biliary Obstruction: A Review On Current Recommendations And Guidelines. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 415-432.
22. Andrašina T, Válek V, Pánek J, Kala Z, Kiss I, Tucek Š, Slampa P. Multimodal Oncological Therapy Comprising Stents Brachytherapy, and Regional Chemotherapy for Cholangiocarcinoma. *Gut and Liver* 2010; 4 (1): S82-S88.
23. Nakano M, Ariizumi SI, Yamamoto M. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2017; 34 (2): 160-166.

Fiebre mediterránea familiar, una causa poco frecuente de dolor abdominal

Leonardo Cuda, Federico Tielli, Daniela Orellana, Juan Pedro Díaz Vélez, Guadalupe Toledo, Humberto Mimura, Carlos Falbo

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, HIGA P. Fiorito, Avellaneda. Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):470-473

Recibido: 14/04/2020 / Aceptado: 13/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, que se caracteriza por episodios recurrentes y breves de fiebre con serositis (peritoneo, pleural, pericárdico) y dolor abdominal. El MEFV es el gen responsable de la enfermedad. La amiloidosis es la complicación más importante de esta enfermedad y es la principal causa de muerte en este caso. La fiebre mediterránea familiar se presenta en especial en las etnias mediterráneas y se manifiesta principalmente en las dos primeras décadas de vida. A continuación, se presenta el caso de un paciente masculino de 32 años de edad, que consulta por dolor abdominal crónico que cede parcialmente en la posición de plegaria mahometana y con AINEs, asociado a fiebre, diarrea, náuseas y vómitos. Luego de la evaluación semiológica e interpretación de los

estudios complementarios, se arriba al diagnóstico de Fiebre mediterránea familiar, y se indica tratamiento con colchicina, con franca mejoría clínica.

Palabras claves. Fiebre mediterránea familiar, dolor abdominal recurrente, gen MEFV.

Familial Mediterranean Fever: a Rare Cause of Abdominal Pain

Summary

Familial Mediterranean Fever is an inherited autosomal recessive disease characterized by recurrent and brief episodes of fever with serositis, (peritoneum, pleural, pericardial) and abdominal pain. The MEFV is the responsible gene for the disease. Amyloidosis is the most important complication of this disease leading to the main cause of death in this case. Familial mediterranean fever occurs especially within Mediterranean ethnic groups and it is mainly manifested within the first two decades of life. The following is the case of a 32-year-old male patient who consults for chronic abdominal pain, that is partially controlled with mohammedan prayer and with NSAIDs, associated with fever, diarrhea, nausea, and vomiting. After semiological evaluation and interpretation of complementary studies, the Familial mediterranean fever diagnosis was reached, indicating Colchicine treatment with clinical improvement.

Key words. Familial mediterranean fever, recurrent abdominal pain, MEFV gen.

Correspondencia: Leonardo Cuda
Correo electrónico: leonardocuda1983@gmail.com

Abreviaturas

FMF: Fiebre mediterránea familiar.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

PCR: Proteína C reactiva.

ERS: Eritrosedimentación.

HP: *Helicobacter pylori*.

SII: Síndrome de intestino irritable.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

ATB: Antibiótico.

Introducción

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la forma más frecuente de fiebre periódica hereditaria. Es una enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por episodios cortos y recurrentes de fiebre y dolor secundario a serositis (peritoneo, pleura, pericardio, sinovial y túnica vaginal testicular).¹

El MEFV es el gen de la FMF, cuya detección confirma el diagnóstico.¹ La amiloidosis es la segunda complicación más importante y suele ser la principal causa de muerte en los casos en que se presenta.¹ Su prevalencia es variable y depende de factores étnicos (es mayor en judíos sefarditas y turcos).²

Objetivo

Presentar un caso atípico de dolor abdominal.

Caso clínico

Paciente masculino de 32 años de edad, que consulta por cuadro de dolor abdominal de quince años de evolución en fosa ilíaca derecha y flanco derecho, que se generaliza y cede parcialmente en la posición de plegaria mahometana y con AINEs, asociado a fiebre mayor a 38 °C, diarrea, náuseas y vómitos. Los episodios se repiten cada quince días, con una duración promedio de 48 horas, con períodos intercrisis asintomáticos.

En la primera consulta se interpretó el cuadro como abdomen agudo secundario a apendicitis aguda, y no se realizó intervención quirúrgica por negativa de los familiares.

Durante esos años continuó con crisis, con un impacto negativo en su calidad de vida.

Consultó a numerosos especialistas de distintos centros, sin obtener un diagnóstico preciso. Se realizaron múltiples estudios analíticos, serológicos, autoinmunes, imagenológicos y endoscópicos, que arrojaron como único dato de relevancia un aumento de la amilasa tres puntos sobre el valor normal (el cual inicialmente fue relacio-

nado con patología pancreática), PCR Y ERS elevadas, esteatosis hepática, esplenomegalia leve, hernia inguinal izquierda y gastritis superficial leve.

Diagnósticos previos: en los años anteriores el paciente había recibido múltiples diagnósticos por el cuadro: gastritis por HP, SII, dolor abdominal funcional, porfiria aguda intermitente, pancreatitis recurrente, realizando múltiples tratamientos con IBP, ATB, espasmolíticos, hernioplastia, sin respuesta. A mediados del año 2015, consulta al servicio de gastroenterología de nuestro nosocomio. Considerando la clínica, los antecedentes personales, el origen armenio y los estudios complementarios, se sospecha FMF, y ante la imposibilidad de realizar una prueba genética, se inicia una prueba terapéutica con colchicina (1 mg/día), con mejoría clínica. En mayo de 2017 se realizan los estudios genéticos, y se detecta mutación p. Val726Ala y p. Met694Val en heterocigosis en el exón 10 del gen MEFV, confirmando de esta manera el diagnóstico.

Discusión

La FMF es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que afecta principalmente a descendientes de poblaciones mediterráneas, tales como las comunidades judías sefardíes, asquenazíes, armenios, árabes y turcos. La frecuencia de portadores se ha calculado de 1:5 a 1:7; se estima que hay 100.000 afectados en todo el mundo³ y se presenta en el 90% de los casos antes de los 20 años de edad,⁴ siendo más frecuente en hombres.

Clínicamente se manifiesta por episodios recurrentes de fiebre, acompañados de dolor abdominal agudo, que muchas veces es difícil de diferenciar de un abdomen agudo quirúrgico. La peritonitis puede ser periódica y formar parte de un síndrome de poliserositis con compromiso de pleura, pericardio y articulaciones. Otra manifestación característica es la formación de un eritema erisipeloides en la cara anterior de pierna y el dorso del pie.⁵

Entre los episodios febriles los pacientes cursan asintomáticos y recurren en forma irregular, la mayoría de las veces sin un pródromo identificable. Los exámenes de laboratorio durante el ataque revelan elevación de los reactantes de fase aguda.

La FMF se produce por mutaciones en el gen MEFV 16p13.⁶ Se han identificado hasta la fecha más de 150 mutaciones del gen,^{7, 8} las más frecuentes son M694V, V726A y el E148Q. La mutación M694V muestra una asociación significativa con el desarrollo de amiloidosis renal, al igual que la mutación compuesta V726A-E148Q, por lo que es un determinante de peor pronóstico.

Este gen codifica una proteína denominada Pirina, compuesta por 781 aminoácidos y que se encuentra en el

núcleo de granulocitos, células dendríticas y fibroblastos sinoviales.⁹ Además, participa en la vía del factor nuclear K κ B (NF κ B), regulador central de genes de inflamación y apoptosis.¹⁰ Esta proteína tendría un efecto inhibitorio sobre la activación de la IL-1 β , por lo que las mutaciones de pérdida de función de esta causarían una regulación de la inflamación.¹⁰

Nuestro caso se trata de un paciente con dolor abdominal y fiebre recurrentes, en quien la búsqueda etiológica orientada a elementos infecciosos, inmunes y tumorales resultó negativa.

El primer elemento diagnóstico es la presentación clínica, clásica de la FMF, con episodios febriles de inicio en la infancia, recurrentes, autolimitados, que duran pocos días, con compromiso de serosas.

El segundo elemento diagnóstico es el origen poblacional del paciente; se trata de un descendiente de armenios tanto por línea paterna como materna. Determinadas mutaciones en el gen MEVF tienen una elevada frecuencia en ciertas poblaciones de la cuenca mediterránea, particularmente los armenios.¹¹

El diagnóstico se establece sobre la base de los criterios de Tel-Hashomer (véase la Tabla 1).¹⁹ Nuestro paciente reúne dos criterios mayores (episodios de fiebre recurrente con serositis y respuesta favorable al tratamiento con colchicina), por lo que la sospecha de FMF se confirma.

Dentro del diagnóstico diferencial debemos plantear otras causas de fiebre de origen desconocido.

En nuestro medio, es habitual que se presenten dificultades en el diagnóstico, ya que no es considerada dentro de los diagnósticos diferenciales de fiebre de origen desconocido debido a la falta de notificación de casos en nuestro país.

Ante la sospecha de FMF (criterios de Tel-Hashomer), está indicado el estudio molecular, tal como fue realizado en este caso, el cual confirma el diagnóstico, habiéndose

hallado homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen MEVF. Habitualmente, ante la presencia de síntomas similares a los descritos, se buscan las siguientes mutaciones: M694V, V726A, V680I, E148Q, V694I, las cuales representan entre el 70 y el 80% de los casos. Se han identificado portadores asintomáticos con mutaciones en ambos alelos, lo que demuestra una gran variabilidad en la penetrancia.¹² El estudio genético molecular también permite el mapeo de otros miembros de la familia asintomáticos o paucisintomáticos, la detección de heterocigotos y el diagnóstico prenatal.

En cuanto al tratamiento, se basa en: control de las crisis, evitar su aparición y disminuir el riesgo de desarrollar amiloidosis. Para el tratamiento sintomático de las crisis se emplean los AINES. El fármaco de primera línea es la colchicina, que inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y ha demostrado mejorar el pronóstico de la enfermedad, consiguiendo una remisión completa de las crisis en un 60% de los pacientes y una disminución de la frecuencia en el 30%.¹³ Esta respuesta terapéutica es el último criterio diagnóstico mayor fundamental.

En este caso el paciente padece de mutaciones en ambos genes, lo que implica un peor pronóstico, siendo la amiloidosis renal su principal complicación, por lo que debe realizar controles periódicos de su función renal.

Un 5 a 10% de los pacientes no responden a la terapia convencional; en ellos las terapias propuestas son: interferón alfa y la adición de colchicina endovenosa al tratamiento oral. Se ha reportado también el uso de talidomida,¹⁴ infliximab,¹⁵ inhibidores de la recaptación de serotonina,¹⁶ etarnecept¹⁷ y anakinra.¹⁸

Conclusión

De lo analizado surge la necesidad de realizar una correcta evaluación de los pacientes portadores de patología crónica. En nuestro paciente, la reexaminación integral del caso, en conjunto con su presentación clínica y etnia, contribuyeron a realizar un correcto diagnóstico, que, sumado a un tratamiento adecuado, mejoró considerablemente su calidad de vida. Consideramos de vital importancia difundir la información sobre esta enfermedad poco frecuente, para que sea contemplada como diagnóstico diferencial en pacientes que padecen de dolor abdominal crónico intermitente.

Referencias

- Romero-Santana F, García-Cruz L, Jaén-Sánchez N, Hervás-García M, Santana-Rodríguez A, Pérez-Arellano JL. Fiebre mediterránea familiar. Nueva mutación MEVF con presentación clínica inusual. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)* 2018; 3 (3): 127-129.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Tel-Hashomer

Criterios mayores:

Episodios de fiebre recurrente con serositis.
Amiloidosis de tipo AA sin enfermedad predisponente.
Respuesta favorable al tratamiento con colchicina.

Criterios menores:

Episodios recurrentes de fiebre.
Eritema erisipela-like.
Fiebre mediterránea familiar en un pariente.

El **diagnóstico definitivo** requiere: dos criterios mayores; o un criterio mayor y dos criterios menores.

Es **probable** si solo se presenta un criterio mayor y un criterio menor.

2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
3. Simon A, Van der Meer J, Drenth J, Firestein. Familial Autoinflammatory Síndromes. En: Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company 2008; 8: capítulo 113.
4. Inocencio J. Síndromes febriles recurrentes en pediatría [en línea]. En: 34° Congreso Argentino de Pediatría, Córdoba 2006. Disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/actividades/congresos/congre2006/conarpe34/material/reu_inocencio.pdf [acceso el 20 de mayo de 2013].
5. Drenth JPH, Van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
6. Dodé C, Pécheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, *et al.* Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000; 92: 241-246.
7. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene - cloned at last. *N Engl J Med* 1997; 337 (21): 1548-1549.
8. Infervers Database (The registry of MEFV sequence variants). [Base de datos en línea]. 2001. Disponible en: http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/disease_menu.php?n=1 [acceso en julio de 2009].
9. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, *et al.* The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (26): 9982-9987.
10. Simon A, Van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 292: R86-R98.
11. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet* 2007; 15 (9): 911-916.
12. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean Fever. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam, M, editors. GeneReviews [En línea]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1227/> [acceso en julio 2009].
13. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, *et al.* Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007; 119 (2): e474-e783.
14. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (4, Suppl 26): S43-S44.
15. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab Treatment of Familial Mediterranean Fever and Its Effect on Secondary AA Amyloidosis. *J Clin Rheumatol*. 2004; 10 (3): 134-137.
16. Onat AM, Ozturk MA, Ozcazar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in Familial Mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 9-14.
17. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2007; 13 (1): 38-40.
18. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicines. *Joint Bone Spine* 2008; 75 (4): 504-505.
19. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby 1997; 2: 23.1-23.4.

Manifestaciones gastrointestinales en neurofibromatosis tipo 1. Reporte de un caso

Daniela Méndez,¹ Martín Oricchio,¹ Yesica Pontet,¹ Martha Otero,² Felipe Muñiz,² Santiago Cubas,³ Nicolás González¹

¹ Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

² Cátedra y departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

³ Clínica Quirúrgica B, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):474-478

Recibido: 28/02/2020 / Aceptado: 11/09/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

La neurofibromatosis tipo 1, o enfermedad de von Recklinghausen, es un trastorno neurocutáneo hereditario con compromiso gastrointestinal en el 5-25% de los pacientes, el cual se presenta posterior a las manifestaciones cutáneas. Sólo 5% presenta síntomas como dolor abdominal, diarrea, masa palpable, sangrado, obstrucción o perforación intestinal. Presenta riesgo incrementado de desarrollar neoplasias digestivas, las cuales se ubican con mayor frecuencia en el intestino delgado. Se presenta el caso de un paciente con el antecedente de neurofibromatosis tipo 1, que en el contexto

de una hemorragia digestiva se diagnostica un tumor del estroma gastrointestinal yeyunal y una lesión polipoidea cecal que corresponde a un pólipo fibroide inflamatorio.

Palabras claves. Neurofibromatosis tipo 1, tumor del estroma gastrointestinal, pólipo fibroide inflamatorio.

Gastrointestinal Manifestations in Type 1 Neurofibromatosis. A Case Report

Summary

Neurofibromatosis type 1, also known as von Recklinghausen disease, is an inherited neurocutaneous disorder with gastrointestinal involvement in 5-25% of the patients, which develops following cutaneous manifestations. Only 5% have symptoms such as abdominal pain, diarrhea, palpable mass, bleeding, obstruction or intestinal perforation. There is an increased risk of developing digestive malignancies, frequently in the small bowel. The following report presents the case of a patient with neurofibromatosis type 1, with the diagnosis of a jejunal gastrointestinal stromal tumor and a fibroid inflammatory polyp in the context of gastrointestinal bleeding.

Key words. Neurofibromatosis type 1, gastrointestinal stromal tumor, fibroid inflammatory polyp.

Correspondencia: Daniela de los Ángeles Méndez Loayza
Avenida Italia S/N, Hospital de Clínicas, piso 4. Montevideo, Uruguay
Fax.: +598-2-4808472 / Cel.: 092131331
Correo electrónico: danieladelosangelesmd@gmail.com

Abreviaturas

NF-1: Neurofibromatosis tipo 1.

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal.

PFI: Pólipo fibroide inflamatorio.

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), o enfermedad de von Recklinghausen, es un desorden hereditario autosómico dominante en el que se desarrollan tumores benignos y malignos en el sistema nervioso.¹ La prevalencia de la enfermedad se estima entre 1 a 3000 y 1 en 6000 personas en el mundo.² Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva, multisistémica con penetrancia completa y expresividad variable. El defecto se encuentra en el gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 17q11.2 que codifica la proteína neurofibromina.³ Se caracteriza por manchas color “café con leche”, efélides axilares o inguinales, neurofibromas plexiformes, hamartomas del iris, displasia del ala del esfenoides, displasia de huesos largos, escoliosis y glioma óptico.⁴

La NF-1 se asocia con riesgo aumentado de malignidad. La implicancia de la neurofibromina en la vía RAS-MAPK interfiere con la proliferación y diferenciación celular y, por lo tanto, aumenta la predisposición al desarrollo de tumores malignos en estos pacientes.² Dado el alto riesgo, la evaluación clínica de los pacientes debe ser realizada regularmente y ser referida a oncología cuando sea necesario.

En la NF-1, los tumores gastrointestinales ocurren con mayor frecuencia que los torácicos, endócrinos o la afectación arterial.⁵ El compromiso gastrointestinal se observa en 5-25%, suele aparecer posteriormente a las manifestaciones cutáneas y sólo 5% resulta sintomático con dolor abdominal, diarrea, masa palpable, sangrado, obstrucción o perforación intestinal.^{6,7}

Caso clínico

Se presenta un paciente de sexo masculino, 53 años que consulta por anemia sintomática (astenia, adinamia y angor). Refiere episodios recurrentes de melena en forma intermitente en un periodo de aproximadamente 9 meses previos a la consulta actual. Como antecedentes patológicos se destacan: NF-1 diagnosticada en la adolescencia, acondroplasia, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica.

Al examen físico presenta manchas “café con leche” en dorso y abdomen y múltiples nódulos cutáneos a predominio de dorso y región sacra compatibles con neurofibromas (Figura 1). Además presenta palidez cutáneo-

Figura 1. Lesiones cutánea en región sacra compatibles con neurofibromas



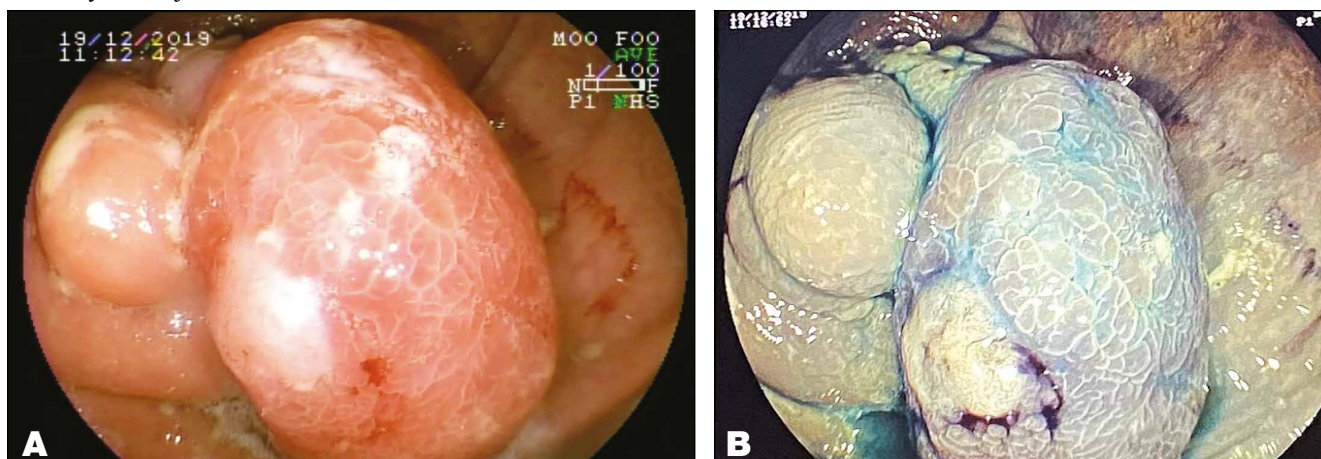
mucosa, taquicardia, queilitis angular. Al tacto rectal se constata melena.

El laboratorio confirma anemia con hematocrito 19,4%; hemoglobina 6,5 g/dl; volumen corpuscular medio 87 fL. Posterior a su estabilización hemodinámica, que requiere múltiples transfusiones sanguíneas y valoración cardiológica para descartar isquemia aguda de miocardio, se solicitan los estudios endoscópicos.

La endoscopia alta se realiza explorando la región intestinal más distal posible, por la frecuencia de afectación intestinal, con los siguientes hallazgos: a nivel de cuarta porción duodenal y primera asa yeyunal una lesión polipoidea de 30-35 mm con superficie ulcerada. Se toman 3 biopsias profundas con la técnica de biopsia sobre biopsia del pólipo descrito. El estudio anatomopatológico informa una proliferación fusocelular positiva para CD117, DOG1 y CD34 por lo que se realiza el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

La colonoscopia evidencia a nivel de ciego, en contacto con la válvula ileocecal, una lesión polipoidea pediculada de 40 mm con patrón glandular y vascular inespecífico (Figura 2). Se realiza inyección de adrenalina en el pedículo y se reseca con asa de diatermia en un fragmento. La anatomía patológica de dicha polipectomía informa un fragmento polipoideo erosionado con disminución de la mucosecreción de las glándulas y marcados cambios regenerativos. Se destaca en el sector central un componente fusocelular sin atipias, vasos ramificados y abundante exudado inflamatorio (Figura 3). La inmunohistoquímica evidencia positividad para CD34, fascina, calponina y ciclina D1. Esto apoya el diagnóstico de pólipo fibroide inflamatorio (PFI).

Figura 2. Pólipo cecal. **A:** en ciego, en contacto con la válvula ileocecal, se observa lesión polipoidea pediculada de 40 mm con patrón glandular y vascular inespecífico. **B:** se realiza cromoendoscopia para verificar sus características con índigo carmín y FICE filtro 6



Se realiza tratamiento quirúrgico de la lesión yeyunal. La exploración laparoscópica evidencia una lesión exofítica de 30 mm en la segunda asa yeyunal. Se reseca por enucleación y se realiza enterotomía con anastomosis latero-lateral (Figura 4). La anatomía patológica de la pieza quirúrgica evidencia lesiones de expansión fusocelular que comprometen la serosa y la submucosa con estroma en sectores colagenizado con fibras skenoides y calcificaciones distróficas, morfología epitelioides de 5% con

anticuerpos positivos para CD117, CD34, Vimentina, S100, DOG-1ik. Estos hallazgos son confirmatorios de GIST (Figura 5).

En la evolución el paciente, clínicamente estable, no reitera cuadros de hemorragia digestiva. En el seguimiento se realiza una enteroTC de abdomen que identifica material de sutura en yeyuno sin elementos de recidiva local, a nivel intestinal y en marco cólico no se evidencian engrosamientos parietales, ni áreas de realce patológico.

Figura 3. Histología con hematoxilina y eosina de pólipo cecal. En el sector central un componente fusocelular sin atipias, vasos ramificados y abundante exudado inflamatorio

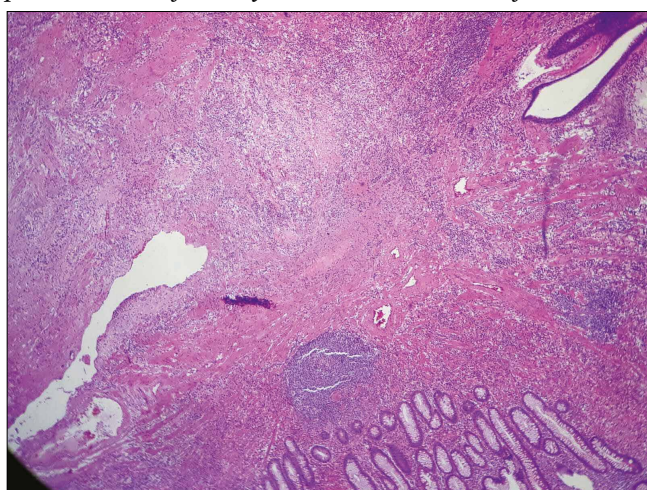


Figura 4. Pieza de resección quirúrgica de GIST intestinal

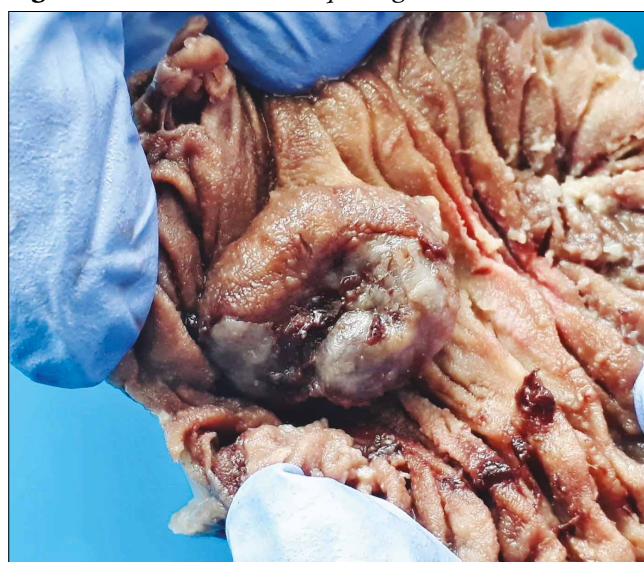
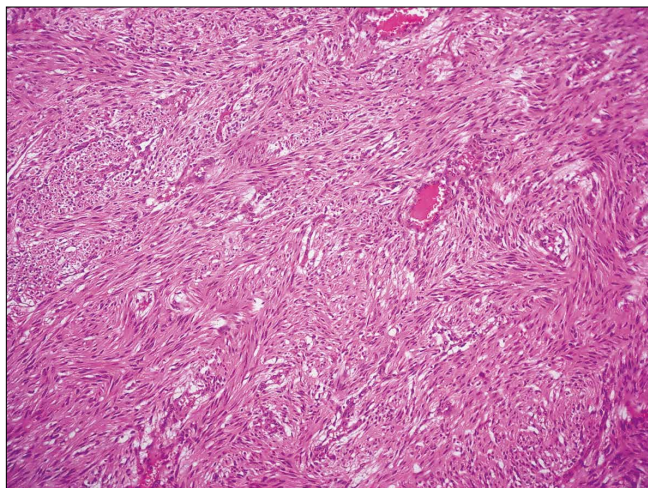


Figura 5. Histología con hematoxilina y eosina de GIST intestinal. Lesiones de expansión fusocelular que comprometen la submucosa con estroma en sectores colagenizado con fibras skenoides y calcificaciones distróficas



Discusión

Se presenta el caso de un paciente con el antecedente de NF-1 que en el estudio de una hemorragia digestiva se diagnostica un GIST yeyunal y una lesión polipoidea cecal la cual corresponde a un PFI. Los pacientes con NF-1 tienen riesgo incrementado de desarrollar tumores gastrointestinales, entre ellos GIST, con una incidencia de 6,5% por año.⁸

El intervalo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la detección de lesiones gastrointestinales en pacientes con NF-1 se realiza de forma tardía, según el reporte de una serie de casos (2,8 años).⁹ En este paciente transcurren 9 meses desde el comienzo de los síntomas. En pacientes con NF-1 existen diferentes formas de lesiones digestivas siendo las más relevantes la hiperplasia de la submucosa y de las células Schwann de los plexos nerviosos mioentéricos, formación de diferentes variedades de tumores estromales, mayor prevalencia de tumores carcinoides en la zona periampular y mayor predisposición que la población general a padecer adenocarcinomas intestinales (presentes en hasta 23%). Los tumores gastrointestinales se ubican con más frecuentemente en intestino delgado (72%). Las lesiones benignas diagnosticadas con mayor frecuencia son neurofibromas 52%, leiomiomas 13%, ganglioneurofibromas 9,8% y los GIST ocupan el cuarto lugar.⁹

En la NF-1, los GIST tienden a ocurrir a edades más tempranas, pero pueden presentarse de forma tardía. Tienen una ligera predominancia en mujeres. A menudo son

múltiples y frecuentemente se encuentran en el intestino delgado: hasta 6% son duodenales y 4% yeyuno-ileales.¹⁰ Se considera que un tercio de las lesiones menores de 30 mm cursan sintomáticas. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, obstrucción intestinal, sangrado y perforación.¹¹

Si bien la técnica de biopsia sobre biopsia tiene bajo rendimiento al tratarse de lesiones submucosas, es posible realizar el diagnóstico como sucedió en este caso. En los hallazgos histológicos, estas lesiones muestran células fusiformes con eosinófilos PAS-positivos. Un aspecto importante en estos tumores es la ausencia de mutaciones del gen KIT y factor receptor alfa derivado de crecimiento de plaquetas (PDGFRA), típica de los GIST esporádicos, por lo que tiene pobre respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (Imatinib). Debido a esto, el tratamiento de los GIST asociados a NF-1 se basa en la resección endoscópica mediante enucleación o la resección quirúrgica completa.¹²

Si bien la prevalencia del compromiso gastrointestinal en la NF-1 es frecuente, la asociación de esta enfermedad con PFI, como en el caso presentado, ha sido poco descrita.¹³ El PFI es una lesión generalmente única y de aspecto polipoide que se localiza en la zona alta de la submucosa o la porción más profunda de la mucosa digestiva. Está constituido por una proliferación mal circunscrita de células fusiformes y fibras conjuntivas dispuestas concéntricamente alrededor de capilares y un grado variable de infiltrado inflamatorio con eosinófilos.¹⁴ La topografía más frecuente es a nivel de antro gástrico y yeyuno-íleon, si bien en algunos casos, como el de este paciente, se encuentran en colon.¹⁵ Afecta por igual a ambos sexos, con un pico de incidencia en la quinta y séptima década. Al momento del diagnóstico la mayoría tienen un tamaño de entre 30 y 40 mm.^{16, 18} Si bien en este caso el PFI fue un hallazgo en la videocolonoscopia, se puede manifestar clínicamente tras su ulceración con hemorragia digestiva, anemia ferropénica o por obstrucción.^{14, 19} No presenta potencial maligno y la recurrencia reportada es rara.^{16, 17}

En conclusión, en la NF-1, debido a la baja prevalencia, mayor afectación del intestino delgado y riesgo aumentado de neoplasias, se necesita el diagnóstico y tratamiento oportuno de las lesiones gastrointestinales. En este caso la hemorragia digestiva permitió realizar el diagnóstico de un GIST complicado, localizado a nivel yeyunal y un PFI en colon. Por este motivo, consideramos importante la exploración endoscópica profunda más allá de la segunda porción duodenal y con una correcta visualización ileal, así como también realizar una vigilancia adecuada de lesiones intestinales con potencial maligno.

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

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

Referencias

- Gómez-Zuleta MA, Lúquez-Mindiola AJ. Neurofibromatosis tipo 1 y sangrado de intestino delgado. Reporte de Caso. Rev Fac Med 2017; 65 (4): 683-685.
- Correa M, Pasik N. Neurofibromatosis tipos 1 y 2, Revisión. Rev Hosp Ital BA 2019; 39 (4): 115-127.
- Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. Neurosurg Focus 2010; 28 (1): E8.
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol 2014; 13 (8): 834-843.
- Rastogi R. Intra-abdominal manifestations of von Recklinghausen's neurofibromatosis. Saudi J Gastroenterol 2008; 14 (2): 80-82.
- Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): Clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. Int J Clin Exp Pathol 2012; 5 (9): 852-862.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007; 44 (2): 81-88.
- Giuly JA, Picand R, Giuly D, Monges B, Nguyen-Cat R. Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg 2003; 185: 86-87.
- Rastogi R. Intra-abdominal manifestations of von Recklinghausen's neurofibromatosis. Saudi J Gastroenterol 2008; 14 (2): 80-82.
- Toapanta L, Chable F, Tellez F. Neurofibromatosis y tumor estromal gastrointestinal diagnosticado por enteroscopia anterograda. El sevier endoscopia 2015; 27 (1): 45-48.
- Saha SB, Parmar R, Mandal A. Small bowel obstruction in a neurofibromatosis patient-A rare presentation of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Case report and literature review. Indian J Surg 2013; 75: 415-417.
- Bakker JR, Haber MM, García FU. Gastrointestinal neurofibromatosis: an unusual cause of gastric outlet obstruction. Am Surg 2005; 71: 100-105.
- Goto K, Hirosaki T, Masubuchi M. Neurofibromatosis Type 1-associated inflammatory polyp of the gastrointestinal tract. Int J Surg Pathol 2017; 25: 65-68.
- Acero D, Garijo G, Hombrados M, Figa M, Adrados M, Aldeguer X. Pólipo fibroide inflamatorio gastrointestinal. Características clínicas y seguimiento de una serie de 26 pacientes. Gastroenterol Hepatol 2005; 28 (4): 215-220.
- Van de Rijn M, Hendrickson M, Rouse RV. An immunohistochemical study of inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract. Appl Immunohistochem 1994; 2: 54-59.
- Bassam A. Vanek's tumor of the small bowel in adults. World J Gastroenterol 2015; 21 (16): 4802-4808.
- Acero D, Garijo D, Hombrados M, Figa M, Adrados M, Aldeguer X, González-Huix F, Miró J, Bernado L. Pólipo fibroide inflamatorio gastrointestinal. Características clínicas y seguimiento de una serie de 26 pacientes. Gastroenterol Hepatol 2005; 28 (4): 215-220.
- Ng C, Lam KY, Gupta TS, Ho YH. Inflammatory Fibroid Polyp of the Caecum in a Patient with Neurofibromatosis. Ann Acad Med Singapore 2004; 33: 797-799.
- Shimer GR, Helwig EB. Inflammatory fibroid polyps of the intestine. Am J Clin Pathol 1984; 81: 708-714.

Abdomen agudo en un adolescente con poliposis juvenil. A propósito de un caso

Rubén Muñoz Cedeño,³ Michelle Ricaurte Enriquez,⁴ Priscila Martínez Ballesteros,⁴ Viviana Paullán Sani,¹ Gema Rodríguez Chica⁴

¹ Gastroenterólogo del Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

² Posgradista de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

³ Médico General del Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

⁴ Médico General del Hospital Universitario de Guayaquil de la Universidad de Guayaquil, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):479-484

Recibido: 27/07/2019 / Aceptado: 18/09/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

El síndrome de poliposis juvenil (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por múltiples pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal. Estos pólipos pueden estar presentes en todo el tracto gastrointestinal, generalmente en el colon. Presentamos el caso de un adolescente de 16 años de edad con antecedentes personales de pólipos y de una cirugía para resección de intestino por cuadro de abdomen obstructivo en dos ocasiones (a los 5 y 11 años de edad). Se programan estudios endoscópicos donde se encuentran pólipos y se realiza polipectomía. A las 24 horas presentó proctorragia y cuadro de abdomen agudo obstructivo que fue intervenido por laparotomía exploratoria que mostró intususcepción.

Palabras claves. Poliposis juvenil, polipectomía endoscópica, abdomen agudo, pólipos.

Acute Abdomen in a Teenager with Juvenile Polyposis. About a Case

Summary

Juvenile polyposis syndrome is an autosomal-dominant condition disease characterized by multiple juvenile polyps in the gastrointestinal tract. These polyps may be present in the entire digestive tract; generally in the colon. We present the case of a 16-year-old adolescent with a history of polyps, who had had bowel resections for acute abdomen on two occasions (at 5 and 11 years of age). Endoscopic procedures were carried out, finding polyps and performing a polypectomy. After 24 hours, the patient presented proctorrhagia associated with acute abdominal pain by an obstruction, for which he was surgically intervened with an exploratory laparotomy where an intussusception was found.

Key words. Juvenile Polyposis, endoscopic polypectomy, acute abdomen, polyps.

Introducción

El síndrome de poliposis juvenil (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante del tracto gastrointestinal, caracterizada por múltiples pólipos juveniles asociados al desarrollo de cáncer gastrointestinal en un 10 a 50% de los casos. El más común es el cáncer colorrectal; aparece antes de los 20 años de edad y su incidencia es de 1 por cada 100.000-160.000 habitantes/año a nivel mundial.¹

Correspondencia: Rubén Muñoz Cedeño
Calle 32 entre Nicolás Augusto González y Rosendo Avilés.
Guayaquil, Ecuador.
Correo electrónico: drubenmunoz@gmail.com

La clínica de la enfermedad varía, presentando hemorragia gastrointestinal, anemia, dolor abdominal, rectorragia y diarrea. Aproximadamente un 15% de los pacientes presenta manifestaciones extraintestinales, como mal rotación intestinal, alteraciones cardíacas (por ejemplo prolapso de la válvula mitral) o cerebrales (macrocefalia, hidrocefalia), paladar hendido, polidactilia y/o alteraciones en genitales o en el tracto urinario.¹ Los criterios diagnósticos son: presencia de cinco o más pólipos juveniles en el colon o recto, o pólipos juveniles en otros segmentos del tracto gastrointestinal, o cualquier número de pólipos juveniles con un antecedente familiar.²

La colonoscopia es el método diagnóstico de elección, ya que además de identificar las lesiones permite su resección. Los pólipos resecados deben ser enviados a anatomía patológica, para identificar su histología y descartar sospecha de malignidad o enfermedad sindrómica.³ En caso de displasia intestinal o de hallarse un adenocarcinoma, es recomendable la colectomía total o subtotal, según el grado de afectación.⁴ Aproximadamente el 33% de los pacientes tienen un progenitor con la enfermedad.⁵

La cirugía profiláctica es considerada en pacientes que presentan: poliposis colorrectal no tratable por endoscopia (más de 50-100 pólipos), síntomas severos de hemorragia gastrointestinal o diarrea; pólipos juveniles displásicos, y pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal. Las cirugías propuestas son la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal o la proctocolectomía total con reservorio.⁶

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 16 años de edad con antecedentes patológicos personales de pólipos y antecedente quirúrgico de resección de intestino delgado en el hospital pediátrico de Guayaquil por cuadro de abdomen obstructivo en dos ocasiones (a los 5 y 11 años de edad). El paciente no refiere antecedentes familiares de enfermedad del tracto digestivo. Se recaba en su historial clínico: videocolonoscopia tres años atrás, con diagnóstico de pólipos colónicos con histología de un pólipo de sigma que reporta pseudopólipo inflamatorio. Acude referido del hospital pediátrico a la consulta externa en nuestra casa de salud, con diagnóstico de pólipos colónicos con anatomía patológica no concluyente. De manera ambulatoria se realiza videoendoscopia digestiva alta, y se observa en duodeno un pólipo lobulado de más de 20 mm de diámetro con tallo largo, no resecado, y tres pólipos gastroduodenales menores de 10 mm, pediculados, que se extraen mediante polipectomía. En la videocolonoscopia se observa en la unión cecoascendente un pólipo pediculado de aspecto arboriforme con tallo pequeño de gran tamaño, que obstruye el 90% de la luz

intestinal y no permite continuar la exploración. Se realiza polipectomía de tres pólipos, sin complicaciones, y es dado de alta a la espera de los resultados de la biopsia. A las 24 horas aproximadamente, ingresa a nuestro hospital por cuadro caracterizado por dolor abdominal en marco colónico de moderada a gran intensidad, acompañado de hematemesis de poca cantidad en cinco ocasiones, astenia, presión arterial de 100/60 mmHg, taquicárdico con frecuencia cardíaca de 133 latidos por minuto, afebril. Al examen físico, muestra palidez generalizada, manchas hiperpigmentadas en cavidad bucal y en palmas de manos, cicatrices abdominales en flanco y fosa ilíaca izquierda. En exámenes de laboratorio de ingreso, se reporta anemia con hemoglobina de 4,8 mg/dL y hematocrito de 14,8%, leve leucocitosis de 10400/mm³, con neutrófilos de 68,2%. Se transfunden dos unidades de sangre, con control postransfusional que reporta: leucocitos de 15100/mm³, neutrófilos 79,7%, hemoglobina de 7,5 mg/dL, hematocrito de 22,9%, plaquetas 222.000. En cuanto a la química sanguínea, se reporta: PCR 2,9 mg/dL, electrolitos y función renal normal. Se realiza radiografía abdominal en la que se evidencian niveles hidroaéreos sugestivos de obstrucción intestinal, además de asa centinela (Figura 1).

Figura 1. Radiografía de abdomen simple de pie en la que se evidencian niveles hidroaéreos sugestivos de obstrucción intestinal, además de asa centinela



Una ecografía abdominal revela la presencia de asas intestinales distendidas, rellenas de líquido y con reducción del peristaltismo, líquido libre en cavidad, íleo y adherencias peritoneales (Figuras 2 y 3). Además, presenta pico febril de 38,5 °C. Debido al cuadro, es valorado por el servicio de cirugía general, que define un cuadro de abdomen agudo, por lo que se realiza una laparotomía exploratoria de emergencia con hallazgo de intususcepción (Figura 4).

Se realiza resección intestinal con una entero-entero anastomosis latero-lateral de intestino delgado. En el procedimiento se evidencian vestigios de tres anastomosis intestinales antiguas: a 60 y 70 centímetros del ángulo de Treitz y a 140 centímetros de la válvula ileocecal. Se inicia tratamiento antibiótico con piperacilina/tazobactam, con buena respuesta, y descenso progresivo de leucocitos. Cursa postoperatorio con reposición de potasio y calcio por los

Figuras 2 y 3. Ecografía abdominal revela presencia de asas intestinales distendidas, rellenas de líquido y con reducción del peristaltismo observado en la ecografía dinámica e informada en el reporte ecográfico, líquido libre en cavidad, íleo y adherencias peritoneales

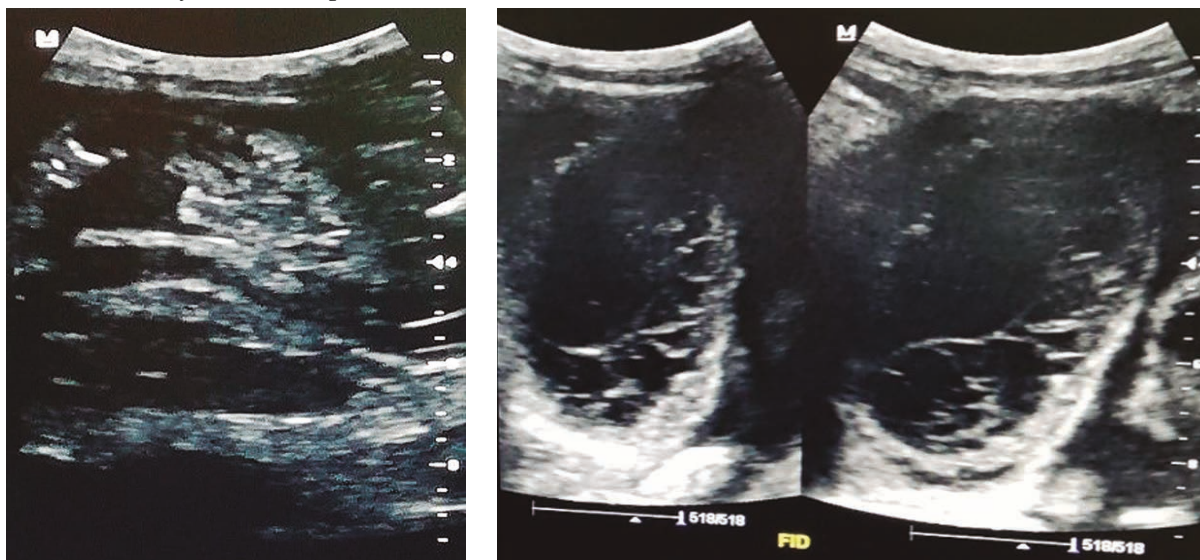
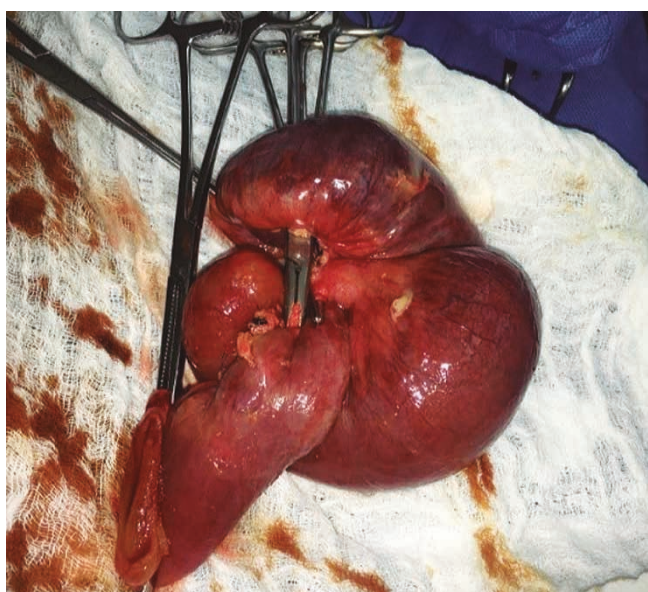


Figura 4. Imagen de aspecto macroscópico; se observan áreas cianóticas del intestino delgado del íleon por abdomen agudo obstructivo por intususcepción, informada por el cirujano en la historia clínica



niveles bajos de los mismos en química sanguínea, con nutrición parenteral hasta el quinto día de postoperatorio. El paciente inicia tolerancia oral con buena respuesta. Al octavo día de postoperatorio, presenta hematemesis de 200 ml, con tres episodios de melena, por lo que se realiza videoendoscopia digestiva alta, y se observan pólipos gástricos sin evidencia de sangrado activo, por lo que es dado de alta, con buena respuesta al tratamiento. La evolución del paciente en los seis meses de seguimiento por la consulta ha sido favorable, sin complicaciones.

Discusión

El síndrome de poliposis juvenil (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante, considerada una condición premaligna. Se caracteriza por la presentación de múltiples pólipos benignos, que generalmente aparecen antes de los veinte años de edad. Su incidencia es de 1 por cada 100.000 - 160.000 habitantes a nivel mundial.^{1,2} Por el tipo de pólipo que se presenta, pertenece a las poliposis hamartomatosas.³

El primer caso de SPJ fue publicado en 1939; se trató de una paciente de treinta meses de edad con pólipos rectales histológicamente estudiados. El término “pólipo juvenil” fue originalmente utilizado en 1957 por Horrilleno y col. En 1962, Morson describió la histología hamartomatosa de los pólipos, diferenciándolos así de los adenomatosos. La condición en general fue considerada benigna hasta que se reportó la malignización de pólipos en 1984.⁷

Se clasifica clínicamente sobre la base del número de pólipos y su distribución. Los criterios diagnósticos son: presencia de cinco o más pólipos juveniles en el colon o recto, o pólipos juveniles en otros segmentos del tracto gastrointestinal, o cualquier número de pólipos juveniles con un antecedente familiar.² La edad promedio de diagnóstico es 18,5 años; sin embargo, en muchos casos se diagnostica después.⁸ Se agrupa en tres presentaciones clínicas que son: la poliposis juvenil en la infancia, la poliposis juvenil colónica y la poliposis juvenil generalizada.⁴

La poliposis juvenil en la infancia se caracteriza por la presencia de pólipos con distribución difusa en pacientes menores a los seis meses de edad. Por otro lado, la poliposis juvenil colónica se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos juveniles localizados en el colon distal y recto, y se presenta en pacientes de 5 a 15 años de edad. Por último, en la poliposis juvenil generalizada se presentan múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal, principalmente en el estómago, colon distal y recto. Se da en pacientes de seis meses de edad hasta los 5 años.⁹

Puede diagnosticarse genéticamente, ya que hasta un 60% de los pacientes posee mutaciones específicas para la enfermedad. Se ha concluido que existen dos mutaciones genéticas relacionadas con la enfermedad: SMAD4 localizado en el cromosoma 18q21 y BMPR1A.¹⁰ Ambos genes están involucrados en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGFB). Ambos sintetizan proteínas y son responsables de procesos que determinan el desarrollo apropiado de la mucosa del colon y, posteriormente, del mantenimiento de la homeostasis en dichos tejidos. La mayoría de mutaciones en estos genes, cuando están presentes en pacientes con SPJ, son deleciones.¹¹

Existe además un síndrome combinado variante fenotípico: la poliposis juvenil/síndrome de telangiectasia hemorrágica (JPHT: Juvenile Polyposis Hereditary Telangiectasia), cuya mutación se encuentra en el gen SMAD4. Dicha variante se presenta en la mayoría de los pacientes con mutaciones identificadas en la línea germinal de los genes BMPR1A y SMAD4. Tiene el mismo riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.^{12, 13}

En un estudio por Aytac *et al.* publicado en el 2015, con un estudio de 35 pacientes con SPJ, se demostró que

la mutación SMAD4 está relacionada con pólipos en mayor cantidad (más de cincuenta por paciente), además de comprobarse que está asociada a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer digestivo superior más agresivo.¹⁴

Debido a que existe un 30-40% de pacientes que no poseen las mutaciones genéticas ya descritas, existen otros genes que han sido investigados y podrían influir en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, no se han encontrado relaciones germinales con estos otros genes. Por otro lado, existe la mutación en el PTEN que se ha relacionado con el síndrome de Cowden, enfermedad caracterizada por la presencia de múltiples hamartomas en diversos tejidos. Debido a esta manifestación clínica se la considera un diagnóstico diferencial del SPJ y dicho gen ayuda a definir el diagnóstico.⁶

La clínica de la enfermedad varía; puede presentar hemorragia gastrointestinal, anemia, dolor abdominal, rectorragia y diarrea. Aproximadamente un 15% de los pacientes presenta manifestaciones extraintestinales, como mal rotación intestinal, alteraciones cardíacas (por ejemplo, prolapso de la válvula mitral) o cerebrales (macrocefalia, hidrocefalia), paladar hendido, polidactilia y/o alteraciones en los genitales o en el tracto urinario.^{1, 2}

En un estudio por Latchford *et al.*, del año 2012, se estudió a 44 pacientes, de los cuales: 15 fueron diagnosticados genéticamente, mientras que 29 tuvieron un diagnóstico basándose en su cuadro clínico; 19 pacientes poseían la mutación en el gen SMAD4 y 9 la mutación BMPR1A; 6 pacientes desarrollaron cáncer, 4 pacientes ya tenían cáncer al momento del diagnóstico de SPJ y 3 pacientes desarrollaron cáncer en el tiempo de seguimiento del estudio.¹⁵

Un paciente con SPJ puede presentar desde 50 a 200 pólipos, distribuidos principalmente en el colon. Se ha demostrado que la mayoría de los pólipos colónicos están ubicados en el colon distal.⁸ También pueden encontrarse en el intestino delgado y en el estómago. Su tamaño varía desde milímetros hasta varios centímetros.² Los pólipos en el SPJ son de tipo hamartomatoso, histológicamente diferentes de los presentes en el síndrome de Peutz-Jeghers. Los pólipos en el SPJ no poseen fibras musculares, como se encuentran histológicamente en los pólipos del síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁶

Los pólipos juveniles, como se los denomina, no se refieren a la edad de presentación o diagnóstico sino a la histopatología de los mismos. Poseen epitelio de características normales, con un infiltrado inflamatorio de glándulas quísticas de contenido mucoso en túbulos epiteliales de la lámina propia. Este infiltrado también posee fibroblastos y macrófagos. Su apariencia se caracteriza por ser esféricos y lisos, con revestimiento rojizo.^{2, 10} A los pólipos juveniles típicos del SPJ también se los conoce como pólipos de

retención debido al contenido mucoso que presentan.¹⁷ Otras características histológicas incluyen la presencia de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos en la lámina propia. También se mencionan pólipos atípicos con forma filiforme y multilobulada, con un aumento de la relación glándula-estroma en su estructura.¹⁸

El riesgo de malignización es alto en pacientes con SPJ. Cuando existe un pólipo solitario dicho riesgo disminuye y los pacientes no requieren un seguimiento estricto. En un estudio realizado por Howe *et al.* en 1998, 16 de 29 pacientes (55%) desarrollaron cáncer. De estos, en once se trató de cáncer de colon, en cuatro cáncer de estómago, en uno cáncer de páncreas y otro en la ampolla duodenal.¹⁹ En pacientes menores a 18 años, la aparición de cáncer es rara, por lo que no se requiere vigilancia previa a esta edad.²

La colonoscopia es el método diagnóstico de elección, ya que además de identificar las lesiones permite su resección. Los pólipos resecados deben ser enviados a anatomía patológica, para su estudio histopatológico, identificar su histología y descartar sospecha de malignidad o enfermedad sindrómica.³ En un estudio por Brosens *et al.*, del año 2007, se estudió el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con SPJ en comparación con la población general. Los datos recolectados procedían del registro de poliposis en Johns Hopkins. Los pacientes con SPJ tuvieron un riesgo relativo de 34,0 de desarrollar cáncer colorrectal frente a la población general. También se calculó el riesgo de desarrollo de dicho cáncer en pacientes con SPJ, siendo este de 39%.²⁰

En caso de displasia intestinal o de hallarse un adenocarcinoma, es recomendable la colectomía total o subtotal, según el grado de afectación.⁴ Aproximadamente el 33% de los pacientes tienen un progenitor con la enfermedad,⁵ por lo que se recomienda el estudio genético de familiares directamente relacionados con el paciente para diagnosticar o descartar la enfermedad.

La colonoscopia con polipectomía se recomienda para prevenir el riesgo de cáncer, sangrado intestinal y obstrucción intestinal. También mejora la anemia del paciente. La vigilancia de los pacientes de riesgo se basa en los signos y síntomas de alarma, como rectorragia, anemia, dolor abdominal, constipación y diarrea. Se recomiendan además procedimientos endoscópicos desde los 15 años, incluso antes si existen síntomas.⁵

La cirugía profiláctica es considerada en pacientes que presentan: poliposis colorrectal no tratable por endoscopia (más de 50-100 pólipos), síntomas severos de hemorragia gastrointestinal o diarrea; pólipos juveniles displásicos, y pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal. Las cirugías propuestas son la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal o la proctocolectomía total.⁶

Conclusiones

Se trata de un adolescente con antecedente de poliposis y dos intervenciones quirúrgicas previas por abdomen agudo obstructivo, a quien se le realizó endoscopia digestiva alta y colonoscopia con varias polipectomías cuya histopatología dio como resultado pólipos juveniles. Posterior a esto, presenta cuadro de sangrado digestivo bajo acompañado de un abdomen agudo obstructivo, por lo que se somete a una laparotomía exploratoria en la que se encuentra una intususcepción. Se realiza resección intestinal con una entero-entero anastomosis latero-lateral de intestino delgado, con evolución favorable.

Conflictos de intereses. No existen conflictos de intereses.

Sostén financiero. Propio de los autores.

Referencias

1. U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference Juvenile polyposis syndrome. [Online] 2019. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/juvenile-polyposis-syndrome>.
2. Cohen S, Hyer W, Mas E, Auth M, Attard TM, Spalinger J, et al. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2019; 68 (3): 453-462.
3. Cázares-Méndez JM, Zamudio-Vázquez VP, Gómez-Morales E, Ortiz-Aguirre SG, Cadena-León JF, Toro-Monjaraz EM, y cols. Pólipos gastrointestinales en pediatría. *Acta Pediátrica de México* 2015; 36 (1): 158-163.
4. Caserras XB, Urturi CÁ. Poliposis colorrectales poco frecuentes. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2010; 9 (2): 60-63.
5. Haidle JL, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. [Online] 2003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
6. Brosens LA, Langeveld D, Hattem WAV, Giardiello FM, Offerhaus GJA. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (44): 4839-4844.
7. Tam B, Salamon Á, Bajtai A, Németh A, Kiss J, Simon L, et al. The real face of juvenile polyposis syndrome. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3 (4): 362-368.
8. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology* 2015; 110 (2): 223-262.
9. Lellijr JL. Polypoid Diseases of the Gastrointestinal Tract. In Caldamone A, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Coran RSAG. *Pediatric Surgery*. Filadelfia: Elsevier 2012; séptima edición: 848.
10. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20 (11): 1634-1640.
11. Cichy W, Klineciewicz B, Plawski A. Juvenile polyposis syndrome. *Archives of Medical Science* 2014; 10 (3): 570-577.
12. Flybase.org. Human Disease Model Report: juvenile polyposis syndrome. [Online] 2019. Disponible en: <https://flybase.org/reports/FBhh0000897.html>

13. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Piseigna JR, Padua D. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Digestive Diseases and Sciences* 2017; 62 (10): 2623-2630.
14. Aytac E, Sulu B, Heald B, O'Malley M, LaGuardia L, Remzi F, et al. Genotype-defined cancer risk in juvenile polyposis syndrome. *British Journal of Surgery* 2015; 102 (1): 114-118.
15. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Diseases of the Colon & Rectum* 2012; 55 (10): 1038-1043.
16. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 44 (3): 307-314.
17. Hornick JL, Odze RD. Polyps of the Large Intestine. In Goldblum JR, Odze RD. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Elsevier 2009; segunda edición: 481-533.
18. Feely M, González R. Juvenile polyposis syndrome. [Online] 2019. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumor-juvenilepolyposissx.html>
19. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Annals of Surgical Oncology* 1998; 5 (8): 751-756.
20. Brosens LAA, Hatter Av, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007; 56 (7): 965-967.

Heterozygote Triplets. A Rare Case of Wilkie's Syndrome

Rigoberto Vidal,¹ Federico Cuenca-Abente,² Diego Ferro³

¹ Digestive tract surgery fellow, Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo".

² Chief of foregut surgery, Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo".

³ Chief of general surgery, Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo".

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):485-490

Recibido: 06/03/2020 / Aceptado: 06/08/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Summary

Wilkie's Syndrome is a rare cause of small bowel obstruction that rarely occurs in a familiar setting. We report a rare variant, related to heterozygote triplets in a case that underwent laparoscopic duodenojejunostomy to bypass the obstructed segment. During the patient's clinical evolution, we collected and discussed preoperative and post-operative studies. In addition, we performed a review of literature.

Key words. Superior mesenteric artery syndrome, Wilkie's syndrome, laparoscopic duodenojejunostomy.

Trillizos heterocigotos. Un caso raro de síndrome de Wilkie

Resumen

El Síndrome de Wilkie es una causa poco frecuente de obstrucción del intestino delgado que rara vez tiene una presentación familiar. Reportamos una variante inusual, que involucra trillizos heterocigotos en un caso que se sometió a duodeno yeyunostomía laparoscópica para sortear el segmento obstruido. Los estudios preoperatorios y postoperatorios fueron recolectados y discutidos durante la evolución clínica del paciente. Además, se realizó una revisión de la literatura.

Palabras claves. Síndrome de la arteria mesentérica superior, síndrome de Wilkie, duodenoyeyunostomía laparoscópica.

Introduction

Superior mesenteric artery syndrome (SMAS), or Wilkie's Syndrome, is one of the rare causes of small bowel obstruction.¹ SMAS is a disorder characterized by a vascular compression of the duodenum leading to mechanical obstruction.² Its prevalence ranges from 0.1 to 0.3%.^{1, 3} SMAS has been described in a familiar setting,

Correspondencia: Rigoberto Vidal
Av. Caseros 2153 (C.P.: 1264). Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina / Tel.: +541143064641
Correo electrónico: rigoberto_vidal@yahoo.com

as well as in twins, suggesting a genetic predisposition to this syndrome.^{3,4} In this report, the genetic consultation ruled out genetic or hereditary association of the SMAS. To our knowledge, this is the first case of SMAS in heterozygote triplets.

Case report

A 25 years old woman, with diagnosis of chronic non-progressive encephalopathy, was referred to the E.R. with a history of weight loss associated with postprandial vomiting that intensified in the last 10 days. Nutritional consultation was performed with subjective global assessment score being C and body mass index (BMI) was 12.5 at the time of admission. The patient represents one of two triplets affected by this syndrome. Her sister was diagnosed with SMAS and treated at another institution. The third triplet is being studied at present. Upper endoscopy, esophageal manometry, and laboratory tests showed no abnormalities. The barium swallow test showed megaduodenum with a narrowing in the third portion (Figure 1).

A computed tomography angiography (CTA) was performed, confirming an aorto-mesenteric angle of 17.5° with a distance of 8 mm, both signs consistent with SMAS (Figures 2, 3, 4).

Due to intolerance of enteral feeding, parenteral nutrition was started. After six weeks, conservative treatment failed due to the persistence of vomiting. A surgical approach was indicated, performing a laparoscopic duodenojejunostomy (Figures 5, 6, 7).

Figure 1. Barium swallow. Megaduodenum with a fine narrowing in the third portion



Figure 2. CTA. Aorto-mesenteric angle of 17.5°

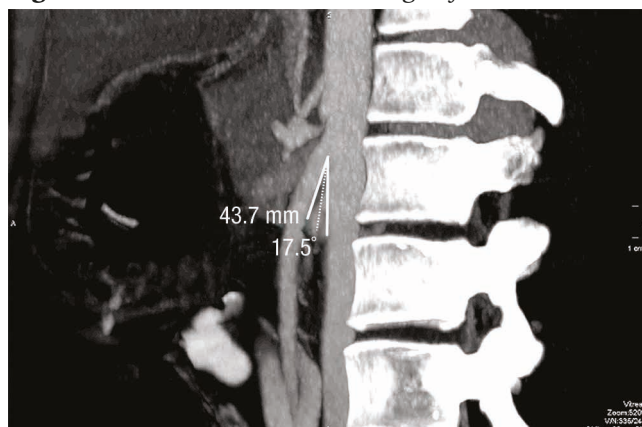


Figure 3. CTA. Aorto-mesenteric distance of 8 mm

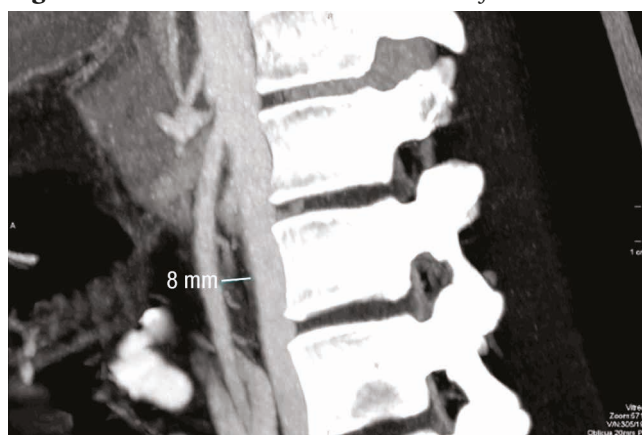


Figure 4. CTA 3D. Aorto-mesenteric angle of 17.5°



After twelve weeks, the patient was discharged with oral and parenteral nutrition.

Six months later, the patient's BMI was 19, presenting a total weight gain of 16 kg. A new CTA was performed, showing an aorto-mesenteric angle of 44.2° and a distance of 12 mm. (Figures 8, 9, 10, 11, 12).

Figure 5. Duodenojejunostomy. Distended stomach and inframesocolonic vision

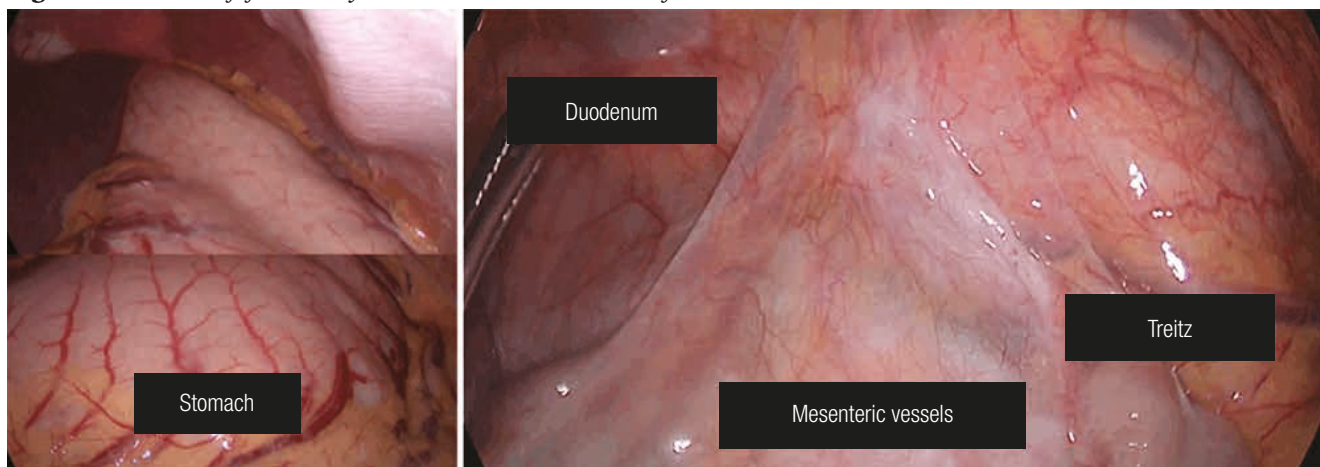


Figure 6. Duodenojejunostomy. Duodenal dissection and duodenojejunal anastomosis

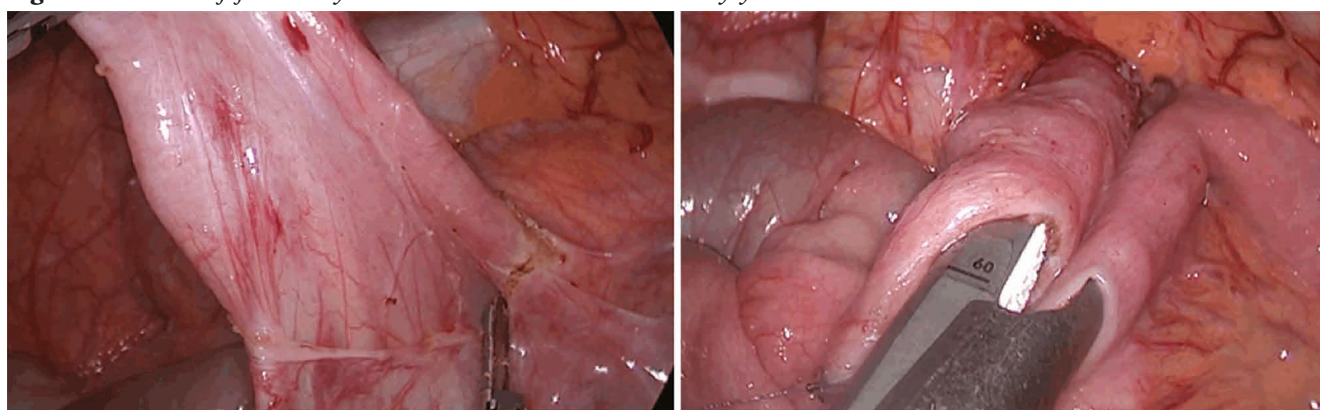


Figure 7. Duodenojejunostomy. Side by side anastomosis

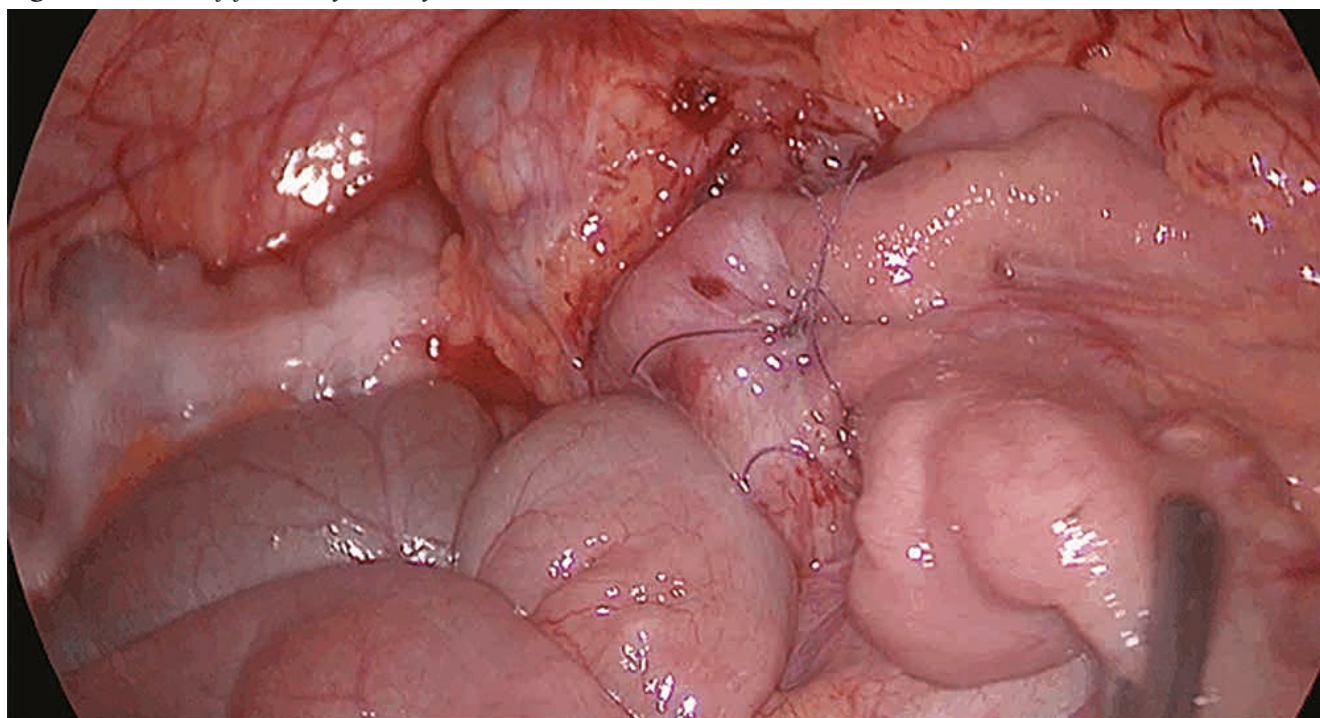


Figure 8. Post-surgical CTA. Aorto-mesenteric angle of 44.2°

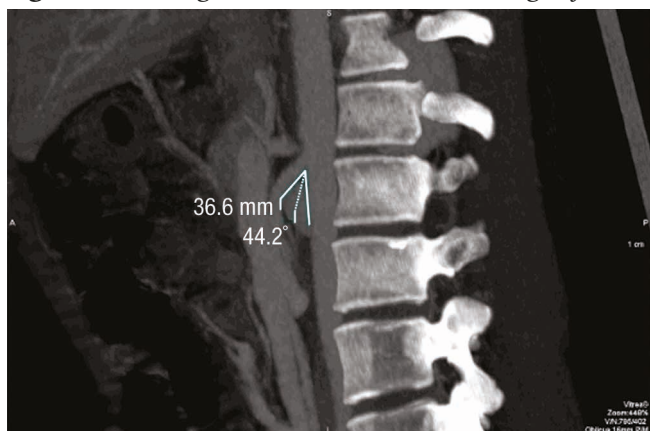


Figure 11. CTA pre-surgical aorto-mesenteric angle of 17.5° compared with CTA post-surgical of 44.2°

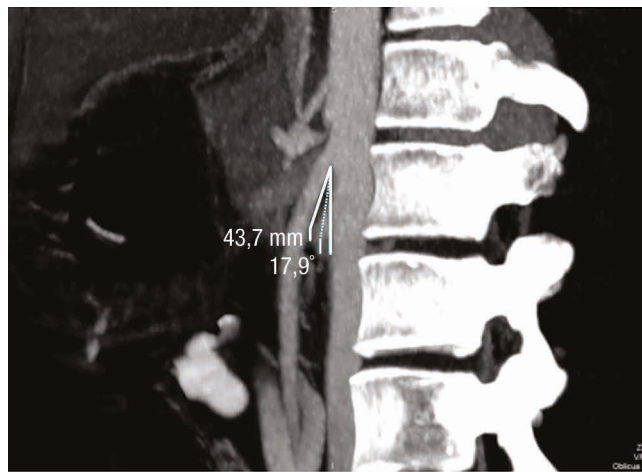


Figure 9. Post-surgical CTA. Aorto-mesenteric distance of 12 mm

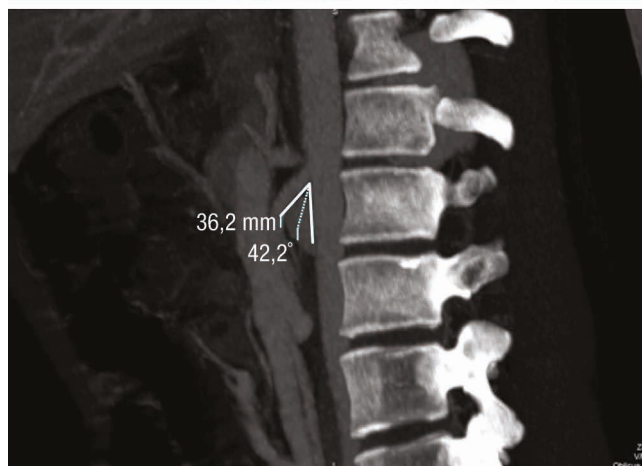
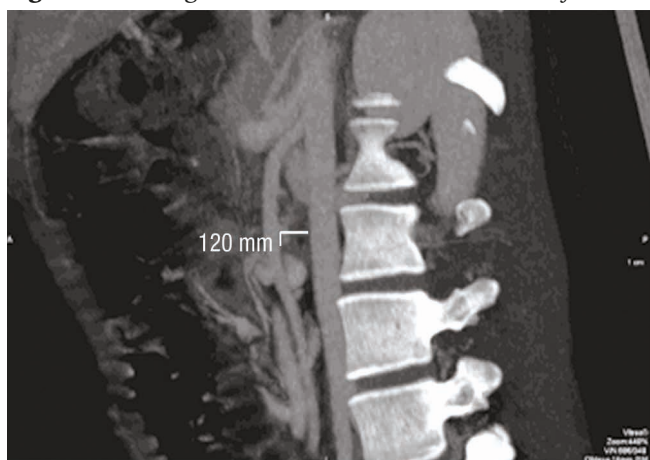


Figure 10. Post-surgical CTA 3D. Aorto-mesenteric angle of 44.2°

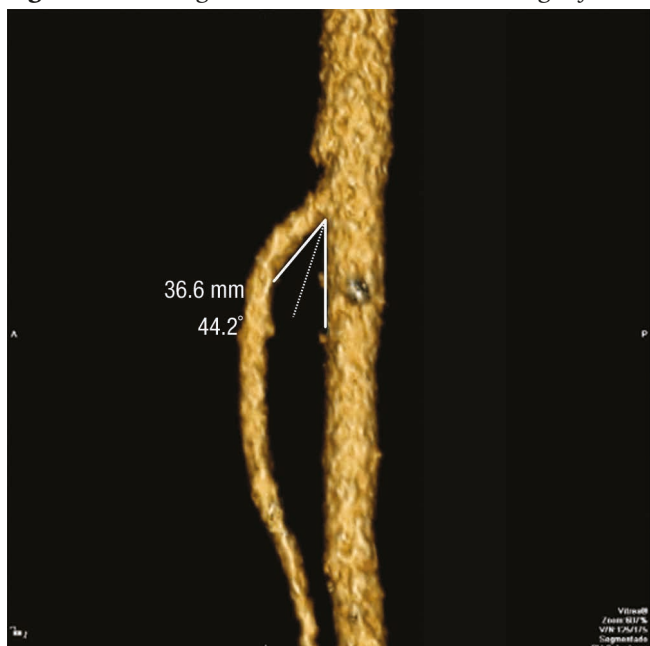
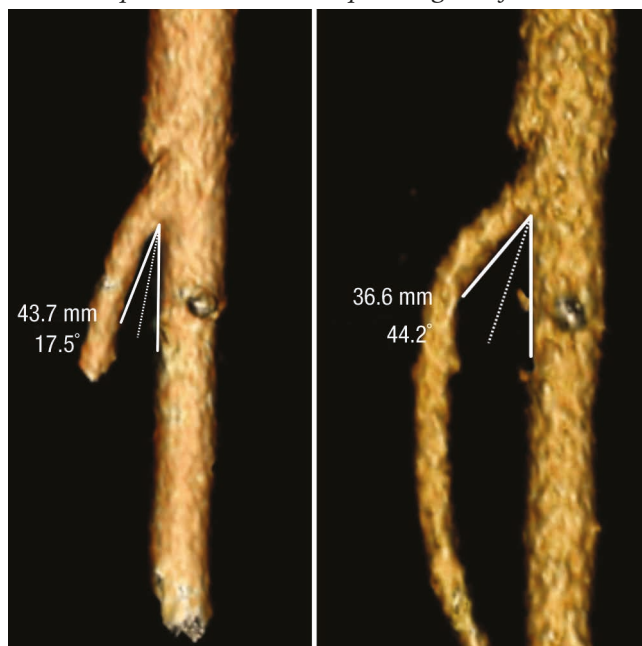


Figure 12. CTA 3D pre-surgical aorto-mesenteric angle of 17.5° compared with CTA 3D post-surgical of 44.2°



Discussion

First described by Rokitansky in 1842,² the SMAS involves the entrapment and obstruction of the third part of the duodenum between the superior mesenteric artery (SMA) and the aorta. In 1927, Wilkie et al. published the largest study on SMAS based on 75 cases in which the final conclusion was that duodenojejunostomy was the treatment of choice.⁵

SMAS is characterized by the compression of the third portion of the duodenum due to the narrowing of the space between the SMA and the aorta. This phenomenon is primarily attributed to a loss of the mesenteric fat pad, located in that area.² Fat loss and secondary compression may be precipitated by progressive weight loss in clinical situations like malignancies, dietary disorders, or trauma. This syndrome may also result from surgical procedures that reduce the aorto-mesenteric angle, for example, ileo-anal pouch producing caudal traction of the mesentery or scoliosis correcting surgery.⁶ SMAS may also be seen in association with psychological symptoms.⁷

The genetic predisposition to its development has been suggested in a report of its occurrence in identical twins; however, this phenomenon is subject to further research.⁸ Implicated congenital factors such as a short ligament of Treitz and/or a low implantation of the SMA have also been proposed.³

This disorder is a very rare condition and its incidence is considered to range between 0.2-0.3%.³ However, in patients with scoliosis who undergo corrective spinal surgery, its prevalence increases to 2.4%.⁹ The SMAS mortality rate is estimated to be 33%.¹⁰ A total of 400 cases have been reported in the literature in English with a slight prevalence in young female patients.^{2,7} SMAS should be considered when persistent vomiting is present, especially after a history of weight loss.¹

Patients usually present a long history of unspecific abdominal symptoms: postprandial epigastric pain, nausea, vomiting, anorexia, weight loss, esophageal reflux, and bloating. The discomfort may be relieved by measures that reduce tension on the small bowel mesentery, such as left lateral decubitus, assuming a 'knee-chest' position.⁶ Dehydration and electrolyte abnormalities due to prolonged vomiting are not uncommon.¹

For diagnostic purposes, upper gastrointestinal series, CTA, magnetic resonance, angiography, conventional angiography, ultrasonography, and endoscopy have all been described. The clinical diagnosis can be confirmed by radiologic studies in 95% cases.¹¹

The aorta-SMA angle in patients with SMAS has been reported to range from 6-22° and the aorta-SMA distance to be between 2-8mm, compared with 25-60° and 10-28mm respectively in normal population.^{7, 9, 12-14} CTA with 3D reconstruction is a useful noninvasive diagnostic tool that

may aid in confirming duodenal obstruction due to vascular compression.

A multidisciplinary team should approach these patients. The team should include gastroenterologists, interventional radiologists, dietitians, psychologists and surgeons.⁶

Although there is no consensus on the optimal therapeutic strategy for SMAS, conservative management is usually the first choice³ which should be administered for at least six weeks.¹⁰ Conservative treatment includes gastric decompression, fluid electrolytes imbalance correction, and nutritional support either through total parenteral or nasojejunal feeding. Conservative treatment also focuses on nutritional support aimed at restoration of retroperitoneal fat and weight gain,¹ which may restore the SMA-aortic angle.

When conservative treatment fails, surgery is required.¹⁵ Different surgical techniques have been described to treat SMAS. Proposed by Strong, the transection of the ligament of Treitz, and subsequent mobilization of the duodenum, was first prescribed.⁷ Currently, this technique has been abandoned due to poor results. The gastrojejunostomy, another treatment option for this condition, also proved to be more susceptible to failure since it does not free the duodenal obstruction. Among surgical techniques, the one that has demonstrated greater effectiveness in solving symptoms has been the duodenojejunostomy.^{8, 16} After the first successful laparoscopic duodenojejunostomy by Gersin et al. in 1998,¹⁷ the procedure became the most common surgical treatment for this syndrome.^{15, 18} Benefits of laparoscopic duodenojejunostomy include those of the minimally invasive approach along with better functional results.^{7, 19}

We can conclude that SMAS is a rare condition that requires a high level of suspicion. Patients should be approached by a multidisciplinary team, which leads to better diagnosis and treatment options. Laparoscopic duodenojejunostomy is the procedure of choice, when conservative treatment fails.

References

1. Salem A, Al Ozaibi L, Nassif S, Osman R, Al Abed N, Badri F. Superior mesenteric artery syndrome: A diagnosis to be kept in mind (Case report and literature review). *International Journal of Surgery Case Reports* 2017; 34: 84-86.
2. Sun Z, Rodriguez J, McMichael J, Walsh R, Chalikonda S, Rosenthal R, Kroh M, El-Hayek K. Minimally invasive duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome: a case series and review of the literature. *Surgical Endoscopy* 2015; 29 (5): 1137-1144.
3. Aneiros Castro B, Cano Novillo I, García Vázquez A, Martín Alelu R, Gómez Fraile A. Wilkie's syndrome in monozygotic twins treated by 3-D laparoscopic duodenojejunostomy. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 2018; 12 (1): 125-127.

4. Iwaoka Y, Yamada M, Takehira Y, Hanajima K, Nakamura T, Murohisa G, Hirai R, Kitagawa M. Superior Mesenteric Artery Syndrome in Identical Twin Brothers. *Internal Medicine* 2001; 40 (8): 713-715.
5. Wilkie DP. Chronic duodenal ileus. *Am J Med Sci* 1927; 173: 643-649.
6. Kirby G, Faulconer E, Robinson S, Perry A, Downing R. Superior mesenteric artery syndrome: a single centre experience of laparoscopic duodenojejunostomy as the operation of choice. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2017; 99 (6): 472-475.
7. Barkhatov L, Tyukina N, Fretland Å, Røsok B, Kazaryan A, Riis R, Edwin B. Superior mesenteric artery syndrome: quality of life after laparoscopic duodenojejunostomy. *Clinical Case Reports* 2017; 6 (2): 323-329.
8. Mathenge N, Osiro S, Rodriguez I, Salib C, Tubbs R, Loukas M. Superior mesenteric artery syndrome and its associated gastrointestinal implications. *Clinical Anatomy* 2013; 27 (8): 1244-1252.
9. Lamba R, Tanner D, Sekhon S, McGahan J, Corwin M, Lall C. Multidetector CT of Vascular Compression Syndromes in the Abdomen and Pelvis. *RadioGraphics* 2014; 34 (1): 93-115.
10. Buresh CT, Graber MA. Unusual causes of recurrent abdominal pain. *Emerg Med* 2016; 38 (5): 11-18.
11. Yakan S, Caliskan C, Kaplan H, Deneçli A, Coker A. Superior Mesenteric Artery Syndrome: A Rare Cause of Intestinal Obstruction. *Diagnosis and Surgical Management. Indian Journal of Surgery* 2012; 75 (2): 106-110.
12. Kawanishi K, Shojima K, Nishimoto M, Abe H, Kakimoto T, Yasuda Y, Hara T, Kato J. Superior Mesenteric Artery Syndrome May Be Overlooked in Women with Functional Dyspepsia. *Internal Medicine* 2017; 56 (19): 2549-2554.
13. Konen E, Amitai M, Apter S, Garniek A, Gayer G, Nass S, Itzhak Y. CT angiography of superior mesenteric artery syndrome. *American Journal of Roentgenology* 1998; 171 (5): 1279-1281.
14. Gustafsson L, Falk A, Lukes P, Gamklou R. Diagnosis and treatment of superior mesenteric artery syndrome. *British Journal of Surgery* 1984; 71 (7): 499-501.
15. Yao S. Minimally invasive surgery for superior mesenteric artery syndrome: A case report. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21 (45): 12970.
16. Barchi L, Alves A, Jacob C, Caldas Bresciani C, Yagi O, Nogueira T, Ceconello I, Zilberstein B. Favorable minimal invasive surgery in the treatment of superior mesenteric artery syndrome: Case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 2016; 29: 223-226.
17. Gersin KS, Heniford BT. Laparoscopic duodenojejunostomy for treatment of superior mesenteric artery syndrome. *JSLS* 1998; 2: 281-284.
18. Chang J, Boules M, Rodriguez J, Walsh M, Rosenthal R, Kroh M. Laparoscopic duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome: intermediate follow-up results and a review of the literature. *Surgical Endoscopy* 2016; 31 (3): 1180-1185.
19. Shinji S, Matsumoto S, Kan H, Fujita I, Kanazawa Y, Yamada T, Hagiwara N, Koizumi M, Onodera H, Ko K, Machida T, Uchida E. Superior mesenteric artery syndrome treated with single-incision laparoscopy-assisted duodenojejunostomy. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 2015; 8 (1): 67-70.



SAGE Joven es un grupo formado por gastroenterólogos jóvenes con ganas de generar actividades, estrechar lazos y escuchar propuestas.

Conocenos más en: www.sage.org.ar/sagejoven

Solución del caso. Disfagia esofágica y múltiples impactaciones alimentarias

Viene de la página 415

Solución del caso

Se recibió el informe de la biopsia. Se realizó la coloración con la técnica hematoxilina-eosina. Se observó el epitelio esofágico parcialmente erosionado con presencia de exudado fibrinoleucocitario. Otros fragmentos mostraban al epitelio pavimentoso con hiperqueratosis, presencia de capa granular, acantosis leve, vacuolización de la capa

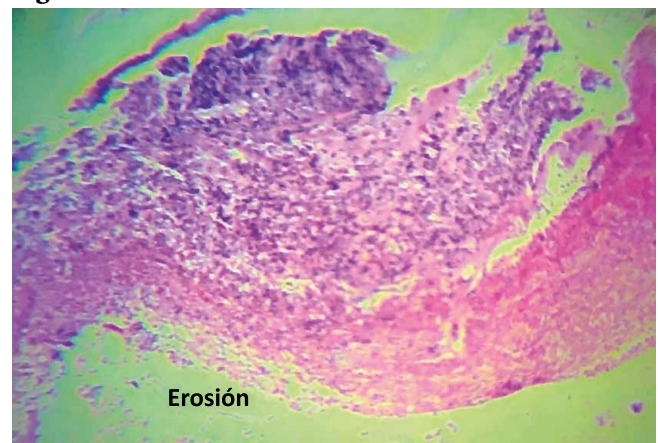
basal con algunos linfocitos intraepiteliales y la presencia de abundantes cuerpos coloides. Coexistían algunos linfocitos intraepiteliales, unos eosinófilos y unos polimorfonucleares neutrófilos.

Diagnóstico: esofagitis erosiva; probablemente relacionada con la patología de base: liquen plano, forma ulcerada o erosiva (Figura 4 y 5).

Figura 4.



Figura 5.



Se evaluó en conjunto con el servicio de Dermatología. Se decidió el inicio del tratamiento con Deltisona 10 mg/día; con mejoría significativa del cuadro clínico.

El liquen plano es una enfermedad cutáneo-mucosa

relativamente común, aunque la afectación esofágica sintomática es excepcional. Sin embargo, es probable que la prevalencia de las lesiones esofágicas se haya infraestimado: es así que cuando se realizó una endoscopia digestiva alta

a los pacientes con liquen plano cutáneo, se encontró una afectación esofágica en un 26% de los casos.¹

La afectación mucosa y, especialmente, la del esófago es mucho más frecuente en el sexo femenino.² La etiología es desconocida, pero se han descrito asociaciones con otras entidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y ciertas hepatopatías. Puede ser el debut de una hepatopatía crónica por el VHC.^{2,3}

La mayor parte de los pacientes se encuentran asintomáticos, pero pueden referir un dolor retroesternal, disfagia y odinofagia.

Habitualmente, las lesiones se localizan en el tercio superior del esófago, pero pueden afectar toda su longitud o únicamente el tercio inferior.

En la exploración endoscópica, la mucosa esofágica presenta un aspecto friable, con áreas erosionadas que sangran con facilidad y que, en ocasiones, se encuentran cubiertas por unas membranas que se desprenden fácilmente al roce con el endoscopio.⁴ No es infrecuente la aparición de estenosis de diferente cuantía.⁵

El diagnóstico se establece mediante una VEDA y un estudio anatomopatológico de las lesiones. Los hallazgos histológicos son característicos y consisten en un infiltrado inflamatorio en banda constituido fundamentalmente por las células T maduras de localización subepitelial y una degeneración de los queratinocitos de la capa basal del epitelio (cuerpos de Civatte).⁶

Referencias

1. Dickens CM, Heseltine D, Walton S, Bennet JR. The oesophagus in lichen planus: an endoscopic study. *BMJ* 1990; 300: 84.
2. Bobadilla J, van der Hulst RW, ten Kate FJ, Tytgat GN. Esophageal lichen planus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50 (2): 268-271.
3. Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, el-Azhary RA. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (6): 559-564.
4. Ukleja A, DeVault KR, Stark ME, Achem SR. Lichen planus involving the esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (10): 2292-2297.
5. Lefer LG. Lichen planus of the esophagus. *Am J Dermatopathol* 1982; 4 (3): 267-269.
6. Abraham SC, Ravich WJ, Anhalt GJ, Yardley JH, Wu TT. Esophageal lichen planus: case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (12): 1678-1682.

Apendicitis del muñón apendicular. Reporte de un caso

Viene de la página 417

Solución del caso

Por los hallazgos obtenidos en las imágenes, se decide la realización de una punción evacuadora y diagnóstica guiada por una ecografía. Se obtiene material purulento del que se aísla la *Escherichia Coli*, por lo que se procede a la intervención quirúrgica.

Durante la misma, se evidencia al nivel del ciego un remanente apendicular de aproximadamente 0,5 cm con cambios isquémicos y una colección purulenta asociada. El estudio histopatológico confirma una apendicitis del muñón.

La apendicitis del muñón es una patología descrita por primera vez por Rose en 1945.³ La principal causa es la presencia de una parte no extirpada (o resecada) del apéndice cecal, la cual pasa por un proceso de inflamación e infección con su posterior isquemia y perforación.¹ Este fragmento apendicular no extirpado se puede relacionar con una alteración anatómica del apéndice cecal, donde su base es más amplia y se confunde con parte del ciego, con un apéndice duplicado o se debe a una inadecuada sección que dejó un remanente apendicular (muñón) largo.^{1,2}

Los métodos imagenológicos juegan un papel trascendental en el diagnóstico de esta enfermedad, permitiéndonos

correlacionar la sintomatología con los hallazgos descriptos.² La ecografía del abdomen nos proporciona imágenes características del proceso inflamatorio e infeccioso perilesional; además de ser un método no invasivo, económico y asequible.

La tomografía computada nos ayuda a su detección cuando la ecografía no es concluyente. Nos muestra una delineación exacta de sus características anatómicas, la presencia de un absceso o flemón pericecal y nos facilita el seguimiento clínico, realizando un diagnóstico más precoz de esta enfermedad y evitando su evolución a estadios graves.

Referencias

1. Dikicier E, Altintoprak F, Ozdemir K, Gundogdu K, Uzunoglu MY, Cakmak G, Onuray F, Capoglu R. Stump appendicitis: a retrospective review of 3130 consecutive appendectomy cases. *World J Emerg Surg* 2018; 13: 22. Doi: 10.1186/s13017-018-0182-5.
2. Subramanian A, Liang MK. "A 60-year literature review of stump appendicitis: the need for a critical view". *American journal of surgery* 2012; 203 (4): 503-507. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.04.009.
3. Balogun OS, Osinowo AO, Makanjuola AA, Nwokocha SO. Stump Appendicitis due to Retained Fecalith after Laparoscopic Surgery. *Niger Med J* 2019; 60 (2): 92-94. Doi: 10.4103/nmj.NMJ_39_19.